Govorestat vid klassisk galaktosemi

Tidig bedömningsrapport 2024-10-25

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Govorestat; *alias* AT-007
Nyhetsbeskrivning	Det första läkemedlet vid galaktosemi.
Klassificering	ATC-kod: A16AX24
Företag	Advanz Pharma
Indikation, förväntad	Behandling av klassisk galaktosemi.
Verkningsmekanism	Govorestat är en aldosreduktashämmare som passerar blod-hjärnbarriären. Vid galaktosemi aktiveras en alternativ nedbrytningsväg av galaktos. Aldosreduktas omvandlar galaktos till den toxiska metaboliten galaktitol, som medför vävnadsskada och komplikationer vid galaktosemi.
Dosering, förväntad	Doser upp till 20 och 40 mg/kg kroppsvikt en gång dagligen har givits i studierna.
Administreringssätt	Peroral behandling
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2023-12 Tidpunkt för förväntat godkännande: 2025 Q1 PRIME ☐ Särläkemedelsstatus EU ☒ Accelererad process ☐ Godkänt på andra marknader: Nej ☒ Ja ☐
Berörd vårdverksamhet	Behandling och uppföljning av både barn och vuxna med galaktosemi sker vid ett centrum med inriktning på medfödda metabola sjukdomar som finns i Lund, Göteborg, Stockholm och Umeå [1].
Försäljningssätt	Recept ☒ Rekvisition ☐ Smittskydd recept ☐
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Prisuppgifter saknas.
Behov av specifik diagnostik	Ja ☐ Nej ☒
Annan påverkan	Det kan bli aktuellt att uppdatera behandlingsriktlinjer.
Sjukdomen	
Förekomst	I Sverige är galaktosemi, som beror på brist på enzymet galaktos-1-fosfat-uridyltransferas (GALT) ovanligare än i många andra länder. Det förekommer hos ungefär ett barn per 100 000 nyfödda, och lika många pojkar som flickor. Det innebär att det i genomsnitt i landet föds ungefär ett barn varje år med sjukdomen. I Sverige finns uppskattningsvis omkring 70 personer med sjukdomen [1].

Sjukdomen	
Sjukdomens svårighetsgrad	Om enzymet GALT saknas eller har mycket låg aktivitet leder det till den sjukdomsform som kallas klassisk galaktosemi. Den ger akuta, livshotande symtom i nyföddhetsperioden och kroniska symtom som utvecklas efterhand. Sjukdomen drabbar bland annat centrala nervsystemet och ovarier [1]. Det vanligaste symtomet är intellektuell funktionsnedsättning. Talsvårigheter, darrhänthet och gång- och balanssvårigheter (ataxi) är också vanliga. Grå starr och epilepsi kan förekomma. Med tidigt insatt behandling med galaktosfri kost går de akuta symtomen tillbaka. Kostbehandlingen måste fortsätta hela livet. Trots korrekt behandling leder sjukdomen ofta till kroniska symtom, som gradvis blir mer märkbara under uppväxten. Symtomen varierar mycket från individ till individ. Många kan leva ett självständigt liv som vuxna, men andra är dock i behov av särskilt stöd [1].
Nuvarande behandling	Behandlas barn ☒ och/eller vuxna ☒ Behandlingsriktlinjer: Galaktosemi ingår sedan 1967 i den allmänna screeningen av nyfödda i Sverige (PKU-provet) . • Behandling med en galaktosfri modersmjölksersättning är livräddande vid akuta symtom i nyföddhetsperioden. • Personer med galaktosemi ges ordinerad kostbehandling. Målet med kostbehandlingen är att akuta symtom ska försvinna, kroniska komplikationer förebyggas så långt det går, och barn med sjukdomen ska ha en normal tillväxt. • Flickor med galaktosemi behöver ofta behandlas med hormoner med start under pubertetsåren på grund av äggstockarnas bristande funktion. Behovet är individuellt, och pubertetsutvecklingen kräver noggrann uppföljning från tioårsåldern. • Den neurologiska utvecklingen bör följas noga för att stöd ska kunna ges tidigt om det uppstår avvikelser. • För barn och ungdomar med försenad utveckling kan habiliterande insatser behövas. • Vuxna med galaktosemi behöver fortsatt uppföljning vid ett metabolt centrum. Vilket ytterligare stöd som kan behövas varierar mycket från individ till individ, från inget alls till omfattande åtgärder. Vårdprogram/behandlingsriktlinjer: **Socialstyrelsen sällsynta hälsotillstånd: Galaktosemi,** senast reviderat 2021-05-22 https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/galaktosemi/

Vetenskaplig dokumentation		
	AT-007-1001; NCT04117711 [2]. ”A Phase 1-2, Dose-Escalating, 4-Part Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Single and Multiple Doses of AT-007 in Healthy Adult Subjects and Adult Subjects With Classic Galactosemia”	**AT-007-1002; NCT04902781 [3-7]. ”A Sequential, Two-Part Study to Evaluate the Clinical Benefit, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamic of AT-007 in Pediatric Subjects With Classic Galactosemia (CG)”**
Typ av studie	Fas I/II-studie kontrollerad, dubbelblind, randomiserad, multicenterstudie	Fas II/III-studie kontrollerad, dubbelblind, randomiserad, multicenterstudie
Status	Avslutad	Pågår
Antal patienter	18 patienter med galaktosemi / Friska frivilliga (n=68)	47 (51 % flickor)
Patientpopulation Inklusion, urval	Ålder 18–55 år Klassisk galaktosemi (n=18) • Avsaknad eller < 1 % GALT aktivitet i röda blodkroppar eller motsvarande fynd vid GALT genanalys • Urin galaktitol >100 mmol/mol kreatinin • Galaktosfri kost	Ålder 2–17 år (tre åldersgrupper) 2–6 år / 7–12 år / 13–17 år Klassisk galaktosemi • minskad GALT-aktivitet i erytocyter eller • Tidigare bekräftad diagnos av GALT-brist
Exklusion, urval	• Komplikationer av klassisk galaktosemi som medför funktions-nedsättning (till exempel påtagligt nedsatt neurologisk funktion, kognitiv påverkan eller bristande språklig förmåga), som enligt studieläkaren försvårar eller förhindrar studiedeltagande. • Nedsatt njurfunktion (eGFR < 90 mL/min/1,73 m^2 eller albuminuri).	• Andra hälsoproblem • Gravida • Ammande
Interventionsbehandling	Govorestat 5, 20 och 40 mg/kg kroppsvikt under 28 dagar	Govorestat minst 5 mg/kg kroppsvikt med utvärdering var 6:e månad
Jämförelsearm	Placebo	Placebo
Resultat Primär utfallsvariabel	Biverkningar (resultat se nedan)	Skillnaden mot placebo var inte statistiskt signifikant avseende “Global Statistical Test”, ett sammansatt effektmått (komposit) som består av summan av fyra utfallsmått: • Språk (OWLS-2 Oral Expression), • Hörförståelse (OWLS-2 Listening Comprehension), • Beteende symptom (BASC-3 Behavior Symptoms Index) • Dagliga aktiviteter/ADL (BASC-3 Activities of Daily Living)
Sekundära utfallsvariabler (urval)	**Maximal galaktitolreduktion (SD) i plasma efter 32 dagar** AT-007 5 mg/kg (n=4): 475 (305) ng/mL AT-007 20 mg/kg (n=4): 1175 (239) ng/mL AT-007 40 mg/kg (n=4): 1259 (220) ng/mL Placebo (n=5): 393 (239) ng/mL **Maximal galaktitolreduktion (SD) i plasma efter 30, 60 eller 90 dagar** AT-007 20 mg/kg (n=9): 974 (322) ng/mL Placebo (n=4): 344 (450) ng/mL	**Biomarkör Galaktitol efter 30 dagar** AT-007 medförde en 40 procentig reduktion av galaktitol, en statistiskt signifikant effekt som var större än med placebo [7]. (Data från placebogruppen har inte presenterats.) Minskningen av galaktitol noterades i alla åldersgrupper och var oberoende av ändringar av galaktos eller galaktos-1-fosfat (Gal-1p). Data för övriga sekundära utfallsmått som förekomst av linsgrumling, sexuell mognad och ovariefunktion har inte presenterats.

Vetenskaplig dokumentation		
Säkerhet	Enligt resultat som presenteras på clinicaltrials.gov noterades en allvarlig leverpåverkan hos en patient av 9 som behandlats med 20 mg/kg. En oberoende säkerhetskommitté ansåg att denna biverkning inte berodde på govorestat [2].	Detaljerade uppgifter om biverkningar har inte presenterats, men man anger att det inte förekom några behandlingsrelaterade allvarliga biverkningar (SAE) [6].
Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	Data från fas II/III-studien har inte publicerats i sin helhet och föreligger endast som pressmeddelanden. Det faktum att fas II/III-studien inte visade en signifikant skillnad avseende det primära utfallsmåttet försvårar tolkningen. Individuell språk- och talförståelse, som ingick i det primära utfallsmåttet i fas II/III-studien påverkades inte av govorestat. En möjlig anledning till detta har föreslagits vara att barnen i placebogruppen inte försämrades och att samtliga barn erhöll talterapi. En post-hoc analys som exkluderar effekterna på språk och hörförståelse pekar mot en bättre effekt med govorestat än placebo [6]. För närvarande ingår sju vuxna patienter som deltagit i Studie AT-007-1001 i en öppen fas III-förlängningsstudie (AT-007-1006) med govorestat 20 mg/kg kroppsvikt, en dos om dagen [8].	

Pipeline

Andra läkemedel med indikationen	Inga andra läkemedel i klinisk fas vid galaktosemi har återfunnits i databaserna Citeline och AdisInsight (2024-04-17).
Andra indikationer för läkemedlet	Fas II/III-studie med govorestat pågår också vid följande indikation enligt databasen Citeline: • Vid brist på sorbitoldehydrogenas (SORD). INSPIRE; NCT05397665.

Övrigt

Företaget har skickat in ansökan om godkännande för govorestat vid galaktosemi till FDA i januari 2024.

Författare

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

Författaren har lämnat jävsdeklaration. Jäv bedöms inte föreligga

Referenser

Referenser med URL-länkar i nummerordning som de anges i texten i rapporten. Länkade dokument sparas ner och bifogas inskickad rapport. Särskilt viktigt för avsnittet Vetenskaplig dokumentation.

1. Socialstyrelsen sällsynta hälsotillstånd. *Galaktosemi*. 2021 [cited 2024-04-17]; Available from: https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/galaktosemi/.
2. clinicaltrials.gov. *NCT04117711 Safety and Pharmacokinetics of AT-007 in Healthy Subjects and in Adult Subjects With Classic Galactosemia, 2022-06-03*. [cited 2024-04-25]; Available from: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04117711?term=NCT04117711&rank=1.
3. clinicaltrials.gov. *NCT04902781 Clinical Benefit, Safety, PK and PD Study of AT-007 in Pediatric Subjects With Classic Galactosemia, 2023-02-24*. [cited 2024-04-25]; Available from: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04902781?term=NCT04902781&rank=1.
4. Applied Therapeutics. *April 24: Applied Therapeutics Announces Clinical Benefit of Govorestat (AT-007) in ACTION-Galactosemia Kids Trial; Company Plans to Meet with FDA Regarding Potential NDA Submission*. 2023 [cited 2024-05-03]; Available from: https://ir.appliedtherapeutics.com/news-releases/news-release-details/applied-therapeutics-announces-clinical-benefit-govorestat-007/.
5. Bailey, E., et al., *P047: Exit interviews with caregivers of pediatric patients with classic galactosemia demonstrate the meaningfulness of changes in the ACTION-Galactosemia Kids Trial* Genetics in Medicine Open (Vol 2) 2024 https://doi.org/10.1016/j.gimo.2024.100924.
6. CheckRare.com. *Clinical Trial Testing Govorestat, Sept 6* 2023 [cited 2024-05-03]; Available from: https://checkrare.com/clinical-trial-testing-govorestat/.
7. Applied Therapeutics. *Pipeline: Govorestat*. 2024 [cited 2024-05-06]; Available from: https://www.appliedtherapeutics.com/pipeline/govorestat/.
8. Clinicaltrials.gov. *NCT05418829 AT-007 in Adult Subjects With Classic Galactosemia (CG), Juni 14*. 2022 [cited 2024-05-03]; Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05418829.

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