Etuvetidigen-autotemcel (OTL-103) vid Wiskott-Aldrichs syndrom

Tidig bedömningsrapport 2025-05-27

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	OTL-103 *alt* etuvetidigen-autotemcel (*tidigare GSK2696275*)
Nyhetsbeskrivning	Ny behandling.
Klassificering	ATC-kod: B06AX Biologiskt läkemedel ☐ ATMP ☒ Vaccin ☐
Företag	Fondazione Telethon ligger bakom ansökan till EMA. Orchard Therapeutics/Kyowa Kirin, Ospedale San Raffaele och GlaxoSmithKline har varit inblandade i utvecklingen.
Indikation, förväntad	Behandling av Wiskott-Aldrichs syndrom (WAS).
Verkningsmekanism	OTL-103 är en genterapi som består av autologa CD34+ hematopoetiska stam- och progenitorceller transducerade ex vivo med en lentiviral vektor som kodar för proteinet WASP.
Dosering, förväntad	Dos enligt fas I/II-studien: 5–10 × 10^6 CD34+ celler per kg, med ett acceptabelt intervall från 2 till 20 × 10^6 cells per kg.
Administreringssätt	Intravenös infusion.
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2024-12 Tidigaste tidpunkt för förväntat godkännande: 2026-02 PRIME ☐ Särläkemedelsstatus EU ☒ Accelererad process ☐ Godkänt på andra marknader: Nej ☒ Ja ☐ Var? Ange land.
Berörd vårdverksamhet	Centrum för sällsynta diagnoser, barnhematologi, immunologi och HCT.
Försäljningssätt	Recept ☐ Rekvisition ☒ Smittskydd recept ☐
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Uppgifter om kostnad med denna behandling saknas. Tidigare godkända läkemedel med lentivirusvektorer såsom betibeglogen-autotemcel (Zynteglo) och elivaldogen-autotemcel (Skysona) har listpriser motsvarande intervallet 20–32 miljoner kronor [1, 2] enligt aktuella växelkurser.
Behov av specifik diagnostik	Ja ☐ Nej ☒
Annan påverkan	Revision av behandlingsriktlinjer kan bli aktuellt.
ATMP	
Särskilda krav för behandling	Denna behandling borde kunna ges inom hematologisk slutenvård med erfarenhet av att skörda hematopoetiska stamceller och genomföra stamcellstransplantationer. Oklart om certifiering.
Teknik och hantering	För fas I/II-studien framgår att CD34+ cellmanipulation och viral transduktion gjordes vid MolMed SpA (Milano, Italien).

Sjukdomen	
Förekomst	Ett tjugotal personer är drabbade av WAS i Sverige [3]. Då syndromet finns hos en pojke per 300 000 nyfödda barn, uppskattas en pojke var tredje år födas med syndromet [3]. Bland de 5–6 barn som lever med WAS i Sverige, skulle behandlingen endast vara aktuell för patienter som saknar en lämplig donator för stamcellstransplantation, vilket rör sig om ett fåtal individer.
Sjukdomens svårighetsgrad	WAS är en ärftlig immunbristsjukdom som kännetecknas av brist på trombocyter, kombinerad immunbrist och ökad risk för tumörsjukdomar [3]. Personer med WAS har en mutation i WAS-genen på X-kromosomen och de svåra formerna av sjukdomen drabbar därför endast pojkar [3]. WAS-genen kodar för uttryck av proteinet WASp som är viktig för cytoskelettets funktion i blodsystemets celler [3]. Sjukdomens svårighetsgrad varierar till följd av typen av mutation och kan i svårare fall innebära allt från blödningar, upprepade infektioner och allergier till autoimmuna sjukdomar och tumörsjukdomar i blod- och immunsystemen såsom leukemi och lymfom [3]. Utan benmärgstransplantation dör de flesta pojkar/män med WAS i tidig vuxen ålder [3]. Lindrigare former av WAS kännetecknas av blödningar [3].
Nuvarande behandling	Behandlas barn ☒ och/eller vuxna ☒ Behandlingsriktlinjer: • Hematopoetisk stamcellstransplantation (benmärgstransplantation) är den enda botande behandlingen vid WAS [3]. Likvärdiga resultat kan uppnås genom en donation från ett syskon vars vävnadstyp (HLA) är identiskt med mottagarens, eller från ett register där donatorns HLA-typ passar väl ihop med mottagarens, givet att transplantationen sker tidigt i livet. • Förebyggande behandling syftar till att förhindra allvarliga blödningar, infektioner och tumörer, till exempel genom en vadderad hjälm i förskoleåldern för att undvika hjärnblödningar, immunglobuliner, avdödade vaccin och antibiotikabehandling vid bakteriella infektioner för att förhindra allvarliga infektioner. • Symptomlindring kan uppnås genom trombocyttransfusion vid stora blödningar och virusinfektioner, kortisonsalva för eksem samt luftrörsvidgande och antihistamin mot hösnuva/astma. • Levande vaccin (rotavirus, mässling, påssjuka, röda hund och tuberkulos) är kontraindicerade då det adaptiva immunförsvaret fungerar dåligt och spridd sjukdom kan utvecklas. Vårdprogram/behandlingsriktlinjer: Socialstyrelsens Kunskapsstöd *Sällsynta diagnoser, Wiskott-Aldrichs syndrom senast reviderad 2020-12-12* *[3]*.

Vetenskaplig dokumentation	
	TIGET-WAS NCT01515462 [4, 5]
Typ av studie	Fas I/II, öppen, icke-randomiserad, singel-centerstudie.
Status	Avslutad
Antal patienter	Nio pojkar <18 år, varav åtta pojkar fick läkemedlet

Patientpopulation
Inklusion, urval
	• WAS-diagnos inklusive genmutation och minst ett av följande:
	  ○ Svår WAS-genmutation
	  ○ Inget uttryck av WAS-protein
	  ○ Zhu kliniskt score ≥ 3
	• Ingen HLA-identisk syskondonator
	• Barn <5 år utan matchad obesläktad donator (10/10) eller en adekvat orelaterad donator av navelsträngsblod (5–6/6) inom 4–6 månader
	  ○ Patienter över 5 års ålder som inte är kandidater för en orelaterad allogen transplantation.

Exklusion, urval	• HIV-infektion • Neoplasi • Cytogena förändringar förenliga med MDS/AML • Organsvikt eller annan svår sjukdom • Allogen hematopoetisk stamcellstransplantation inom 6 månader • Allogen hematopoetisk stamcellstransplantation med tecken på residualceller från donatorn
Interventionsbehandling	• Cellskörd följt av engångsdos rituximab 375 mg/m² samt konditionering låga doser av busulfan 8–9 doser och fludarabin 30 mg/m² i två dagar • Planerad engångsdos 5–10 × 10^6 CD34+ celler/kg (acceptabelt intervall 2–20 × 10^6 celler/kg), given engångsdos 7,0–16,8 × 10^6 CD34+ celler/kg
Jämförelsearm	saknas
Resultat Primär utfallsvariabel	**Primära utfallsvariabler i median 3,6 år efter genterapi (mellan 0,5 och 5,6 år) hos patienter som fått en dos av läkemedlet (n=8)** **Totalöverlevnad** 100 % (8/8 patienter) **Bibehållen engraftment av genetiskt modifierade hematopoetiska stamceller** 100 % (absolut neutrofilantal, ANC, ≥0,5 × 10^9 celler/L inom 60 dagar hos 8/8 patienter) **Uttryck av vektor-deriverad WASP i lymfocyter och trombocyter** Före genterapi — 12 månader efter genterapi Lymfocyter: 3,9 % (intervall 1,8–35,6) — 66,7 % (55,7–98,6) Trombocyter: 19,1 % (intervall 4,1–31,0) — 76,6% (53,1–98,4)

Vetenskaplig dokumentation

	• **Förbättrad immunfunktion**Normalisering av T-cellsfunktion in vitro: median fluorescensintensitet 0,18 (0,01–0,31) före genterapi till 0,43 (0,20–1,03) 1 år efter genterapi • Avslutande av substitutionsbehandling med immunoglobuliner: 7/8 patienter (mediantid till avslut 1,7 år [IQR 0,9–3,0]) **Positiv antigenspecifik vaccinrespons (n=5)** • Tetanustoxoid, difteri, *Haemophilus influenzae* typ B och hepatit B: 100 % (5/5) • *Bordetella pertussis:* 80 % (4/5) • *Streptococcus pneumonia*: 20 % efter polysackaridvaccin och 75 % efter konjugatvaccin **Förbättrade trombocytnivåer** Trombocytnivåer Före genterapi: 20×10^9 per L (7/8 patienter) Sista uppföljningsbesöket: $20–50 \times 10^9$/L (n=1); $50–100 \times 10^9$/L (n=5); $> 100 \times 10^9$/L (n=2) **Normaliserad trombocytvolym 1 år efter genterapi** Inom normalintervallet 7,4–10,9 femtoliter
Sekundära utfallsvariabler	**Engraftment av genetiskt korrigerade celler i flera cellinjer** 100 % (7/7 patienter med minst 1 års uppföljningstid) i benmärg och perifera cellinjer i blodet (granulocyter, megakaryota prekursorceller, erytroida celler, B-celler och NK-celler) 1 månad efter genterapi samt T-celler 3 månader efter genterapi. Högre engraftment i lymfoida cellinjer jämfört med myeloida cellinjer. **Allvarliga infektioner** Före genterapi: 2,38 (95 % KI 1,44–3,72)/PÅ Andra året efter genterapi: 0,31 (0,04–1,11)/PÅ Tredje året efter genterapi: 0,17 (0,00–0,93)/PÅ

Vetenskaplig dokumentation	
	Blödningar Före genterapi (n=8) 1–2 år efter genterapi 3–8 år efter genterapi 48st 16 st 22 st **Autoimmuna manifestationer** Debut av allvarlig autoimmun trombocytopeni (n=1) 3 mån efter genterapi som gick i regress inom 6 månader **Förbättrat eksem** n=6 (varav 5/6 patienter inte hade kvarvarande eksem vid 3 årsuppföljning) **Livskvalitet** Övergång från isolering till förskola/skola (n=4), normala sociala interaktioner och deltagande i sportaktiviteter (okänt antal)
ATMP	• Transduktionseffektiviteten av CD34+ celler från benmärgen var 91–100%, med ett medelvärde av vektorkopior per genom på 1,9–4,3. • Transduktionseffektiviteten celler från perifert blod var 88–96%, vektorkopior per genom på 1,4–3,2.
Säkerhet	**Bortfall** En patient exkluderades innan läkemedelsdosering följd av en reverterande mutation i mer än 5 % av lymfocyterna, varefter studieprotokollet justerades för att kunna inkludera dessa patienter framöver. **Biverkningsfrekvens** Första 6 mån efter genterapi År 1 till år 2 År 2 till år 3 SAE: 4,8 (95 % KI 2,9–7,4) 0,6 (0,2–1,6) 0,2 (0,0–0,9) AE: 65,5 (95 % KI 57,8–73,9) 22,1 (17,5–27,6) 15,8 (12,8–19,3) **WAS-relaterade biverkningar (blödningar, eksem, infektioner)** 27 SAEs (n=6) efter genterapi (varav 85 % infektiösa SAEs inklusive feber, device-relaterad infektion i form av sepsis och gastroenterit i form av rotavirusinfektion)

Vetenskaplig dokumentation	
	Utvalda allvarliga biverkningar efter induktionsterapi Svår neutropeni (≤ 0,2 × 10^9 celler/L): 100 % (8/8)

ANC: absolut neutrofilantal, KI: konfidensintervall, PÅ: patient-år, SAE: serious adverse events, WAS: Wiskott-Aldrichs syndrom

Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	Den aktuella studien [5] är med resultat från en interimsanalys och uppföljningsdata förväntas därför publiceras i ett senare skede. Resultaten från en pågående öppen, icke-randomiserad, okontrollerad fas III-studie (NCT03837483) avseende en frysförvarad formulering av OTL-103 hos tio patienter [6] har ännu inte publicerats [7].

Pipeline

Andra läkemedel med indikationen	Inga andra läkemedel återfanns vid sökning på indikationen ”Wiskott-Aldrich syndrome” i databasen IHSI (2025-01-21). Vid sökning på indikationen ”Wiskott-Aldrich syndrome” i databasen Adisinsight (2025-01-21) återfanns • genterapi från företaget Genethon, fas I/II, NCT01347242, NCT01347346 och NCT01410825. Senaste informationen i databasen är dock från november 2019.
Andra indikationer för läkemedlet	Databasen Adisinsight presenterar inga andra indikationer för OTL-103 (2025-01-21).

Övrigt

Leukemi och myelodysplasi är en befarad biverkning av genterapi som använder sig av integrerande virusvektorer [5]. I en tidigare tysk studie med genterapi hos personer med WAS, utvecklade 7/10 behandlade patienter leukemi inom 1–5 år från genterapi [8]. Man tror att den genotoxiska effekten beror på läkemedlets utformning, dels typen av virusvektor (γ-retroviral), dels på en stark promotor som underlättade ansamling av genen i så kallade proto-onkogener, vilket resulterade i ett överuttryck av generna [5].

I den aktuella studien användes en självinaktiverande lentiviral vektor som kontrolleras av en måttlig endogen promotor för WAS-genen [5]. Användandet av en endogen promotor säkerställer enligt författarna att transgenen uttrycks i enlighet med de endogena regulatoriska mekanismerna [5]. Detta i kombination med en avsaknad av preferens för att integreras nära onkogener, minskade risken för mutagenes i in vitro-studier och djurstudier [5].

Inga fall av tumörer rapporterades i den aktuella studien [5], även om uppföljningstiden på i median 3,6 år kan vara för kort för att utvärdera detta. Genterapin i denna studie [5] använder sig dock av samma virusvektor som i flertalet andra studier [9-14] där man inte kunde se en ökad risk för tumörer under upp till dubbelt så lång uppföljningstid (i median 7,6 år efter genterapi) [13].

De kliniska riktlinjerna för utredning, diagnostik och behandling av WAS från Svenska Läkaresällskapets associerade förening Sveriges Läkares Intresseförening för Primär Immunbrist (SLIPI) [15], stämmer överens med riktlinjerna för WAS från Socialstyrelsens kunskapsstöd Sällsynta diagnoser [3].

Författare

Isabella Ekheden
Medicine doktor, specialistläkare
Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset
Region Stockholm

Författaren har lämnat jävsdeklaration. Jäv bedöms inte föreligga.

Referenser

1. NICE. *Betibeglogene autotemcel for treating transfusion-dependent beta-thalassaemia*. 2021 [2025-02-18]; Available from: https://www.nice.org.uk/consultations/1225/1/information-about-betibeglogene-autotemcel.

2. Vapljanin Muratović, M., M. Milosavljević, and S. Janković, *Cost/effectiveness of elivaldogene autotemcel vs. hematopoietic stem cells transplantation in patients with cerebral adrenoleukodystrophy (CALD).* Biotechnology & Biotechnological Equipment, 2024. **38**(1): p. 2342888.
3. Socialstyrelsen. *Wiskott-Aldrichs syndrom*. 2020 [2025-02-17]; Available from: https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/om-kunskapsdatabasen/sok-bland-sallsynta-halsotillstand/wiskott-aldrichs-syndrom/.
4. Clinicaltrials.gov. *Gene Therapy for Wiskott-Aldrich Syndrome (TIGET-WAS), NCT01515462*. 2024 [2025-02-13]; Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01515462?term=NCT01515462%20&rank=1.
5. Ferrua, F., et al., *Lentiviral haemopoietic stem/progenitor cell gene therapy for treatment of Wiskott-Aldrich syndrome: interim results of a non-randomised, open-label, phase 1/2 clinical study.* Lancet Haematol, 2019. **6**(5): p. e239-e253.
6. Clinicaltrials.gov. *A Clinical Study to Evaluate the Use of a Cryopreserved Formulation of OTL-103 in Subjects With Wiskott-Aldrich Syndrome, NCT03837483*. 2024 [2025-02-13]; Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03837483?term=NCT03837483&rank=1.
7. NIHR Innovation Observatory. *Health Technology Briefing August 2020, OTL-103 for Wiskott-Aldrich syndrome*. 2020 [2025-02-19]; Available from: https://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2022/01/7993-OTL-103-for-Wiskott-Aldrich-Syndrome-V1.0-AUG2020-NON-CONF-2020.pdf.
8. Braun, C.J., et al., *Gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome--long-term efficacy and genotoxicity.* Sci Transl Med, 2014. **6**(227): p. 227ra33.
9. Aiuti, A., et al., *Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy in patients with Wiskott-Aldrich syndrome.* Science, 2013. **341**(6148): p. 1233151.
10. Hacein-Bey Abina, S., et al., *Outcomes following gene therapy in patients with severe Wiskott-Aldrich syndrome.* Jama, 2015. **313**(15): p. 1550-63.
11. Sereni, L., et al., *Lentiviral gene therapy corrects platelet phenotype and function in patients with Wiskott-Aldrich syndrome.* J Allergy Clin Immunol, 2019. **144**(3): p. 825-838.
12. Morris, E.C., et al., *Gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome in a severely affected adult.* Blood, 2017. **130**(11): p. 1327-1335.
13. Magnani, A., et al., *Long-term safety and efficacy of lentiviral hematopoietic stem/progenitor cell gene therapy for Wiskott–Aldrich syndrome.* Nature Medicine, 2022. **28**(1): p. 71-80.
14. Labrosse, R., et al., *Outcomes of hematopoietic stem cell gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome.* Blood, 2023. **142**(15): p. 1281-1296.
15. Sveriges Läkares Intresseförening för Primär Immunbrist (SLIPI). *Riktlinjer för utredning, diagnostik och behandling av medfödda immunologiska sjukdomar*. 2024 [2025-02-19]; Available from: https://media.slipi.nu/2024/09/SLIPI-Riktlinjer-senaste.pdf.

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