Delandistrogen-moxeparvovek vid Duchennes muskeldystrofi

Tidig bedömningsrapport 2024-12-17

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Delandistrogen-moxeparvovek (godkänt under varumärkesnamnet Elevidys i USA) [1].
Nyhetsbeskrivning	Den första genterapin för behandling av Duchennes myskeldystrofi (DMD).
Klassificering	ATC-kod: M09AX15. Biologiskt läkemedel ☐ ATMP ☒ Vaccin ☐
Företag	Roche, Sarepta Therapeutics
Indikation, förväntad	Pojkar med Duchennes muskeldystrofi med bekräftad mutation i DMD-genen, 4–7 år, gående.
Verkningsmekanism	Delandistrogen-moxeparvovek är en genterapi som baseras på en adenoassocierad virusvektor (AAV). Med hjälp av denna tillförs en gen som kodar för mikrodystrofinprotein (138 kDa) till muskler, som är påverkade av DMD. Genen för mikrodystrofin är kortare jämfört med den som återfinns i normala muskelceller (427 kDa).
Dosering, förväntad	Engångsdos: Vid vikt 10 till 70 kg: $1{,}33 \times 10^{14}$ vektorgenom (vg)/kg kroppsvikt.
Administreringssätt	Intravenös infusion
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2024-06 Tidigaste tidpunkt för förväntat godkännande: 2025-07 PRIME ☐ Särläkemedelsstatus EU ☒ Accelererad process ☐ Godkänt på andra marknader: Nej ☐ Ja ☒ USA, Qatar, Förenade Arabemiraten och Kuwait.
Berörd vårdverksamhet	Specialiserade enheter inom neurologi, specialiserade pediatriska enheter.
Försäljningssätt	Recept ☐ Rekvisition ☒ Smittskydd recept ☐
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Kostnaden för en engångsbehandling för en patient enligt en prisuppgift från USA är 3,2 miljoner dollar vilket omräknat blir cirka 33,7 miljoner svenska kronor [2].
Behov av specifik diagnostik	Ja ☒ Nej ☐ Kontroll av immunitet mot AAVrh74 innan behandling inleds [1].
Annan påverkan	Utöver en ökad beredskap för att kunna hantera infusionsreaktioner i form av hypersensitivitet och anafylaxi under minst tre timmar efter infusionen kan det bli aktuellt med liknande rutiner för att upptäcka allvarliga biverkningar, som anges i den amerikanska produktinformationen [1]: Leverfunktionen bör monitoreras innan infusionen och varje vecka under tre månaders tid. För att öka förutsättningen att upptäcka myokardit rekommenderas monitorering av troponin-I innan infusion, and därefter varje vecka under en månads tid. Vid tecken på immunmedierad myosit hos patienter med skador i DMD-genen kan det bli aktuellt med tillägg av

Resurspåverkan	
	immunosuppressiva (t.ex. Kalcineurin-hämmare) utöver kortikosteroider. Ytterligare säkerhetsåtgärder, bland annat monitorering av trombocyter och ökade glukokortikoiddoser kan bli aktuella enligt en översiktsartikel [3].
ATMP	
Särskilda krav för behandling	Säkerhetsrutiner enligt ovan.
Teknik och hantering	Tillförsel av virusvektorer i sig borde kunna ske inom befintlig verksamhet.
Sjukdomen	
Förekomst	Varje år får cirka tio pojkar i Sverige diagnosen DMD. Prevalens är cirka 3,5 per 100 000 invånare (7 per 100 000 manliga invånare) [4]. Om man utgår från att åldersfördelningen och att medianåldern är 28 år skulle det innebära att 12,5 pojkar per årskull har DMD. För fyra årskullar (4, 5, 6 och 7 år) skulle det innebära initialt maximalt 50 pojkar. Beroende av exklusionskriterier såsom avsaknad av gångförmåga minskas antalet kandidater för denna behandling.
Sjukdomens svårighetsgrad	DMD är en medfödd, X-kromosombunden recessiv, progredierande dödlig sjukdom som primärt drabbar pojkar. Prognosen vad gäller överlevnad och funktion har förbättrats över tid [4] och den förväntade medianöverlevnaden är cirka 28 år för pojkar som föddes efter 1990 [5]. Dödsorsaken är ofta lunginflammationer, hjärtsvikt, eller andningssvikt. Kardiomyopati förekommer hos fler än 50 procent av pojkarna efter tolv års ålder och hos de flesta vuxna [4]. Utan behandling med glukokortikoider förloras gångförmågan vid 8,6–10,3 års ålder och med glukokortikoider vid 10,0–13,4 års ålder [6]. Denna behandling är dock förknippad med omfattande biverkningar såsom viktökning, försämrad längdtillväxt, irritabilitet och förändrat beteende, sömnsvårigheter, omfördelning av kroppsfettet, akne, skör hud, ökad kroppsbehåring, grå starr, illamående och gastrit [4].
Nuvarande behandling	Behandlas barn ☒ och/eller vuxna ☒ **Behandlingsriktlinjer:** Standardbehandling för både barn och vuxna är glukokortikoider. Deflazacort 0,9 mg/kg/dygn eller prednisolon 0,75 mg/kg /dygn [7]. Behandling inleds ofta vid 4–5 års ålder innan påtaglig nedgång av fysisk förmåga. Glukokortikoidbehandling har positiva effekter på muskelstyrkan och senarelägger tiden till förlust av gångförmåga med upp till tre år [4]. Hjärtfunktionen kontrolleras regelbundet från åtta års ålder och behandling med ACE-hämmare och/eller betablockerare initieras ofta tidigt (cirka tio års ålder) [4]. **Vårdprogram/behandlingsriktlinjer:** I avvaktan på uppdaterade nationella eller skandinaviska riktlinjer [8] följs de internationella riktlinjerna [7].

Sjukdomen	
	https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(18)30024-3/fulltext Skandinaviskt State Of The Art (SOTA) dokument om Duchennes muskeldystrofi (reviderat 2007) https://snpf.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/4/2014/10/dmdsota.pdf

Vetenskaplig dokumentation			
	SRP-9001-103; ENDEAVOR NCT04626674 [9, 10] Kohort 1	**SRP-9001-102; NCT03769116 [11, 12]**	**EMBARK; NCT05096221 [13-15]**
Typ av studie	Fas I/II, öppen multicenter	Fas I/II-studie: Multicenter, crossover, randomiserad, dubbelblind, placebokontrolled.	Fas III-studie: Multicenter, crossover, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad
Status	Avslutad	Avslutad	Pågår
Antal patienter	Totalt planerades 58 (7 olika kohorter) Kohort 1: n= 20 (medelålder 5,8 år)	41	125
Patientpopulation Inklusion, urval	Kohort 1: • Pojkar ≥ 4 års ålder och < 8 års ålder • Gångförmåga vid studiestart (ambulatory) • Bekräftad DMD-diagnos med kliniska fynd och genetiskt test • Stabil oral dos av kortikosteroider sedan minst 12 veckor före screening. • rAAVrh74 antikroppstiter ≤1:400 • North Star Ambulatory Assessment total score (NSAA) >17 and ≤ 26; • < 95 % av predicerad 100-meters test (100MWR)	• Pojkar ≥ 4 års ålder och < 8 års ålder • Förmåga att kunna genomgå motoriktester • Bekräftad DMD-diagnos med påvisad dystrofingenmutation med DMD fenotyp. • Stabil oral dos av kortikosteroider sedan minst 12 veckor före screening. Dessutom skulle man ha påvisat en “frameshift mutation” mellan exon 18 och 58 (inklusive).	• Pojkar ≥ 4 års ålder och < 8 års ålder • Gångförmåga vid studiestart (ambulatory) • Förmåga att kunna genomgå motoriktester • Bekräftad DMD-diagnos med kliniska fynd och genetiskt test • Stabil oral dos av kortikosteroider sedan minst 12 veckor före screening. • rAAVrh74 antikroppstiter under gränsvärdet. Dessutom skulle man ha påvisat en patogen “frameshift mutation” eller ett prematurt kodon mellan exon 18 och 79 (inklusive).
Exklusion, urval	• Medicinskt tillstånd eller sjukdom som kan tänkas öka risken i samband vid genterapi. • Tidigare genterapi, studieläkemedel eller annan behandling mot DMD • Avvikande laboratoriefynd eller specifika tester.	• Påverkad kardiovaskulär funktion vid hjärt-eko. • Tidigare eller pågående medicinskt tillstånd eller sjukdom vid status eller EKG eller avvikande laboratoriefynd. • Exponering för studieläkemedel eller kommersiellt tillgänglig genterapi.	• Tidigare genterapi, studieläkemedel eller annan behandling avsedd att öka dystrofin. • Avvikande laboratoriefynd eller specifika tester. • Förekomst av annan kliniskt betydelsefull sjukdom eller tillstånd som kräver läkemedelsbehandling som kan tänkas öka risken vid genterapi.
Interventions-behandling	En IV infusion delandistrogene moxeparvovec (del-mox) 1,33 x 10^{14} vg/kg	En IV infusion del-mox 1,33 x 10^{14} vg/kg	En IV infusion del-mox 1,33 x 10^{14} vg/kg
Jämförelsearm	**Historisk kontroll**	**En IV Infusion av placebo**	**En IV Infusion av placebo**
Resultat Primär utfallsvariabel	Interimsresultat efter ett år för kohort 1 har publicerats.	Det primära utfallsmåttet var förändringen av mikro-dystrofinuttryck (western blot) från studiestart efter 12 veckor: Relativ ändring (SD) av mikrodystrofinuttryck	Skillnaden avseende ändring av NSAA mellan grupperna enligt minsta kvadratmetoden (LSM) var inte statistiskt signifikant: 0,65 (95 %KI: -0,45 till +1,74) NS **NSAA-förändring efter 52 veckor**

Vetenskaplig dokumentation			
	Det primära utfallsmåttet var förändringen av mikro-dystrofinuttryck (western blot) efter 12 veckor från studiestart: Genuttrycket (SD) ökade med 54,2 % (42,6)	Del-mox: + 23,82 % (39,76) Placebo: + 0,14 % (1,24)	Del-mox: + 2,6 poäng (n=63) NSAA vid studiestart (SD) 23,10 (3,75) Placebo: + 1,9 poäng (n=62) NSAA vid studiestart (SD) [15]: 22,82 (3,78)
Sekundära utfallsvariabler (urval)	**NSAA-förändring (SD) efter ett år** Del-mox: + 4 poäng (3,5) NSAA (SD) vid studiestart: 22,1 (3) NSAA (SD) efter 1 år: 26,1 (4,8) Historisk kohort: + 0,8 poäng (0,4) Skillnad mot historisk kontroll 3,2 poäng **Tid från liggande till stående** Vid studiestart 4,2 sek Skillnad mot historisk kontroll -1,2 sek **Tid för att gå/springa 10 meter (10MWR)** 10MWR vid studiestart 5,1 sek Skillnad mot historisk kontroll -1 sek	Samtliga nedanstående utfallsmått presenteras som medelvärde (SD). **NSAA-förändring (SD) efter 48 veckor** Skillnad mellan grupperna: 0,8 (95 % KI: -1,0 till + 2,7) NS Del-mox: + 1,7 (0,6) (n=20) NSAA (SD) vid studiestart 19,8 (3,3) Placebo: + 0,9 (0,6) (n=21) NSAA vid studiestart 22,6 (3,3) **Tid för att stiga upp (TTR) [sekunder]** Del-mox : - 0,21 (1,13) från 5,1 (2,17) vid studiestart Placebo: + 0,44 (0,91) från 3,56 (0,65) vid studiestart **10 MWR [sekunder]** Del-mox: 0,7 (1,16) från 5,35 (1,14) Placebo: 0,01 (0,69) från 4,83 (0,72) **Tid för att gå/springa 100 m (100MWR) [sekunder]**	Avseende vissa sekundära utfallsmått förelåg det en skillnad mellan del-mox och placebo efter 52 veckor.: **TTR** Skillnad mellan grupperna enligt minsta kvadratmetoden LMS [15]: -0,64 (-1,06 till -0,23) <u>TTR (SD) vid studiestart</u> Del-mox: 3,52 sek (0,81) Placebo: 3,60 sek (0,68) **10MWR** Skillnad mellan grupperna enligt LMS [15]: -0,42 sek (95% KI: -0,71 till -0,13) <u>10MWR vid studiestart</u> Del-mox (SD): 4,82 (0,79) sek Placebo (SD): 4,92 (0,73) sek **100MWR** Skillnad mellan grupperna enligt LSM [15]: -3,29 sek (95% KI: -8,28 till +1,7 sek) NS <u>100MWR vid studiestart</u> Del-mox (SD): 60,67 (15,55) sek Placebo studiestart (SD): 63,01 (17,01) sek

Vetenskaplig dokumentation

		Del-mox : 8,67 (27,98) från 61,04 (12,71) Placebo: 2,49 (7,52) från 53,86 (8,30 **Utfall för pojkar 4–5 år** (n=16) Skillnad mellan grupperna enligt LSM 2,5 (95 % KI: 0,5–4,4) Del-mox: + 4,3 (0,6) NSAA (SD) vid studiestart: 20,1 (1,9) Placebo: + 1,9 (0.6) NSAA (SD) vid studiestart: 20,4 (2,7) **6-7 års ålder** (n=25) Skillnad mellan grupperna enligt LSM -0,7 (95 %KI: - 3 till 1,6) NS Del-mox: -0,2 (0,7) NSAA (SD) vid studiestart: 19,6 (4,1) Placebo: 0,5 (0,7) NSAA (SD) vid studiestart: 24,0 (2,9)	
ATMP	12 veckor efter tillförsel av del-mox ökade mikrodystrofinuttrycket till en nivå som motsvarar 54,2 procent av normalt kontrollprotein.	12 veckor efter tillförsel av del-mox ökade mikrodystrofinuttrycket till en nivå som motsvarade 23,82 av normalt. Efter 60 veckor låg mikrodystrofinuttrycket på 19 procent av normalt. I kontrollgruppen som först erhöll placebo och efter 48 veckor del-mox noterades efter 12 veckor ett genuttryck på 39,64 procent av normal [12].	

Vetenskaplig dokumentation			
Säkerhet	Allvarliga biverkningar (SAE) Transaminasstegring (n=1) Kräkningar (n=1)	Allvarliga biverkningar (SAE) Del-mox: 3/20 (leverpåverkan n=1, rabdomyolys n=2) Placebo: 2/21 (humerusfraktur n=1; rabdomyolys n=1)	Antal patienter med allvarliga biverkningar (SAE) [15] Del-mox 11 % (7/63) Placebo 0 % (0/62)
LSM: Least square mean; NSAA: North Star Ambulatory Assessment Total Score, en skattningsskala med 17 olika funktioner som skattas mellan 2 (normal) och 0 (avsaknad av förmåga), skalan går från 0 (sämst) till 34 (bäst); SD: standarddeviation; Sek: sekunder; 10MWR: 10 meter walk/run; TTR: Time to rise;			
Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	Tolkningen av resultaten från studie SRP-001-102; NCT03769116 är komplicerad eftersom det förelåg skillnader vid studiestart mellan grupperna avseende NSAA, 10MWR, 100MWR och TTR. Att man inte kunde notera en signifikant skillnad mellan hela gruppen avseende dessa utfallsmått skulle kunna bero på en snedfördelning från början. Vid en uppdelning av studiedeltagarna i barn 4−5 och 6−7 verkar det som om effekten är bättre i den yngre åldersgruppen, men bevisvärdet av dessa skillnader är relativt lågt. Från ENDEAVOR-studien (NCT04626674) föreligger endast resultat från kohort 1, som sammanfattas ovan. I de övriga kohorterna inkluderades individer med DMD, som var gående ≥8 och <18 års ålder (kohort 2), icke-gående alla åldrar (kohort 3), gående ≥3 och <4 års ålder (kohort 4). I kohorten 5 ingick individer med DMD och mutation i exon 1−17 men inte i exon 9−13. Kohort 5a bestod av individer med denna mutation, som var gående ≥4 och <9 års ålder, medan kohort 5b bestod av individer i alla åldrar, som inte var uppegående. De återstående kohorterna bestod av gående individer med DMD ≥3 och <4 års ålder (kohort 6) och individer med DMD i alla åldrar och som inte var gående (kohort 7) [9, 10]. EMBARK-studien (NCT05096221) [13] är en crossover-studie där patienter som initialt erhöll placebo behandlades med del-mox efter ett år. De ovan presenterade kliniska utfallsdata är interimsdata efter ett år.		

Pipeline

Andra läkemedel med indikationen	Enligt sökning i Citeline (2024-06-26) finns följande läkemedel i fas III: • Fordadistrogene movaparvovec, ett rekombinant adenoassocierat virus, serotyp 9 (AAV9) som bär på en trunkerad human dystrofingen, NCT04281485. • GNT-0004, adeno-associerat virus (AAV) vektor mikrodystrofin genterapi, fas I/II/III (GNT-016-MDYF). I fas II: • SGT-001, AAV mikro-dystrofin genterapi, NCT03368742.
Andra indikationer för läkemedlet	Pågående studier för utvidgad indikation vid DMD: ENVOL, en fas II-studie på pojkar under 4 år[16], och ENVISION, en fas III-studie på äldre pojkar med DMD oberoende av gångförmågan [17]. Inga andra indikationer enligt Citeline och Adisinsight (2024-06-26).

Övrigt

Tillverkningsprocessen har skalats upp och modifierats något mellan studie SRP-9001-102 och ENDEAVOR och EMBARK, men detta lär inte påverka tolkningen av studieresultaten [9].

Författare

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

Författaren har lämnat jävsdeklaration och det föreligger inget jäv.

Referenser

1. FDA. *HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION ELEVIDYS®* 2023 [cited 2024-06-26]; Available from: https://www.fda.gov/media/169679/download?attachment.
2. cnn.com. *FDA approves $3.2 million gene therapy for rare muscular dystrophy in kids ages 4 and 5*. 2023 [cited 2024-07-04]; Available from: https://www.cnn.com/2023/06/22/health/fda-sarepta-muscular-dystrophy/index.html.
3. Mendell, J.R., et al., *Practical Considerations for Delandistrogene Moxeparvovec Gene Therapy in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy.* Pediatr Neurol, 2024. **153**: p. 11-18.
4. Socialstyrelsen. *Duchennes muskeldystrofi, sällsynta hälsotillstånd (senast uppdaterat 2021-05-22)*. 2021 [cited 2024-06-27]; Available from: https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/duchennes-muskeldystrofi/.
5. Broomfield, J., et al., *Life Expectancy in Duchenne Muscular Dystrophy.* Reproduced Individual Patient Data Meta-analysis 2021. **97**(23): p. e2304-e2314 DOI:10.1212/wnl.0000000000012910.
6. Landfeldt, E., et al., *Predictors of Loss of Ambulation in Duchenne Muscular Dystrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis.* J Neuromuscul Dis, 2024. **11**(3): p. 579-612.
7. Birnkrant, D.J., et al., *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management.* The Lancet Neurology, 2018. **17**(3): p. 251-267.

8. Barnläkarföreningens sektion för neuropediatrik. *Skandinaviskt State Of The Art (SOTA) dokument om Duchennes muskeldystrofi (reviderat februari 2007)*. 2007 [cited 2024-07-04]; Available from: https://snpf.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/4/2014/10/dmdsota.pdf.
9. Zaidman, C.M., et al., *Delandistrogene Moxeparvovec Gene Therapy in Ambulatory Patients (Aged ≥4 to <8 Years) with Duchenne Muscular Dystrophy: 1-Year Interim Results from Study SRP-9001-103 (ENDEAVOR).* Ann Neurol, 2023. **94**(5): p. 955-968.
10. Clinicaltrials.gov. *NCT04626674 A Gene Transfer Therapy Study to Evaluate the Safety of and Expression From Delandistrogene Moxeparvovec (SRP-9001) in Participants With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) (ENDEAVOR), Aug 1*. 2023 [cited 2024-06-28]; Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04626674?term=NCT04626674&rank=1.
11. clinicaltrials.gov. *NCT03769116 A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Delandistrogene Moxeparvovec (SRP-9001) for Duchenne Muscular Dystrophy (DMD), Oct 25 (has results)*. 2024 [cited 2024-06-27]; Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03769116.
12. Mendell, J.R., et al., *Expression of SRP-9001 dystrophin and stabilization of motor function up to 2 years post-treatment with delandistrogene moxeparvovec gene therapy in individuals with Duchenne muscular dystrophy.* Front Cell Dev Biol, 2023. **11**: p. 1167762.
13. clinicaltrials.gov. *NCT05096221 A Gene Transfer Therapy Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Delandistrogene Moxeparvovec (SRP-9001) in Participants With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) (EMBARK) Nov 7*. 2023 [cited 2024-06-27]; Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05096221?term=NCT05096221&rank=1.
14. Sarepta.com. *Press release Oct. 30: Sarepta Therapeutics Announces Topline Results from EMBARK, a Global Pivotal Study of ELEVIDYS Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy*. 2023 [cited 2024-06-28]; Available from: https://investorrelations.sarepta.com/news-releases/news-release-details/sarepta-therapeutics-announces-topline-results-embark-global-0.
15. Sarepta.com. *Sarepta EMBARK Part 1 Topline Investor Webcast Slides (FLS)*. 2023 [cited 2024-06-28]; Available from: https://investorrelations.sarepta.com/static-files/4871976b-aebc-4ab1-b598-b9ad15c660bf.
16. clinicaltrials.gov. *NCT06128564 A Gene Delivery Study to Evaluate the Safety and Expression of Delandistrogene Moxeparvovec in Participants Under the Age of Four With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) (ENVOL), June 26*. 2024 [cited 2024-07-09]; Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06128564?intr=Delandistrogene%20Moxeparvovec%20(SRP-9001)%20&term=envol&rank=1.
17. clinicaltrials.gov. *NCT05881408 A Gene Transfer Therapy Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Delandistrogene Moxeparvovec (SRP-9001) in Non-Ambulatory and Ambulatory Participants With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) (ENVISION), May 10*. 2024 [cited 2024-07-09]; Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05881408?intr=Delandistrogene%20Moxeparvovec%20(SRP-9001)%20&term=envision&rank=1.

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