



OTL-200 **vid metakromatisk leukodystrofi**

En preliminär bedömning

Datum för leverans: 2020-05-12

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKR.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Johanna Glad) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

OTL-200, från Orchard therapeutics, betecknar en genterapi (GT), som syftar till att kompensera för mutationer i genen som kodar för enzymet arylsulfatas A (ARSA). Arylsulfatas A är ett lysosymalt enzym som deltar i nedbrytningen av cerebrosid-sulfat. När nedbrytningen inte fungerar lagras sulfatid i cellen. I centrala och perifera nervsystemet leder ansamling av sulfatid till en fortskridande förlust av myelin (sulfatid i myelinbildande celler fungerar som en negativ regulator av oligodendrocyt-differentiering) [19]. Vid otillräcklig aktivitet av arylsulfatas A ses även ackumulering av sulfatid i visceral organ. Ackumuleringen av sulfatider och förlust av myelin medför en gradvis funktionsnedsättning av nervsystemet och har identifierats som mekanismen bakom metakromatisk leukodystrofi (MLD) [1, 2, 20]. Med hjälp av en speciell lentivirus-vektor introduceras genen för arylsulfatas A i autologa hematopoetiska stamceller utanför kroppen (*ex vivo*). Då dessa OTL-200-behandlade hematopoetiska stamceller återförs till patienten, efter myeloablative konditionering, ska produktionen av arylsulfatas A bli återställd och barnen ska kunna utvecklas normalt. Det är således fråga om en potentiellt botande/bromsande behandling.

Förväntat godkännande

Enligt pressmeddelande från Orchard therapeutics från december 2019, har man lämnat in ansökan till EMA som också beviljat en accelererad godkännandeprocess. Därmed minskar tiden för bedömning till 150 arbetsdagar, exklusive clock-stop (30 veckor), och ett godkännande skulle kunna ske tidigast i slutet av sommaren 2020 [3].

Kliniskt behov och patientpopulation

Metakromatisk leukodystrofi (MLD) ingår i gruppen lysosomala sjukdomar, som beror på bristande funktion hos något av lysosomernas enzymer eller hos de transportproteiner som transporterar ämnen in i eller ut ur lysosomen. MLD är en ärftlig, fortskridande sjukdom som nedärvs autosomalt recessivt och främst drabbar hjärnans vita substans, med allvarliga skador på nervsystemet som följd [4–6]. Sjukdomens förlopp och svårighetsgrad beror på i vilken ålder symtomen debuterar. Sjukdomen delas därför in i tre former: seninfantil, juvenil och adult form. Alla former innebär en fortskridande påverkan på rörelseförmågan och på färdigheter som har med inlärning och beteende att göra [4].

Nästan alla patienter med de svåraste infantila formerna av MLD är tetraplegiska och i ett vegetativt tillstånd vid slutet av andra året efter sjukdomsdebut [2, 7, 8].

I internationella studier anges förekomsten av metakromatisk leukodystrofi till 1–2 per 100 000 personer. Den seninfantila formen är vanligast och utgör cirka 60 procent. Majoriteten av de barn som insjuknar tidigt avlider inom fem år från de första symtomen. Sjukdomen är vanligare i vissa isolerade etniska grupper [4].

Förskrivarkategori

Barnneurologer. När det gäller stamcellstransplantation så finns denna kompetens bland hematologer som rimligtvis borde involveras i behandlingen med OTL-200. Detta sker inom den slutna vården bland annat på grund av hög infektionsrisk.

Rekommenderad behandling idag

Det finns ännu ingen behandling som botar sjukdomen. Behandlingen inriktas därför på att lindra symtomen och kompensera funktionsnedsättningarna. Hematopoetisk stamcellstransplantation används för att bromsa upp sjukdomsförloppet vid juvenil eller adult form, förutsatt att transplantationen kan göras mycket tidigt i sjukdomsförloppet och till personer med ännu mycket lindriga symtom [4].

Enligt en översikt medför hematopoetiskt stamcellsterapi en tydlig effekt avseende symptom och överlevnad, dock verkar nyttan vara övergående och ofta begränsad till det centrala nervsystemet [6].

Klinisk effekt

En öppen fas I/II studie inkluderade 20 barn med MLD, som erhöll OTL-200 [9]. Resultaten från denna studie har inte presenterats i sin helhet. En ad-hoc analys publicerades 2016 och beskriver utfallet för nio patienter med "early-onset disease", som hade behandlats minst 18 månader tidigare [1]. Man avser att publicera data när alla 20 patienter har en uppföljningstid på minst tre år. Samtliga patienter i denna studie erhöll genterapi (GT) med autologa hematopoetiska stamceller (HSC), som behandlades med en lentivirusvektor som kodar för ARSA cDNA (efter konditionering med busulfan). Denna studie har flera primära utfallsmått inom säkerhet och effekt, som ska redovisas 24 månader efter GT: Säkerhet innefattar toxicitet, frånvaro av uteblivit mörkanslag eller fördröjd hematologisk återhämtning, samt säkerhet vid lentivirusvektor-transducerad cellinfusion. Effekten mäts som förbättring av muskelfunktion med hjälp av det väletablerade och standardiserade skattningsinstrumentet "Gross Motor Function Measure" (GMFM) [10], som har använts vid MLD [11]. Detta instrument anses ha tillfredsställande reliabilitet och validitet och används även av det svenska habiliteringsregistret HabQ [12]. Utöver detta funktionella mått analyseras även aktiviteten av ARSA-enzymet.

Man anger att medianen (intervall) för lentivirusvektor-positiva koloniformande celler var 60,4 procent (14 % - 95,6 %). Nivån av fungerade stamceller var stabil under uppföljningstiden. Hos samtliga patienter noterades en ökande ARSA aktivitet såväl i cirkulerande hematopoetiska celler som i cerebrospinalvätska. I vävnadsprover från perifera nerver från sex av sju patienter noterades en minskning av inlagringar. Hos åtta patienter, varav sju som hade erhållit GT innan symptom på MLD, förhindrades uppkomsten av sjukdomssymptom eller så stannade sjukdomsprogressionen upp. GMFM för sex patienter visade en motorisk utveckling som var jämförbar med barn med normal utveckling. Omfattningen av förbättringen varierade med tidpunkten för behandlingen med OTL-200 och den förväntade sjukdomsdebuten. Behandlingen skyddade mot CNS-demyelinisering hos åtta patienter och hos minst tre patienter

noterades en förbättring av avvikelser i det perifera nervsystemet med tecken på remyelinisering såväl i det centrala nervsystemet som i det perifera nervsystemet.

Utöver denna publikation har vi via företaget Orchard therapeutics fått tillgång till två postrar (P440 och poster 251), som presenterades under "The European Society of Gene and Cell Therapy (ESGCT) 27th annual congress" 22–25 oktober 2019 i Barcelona.

Poster P440 presenterar data för fyra av tio planerade patienter i presymptomatiskt stadium av den tidiga formen av MLD, som erhöll en kryobehandlad ("cryopreserved") beredning av OTL-200c [13]. Det primära utfallsmåttet är GMFM vid tidpunkten 24 månader efter genterapin (GT). Man anger att aktiviteten av ARSA-enzymet tre månader efter GT ligger inom eller nära referensområdet för en normal pediatrik population för tre patienter som erhöll OTL-200c. Samma poster redovisar även utfallet för 29 patienter, som erhöll den icke kryobehandlade (färska) beredningen av OTL-200 (OTL-200f). Denna grupp inkluderade patienter ur den ovan citerade studien [1, 9]. En ARSA-aktivitet inom eller nära referensområdet anges tre månader efter GT för fem individer, sex månader efter GT för 19 individer och ett år efter GT för 25 individer som erhöll OTL-200f. Den motoriska utvecklingen hos fyra barn med MLD som behandlades med OTL-200c var jämförbar med data från friska barn mätt med GMFM.

Poster 251 från ESGCT 2019 presenterar data för 29 barn med MLD, som erhöll OTL-200. Utöver de 20 individerna som inkluderades i NCT01560182 [9] redovisas även data för ytterligare nio patienter som behandlades enligt samma protokoll. Som jämförelse presenteras data från en historisk kontrollgrupp bestående av 31 barn med MLD. Dels visas en normalisering av ARSA-aktivitet hos de barnen som erhöll OTL-200 såväl hos gruppen med sen infantil (LI) som tidig juvenil (EJ) form av MLD. Tvåårsdata finns för 20 barn, treårsdata för 19 barn, fyraårsdata för 11 barn, och femårsdata för fem barn. Även avseende CGMF vid två år och tre år noteras påtagliga skillnader mellan den historiska kontrollen och de som behandlades med OTL-200. Barn med båda subgrupperna av MLD (LI, EJ) svarade på behandlingen.

Tabell – studieupplägg:

	Studie 1 NCT01560182 [9]	Studie 2 NCT03392987 [13]
Studietyper	Öppen fas I/II	Öppen fas II
Antal patienter	20	10
Inklusionskriterier	<ul style="list-style-type: none"> •Pre-symptomatiska MLD barn <7 år med sen-infantil variant; •Pre- eller tidig symptomatisk MLD tidig juvenil variant; 	MLD hos barn med syskon som insjuknande <7 års ålder; Sannolik MLD i presymptomatisk fas som bedöms kunna ha nytta av OTL-200
Exklusionskriterier i urval	Tidigare genomgången allogen hematopoetisk stamcellstransplantation, HBV, HCV, HIV; MDS, AML	LI-MLD med avvikande neurologstatus EJ-MLD förlorad förmåga att gå oberoende, HIV, MDS; HBV, HCV,
Jämförelsearmar	Saknas	saknas
Uppföljningstid	Primärt 24 månader	Primärt 24 månader
Primär utfallsvariabel	GMFM, ARSA-aktivitet, toxicitet	GMFM

Sekundär utfallsvariabel	Bland annat: Avsaknad av immunrespons mot transgen, NCV, förbättring av MR-fynd, IQ >55	Bland annat: GMFM under 8 år, neurologstatus, NCV, MR-fynd, IQ
--------------------------	---	--

LI-MLD: Sen infantile form av MLD; EJ-MLD: Tidig juvenil form av MLD; ARSA: arylsulfatase A; GMFM: Gross Motor Function Measure; NRV: nervfortledning; MDS: Myelodysplastiskt syndrom; AML: Akut myeloisk leukemi,

Kliniska observanda

Informationen om biverkningar med OTL-200 är begränsad till uppgifterna från den publicerade ad-hoc-analysen (1 juni 2015)[1]. Då denna publicerades var alla barn som hade behandlats vid liv. Medianen för uppföljningstiden var 36 månader (från 18 månader till 54 månader). De vanligaste biverkningarna var cytopeni, som noterades hos samtliga patienter, samt mukosit av varierande grad hos 5/9 patienter, varav fyra patienter med grad 3. Inga allvarliga biverkningar (SAE), som direkt kopplas till OTL-200, rapporterades. Hematologiska maligniteter hade inte noterats. Även tester av förekomsten av lentivirus med replikationsförmåga, antikroppar mot ARSA och HIVp24 antigen var negativa.

Allvarlig neutropeni hade en medianduration på 24 dagar (intervall 19–35 dagar). Den absoluta neutropenin hade en medianduration på 5 dagar (3–9 dagar). Någon förändring av lymfocytkoncentrationen noterades ej i samband med behandlingen. Mediandurationen för transfusionskrävande trombocytopeni och anemi var 39 dagar (28–45 dagar) respektive 38 dagar (28–46 dagar).

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

I den amerikanska databasen Clinicaltrials.gov har man inte registrerat fler studier än de som anges i tabellen ovan. Inte heller den brittiska översikten från NIHR anger fler studier [14].

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Inom bolaget Homology Medicines pågår ett utvecklingsprojekt för *in vivo* genterapi mot den defekta genen för ARSA, som har identifierats vid den sena infantila formen av MLD. Man befinner sig dock i en mycket tidig utvecklingsfas (pre-Investigational New Drug/ pre-IND) [15].

Pris

Det saknas prisuppgifter.

Pris för genterapi vid andra sjukdomar spänner mellan \$850 000.- och 2 100 000.-, vilket innebär mellan cirka 9 mnkr och 19 mnkr (växelkurs Forex 2020-02-23) [16]. Kostnad för tillhörande vård i samband med autolog stamcellstransplantation tillkommer.

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Om det visar sig att behandlingseffekterna är bestående så verkar det som om MLD ska kunna botas och barn med denna sjukdom kan utvecklas på ett normalt sätt. Detta borde rimligtvis medföra stora förändringar i vården av denna allvarliga sjukdom.

Det är rimligt att anta att kostnaderna för denna behandling kommer att ställas mot kostnaderna som sjukdomen i sig förorsakar i form av omfattande vårdbehov och lidande.

Uppföljningsmöjligheter

Analys av arylsulfatas i blod görs vid Neurokemiska laboratoriet, Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg, och vid Centrum för Medfödda Metabola sjukdomar, Karolinska Universitetssjukhuset i Solna [4]. Det finns ett habiliteringsregister i Sverige HabQ, som även använder sig av GMFM och som skulle kunna användas [12]. Detta förutsätter dock att barnen följs via HabQ och om barnen som erhållit OTL-200 utvecklas utan funktionsnedsättning kanske detta inte blir fallet. Med tanke på den sparsamma evidens som finns idag vore det önskvärt med en god uppföljning över lång tid på behandlade individer. Beroende på hur vården av dessa barn efter genterapi kommer att organiseras skulle funktionsnivån monitoreras antingen via barnneurologer eller barnläkare.

Andra marknader

Företaget planerar att lämna in ansökan till FDA cirka ett år efter ansökan till EMA [17].

Troliga framtida försäljningsargument

Det faktum att man kan behandla en svår nervsjukdom med gradvis försämring och dödlig utgång med en engångsbehandling med GT och stamcellstransplantation.

I ett pressmeddelande 10 februari 2020 anges följande: "Neurometabolic disorders such as MLD can have a devastating, lifelong impact, not only on children but on their caregivers, support systems and the broader community," said Mark Rothera, president and chief executive officer of Orchard. "We look forward to showcasing both real-world and clinical study data from our neurometabolic portfolio at the upcoming WORLD Symposium as we strive to bring about a brighter future for all those affected by rare disease." [18]

Författare

Carl-Olav Stiller
Docent, överläkare
Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset
Stockholm

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga

Referenser

1. Sessa, M., et al., Lentiviral haemopoietic stem-cell gene therapy in early-onset metachromatic leukodystrophy: an ad-hoc analysis of a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet*, 2016. 388(10043): p. 476-87.
2. Penati, R., et al., Gene therapy for lysosomal storage disorders: recent advances for metachromatic leukodystrophy and mucopolysaccharidosis I. *J Inherit Metab Dis*, 2017. 40(4): p. 543-554.
3. Orchard therapeutics. Press Releases Orchard Therapeutics Announces the Filing and Validation of Marketing Authorization Application by European Medicines Agency for OTL-200 for the Treatment of Metachromatic Leukodystrophy. 2019 [cited 2020-02-20]; Available from: <https://ir.orchard-tx.com/news-releases/news-release-details/orchard-therapeutics-announces-filing-and-validation-marketing>.
4. Socialstyrelsen Ovanliga diagnoser. Metakromatisk leukodystrofi. 2017 [cited 2020-02-03]; Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/ovanliga-diagnoser/metakromatisk-leukodystrofi/>.
5. Rosenberg, J.B., et al., Gene therapy for metachromatic leukodystrophy. *J Neurosci Res*, 2016. 94(11): p. 1169-79.
6. Beerepoot, S., et al., Peripheral neuropathy in metachromatic leukodystrophy: current status and future perspective. *Orphanet J Rare Dis*, 2019. 14(1): p. 240.
7. Gieselmann, V. and I. Krageloh-Mann, Metachromatic leukodystrophy--an update. *Neuropediatrics*, 2010. 41(1): p. 1-6.
8. Kehrer, C., et al., The natural course of gross motor deterioration in metachromatic leukodystrophy. *Dev Med Child Neurol*, 2011. 53(9): p. 850-855.
9. Clinicaltrials.gov. NCT01560182 Gene Therapy for Metachromatic Leukodystrophy (MLD) (active not recruiting). 2019 [cited 2020-02-03]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01560182>.
10. Gowland, C., et al., Reliability of the Gross Motor Performance Measure. *Phys Ther*, 1995. 75(7): p. 597-602.
11. Kehrer, C., et al., Development and reliability of a classification system for gross motor function in children with metachromatic leucodystrophy. *Dev Med Child Neurol*, 2011. 53(2): p. 156-60.
12. Kvalitätsregister för habilitering HabQ. GMFM-66 – Grovmotorisk kapacitet 2020 [cited 2020-02-22]; Available from: <http://habq.se/patient/resultat/resultat-start/halsouppfoljning/gmfm-66/>.
13. Clinicaltrials.gov. NCT03392987 A Safety and Efficacy Study of Cryopreserved OTL-200 for Treatment of Metachromatic Leukodystrophy (MLD) (recruiting). 2019 [cited 2020-02-03]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03392987?term=Gene+therapy&cond=Metachromatic+Leukodystrophy+%28MLD%29&draw=2&rank=4>.
14. NIHR Innovation Observatory. OTL-200 for Metachromatic Leukodystrophy 2019 [cited 2020-02-20]; Available from: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2019/08/23997-OTL-200-for-MLD-V1.0-JUNE-2019-NON-CONF.pdf>.

15. Homology Medicines Inc. Therapeutic focus. 2020 [cited 2020-02-20]; Available from: <https://www.homologymedicines.com/therapeutic-focus>.
16. Financial Times. Biotech companies defend prices of one-off gene therapy. 2019-12-09. [cited 2020-02-23]; Available from: <https://www.ft.com/content/edd639fc-9755-11e9-98b9-e38c177b152f>
17. pharmaphorum.com Orchard to file gene therapy in life-threatening rare disease next year. 2019-09-04. [cited 2020-02-23]; Available from: <https://pharmaphorum.com/news/orchard-to-file-gene-therapy-in-life-threatening-rare-disease-next-year/>
18. Orchard Therapeutics Announces Presentation of Clinical Data from Neurometabolic Franchise at 16th Annual WORLD Symposium BOSTON and LONDON, Feb. 10, 2020 [cited 2020-02-24]; Available from: <https://ir.orchard-tx.com/news-releases/news-release-details/orchard-therapeutics-announces-presentation-clinical-data>
19. Takahashi T. and Suzuki T. Role of sulfatide in normal and pathological cells and tissues. J Lipid Res, 2012. 53(8):p 1437-50.
20. Mayo clinic laboratories. Neurology catalog. Arylsulfatase A, Leukocytes. [cited 2020-03-24]; Available from: <https://neurology.testcatalog.org/show/ARSAW>