

Eladokagen-exuparvovek (Upstaza) vid AADC-brist

Tidig bedömningsrapport 2021-03-18

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Eladokagen-exuparvovek (PTC-AADC, Upstaza)
Nyhetsbeskrivning	Ny behandlingsprincip som syftar till att kompensera för en mutation som gör att monoaminneurotransmittorer inte bildas i tillräcklig utsträckning.
Klassificering	ATC-kod: N07XX Biologiskt läkemedel <input type="checkbox"/> ATMP <input checked="" type="checkbox"/> Vaccin <input type="checkbox"/>
Företag	PTC Therapeutics
Indikation, förväntad	Aromatisk L-aminosyradekarboxylasbrist (AADC-brist), en ovanlig, autosomt recessivt nedärvd sjukdom till följd av en mutation i genen för dopadekarboxylas (DDC) [1, 2].
Verkningsmekanism	<p>Eladokagen-exuparvovek är en genterapi där ett virus används som transport av genmaterial in i cellkärnan [3]. Denna behandling syftar till att öka funktionen av aminosyra-dekarboxylas genom att tillföra en adenovirus-associerad vektor (AAV) som kodar för aminosyra-dekarboxylas [4]. Detta enzym är nödvändigt för att L-DOPA ska kunna omvandlas till dopamin, noradrenalin och adrenalin, samt för att 5-hydroxitryptofan kan omvandlas till serotonin.</p> <p>Genom att denna virusvektor tillförs direkt in i putamen, en hjärnregion som är en del av de basala ganglierna, tänker man sig att den nedsatta neurologiska funktionen vid AADC ska förbättras.</p>
Dosering, förväntad	Behandlingen ges som två infusioner i vardera putamen, totalt fyra infusioner. Varje infusion är 80 µL och den totala mängden vektorgenom (vg) är $1,8 \times 10^{11}$ [3].
Administreringsätt	Eftersom tillförseln av eladokagen-exuparvovek till putamen sker med hjälp av stereotaktisk teknik måste detta utföras av neurokirurg.
Regulatorisk information	<p>Tidpunkt för ansökan EMA: 2020-01</p> <p>Tidpunkt för förväntat godkännande: i början av 2021</p> <p>PRIME: <input type="checkbox"/> Särsläkemedelsstatus EU: <input checked="" type="checkbox"/> Accelerated assessment: <input type="checkbox"/></p> <p>Godkänt på andra marknader: Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Var?</p>
Berörd vårdverksamhet	Barnneurologi.
Försäljningsätt	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Behandlingar av denna natur brukar medföra stora kostnader, men konkreta kostnadsuppgifter föreligger inte.
Annan påverkan	Utöver läkemedelskostnader tillkommer kostnader för det neurokirurgiska ingreppet. Samtidigt skulle det kunna vara möjligt att vårdbehovet av dessa barn minskar på sikt.



ATMP	
Särskilda krav för behandling	För att barn ska kunna behandlas med denna metod måste skallbenet vara tillräckligt hårt för att stereotaktisk apparatur ska kunna fixeras mot skallen under tillförseln av cellerna.
Teknik och hantering	Eftersom tillförseln av eladokagen-exuparvovek sker med stereotaktisk teknik krävs det neurokirurgisk kompetens.
Sjukdomen	
Förekomst	<p>Den exakta incidensen och förekomsten av AADC-brist är ofullständigt känd. Cirka 120 kända fall finns beskrivna [5] och företaget uppskattar att det finns 200 prevalenta fall [6]. Beräkningar pekar på en incidens i EU på 1:118 000 födda vilket motsvarar 45 nya fall årligen och uppskattningsvis 850 prevalenta fall i EU. Fler än 50 genotyper har identifierats, både heterozygota och homozygota [7]. En amerikansk studie indikerar att diagnossåldern är 4,3 år vilket tolkas som att det förekommer en påtaglig underdiagnostik eller fördröjning av diagnosen [8].</p> <p>Diagnosen bygger på analys av neurotransmittorer och metaboliter i cerebrospinalvätska, identifiering av genotyp samt analys av AADC-aktivitet i plasma [5, 7].</p> <p>Vi saknar uppgifter om antalet fall i Sverige. Vid CMMS (Centrum för Medfödda Metabola Sjukdomar) på Karolinska Universitetssjukhuset har man inte handlagt barn med detta tillstånd [9].</p>
Sjukdomens svårighetsgrad	Vid AADC-brist bildas inte dopamin, adrenalin och noradrenalin samt serotonin i tillräcklig utsträckning [10]. För låga halter och otillräcklig frisättning av dessa transmittorsubstanser anses förklara de allvarliga och omfattande neurologiska symptom, rörelsestörningar och autonom dysreglering som är typisk för detta tillstånd. Symptomen uppstår under det första levnadsåret och barn med denna sjukdom blir ofta svårt handikappade [10]. Det förekommer även lindriga fall där diagnosen lätt kan förbises [5].
Nuvarande behandling	<p>Behandlas barn <input checked="" type="checkbox"/> och/eller vuxna <input type="checkbox"/></p> <p>Det saknas godkända terapier vid AADC-brist [5]. De läkemedel som används har effekt framför allt hos patienter med mildare symptom, och lindrar oftast inte alla symptom [5]. Ofta behöver flera läkemedel kombineras. Symptomlindrande behandling som utgör förstahandsval är dopaminagonister (t.ex: pramipexol, ropinirol eller rotigotin), MAO-B hämmare (t.ex: selegilin) och pyridoxin (vitamin B6) som är co-faktor till AADC. Övriga behandlingsalternativ inkluderar antikolinergika, alfa-adrenergika (t.ex: klonidin och oximetazolin), bensodiazepiner, folsyra hydroxytryptofan, melatonin och SSRI [5].</p> <p>Vårdprogram/behandlingsriktlinjer: Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency [5].</p>

Vetenskaplig dokumentation		
	NTUH-AADC-011 , NCT02926066 [11, 12]	NTUH-AADC-010 , NCT01395641 [3, 13]
Typ av studie	Fas II öppen	Fas I/II öppen
Status	Avslutad	Avslutad
Antal patienter	n=10 planerades, ref redovisar data för 8	n=10
Patientpopulation Inklusion, urval	Barn 2–6 års ålder med bekräftad AADC diagnos och kliniska tecken på AADC brist.	Barn < 6 år med ADCC-brist. Minst 2 års ålder och skalltjocklek lämplig för stereotaktisk kirurgi.
Exklusion, urval	Avvikande hjärnstruktur, olämplig för hjärnkirurgi, höga nivåer av anti-AAV2 neutraliserande antikroppar.	Avvikande hjärnstruktur, olämplig för hjärnkirurgi höga nivåer av anti-AAV2 neutraliserande antikroppar.
Interventions-behandling	Bilateral intracerebral infusion av totalt 1,81 x 10 ¹¹ AAV2-hAADC vg i putamen. Barn < 3 års ålder erhöll 2,37 x 10 ¹¹ vg	Bilateral intracerebral infusion av totalt 1.81 x 10 ¹¹ AAV2-hAADC vg i putamen.
Jämförelsearm	Ingen jämförelsebehandling	Ingen jämförelsebehandling, utfall för en jämförelsegrupp av 27 patienter redovisas.
Resultat Primär utfallsvariabel	Primär utfallsvariabel (12 månader): Jämfört med baseline ökade DA metabolit HVA i CSF. PDMS-2 ökade mer än 10 poäng jämfört med baseline.	Primär utfallsvariabel (12 månader): PDMS-2 ökade med 62 poäng (IQR 39–93; p=0,005). Dopaminmetabolit HVA i CSF ökar med median av 25 nmol/L (IQR 11–48; p=0,012). Serotoninmetabolit 5-HIAA ökade inte.
Sekundär utfallsvariabel (urval)	Sekundära utfallsvariabler (12 månader): Fyra patienter kunde kontrollera huvudrörelser. En kunde sitta utan hjälp. Alla patienter förbättrades på PDMS-2, AIMS och Bayley-III total och subskalepoäng från baseline.	Sekundära utfallsvariabler (12 månader): Viktökning med 3 kg i median. AIMS ökade med 17 poäng, (IQR 9–24; p=0,005). Ökning på kognitiv och språklig förmåga på subskala av Bayley-III. Signifikant ökad AADC aktivitet i putamen visat med upptag av 6-[¹⁸ F]-fluoro-l-DOPA (FDOPA) på PET.
ATMP	En långtidsuppföljning av 18 barn som ingått i studierna (NCT02926066 och NCT01395641) presenterar 2-årsdata för 18 barn och 5-årsdata för åtta barn. Efter två år kunde 40 procent sitta utan hjälp och använda händerna exempelvis för att kunna äta. Uppskattningsvis kunde 30 procent stå med hjälp och använda rullator [14].	
Säkerhet	43 biverkningar noterades hos 3 patienter med 1,8 x 10 ¹¹ vg. Alla 3 patienter rapporterade pyrex, dehydrering, och dyskinesi. Två patienter hade en övre GI-blödning, gastroenterit, pneumoni, övre luftvägsinfektion och avvikande andningsljud. 87 biverkningar noterades hos 5 patienter (med 2,4 x 10 ¹¹ vg. Pyrex och avvikande andningsljud noterades hos 5/5 patienter, anemi hos 4/5 patienter, dyskinesi, gastroenterit, hypotension och irritabilitet noterades hos 3/5 patienter.	101 biverkningar rapporterades: Vanligast var feber >38,5 °C (pyrex) (16%) och orofacial dyskinesi (10%). 12 allvarliga biverkningar (SAE) hos 6 patienter, inkluderande ett dödsfall med influensa B encefalit som inte ansågs vara behandlingsberoende. En livshotande pyrex och 10 händelser som medförde inläggning på sjukhuset. Hos alla patienter noterades övergående dyskinesi, som behandlades med risperidon. Av 31 biverkningar som ansågs bero på behandlingen var endast ett fall allvarligt och inget föranledde inläggning på sjukhus eller död.

PDMS-2: Peabody Developmental Motor Scales 2:a edition; AIMS: Alberta Infant Motor Scale/AIMS; IQR: interkvartilspann; vg: vektorgenom



Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	Man beskriver en ny terapi för barn med en mycket sällsynt medfödd sjukdom som innebär att monoaminneurotransmittorer inte bildas i tillräcklig utsträckning. Endast ett fåtal barn har ingått i studierna och även om det har noterats förbättring är det inte fråga om att barnen har blivit botade. De biokemiska analyserna tyder på att omsättningen av dopamin ökar, däremot saknas indikation för att även serotonin-omsättningen ökar. Det är också oklart huruvida tillförsel till andra hjärnregioner eller upprepad behandling skulle medföra ytterligare förbättring.
Pipeline	
Andra läkemedel med indikationen	Vi har inte identifierat andra terapier i pipeline för detta tillstånd och det anges inget i en aktuell översikt heller [7].
Andra indikationer för läkemedlet	Behandling av Parkinsons sjukdom med liknande teknik har diskuterats [15], och några studier med denna indikation listas på clinicaltrials.gov .
Övrigt	
Eladokagen-exuparvovek har administrerats inom ramen för ett compassionate use program (AADC-CU/1601). Enligt uppgift behandlades åtta patienter med $1,8 \times 10^{11}$ vg [3]. Alla patientår förbättrades avseende motorfunktion. 4/8 patienter hade full huvudkontroll efter 12 månader och utvecklade förmågan att kunna sitta utan hjälp efter 24 månader. Två patienter kunde stå 60 månader efter behandlingen.	
Författare	
Carl-Olav Stiller, docent, överläkare Pauline Raaschou, med dr., överläkare Klinisk farmakologi Karolinska Universitetssjukhuset	
Författarna har lämnat jävsdeklaration.	



Referenser

1. Kojima, K., et al. Gene therapy improves motor and mental function of aromatic l-amino acid decarboxylase deficiency. *Brain*, 2019. 142(2): p. 322–333.
2. Ana Pena. AADC-news Jan 14: PTC Seeks Marketing Authorization for its AADC Gene Therapy in Europe. 2020 [cited 2020-06-03]; Available from: <https://aadcnnews.com/2020/01/14/ptc-seeks-marketing-authorization-for-its-aadc-gene-therapy-in-europe/>.
3. Chien, Y.H., et al. Efficacy and safety of AAV2 gene therapy in children with aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: an open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Child Adolesc Health*, 2017. 1(4): p. 265–273.
4. Haggerty, D.L., et al. Adeno-Associated Viral Vectors in Neuroscience Research. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2020. 17: p. 69-82.
5. Wassenberg, T., et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Orphanet J Rare Dis*, 2017. 12(1): p. 12.
6. PTC. Corporate Update 13 jan 2020. 2020 [cited 2020-06-30]; Available from: <https://www.biospace.com/article/releases/ptc-therapeutics-provides-corporate-update-and-highlights-pipeline-progress-at-2020-j-p-morgan-healthcare-conference/>.
7. Himmelreich, N., et al., Aromatic amino acid decarboxylase deficiency: Molecular and metabolic basis and therapeutic outlook. *Mol Genet Metab*, 2019. 127(1): p. 12–22.
8. Hyland, K. and M. Reott, Prevalence of Aromatic l-Amino Acid Decarboxylase Deficiency in At-Risk Populations. *Pediatr Neurol*, 2020. 106: p. 38–42.
9. Prof Anna Wedell, Verksamhetschef Centrum för medfödda metabola sjukdomar, Karolinska Universitetslaboratoriet; Bedömning vid personlig kommunikation, 4 juni 2020.
10. Pearson, T.S., et al., AADC deficiency from infancy to adulthood: Symptoms and developmental outcome in an international cohort of 63 patients. *J Inherit Metab Dis*, 2020.
11. NIHR Innovation observatory. Eladocagene exuparvovec for aromatic l-amino acid decarboxylase deficiency. 2020 [cited 2020-06-03]; Available from: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/eladocagene-exuparvovec-for-aromatic-l-amino-acid-decarboxylase-deficiency/>.
12. Clinicaltrials.gov. NCT02926066 A Clinical Trial for Treatment of Aromatic L-amino Acid Decarboxylase (AADC) Deficiency Using AAV2-hAADC - An Expansion. 2019 [cited 2020-06-03]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02926066?cond=AADC+Deficiency&draw=2&rank=3>.
13. Clinicaltrials.gov. NCT01395641 A Phase I/II Clinical Trial for Treatment of Aromatic L-amino Acid Decarboxylase (AADC) Deficiency Using AAV2-hAADC (AADC). 2019 [cited 2020-06-03]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01395641?cond=AADC+Deficiency&draw=2&rank=4>.
14. Agilis at American Academy of Neurology Annual Meeting. Long-Term Follow-Up of Children Treated with Investigational Gene Therapy Shows Sustained Motor Improvements. 2018 [cited 2020-07-06]; Available from: <http://www.agilisbio.com/wp-content/uploads/2018/04/5-Year-Milestones-AAN-Presentation-V-Final-2.24.18.pdf>.



15. Chtarto, A., et al. A next step in adeno-associated virus-mediated gene therapy for neurological diseases: regulation and targeting. *Br J Clin Pharmacol*, 2013. 76(2): p. 217–32.

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 vårdprogramsgrupp.

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