



Tauroursodeoxikolsyra och natriumfenylbutyrat (Albrioza) vid Amyotrofisk lateral skleros (ALS)

Tidig bedömningsrapport 2022-09-19

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Tauroursodeoxikolsyra (<i>taoursodiol/TUDCA/TURSO</i>) och natriumfenylbutyrat (Albrioza). Kombinationen går också under beteckningen AMX0035 eller PB-TURSO nedan.
Nyhetsbeskrivning	Nytt läkemedel.
Klassificering	ATC-kod: A16
Företag	Amylyx Pharmaceuticals
Indikation, förväntad	Amyotrofisk lateral skleros (ALS)
Verkningsmekanism	Tauroursodeoxikolsyra (TUDCA) är ett taurinkonjugat av ursodeoxikolsyra. Ursodeoxikolsyra förekommer naturligt i galla hos människa i låg koncentration och finns som läkemedel vid primär biliär cirros[1]. Såväl TUDCA som natriumfenylbutyrat anses vara neuroprotektiva substanser, men verkningsmekanismen är inte fullständigt klarlagd [2].
Dosering, förväntad	1 g tauroursodiol ges i kombination med 3 g natriumfenylbutyrat en gång dagligen i 3 veckor därefter 2 gånger dagligen, morgon och kväll.
Administreringsätt	Per os. tablett eller via sond som fast kombination.
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2022–01 Tidpunkt för förväntat godkännande: 2022–10 PRIME: <input type="checkbox"/> Säriläkemedelsstatus EU: <input checked="" type="checkbox"/> Accelerated assessment: <input type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Kanada juni 2022 (19).
Berörd vårdverksamhet	Neurologisk specialistvård
Försäljningsätt	Recept <input checked="" type="checkbox"/> Rekvisition <input type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Information om läkemedelskostnad föreligger ej för kombinationsberedning. TUDCA finns som kosttillskott och kan sannolikt införskaffas inom hälsokost i Sverige [3]. Natriumfenylbutyrat är den aktiva substansen i Ammonaps [4] och Pheburane [5] som båda är godkända läkemedel för behandling av rubbningar i ureaomsättningen. Årskostnaden för dessa preparat ligger mellan 120 000 och 140 000 kronor.
Behov av specifik diagnostika	Ja <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/>
Annan påverkan	-
Sjukdomen	
Förekomst	I Sverige får 220-250 personer diagnosen ALS varje år, och det finns uppskattningsvis 750–850 personer som har sjukdomen. Dubbelt så



	många män som kvinnor insjuknar upp till 65-årsåldern, men efter 70 års ålder finns ingen tydlig skillnad mellan könen [6].
Sjukdomens svårighetsgrad	ALS är en progredierande sjukdom utan botande behandling med förväntad snabb försämring i livskvalitet (QoL), fysisk förmåga, kognitiv förmåga och funktion hos patienter med klassisk ALS (mer uttalat för bulbär debut jämfört med spinal typ), samt långsammare förlopp hos patienter med andra former av ALS (progressiv spinal muskelatrofi (PSMA) och primär lateral skleros (PLS) [7, 8]. Uppskattningsvis 10 procent av ALS patienterna har ett långsammare förlopp med en överlevnadstid på 10 år eller längre. Det stora flertalet av patienter har dock en mycket kortare överlevnadstid. Medel/medianöverlevnad från symptomdebut till död eller invasivt respiratoriskt stöd varierar mellan 24 och 50 månader [9].
Nuvarande behandling	<p>Behandlas barn <input checked="" type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Behandlingsriktlinjer: Amyotrofisk lateralskleros, Socialstyrelsen Senast reviderad 2018-01-24 https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/amyotrofisk-lateralskleros/</p> <p>Nedanstående information återfinns i en artikel som publicerades i läkartidningen 2020 [7]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Botande behandling saknas • Riluzol, som har använts i Sverige sedan 1996, kan öka överlevnadstiden hos många patienter med 12–21 månader. Bromseffekten ökar om behandlingen påbörjas tidigt i sjukdomsförloppet • Övrig läkemedelsbehandling är symptomlindrande mot spasticitet, hypersalivation, smärta, depression, frontotemporal demens. Målet är att hjälpa patienterna att uppnå en så god livskvalitet som möjligt genom samverkan i multidisciplinära ALS-team • Icke-invasiv ventilation ska påbörjas när patienten uppger symtom enligt ovan och vitalkapaciteten är <80 procent eller vid påvisad koldioxidansamling. • Icke-invasiv ventilation kan förbättra överlevnaden (i genomsnitt 316 dagar mot 229 dagar) och förbättrar även livskvaliteten. • Några procent av patienterna med ALS i Sverige önskar invasiv ventilation med trakeostomi



Vetenskaplig dokumentation		
	CENTAUR NCT03127514 [10, 11]	CENTAUR -OLE NCT03488524 [12, 13]
Typ av studie	Fas II, randomiserad dubbelblind	Fas II, open-label extension
Status	Avslutad	Avslutad
Antal patienter	n=137 (n=87 PB-TURSO; n =48 placebo) Medelåldern i studien var 57,6 år Andel män i behandlingsgruppen var 70 % respektive 67 % i placebogruppen.	n=90 individer som deltagit i CENTAUR [10] 56 patienter hade behandlats 24 veckor med PB-TURSO 34 patienter hade behandlats 24 veckor med placebo
Patientpopulation Inklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> • 18–80 år • Symptomdebut ≤ 18 månader • Sporadisk eller familjär ALS enligt El Escorial- kriterierna [14] • Slow vital capacity (SVC) > 60 % av förväntat • Ingen riluzolbehandling eller stabil dos riluzol minst 30 dagar innan screeningbesöket. 	<ul style="list-style-type: none"> • Deltagit i CENTAUR under 24 veckor med alla uppföljningsbesök • Inklusion inom 28 dagar efter vecka 24 i CENTAUR <p>Även patienter med trakeostomi eller permanent assisterad ventilation (PAV) under CENTAUR kunde inkluderas efter att 24 veckors uppföljningsbesöket hade genomförts.</p>
Exklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> • Trakeostomi, Diafragma Pacing System (DPS) • Exponering för fenylbutyrat, tauroursodiol eller ursodioxikolsyra senaste 3 månaderna innan screening. • Allergi mot fenylbutyrat eller gallsalter • Tecken på lever-, gallvägs, pankreas- och tarmsjukdom • Genomgångenolecystektomi • Nedsatt njurfunktion (serum-kreatinin > 1,5 gånger normalt) • Dåligt kontrollerad hypertoni, Hjärtsvikt klass NYHA III/IV • Annan instabil sjukdom • Medverkan i en tidigare ALS-studie senaste 30 dagarna innan screening. Exponering för biologiska läkemedel i ALS-studie oberoende av tidpunkt. 	<ul style="list-style-type: none"> • Patienter som avslutat behandlingen under CENTAUR • Patienter som använt eller ska använda otillåtna läkemedel • Misstänkta biverkningar under CENTAUR som gör det olämpligt att fortsätta i studien • Instabil hjärtsjukdom eller annan livshotande sjukdom som uppkom under CENTAUR • Allvarlig medicinsk åkomma
Interventions-behandling	3 g natriumfenylbutyrat (PB) + 1 g tauroursodiol (TURSO), pulver i fast kombination, gavs oralt eller genom sond, initialt en gång dagligen i 3 veckor därefter 2 gånger dagligen, morgon och kväll. Total behandlingstid: 24 veckor.	3 g natriumfenylbutyrat + 1 g tauroursodiol, pulver i fast kombination, gavs oralt eller genom sond, 2 gånger dagligen, morgon och kväll till samtliga patienter. Längsta behandlingstid: 35 månader.
Jämförelsearm	Placebo	Ingen

Resultat Primär utfallsvariabel	<p>Minskning i ALSFRS-R total från baseline till vecka 24 (n=135): PB-TURSO: -1,24 poäng per månad Placebo: -1,66 poäng per månad Skillnad 0,42 poäng per månad (95% KI 0,03–0,81; p=0,03)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ALSFRS-R total score</th> <th>Baseline (±SD)</th> <th>Vecka 24 (±SEM)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PB-TURSO:</td> <td>35,7 ± 5,8</td> <td>29,06 ± 0,78</td> </tr> <tr> <td>Placebo:</td> <td>36,7 ± 5,1</td> <td>26,73 ± 0,98</td> </tr> </tbody> </table> <p>Skillnad vecka 24 (95 % KI) 2,32 (0,18 till 4,47)</p>	ALSFRS-R total score	Baseline (±SD)	Vecka 24 (±SEM)	PB-TURSO:	35,7 ± 5,8	29,06 ± 0,78	Placebo:	36,7 ± 5,1	26,73 ± 0,98	Biverkningar och allvarliga biverkningar (SAE) under 30 månaders behandlingstid, resultat ännu inte redovisat
ALSFRS-R total score	Baseline (±SD)	Vecka 24 (±SEM)									
PB-TURSO:	35,7 ± 5,8	29,06 ± 0,78									
Placebo:	36,7 ± 5,1	26,73 ± 0,98									
Sekundär utfallsvariabel (urval)	<p>Död, trakeostomi eller sjukhusinläggning PB-TURSO: 19,3 ± 4,2 % Placebo: 33,1 ± 6,9 % Hazardkvot (HR) 0,53 (0,27 till 1,05)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ATLIS- övre extremiteter</th> <th>Baseline (±SD)</th> <th>Vecka 24 (±SEM)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PB-TURSO:</td> <td>54,8 ± 24,4</td> <td>36,63 ± 2,32</td> </tr> <tr> <td>Placebo:</td> <td>51,4 ± 25,2</td> <td>32,36 ± 2,59</td> </tr> </tbody> </table> <p>Skillnad vecka 24 (95 % KI) 4,27 (0,16 till 8,38)</p> <p>Avseende ATLIS-total, ATLIS-nedre extremiteter och långsam vitalkapacitet (SVC) förelåg ingen skillnad mellan grupperna</p>	ATLIS- övre extremiteter	Baseline (±SD)	Vecka 24 (±SEM)	PB-TURSO:	54,8 ± 24,4	36,63 ± 2,32	Placebo:	51,4 ± 25,2	32,36 ± 2,59	<p>Medianöverlevnad PB-TURSO: 25 månader (95% KI, 19,0–33,6), placebo: 18,5 månader (95% KI,13,5–23,2) (6,5 månaders skillnad).</p> <p>Uppskattad sannolikhet för överlevnad efter 12 månader hos patienter som i CENTAUR behandlades med PB-TURSO: 80,9 % (95% KI, 71,1 % - 87,7 %) Placebo: 72,9 % (95% KI, 58,0 % - 83,3 %)</p> <p>Uppskattad sannolikhet för överlevnad efter 24 månader hos patienter som i CENTAUR behandlades med PB-TURSO: 51,6 % (95% CI, 38,9%-62,9%) Placebo: 33,9% (95% CI, 19,4%-49,1%)</p> <p>Vid överlevnadsanalys var risken för död uttryckt som hazardkvot (HR) 0,56 (95 % KI: 0,34–0,92; p=0,023) för patienter som behandlades med PB-TURSO i CENTAUR-studien jämfört med patienter som randomiserades till placebo.</p>
ATLIS- övre extremiteter	Baseline (±SD)	Vecka 24 (±SEM)									
PB-TURSO:	54,8 ± 24,4	36,63 ± 2,32									
Placebo:	51,4 ± 25,2	32,36 ± 2,59									
Säkerhet	<p>Allvarliga biverkningar (SAE) PB-TURSO 12 % Placebo 19 %</p> <p>Varav dödsfall PB-TURSO 6 % Placebo 4 %</p> <p>Studieavbrott p.g.a. biverkningar PB-TURSO 19 % Placebo 8 %</p>	<p>Biverkningar redovisas inte i detalj i denna publikation.</p> <p>Risken för död, trakeostomi eller permanent andningsstöd var liknande i båda grupperna och noterades hos sex (6,7 %) av deltagarna som randomiserades till PB-TURSO och hos fyra (8,3 %) som hade randomiserats till placebo</p>									

ALSFRS-R (amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised) utgörs av 12 frågor som representerar 4 domäner; bulbära funktioner (nedre hjärnstammens kranialnerv, tex tal- och sväljningssvårigheter) finmotorik, grovmotorik och andning). Man kan få max fyra poäng på varje fråga, maxpoäng 48. Hög poäng indikerar bättre funktionsnivå. ATLAS (accurate Test of Limb Isometric Strength) ett mått på isometrisk muskelstyrka som procent av det förväntade värdet utifrån kön, ålder, vikt och längd. KI: konfidensintervall



<p>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</p>	<p>Bland de inkluderade patienterna låg medelvärdet för diagnosdurationen mellan 13,5 och 13,6 månader. Under studiens gång tillkom edaravon som behandling vid ALS och protokollet ändrades så att samtidig behandling med edaravon före och under studietiden var tillåten. Ett distributionsfel i början av studien medförde att andelen patienter i CENTAUR, som behandlades med edaravon var högre i placebogruppern (50 %) jämfört med gruppen som fick PB-TURSO (25 %). Resultatet efter korrigering för edaravon var icke-signifikant för det primära utfallsmåttet minskning av ALSFRS-R score per månad: 0,39 poäng (95% KI -0,01 till 0,79) ([11] supplementary appendix).</p> <p>Vid beräkning av skillnad i ALSFRS-R total score vecka 24 verkar man inte ha tagit hänsyn till att placebogruppern hade en något högre funktionsnivå (1 poäng) vid baseline. Detta kan ha medfört att effekten underskattades med motsvarande poäng. När det gäller det sekundära utfallsmåttet ATLAS- övre extremiteter hade placebogruppern en sämre isometrisk muskelstyrka redan vid baseline och nyttan med behandlingen kan ha överskattats. För ATLAS-nedre extremiteter förelåg ingen skillnad vid baseline och man kunde inte notera någon skillnad mot placebo.</p> <p>En större andel i aktiv behandlingsgrupp hade ALS med bulbär debut (bulbar onset ALS) jämfört med placebogruppern (30 % vs 21 %). Denna skillnad skulle kunna försvåra att upptäcka en skillnad mellan behandlingsarmarna då bulbär debut ger en sämre prognos [15].</p>
<p>Pipeline</p>	
<p>Andra läkemedel med aktuell indikation</p>	<p>Enligt sökning i databasen Citeline 2022-01-26 befinner sig följande preparat i pipeline för behandling av ALS inom EU:</p> <p>Utvecklingsfas III: aldesleukin, arimoclolomol, edaravone, masitinib, reldesemtiv och tofersen</p> <p>Utvecklingsfas II: AL-001, WV-3972-01, RT-001, BLZ-945.</p> <p>Även en fas II studier med intratekalt tillförda autologa mesenkymala stamceller har registrerats i ovanstående databas.</p>
<p>Andra indikationer för läkemedlet</p>	<p>Alzheimers sjukdom (fas II prövning) [Citeline 2022-01-26]</p>
<p>Övrigt</p>	
<p>Såväl natriumfenylbutyrat som tauroursodeoxikolsyra har studerats som monoterapi på patienter med ALS [16, 17]. Det saknas studier som jämför kombinationsbehandling är effektivare än monoterapi. En fas III studie på AMX0035 planeras [18].</p>	
<p>Författare</p>	
<p>Författarna har lämnat jävsdeklaration. Carl-Olav Stiller Docent, överläkare Klinisk farmakologi</p>	



Karolinska Universitetssjukhuset

Paulina Flis

ST-Läkare

Klinisk farmakologi

Karolinska Universitetssjukhuset

Referenser

1. APA National Center for Biotechnology Information. *PubChem Compound Summary for CID 9848818, Tauroursodeoxycholic acid*. 2022 [cited 2022-04-04]; Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tauroursodeoxycholic-acid>.
2. European Medicines Agency. *EU/3/20/2284: Orphan designation for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis, Sodium phenylbutyrate / Tauroursodeoxycholic acid, June 4*. 2020 [cited 2022-04-10]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-20-2284>.
3. Karolinska Universitetssjukhuset. *23 Oktober: Utlåtande från ALS Center Karolinska med anledning av tauroursodeoxycholsyra (TUDCA) och eventuell behandling vid ALS*. 2020 [cited 2022-04-09]; Available from: <https://www.karolinska.se/for-patienter/alla-mottagningar-och-avdelningar-a-o/tema-hjarta-karl-och-neuro/neurologi/als-center-karolinska/als-nyheter/2020/10/tudca/>.
4. FASS. *Ammonaps*. 2022 [cited 2022-04-09]; Available from: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=19991208000016>.
5. FASS. *Pheburane* 2022 [cited 2022-04-09]; Available from: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20120413000016#packages-prices>.
6. Socialstyrelsen. *Sällsynta hälsotillstånd: Amyotrofisk lateralskleros (senast reviderad 2018-01-24)*. 2018 [cited 2022-03-16]; Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/amyotrofisk-lateralskleros/>.
7. Ingre, C., Nygren, I., Zachau, A., Staaf, G., *God livskvalitet målet med vård och omhändertagande vid ALS - Enda sjukdomsmodifierande läkemedlet har begränsad effekt* Lakartidningen 2020. 117 (nummer 11-12) Mars 9.
8. Shamshiri, H., et al., *Trends of quality of life changes in amyotrophic lateral sclerosis patients*. J Neurol Sci, 2016. **368**: p. 35-40.
9. Longinetti, E. and F. Fang, *Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature*. Curr Opin Neurol, 2019. **32**(5): p. 771-776.
10. Clinicaltrials.gov. *NCT03127514 AMX0035 in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) (CENTAUR)- has results. 11 August 2021* [cited 2022-03-16]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03127514?term=Phenylbutyrate+Taurursodiol&draw=2&rank=1>.
11. Paganoni, S., et al., *Trial of Sodium Phenylbutyrate-Taurursodiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis*. N Engl J Med, 2020. **383**(10): p. 919-930.
12. Clinicaltrials.gov. *NCT03488524 Open Label Extension Study of AMX0035 in Patients With ALS (CENTAUR-OLE). January 10*. 2022 [cited 2022-04-08]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03488524?term=AMX0035&draw=2&rank=4>.



13. Paganoni, S., et al., *Long-term survival of participants in the CENTAUR trial of sodium phenylbutyrate-taurursodiol in amyotrophic lateral sclerosis*. Muscle Nerve, 2021. **63**(1): p. 31-39.
14. Brooks, B.R., et al., *El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis*. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord, 2000. **1**(5): p. 293-9.
15. Masrori, P. and P. Van Damme, *Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review*. Eur J Neurol, 2020. **27**(10): p. 1918-1929.
16. Elia, A.E., et al., *Tauroursodeoxycholic acid in the treatment of patients with amyotrophic lateral sclerosis*. Eur J Neurol, 2016. **23**(1): p. 45-52.
17. Cudkowicz, M.E., et al., *Phase 2 study of sodium phenylbutyrate in ALS*. Amyotroph Lateral Scler, 2009. **10**(2): p. 99-106.
18. Clinicaltrials.gov. *NCT05021536 Phase III Trial of AMX0035 for Amyotrophic Lateral Sclerosis Treatment (Phoenix)*. 1 December. 2021 [cited 2022-03-16]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05021536?term=Phenylbutyrate+Taurursodiol&draw=2&rank=3>.
19. Amylyx. Amylyx Pharmaceuticals Announces Health Canada Approval of ALBRIOZA™ for the Treatment of ALS. Pressmeddelande 2022-06-13. [cited 2022-06-14] Available from: <https://www.amylyx.com/media/amylyx-pharmaceuticals-announces-health-canada-approval-of-albriozatm-for-the-treatment-of-als>

Om rapporten

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 regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgroup.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinatör Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne.