

Paper of the month, Mai 2018

Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease.

Schulz A, Ajayi T, Specchio N, de Los Reyes E, Gissen P, Ballon D, Dyke JP, Cahan H, Slasor P, Jacoby D, Kohlschütter A; CLN2 Study Group.

N Engl J Med. doi: 10.1056/NEJMoa1712649. (2018)

Die CLN2-Erkrankung, eine seltene, vererbte, pädiatrische, neurodegenerative lysosomale Speicherkrankheit, die durch einen Mangel an TPP1-Enzym verursacht wird, ist durch Epilepsie, Verlust von Sprache und Motorik, Blindheit und frühen Tod gekennzeichnet. Eine Phase-1/2-Studie (NCT01907087) zeigte, dass die intracerebroventrikuläre (ICV) Infusion von 300 mg Cerliponase alfa, einem rekombinanten humanen TPP1-Enzym, jede zweite Woche über 48 Wochen das Fortschreiten der motorischen und sprachlichen Funktion verlangsamte. In einer laufenden Verlängerungsstudie (NCT02485899) wird die Langzeit-Sicherheit und Wirksamkeit von ICV-verabreichtem Cerliponase alfa bei Kindern mit CLN2-Erkrankung für bis zu 240 Wochen untersucht.

Kumulative Daten aus beiden Studien wurden verwendet, um die Sicherheit (nach Häufigkeit der Nebenwirkungen bewertet) und die Wirksamkeit (beurteilt anhand von Änderungen der klinischen CLN2-Skala für Motorik und Sprache) zu bewerten. Behandelte Patienten wurden mit Patienten aus einer unabhängigen Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf verglichen.

24 Probanden wurden in der Phase-1/2-Studie zunächst mit Cerliponase alfa behandelt (9 männlich, 15 weiblich, mittleres Alter (SD) 4,3 Jahre (1,24)); in die Verlängerungsstudie sind noch 23 Probanden eingeschlossen (96 bis 161 Wochen Gesamtexposition, Median 116 Wochen). Sicherheitsdaten zeigten, dass alle Probanden unerwünschte Ereignisse (AE) hatten; die meisten waren Grad 1-2 und Teil der zugrundeliegenden neurodegenerativen Erkrankung. Häufige arzneimittelbedingte Nebenwirkungen waren Pyrexie, Erbrechen und Epilepsie. Zwanzig (83%) Probanden hatten mindestens eine schwere Nebenwirkung, die mit der neurodegenerativen Erkrankung vereinbar war. Die Wirksamkeitsdaten zeigten einen deutlich langsameren Abfall des Motorik- und Sprach-Scores unter der Behandlung mit Cerliponase alfa: Behandelte Patienten hatten einen Verlust von 0,27 Scoring-Punkten / 48 Wochen ($p < 0,0001$) im Vergleich zu einer Abnahme von 2,0 Punkten / 48 Wochen bei unbehandelten Patienten. Die Responderrate (< 2 Punktverlust pro 48 Wochen) nach 96 Wochen (87%, $p < 0,0002$) war im Vergleich zu der nach 48 Wochen beobachteten Rate unverändert, was auf einen anhaltenden Behandlungseffekt hindeutet.

Schlussfolgerung: Diese Daten weisen darauf hin, dass die Enzyersatztherapie mit ICV-verabreichtem Cerliponase alfa ein akzeptables Sicherheitsprofil und eine anhaltende Wirkung über die Zeit aufweist.

Kommentar von: Dr. med Angela Schulz

Paper of the month, May 2018

Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease.

Schulz A, Ajayi T, Specchio N, de Los Reyes E, Gissen P, Ballon D, Dyke JP, Cahan H, Slasor P, Jacoby D, Kohlschütter A; CLN2 Study Group.

N Engl J Med. doi: 10.1056/NEJMoa1712649. (2018)

CLN2 disease, a rare, inherited, pediatric, neurodegenerative lysosomal storage disorder caused by TPP1 deficiency, is characterized by seizures, language and motor function loss, blindness and early death. A phase 1/2 study (NCT01907087) demonstrated that intracerebroventricular (ICV) infusion of 300 mg cerliponase alfa, a recombinant human TPP1 enzyme, every other week for 48 weeks slowed progression in motor and language function. An ongoing extension study (NCT02485899) assesses the long-term safety and efficacy of ICV-administered Cerliponase alfa in children with CLN2 disease for up to 240 weeks.

Cumulative data from both studies were used to evaluate long-term safety (assessed by adverse events (AEs) frequency) and efficacy (assessed by changes in the CLN2 clinical rating scale motor and language (ML) domains). Treated patients were compared to patients from an independent natural history study.

24 subjects were initially treated with Cerliponase alfa in the phase 1/2 study (9 male, 15 female, mean (SD) age 4.3 years (1.24)); 23 subjects are still enrolled in the extension study (96 to 161 weeks total exposure, median 116 weeks). Safety data showed, that all subjects had adverse events (AEs); most were Grade 1-2 and part of the underlying neurodegenerative disease. Common drug-related AEs included pyrexia, vomiting, and convulsion. Twenty (83%) subjects had at least one serious AE, which were mostly consistent with neurodegenerative disease in a pediatric population. Efficacy data showed a significant attenuation of the rate of decline in the motor language score under treatment with Cerliponase alfa: Treated patients had a mean rate of decline of 0.27 scoring points/ 48 weeks ($p < 0.0001$) compared to a rate of decline of 2.0 points/48 weeks in untreated patients. The responder (<2 point loss per 48 weeks) rate at 96 weeks (87 %, $p < 0.0002$) was unchanged compared to that observed at 48 weeks, suggesting a persistent treatment effect.

Conclusion: These data suggest that enzyme replacement therapy with ICV-administered cerliponase alfa has an acceptable safety profile and a sustained effect over time.

Comment by: Dr. med. Angela Schulz