



Mozafankogen-autotemcel vid Fanconis anemi undergrupp A

Tidig bedömningsrapport 2024-12-17

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Mozafankogen-autotemcel <i>alias</i> RP-L102.
Nyhetsbeskrivning	Första specifika behandlingen för Fanconis anemi. Genterapi mot Fanconis anemi undergrupp A.
Klassificering	ATC-kod: B03X Biologiskt läkemedel <input type="checkbox"/> ATMP <input checked="" type="checkbox"/> Vaccin <input type="checkbox"/>
Företag	Rocket Pharmaceuticals
Indikation, förväntad	Fanconis anemi undergrupp A (FA-A)
Verkningsmekanism	Mozafankogen-autotemcel är en genterapi som tillför en fungerande FANCA-gen till hematopoetiska stamceller hos patienter med FA-A. Eftersom dessa celler uttrycker en fungerande FANCA skall de uppvisa en överlevnadsfördel pga ökad motståndskraft mot DNA-skada jämfört med omodifierade celler. Målet är att uppnå mosaicism, dvs förekomst av celler med fungerande FANCA-gen parallellt med omodifierade celler i benmärgen och i blodet. Detta skulle kunna motverka hematologiska komplikationer till FA-A, men påverkar inte tillståndets andra manifestationer [1, 2].
Dosering, förväntad	Denna behandling ges vid ett tillfälle.
Administreringssätt	Läkemedlet hanteras av sjukvårdspersonal och administreras på sjukhus. Färdig produkt injiceras intravenöst i patienten utan föregående myeloablation [1, 2].
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: april 2024 Tidpunkt för förväntat godkännande: 2025 Q1 PRIME <input checked="" type="checkbox"/> Särlläkemedelsstatus EU <input checked="" type="checkbox"/> Accelererad process <input type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>
Berörd vårdverksamhet	Hematologer inom högspecialiserad sjukvård.
Försäljningssätt	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Uppgift om kostnaden för denna behandling saknas. Exempel på listpris för andra genterapier ligger runt 15-30 miljoner kronor per behandling [3, 4].
Behov av specifik diagnostik	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Genetiskt test för bekräftelse av FA-A.
Annan påverkan	Eventuellt skulle denna terapi kunna minska behovet för allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT), med dess associerade risker och kostnader. Om behandlingen införs kan det bli nödvändigt att ta ställning till vilka patienter som ska erhålla mozafankogen-autotemcel och vilka som ska få HSCT. Om behandlingen visar sig vara effektiv kan kostnaderna för vård av associerade tillstånd som benmärgssvikt, maligniteter, Graft vs Host Disease (GvHD) komma att minska i patientgruppen.



ATMP	
Särskilda krav för behandling	Utrustning för extraktion och preparation av stamceller är nödvändig. Patienter kommer sannolikt att behandlas på specifika centra, vilka eventuellt inte ligger i närheten av patientens hemort eller ens i Sverige.
Teknik och hantering	CD34+-stamceller samlas in via leukocytaferes under två dagar efter stimulering med granulocyte-colony stimulating factor (C-GSF) samt plerixafor (Mozobil®). Dessa celler transduceras med FANCA via en lentivirusvektor. De modifierade cellerna återförs till patienten inom fyra timmar av avslutad process. Ovan beskrivna process har döpts av producenten till "process B". Några patienter har behandlats enligt en ringa beskriven "process A" [1, 2].
Sjukdomen	
Förekomst	Prevalensen för samtliga typer av Fanconis anemi i Sverige är ca en per miljon invånare. Det föds ca en person vart tionde år med sjukdomen, men detta underskattar sannolikt den sanna incidensen eftersom diagnosen inte alltid ställs i barndomen. FA-A utgör 60-70 procent av dessa patienter [5].
Sjukdomens svårighetsgrad	<p>Fanconis anemi är ett syndrom som kännetecknas av defekt DNA-reparation och orsakas av många olika mutationer varav FA-A är en. Fanconis anemi medför kongenitala missbildningar hos cirka 75 procent av patienterna, inklusive avvikelser eller avsaknad av radii och tummar, njurmissbildningar, hjärtdefekter, mikrocefali, kortvuxenhet, hörselnedsättning och infertilitet. Det föreligger även en ökad risk för diabetes mellitus och hypotyroidism [5, 6].</p> <p>Den kumulativa risken för benmargssvikt närmar sig 90 procent före 40-års ålder. Det föreligger även en hög risk för aplastisk anemi [5, 6].</p> <p>Bristande DNA-reparation leder till en ökad risk för cancer. Medianåldern för cancerdiagnos är 16 år. Akut myeloisk leukemi (AML) är den vanligaste maligniteteten, följt av skivepitelcancer i munhålan (700 gånger högre risk än bakgrundspopulationen). Fler maligniteter med tydligt ökad risk gentemot bakgrundspopulationen är skivepitelscarinom i vulva (4 000 ggr) samt cervixcancer (200 ggr). 2018 var medianöverlevnad 39 år och mer än 80 procent av patienterna når vuxen ålder [6]. Vanliga dödsorsaker för patienter med FA är infektioner, maligniteter, GvHD efter HSCT samt blödning [7].</p>
Nuvarande behandling	<p>Behandlas barn <input checked="" type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Ett multidisciplinärt omhändertagande är nödvändigt. Hematologisk kompetens är ofta kärnan i detta omhändertagande eftersom benmargssymtom ofta ger svåra besvär. Regelbunden kontroll av blodbildens är nödvändig då även patienter utan total benmargssvikt ofta behöver blodtransfusioner med potentiell utveckling av sekundär hemokromatos. Androgenterapi kan användas för att förbättra blodbildens vid tidiga tecken på benmargssvikt. HSCT kan bota de hematologiska symtomen men kräver en HLA-matchad donator, ofta ett syskon som inte har Fanconis anemi. 5-års</p>



överlevnaden vid modern allogen HSCT hos patienter med FA är > 90 procent och är botande för de hematologiska symptomen av FA [6].

Behandlingsrekommendationer från intresseföreningen "Fanconi Anemia Research Fund" finns publicerade 2020 men specificerar inte när i förloppet HSCT är lämpligt [8]. Fanconis anemi omnämns i Svensk förening för hematologis riktlinje "aplastisk anemi" men utan specifik information avseende behandling och handläggning av Fanconis anemi [9].

Inför HSCT genomgår patienten myeloablation för att eliminera de egna stamcellerna, vilket medför risk för svåra infektioner och GvHD samt andra allvarliga biverkningar. Den redan höga risken för skivepitelcancer fyrdubblas hos patienter med FA som erhållit HSCT. Denna ökade risk misstänks vara sekundär till myeloablation samt kronisk GvHD [6].

Vetenskaplig dokumentation

Sammanfattningen av den vetenskapliga dokumentationen är baserad på resultat från tre separat registrerade, men snarlika fas-1 & -2 studier. Informationen är, i avsaknad av definitiv studierapport, inhämtad från abstrakt och presentationsmaterial som inte differentierar mellan de olika studierna. Resultaten rapporteras på samma sätt nedan. Resultat presenteras för sammanlagt 14 patienter: tolv som rekryterats i fas-2 studierna som sammanfattas nedan och två som rekryterats i fas-1 studien (NCT03814408) [10]. Data-cutoff är 2023-09-11.

	Lentiviral-mediated Gene Therapy for Pediatric Patients With Fanconi Anemia Subtype A (NCT04069533) [11]	Gene Therapy for Fanconi Anemia, Complementation Group A (NCT04248439) [12]
Typ av studie	Fas II, open-label, enkelarmad	Fas II, open-label, enkelarmad
Status	Pågående, avslutad patientrekrytering	Pågående, avslutad patientrekrytering
Antal patienter	7 patienter	5 patienter
Patientpopulation Inklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> Fanconis anemi undergrupp A Pediatrika patienter 1-17 år gamla och minst 8 kg i kroppsvikt > 30 CD34+ celler/μL i benmärgsaspirat <p>Patienterna i studierna var 1-6 år gamla vid inklusion. Uppföljningstid vid data-cutoff hade en median på 30 månader (2-54 månader) [2].</p>	<ul style="list-style-type: none"> Fanconis anemi undergrupp A Patienter minst 1 år gamla och minst 8 kg i kroppsvikt > 30 CD34+ celler/μL i benmärgsaspirat <p>Patienterna i studierna var 1-6 år gamla vid inklusion. Uppföljningstid vid data-cutoff hade en median på 30 månader (2-54 månader) [2].</p>
Exklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> Patienter med tillgänglig HLA-matchad syskondonator Tecken på myelodysplastiskt syndrom (MDS), leukemi eller annan cytogenetisk avvikelse Patienter med somatisk mosaicism associerad med förbättrad blodbild 	Väsentligen samma



	<ul style="list-style-type: none"> • Samsjuklighet som bedöms av utredaren som olämplig • Lever- eller njursvikt • Allmäntillstånd: Lansky score minst 60 % • Androgenerapi • Syrgaskrävande lungdysfunktion alternativt syremättnad under 90 % 	
Interventions-behandling	C-GSF samt plerixafor används för mobilisering av CD34+ celler innan aferes. Mozafankogen-autotemcel är patientegna anrikade CD34+ celler som är transducerade med lentiviral vektor bärande på FANCA-genen, utförs <i>ex vivo</i> och återges därefter. Ges vid ett tillfälle. CD34+-celldoser i studierna motsvarar $2 \cdot 10^5$ – $4,1 \cdot 10^6$.	Väsentligen samma
Jämförelsearm/-ar	Ingen jämförelsearm	Ingen jämförelsearm
Resultat Primär utfallsvariabel	<p><u>Fenotypisk korrektion av Bone marrow colony forming cells (BM-CFC).</u></p> <p>Mätt som resistens mot 10 nM mitomycin C (MMC), vilket testar kromosomfragilitet. Om minst 10 [10, 11] respektive 20 % [12] av undersökta benmärgsceller uppvisat MMC-resistens har producenten ansett att behandlingen varit framgångsrikavseende fenotypisk korrektion.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hos de patienter med mer än 12 månaders uppföljningstid uppvisade 10 av 12 MMC-resistens ≥ 20 % (31-93 %) [2]. - Tiden till ökad MMC-resistens varierar mellan patienter. I ett fall dröjde förbättringen i MMC-resistens 36 månader efter behandling [2]. 	
Sekundära utfallsvariabler (urval)	<p><u>Engraftment av genkorrigerade celler. Mätt som Vector-Copy Number (VCN).</u></p> <p>VCN är det genomsnittliga antalet kopior av FANCA per diploit genom, här mätt i perifera blodceller.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ökat VCN hos 8 av de 12 patienter som erhållit behandling mer än 12 månader tidigare, spridning ca 0,4 – 0,8 [2]. - Hos samtliga av de 8 ovanstående patienter har VCN en succesivt ökande trend även efter den första skattningen [2]. <p><u>Hematologisk stabilitet</u></p> <p>Hematologisk stabilitet utvärderas genom att upprepat mäta hemoglobin, neutrofila granulocyter, leukocyter och trombocyter.</p> <ul style="list-style-type: none"> - För 7 av de patienter som uppvisat MMC-resistens ≥ 20 % har en blodbild presenterats. Dessa patienter har en väsentligen oförändrad blodbild vid uppföljning (18-36 mån) jämfört med tidpunkt noll [13]. Blodbild för de patienter som inte påvisat MMC resistens är inte presenterad. 	
ATMP	Hos de patienter med positiva resultat med avseende på MMC-resistens och VCN har ingen avtagande effekt noterats under uppföljningstiden. Medianuppföljningstiden vid data-cutoff var 30 månader (2-54 månader) [2].	
Säkerhet	<p>1 patient avslutades från studien pga insjuknande i T-cells lymfoblastiskt lymfom, bedömdes relaterat till grundsjukdomen och ej till behandlingen. Denna bedömningen grundades på att bakgrundsrisken för tillståndet hos patientgruppen är hög samt att VCN i lymfomet var 0,003 jämfört med 0,26 i perifert blod och 0,42 i benmärg, dvs ingen tydlig signal på att genetiskt modifierade cellinjer var direkt involverade [13].</p> <p>1 serious adverse event: övergående infusionsreaktion (Grad 2) hos en patient [14].</p>	



	1 patient insjuknade i influensa B under månaderna efter behandlingen och erhöll HSCT [2].
Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	<p>Den dokumentation som presenterats ovan verkar stödja det faktum att en andel av patienterna får en framgångsrik engraftment av de genmodifierade cellerna i benmärgen. Presenterade utfall bör betraktas som surrogatmått för möjliga kliniska effekter. Konsekvenserna av behandlingen för viktiga kliniska utfall som infektionskänslighet, förekomst av benmärgssvikt och framtida cancerrisk är inte klarlagda. Längre uppföljningstid skulle kunna ge mer klarhet i behandlingens nytta. Än så länge har oerhört få individer behandlats.</p> <p>Vid denna rapports skrivelse finns ingen komplett studierapport publicerad avseende mozafankogen-autotemcel varav den vetenskapliga dokumentationen är baserad på konferensabstrakt, presentationsmaterial och pressmeddelanden. Detta försvårar markant en kritisk granskning då en helhetsbild inte är presenterad.</p>

Pipeline

Andra läkemedel med indikationen	<p>Enligt databasen Citeline (2024-06-14) pågår fas-II-studier på följande preparat med indikation Fanconis anemi:</p> <p>Briquilimab (JSP-191, AMG-191) vilken är en anti-C-kit MAb som skall depletera stamceller inför HSCT.</p> <p>EXG-34217 är en autolog cellterapi för telomersjukdomar, inkluderat Fanconis anemi.</p> <p>FP-045 är en ALDH2 agonist</p>
Andra indikationer för läkemedlet	Läkemedlet är utvecklat specifikt för patienter med FA-A.

Övrigt

- Mozafankogen-autotemcel behandlar endast de hematologiska konsekvenserna av FA-A, och inte sjukdomens andra manifestationer.
- Mosaicism är sedan tidigare beskrivet i Fanconis anemi i form av somatisk mosaicism som uppstår spontant. Det är mindre sannolikt för patienter med normaliserad blodbild att utveckla benmärgssvikt och risken för hematologisk malignitet är minskad men inte normaliserad [6, 15].
- Då den ursprungliga cellinjen med FA-A mutation är kvar så är inte risken för exempelvis AML normaliserad mot bakgrundspopulationen, som mest är den minskad. Producentens förhoppning är att cancerrisken blir lägre för patienter som behandlats med mozafankogen-autotemcel jämfört med patienter som genomgått myeloablation inför HSCT.
- Mozafankogen-autotemcel hindrar inte senare genomförande av HSCT om klinisk bild så motiverar, detta har även redan utförts hos två patienter där det ansågs medicinskt motiverat [13].



- Det verkar som att producenten ansökt om marknadsgodkännande för indikationen FA-A utan närmare specifikation. I den dokumentation som beskrivits är exklusionskriterium långt gången benmarggsvikt samt tidigare HSCT. Det förefaller sannolikt att liknande restriktioner och prioriteringar skulle tillämpas kliniskt om mozafankogen-autotemcel blir godkänt.

Författare

Simon Prabin

ST-läkare klinisk farmakologi
Klinisk kemi och farmakologi
Lund

Astrid Ecorcheville

Specialistläkare, klinisk farmakologi
Klinisk kemi och farmakologi
Lund

Författarna har lämnat jävsdeklaration. Bedömningen är att inget jäv föreligger.



Referenser

1. Czechowicz A, Sevilla J, Booth C, Agarwal R, Zubicaray J, Río P, et al. Lentiviral-mediated Gene Therapy for Patients with Fanconi Anemia [Group A]: Updated Results from Global RP-L102 Clinical Trials. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):10646-7.
2. RocketPharmaceuticals. Lentiviral-Mediated Gene Therapy (RP-L102) for Fanconi Anemia [Group A] is Associated with Polyclonal Integration Patterns in the Absence of Conditioning [Internet]. USA: Rocket Pharmaceuticals; 2024 [uppdaterad 2024-05-10; hämtat 2024-06-24]. Hämtad från: https://rocketpharma.com/wp-content/uploads/ASGCT_2024_FA_Update.pdf
3. TLV. Hälsoekonomisk bedömning av genterapin Libmeldy vid metakromatisk leukodystrofi [Internet]. Stockholm: Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket; 2022 [uppdaterad 2022-02-22; hämtat 2024-06-04]. Hämtad från: <https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/nordiskt-samarbete---finose/rapporter-finose/arkiv/2022-02-22-halsoekonomisk-bedomning-av-genterapin-libmeldy-vid-metakromatisk-leukodystrofi.html>
4. TLV. Hälsoekonomisk bedömning av genterapin Zynteglo vid transfusionsberoende beta-thalassemi [Internet]. Stockholm: Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket; 2020 [uppdaterad 2020-04-30; hämtat 2024-06-04]. Hämtad från: <https://www.tlv.se/publikationer/publikationer/2020-04-30-halsoekonomisk-bedomning-av-genterapin-zynteglo-vid-transfusionsberoende-beta-thalassemi.html>
5. Socialstyrelsen. Sällsynta Hälsotillstånd: Fanconis anemi [Internet]. Stockholm: Socialstyrelsen; 2005 [uppdaterad 2019-06-07; hämtat 2024-06-04]. Hämtad från: <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/fanconis-anemi/>
6. Dror Y. Inherited Bone Marrow Failure Syndromes. I: Hoffman R, redaktör. *Hematology: Basic Principles and Practice* [Internet]. 8th uppl. USA: Elsevier; 2023 [hämtat 2024-06-04]. 350-95. Hämtad från: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323733885000304?scrollTo=%23top>
7. Risitano AM, Marotta S, Calzone R, Grimaldi F, Zatterale A. Twenty years of the Italian Fanconi Anemia Registry: where we stand and what remains to be learned. *Haematologica*. 2016;101(3):319-27.
8. Fanconi Anemia Research Fund. Fanconi Anemia Clinical Care Guidelines [Internet]. Eugene, US: Fanconi Anemia Research Fund; 2020. 5. [hämtat 2024-08-05]. Hämtad från: https://www.fanconi.org/images/uploads/other/Fanconi_Anemia_Clinical_Care_Guidelines_5thEdition_web.pdf
9. SFHEM. Aplastisk Anemi [Internet]. Linköping: Svensk Förening för Hematologi; 2023 [uppdaterad 2023-04-01; hämtat 2024-08-13]. Hämtad från: [file:///rsfs081/Hem3\\$/190623/Downloads/Aplastisk_anemi_2023.pdf](file:///rsfs081/Hem3$/190623/Downloads/Aplastisk_anemi_2023.pdf)
10. ClinicalTrials.Gov. A Clinical Trial to Evaluate the Safety of RP-L102 in Pediatric Subjects With Fanconi Anemia Subtype A (NCT03814408) [Internet]. USA, Bethesda: Rocket Pharmaceuticals Inc. ; 2020 [uppdaterad 2020-11-24; hämtat 2024-08-07]. Hämtad från: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03814408?intr=rp-l102&rank=1>
11. ClinicalTrials.Gov. Lentiviral-mediated Gene Therapy for Pediatric Patients With Fanconi Anemia Subtype A, NCT04069533 [Internet]. USA: Rocket Pharmaceuticals Inc.; 2024 [uppdaterad 2024-05-22; hämtat 2024-06-24]. Hämtad från: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04069533?intr=rp-l102&rank=3>



12. ClinicalTrials.gov. Gene Therapy for Fanconi Anemia, Complementation Group A, NCT04248439 [Internet]. USA: Rocket Pharmaceuticals Inc.; 2024 [uppdaterad 2024-04-10; hämtat 2024-06-24]. Hämtad från: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04248439?intr=rp-l102&rank=2>
13. RocketPharmaceuticals. Lentiviral-Mediated Gene Therapy for Patients with Fanconi Anemia [Group A]: Updated Results from Global RP-L102 Clinical Trials [Internet]. USA: Rocket Pharmaceuticals; 2023 [uppdaterad 2023-05-18; hämtat 2024-06-27]. Hämtad från: https://rocketpharma.com/wp-content/uploads/FINAL-FA-ASGCT_2023.pdf
14. ASH. Lentiviral-mediated Gene Therapy for Patients with Fanconi Anemia [Group A]: Updated Results from Global RP-L102 Clinical Trials [Internet]. USA: American Society of Hematology; 2022 [uppdaterad 2022-11-15; hämtat 2024-07-01]. Hämtad från: <https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement%201/10646/487414/Lentiviral-mediated-Gene-Therapy-for-Patients-with>
15. Nicoletti E, Rao G, Bueren JA, Río P, Navarro S, Surrallés J, et al. Mosaicism in Fanconi anemia: concise review and evaluation of published cases with focus on clinical course of blood count normalization. *Annals of Hematology*. 2020;99(5):913-24.

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 godkänns 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 koordinators Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne