

Voretigeenineparvoveekki molempien alleelien *RPE65*- mutaatioista johtuvan perinnöllisen verkkokalvorappeuman hoidossa

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ
ARVIOI JA INFORMOI
10/2024

Voretigeenineparvoveekki molempien alleelien *RPE65*-mutaatioista johtuvan perinnöllisen verkkokalvorappeuman hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi
-julkaisusarja 10/2024

Julkaisuajankohta toukokuu/2024
Julkaisupaikka: Kuopio

© Lääkealan turvallisuus-
ja kehittämiskeskus
Fimea 2024

CC BY 4.0

Julkaisija
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA
Puh. vaihde: 029 522 3341
www.fimea.fi

Jakelutiedot
www.fimea.fi/tietoa_fimeasta/julkaisut
www.julkari.fi

ISBN 978-952-7299-68-5
ISSN-L 1799-7135
ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

Arviointiryhmä

Essi Grönholm

Proviisori
Lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Janika Nättinen

FT
Lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliininen asiantuntija

Elina Rantala

LT, EMBA
Silmätautien erikoislääkäri
Ylilääkäri, Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliininen asiantuntija osallistuu arvioinnin
suunnitteluun ja arviointiaiheen rajaukseen
sekä kommentoivat arviointiryhmän
tuottamaa materiaalia, mutta eivät osallistu
arviointiraportin kirjoittamiseen.
Arviointiryhmä huomioi kliinisten
asiantuntijoiden kommentit arvioinnissa
tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa.
Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä
vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.

Sisällysluettelo

Tiivistelmä	6
Resumé	8
Abstract	10
Lyhenteet	12
1 Arvioinnin tavoite	13
2 Arvioitava hoito ja terveysongelma	14
2.1 <i>RPE65</i> -mutaatiosta johtuva perinnöllinen verkkokalvorappeuma	14
2.2 Hoitovaihtoehdot <i>RPE65</i> -mutaatiosta johtuvan perinnöllisen verkkokalvorappeuman hoidossa	15
2.3 Luxturna (voretigeenineparvoveekki)	15
2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit	15
3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus	17
3.1 Luxturnan vaikutuksia koskevat tutkimukset.....	17
3.1.1 301/302-tutkimus	18
3.1.2 101/102-tutkimus	19
3.1.3 301/302-tutkimukseen osallistuneet potilaat.....	19
3.2 Luxturna-hoidon vaikutus lopputuloksiin.....	20
3.2.1 Muutokset MLMT-pistemäärässä	20
3.2.2 Näkökentän valoherkkyyskynnys (FST)	21
3.2.3 Näöntarkkuus.....	22
3.2.4 Tulokset pidemmältä seuranta-ajalta	23
3.2.5 Elämänlaatu.....	24
3.3 Turvallisuus.....	24
3.3.1 Haittatapahtumien esiintyvyys.....	25
3.3.2 Hoitoon liittyviä haittatapahtumia	25
3.3.3 Antotapaan liittyvät haittatapahtumat	25
3.3.4 Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (AESI).....	26
3.3.5 Vakavat haittatapahtumat (SAE)	27
3.3.6 Kuolemaan johtaneet haittatapahtumat.....	27
3.3.7 Immunologiset tapahtumat.....	27
3.3.8 Yhteenveto	27
3.4 Real-world-tutkimukset.....	28
3.4.1 PERCEIVE-tutkimus	28
3.4.2 Muut tutkimukset.....	28
3.5 Meneillään olevat tutkimukset	29
3.6 Pohdinta.....	29
4 Kustannukset	31
4.1 Potilaskohtaiset kustannukset.....	31
4.2 Pohdinta.....	32

5 Johtopäätökset	33
Lähteet	34
Liitteet	38

Tiivistelmä

Grönholm E, Nättinen J. Voretigeenineparvoveekki molempien alleelien RPE65-mutaatioista johtuvan perinnöllisen verkkokalvorappeuman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi - julkaisusarja 10/2024. 42 s. ISBN 978-952-7299-68-5.

Avainsanat: voretigeenineparvoveekki, perinnöllinen verkkokalvorappeuma, geeniterapia

Tämä arviointi käsittelee voretigeenineparvoveekin (Luxturna) hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia potilailla, joilla on näön heikentymiseen johtanut molempien alleelien RPE65-mutaatioista johtuva perinnöllinen verkkokalvorappeuma, ja joilla on riittävästi elinkykyisiä verkkokalvosoluja. Perinnöllinen verkkokalvorappeuma käsittää laajan kirjon sairauksia, joille yhteistä ovat etenevät, näkövammaisuuteen johtavat muutokset verkkokalvon solujen toiminnassa. Yksi sairauksista on RPE65-mutaatioista johtuva perinnöllinen verkkokalvorappeuma, joka on erittäin harvinainen sairaus ja johon ei ole olemassa parantavaa hoitoa. Usein muutokset näössä alkavat lapsen ensimmäisten vuosien tai viimeistään ensimmäisen vuosikymmenen aikana.

Luxturna on geeniterapeuttinen valmiste, joka on saanut myyntiluvan Euroopassa vuonna 2018. Se annostellaan silmän verkkokalvon alle leikkaussaliolosuhteissa ja annos kuhunkin silmään annetaan eri päivinä lyhyellä aikavälillä. Luxturnan toimintamekanismi perustuu adenoassosioidun viruksen serotyypin 2 (AAV2) vektoriin, joka kuljettaa sisältämänsä ihmisen verkkokalvon pigmenttiepiteelin 65 kDa:n (hRPE65) proteiinia tuottavan cDNA:n verkkokalvon pigmenttiepiteelisoluihin. Ilmentynyt, toiminnallinen hRPE65 mahdollistaa näkösyklin korjautumisen verkkokalvolla.

Näyttö Luxturnan tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin faasin III satunnaistettuun avoimeen ja kontrolloituun tutkimukseen 301/302, jossa 29 potilasta sai Luxturnaa. 301/302-tutkimuksen ensimmäisessä vaiheessa (301-tutkimus) 20 potilasta sai Luxturnaa kumpaankin silmään. Toisessa vaiheessa, yksi vuosi tutkimuksen alkamisesta, yhdeksän vertailuhaaran potilasta sai Luxturnaa (302-tutkimus), jolloin vertailuhaarasta tuli viivästetty interventio -haara (V/VI). 301/302-tutkimuksessa ensisijaisena lopputulosmuuttujana oli molemmilla silmillä mitatun moniluminanssiliikkumiskokeen (MLMT) tuloksen keskimuutos lähtötilanteen ja yhden seurantavuoden välillä. Toissijaisina lopputulosmuuttujina mitattiin koko näkökentän valoherkkyysskynnystä, ensimmäiseksi määrätyn silmän MLMT-tuloksia sekä näöntarkkuutta.

301/302-tutkimuksen tulosten perusteella potilaiden funktionaalisessa näössä tapahtui parannus pian Luxturnan annostelun jälkeen ja hoidon vaikutus säilyi vähintään neljän seurantavuoden ajan. Yhden vuoden jälkeen interventio- ja V/VI-haaran ero MLMT-tuloksissa oli 1,6 pistettä (95 %:n LV: 0,72; 2,41). Valoherkkyysskynnöksen testituloksissa interventio- ja V/VI-haaran ero yhden vuoden jälkeen oli ensimmäiseksi määrättyllä silmällä -2,33 (95 %:n LV: -3,44; -1,22) ja toiseksi määrättyllä silmällä -1,89 (95 %:n LV: -3,03; -0,75). Lisäksi näöntarkkuus oli parantunut 11 potilaalla (55 %) vähintään 0,3 logMAR ensimmäiseksi määrättyllä silmällä ja neljällä potilaalla (20 %) toiseksi määrättyllä silmällä ensimmäisen vuoden jälkeen. Yhdelläkään V/VI-haaran potilaalla ei havaittu samanlaista näöntarkkuuden paranemista. Toissijaisten tulosmuuttujien tulokset vahvistavat siis suotuisia MLMT-kokeen tuloksia. Lisäksi V/VI-haaran potilaiden tulokset olivat Luxturna-hoidon jälkeen

alkuperäisen Luxturna-haaran tulosten kanssa yhteneviä. Myyntiluvan haltija aikoo seurata potilaita 15 vuoden ajan.

301/302-tutkimuksen tulosten mukaan kaikki potilaat eivät kuitenkaan hyödy Luxturna-hoidosta. Syytä ei tarkkaan tiedetä, mutta ainoa tehoa ennustava tekijä on tämänhetkisten tietojen mukaan elinkykyisten verkkokalvosolujen määrä, jonka määrittämiseen epäsuorasti käytetään OCT-valokerroskuvauslaitteella mitattua verkkokalvon paksuutta.

Luxturna-hoidon turvallisuudesta saatiin tietoa sekä 301/302-tutkimuksesta että faasin I annosmääritystutkimuksesta (101/102). Turvallisuustietoa kliinisistä tutkimuksista on saatavilla yhteensä 41 potilaan 81 hoidetusta silmästä. Kaikilla potilailla havaittiin vähintään yksi haittatapahtuma ja yleisimmät haittatapahtumat olivat silmiin liittyviä. Suurin osa haittatapahtumista oli lieviä tai kohtalaisia ja ne ratkesivat ilman pysyviä haittoja. Real-world-tutkimuksissa havaituista haittatapahtumista huomattavimpana ovat useissa julkaisuissa raportoidut tapaukset, joissa Luxturnan käyttöönoton myötä potilailla on ilmennyt suoni- ja verkkokalvon atrofiaa, joka on edennyt potilailla ajan kuluessa. Atrofiasta huolimatta näöntarkkuus kuitenkin pysyi samana tai parani useimmilla potilailla.

Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan 301/302-tutkimuksen tulokset ovat kliinisesti merkittäviä, vaikka pitkän aikavälin tuloksiin liittyy epävarmuutta. Luxturna on myös turvallisuusprofiililtaan hyväksyttävä.

Fimean arviointiryhmä on tuottanut raporttiin arvionsa Luxturnan potilaiskohtaisista kustannuksista. Kun otetaan huomioon Luxturnaan liittyvä immunosuppressanttihoito sekä Luxturnan lääke- ja annostelukustannukset, potilaskohtaiset kustannukset yhdelle potilaalle, jolle annetaan Luxturnaa molempiin silmiin, ovat yhteensä 652 000 euroa. Luxturna-hoito voidaan antaa potilaalle kumpaankin silmään vain kerran. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan Suomessa on hoitoon soveltuvia potilaita muutamia. Soveltuvien potilaiden määrän ei odoteta nousevan nykyisestä, sillä kyseessä on harvinainen sairaus.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Arvioinnissa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet.

Resumé

Grönholm E, Nättinen J. Voretigen neparvovek vid behandling av ärftlig näthinne degenerering orsakad av biallelisk RPE65-mutation. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 10/2024. 42 s. ISBN 978-952-7299-68-5.

Nyckelord: voretigen neparvovek, ärftlig näthinne degenerering, genterapeutiskt läkemedel

Den här utvärderingen behandlar de terapeutiska och ekonomiska effekterna av voretigen neparvovek (Luxturna) hos patienter med nedsatt syn orsakad av ärftlig näthinne degenerering till följd av bialleliska RPE65-mutationer och som har tillräckligt med viabla näthinne celler. Ärftlig näthinne degenerering omfattar ett brett spektrum av sjukdomar som alla orsakar progressiva förändringar i näthinne cellernas funktion, vilka leder till synskada. En av sjukdomarna är ärftlig näthinne degenerering som beror på RPE65-mutationer, viken är en mycket sällsynt sjukdom och för vilken det inte finns någon botande behandling. Ofta börjar synförändringarna under barnets första år eller senast under det första årtiondet.

Luxturna är ett genterapeutiskt läkemedel som fick försäljningstillstånd i Europa 2018. Den doseras under ögats näthinna i operationssalsförhållanden och ges i vardera ögat på skilda dagar med kort mellanrum. Luxturnas funktionsmekanism grundar sig på en adenoassocierad virusvektor av serotyp 2 (AAV2), som transporterar det cDNA som producerar 65 kilodaltons protein av humant näthinne pigmentepitel (hRPE65) till näthinne pigmentepitel celler. Det bildade funktionella hRPE65 gör det möjligt att återställa näthinne pigmentepitelens syncykel.

Bevisen på Luxturnas effekt och säkerhet grundar sig huvudsakligen på en randomiserad öppen och kontrollerad 301/302-studie i fas III, där 29 patienter fick Luxturna. I den första perioden av 301/302-studien (301-studien) fick 20 patienter Luxturna i båda ögonen. I den andra perioden, ett år efter att undersökningen inleddes, fick nio patienter i jämförelsegrenen Luxturna (302-undersökning), då interventionsgrenen blev en fördröjd interventionsgren (V/VI). I 301/302-undersökningen var den primära utfallsvariabeln den genomsnittliga förändringen mellan utgångsläget och ett uppföljningsår i multiluminansmobilitetstestet (MLMT) som mättes med båda ögonen. Som sekundära utfallsvariabler mättes hela synfältets ljuskänslighetströskel, MLMT-resultaten för det först behandlade ögat samt synskärpan.

Enligt resultaten från 301/302-studien skedde det en förbättring i patienternas funktionella syn strax efter doseringen av Luxturna och effekten av behandlingen bevarades under minst fyra uppföljningsår. Efter ett år var skillnaden mellan interventions- och V/VI-grenen i MLMT-resultaten 1,6 poäng (95 % KI: 0,72; 2,41). I testresultaten för ljuskänslighetströskeln var skillnaden mellan interventions- och V/VI-grenen efter ett år för det först behandlade ögat -2,33 (95 % KI: -3,44; -1,22) och för det andra ögat -1,89 (95 % KI: -3,03; -0,75). Dessutom förbättrades synskärpan med minst 0,3 logMAR på det först behandlade ögat hos 11 patienter (55 %) och på det andra behandlade ögat hos fyra patienter (20 %) efter det första året. Samma förbättring av synskärpan observerades inte hos en enda patient i V/VI-grenen. Resultaten från de sekundära utfallsvariablerna bekräftar alltså de positiva resultaten från MLMT-testet. Dessutom överensstämde resultaten för patienterna i V/VI-grenen efter Luxturna-behandlingen med utfallen i den

ursprungliga Luxturna-grenen. Innehavaren av försäljningstillståndet ämnar följa upp patienterna i 15 år.

Enligt resultaten från 301/302-studien har emellertid inte alla patienter nytta av Luxturna-behandling. Man känner inte till den exakta orsaken, men den enda faktorn som förutser effekten är enligt nuvarande uppgifter antalet viabla näthinneceller, vilket indirekt bestäms med hjälp av den näthinnetjocklek som uppmäts med optisk koherenstomografi (OCT).

Information om Luxturna-behandlingens säkerhet erhöles både från 301/302-studien och från dosbestämningsstudien i fas I (101/102). Det finns säkerhetsinformation om kliniska undersökningar gällande sammanlagt 81 behandlade ögon och 41 patienter. Hos alla patienter observerades minst en biverkning och de vanligaste biverkningarna var ögonrelaterade. Största delen av biverkningarna var lindriga eller måttliga och de gick om utan bestående olägenheter. De mest betydande biverkningarna som observerats i Real-world-undersökningar är de fall som rapporterats i flera publikationer, där det i samband med ibruktagandet av Luxturna hos patienterna förekommit atrofi i åder- och näthinna, vilken framskridit med tiden. Trots atrofi var synskärpan emellertid oförändrad eller förbättrades hos de flesta patienterna.

Enligt Fimeas kliniska expert är resultaten av 301/302-studien kliniskt betydande, även om resultaten på lång sikt är förknippade med osäkerhet. Luxturna har också en acceptabel säkerhetsprofil.

Fimeas utvärderingsgrupp har i rapporten tagit fram en uppskattning av Luxturnas kostnader per patient. Med tanke på den immunsuppressiva behandlingen i anslutning till Luxturna samt Luxturnas läkemedels- och administrationskostnader är kostnaderna per patient, då Luxturna ges i båda ögonen, sammanlagt 652 000 euro. Luxturna-behandlingen kan endast ges en gång i vardera ögat. Enligt Fimeas kliniska expert finns det några patienter, för vilka behandlingen är lämplig i Finland. Antalet patienter för vilka behandlingen lämpar sig förväntas inte öka jämfört med nuläget, eftersom det är fråga om en sällsynt sjukdom.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärdering ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande.

Abstract

Grönholm E, Nättinen J. Voretigene neparvovec for inherited retinal dystrophy caused by biallelic *RPE65* mutations. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 10/2024. 42 p. ISBN 978-952-7299-68-5.

Keywords: voretigene neparvovec, inherited retinal dystrophy, gene therapy

This evaluation concerns the therapeutic and economic implications of voretigene neparvovec (Luxturna) in patients with vision loss due to inherited retinal dystrophy caused by biallelic *RPE65* mutations and sufficient viable retinal cells. Inherited retinal dystrophy encompasses a wide spectrum of diseases, which cause progressive changes in the function of retinal cells that lead to visual impairment. One of these diseases is inherited retinal dystrophy caused by *RPE65* mutations, which is a very rare disease without a curative treatment. The changes in vision often begin in child's first years or first decade at the latest.

Luxturna is a gene therapy vector that received marketing authorization in Europe in 2018. It is delivered into the subretinal space of the eye under operating room conditions and each eye is treated on different days in a short period of time. Luxturna's mechanism of action is based on an adeno-associated virus serotype 2 (AAV2) vector, which contains human retinal pigment epithelium-specific 65 kDa (hRPE65) protein-producing cDNA, which the AAV2 vector transports to the retinal pigment epithelial cells. The expressed and functional hRPE65 enables restoration of the visual cycle in the retina.

Evidence of Luxturna's efficacy and safety is mainly based on a phase III randomized, open-label, controlled study 301/302, in which 29 patients received Luxturna. In the first part of the 301/302 study (301 study), 20 patients received Luxturna in both eyes. In the second part, one year after the start of the study, nine patients in the control arm received Luxturna (302 study), and the control arm became a delayed intervention arm (V/VI). In the 301/302 study, the primary endpoint was the mean change from baseline to one year in binocular multi-luminance mobility testing (MLMT). The secondary endpoints were full-field light sensitivity threshold (FST) testing, the MLMT results for the first assigned eye, and visual acuity testing.

Based on the results of the 301/302 study, patients' functional vision improved shortly after Luxturna administration, and the effect of the treatment was maintained for at least four follow-up years. After 1 year, the difference in MLMT scores between the intervention and V/VI arms was 1.6 points (95% CI: 0.72; 2.41). In the full-field light sensitivity threshold test results, the difference between the intervention and V/VI arm after one year was -2.33 (95% CI: -3.44; -1.22) for the first assigned eye and -1.89 (95% CI: -3.03; -0.75) for the second assigned eye. In addition, visual acuity had improved by at least 0.3 logMAR after the first year for 11 patients (55%) in the first assigned eye and for four patients (20%) in the second assigned eye. None of the patients in the V/VI arm showed similar improvements in visual acuity. The results of the secondary endpoints thus confirm the favourable results of the MLMT test. In addition, after the patients in the V/VI arm received Luxturna treatment, their results were consistent with the results of the original Luxturna arm. The marketing authorization holder plans to monitor the patients for 15 years.

However, according to the results of the 301/302 study, not all patients benefit from Luxturna treatment. The exact reason for this is unknown, but currently the only known predictive

factor for efficacy is the number of viable retinal cells, which is indirectly determined based on the thickness of the retinal layer measured with an optical coherence tomography (OCT).

Information on the safety of Luxturna treatment was obtained from both the 301/302 study and a phase I dose-escalation study (101/102). From these studies, safety information is available for a total of 41 patients and 81 treated eyes. All patients experienced at least one adverse event, and the most common adverse events were eye-related. Most of the adverse events were mild or moderate and resolved without sequelae. In real-world studies, the most notable observed adverse events are the cases of progressive choroidal and retinal atrophy following the administration of Luxturna, which have been reported in several publications. However, visual acuity remained the same or improved in most patients despite the atrophy.

According to Fimea's clinical expert, the results of the 301/302 study are clinically significant, although the long-term effects are uncertain. Luxturna also has an acceptable safety profile.

Fimea's evaluation group has produced its assessment of Luxturna's costs per patient in the report. Taking into account Luxturna-related immunosuppressant treatment and Luxturna's drug and dosing costs, the costs for one patient receiving Luxturna in both eyes are EUR 652,000 in total. Luxturna treatment can be given to patient's each eye only once. According to Fimea's clinical expert, there are few patients suitable for treatment in Finland. The number of suitable patients is not expected to increase from the current level, as the disease is rare.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. The results and perspectives presented in this assessment do not substitute the clinical decision made by a health care professional regarding an individual patient's treatment, in which more attention is given to the patient's individual situation, including comorbidities and prior medical history.

Lyhenteet

AAV	Adenoassosoidun viruksen serotyyppi 2
AESI	E erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (adverse event of special interest)
BCVA	Paras korjattu näöntarkkuus eli kun näköä on korjattu esimerkiksi silmälaseilla (best-corrected visual acuity)
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
EPAR	EMAn lääkevalmisteesta tekemä julkinen arviointiraportti (European Public Assessment Report)
FST	Koko näkökentän valoherkkyyssynnys (full-field sensitivity threshold)
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (Incremental cost-effectiveness ratio)
LCA	Leberin synnyttäminen amauroosi
logMAR	Vähimmäisresoluutiokulman logaritmi (Logarithm of the minimum angle of resolution)
LV	Luottamusväli
mVFQ	Muokattu Visual Function Questionnaire -kysely
MLMT	Moniluminanssi-liikkumiskoe
RP	Retinitis pigmentosa
<i>RPE65</i>	Verkkokalvon pigmenttiepiteelispesifinen 65 kilodaltonin proteiinin geeni (retinal pigment epithelium 65 kDa protein gene)
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
SAE	Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)
SD	Keskihajonta (standard deviation)
vg	Vektorigenomi
V/VI	301/302-tutkimuksen vertailuhaara / viivästetty interventio -haara

1 Arvioinnin tavoite

Tämän arvioinnin tavoitteena on selvittää voretigeenineparoveekin (Luxturna) hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia potilailla, joiden molempien alleelien *RPE65*-mutaatioista johtuva perinnöllinen verkkokalvorappeuma on johtanut näön heikkenemiseen. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitetty tarkemmin **taulukossa 1**.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Väestö	Aikuiset ja pediatriiset potilaat, joilla on näön heikentymiseen johtanut molempien alleelien <i>RPE65</i> -mutaatioista johtuva perinnöllinen verkkokalvorappeuma, ja joilla on riittävästi elinkykyisiä verkkokalvosoluja.
Arvioitava lääkehoito	Voretigeenineparoveekki (Luxturna)
Vertailuhoito	Ei vertailuhoitoa
Lopputulokset	Binokulaarisen moniluminanssi-liikkumiskokeen (MLMT) tulosten muutokset Muutokset näkökentän valoherkkydessä Näöntarkkuuden muutokset Elämänlaatu Turvallisuus ja haittavaikutukset Kustannukset

2 Arvioitava hoito ja terveysongelma

2.1 RPE65-mutaatiosta johtuva perinnöllinen verkkokalvorappeuma

Perinnöllinen verkkokalvorappeuma käsittää laajan kirjon sairauksia, joille on yhteistä, että ne aiheutuvat geenivirheistä, ja että hitaat ja usein etenevät muutokset verkkokalvon solujen toiminnassa johtavat näkövammaisuuteen. Perinnöllisten verkkokalvosairauksien taustalla on osoitettu olevan yli 300 eri geeniä. Tämä arviointi käsittelee perinnöllistä verkkokalvorappeumaa, joka aiheutuu molempien alleelien mutaatiosta *RPE65*-geenissä. *RPE65*-geeni tuottaa silmän verkkokalvolla pigmenttiepiteelispesifistä 65 kDA:n *RPE65*-proteiinia. Molempien alleelien mutaatiot *RPE65*-geenissä estävät toimivan *RPE65*-proteiinin tuotannon elimistössä, mikä johtaa verkkokalvon aistinsolujen eli fotoreseptorien tuhoutumiseen ja sitä kautta näön heikkenemiseen ja näkövammaisuuteen. (1,2)

Perinnöllisen verkkokalvorappeuman tyypillisiä oireita ovat muun muassa hämäränäön heikkeneminen, näöntarkkuuden aleneminen, putkimainen näkökenttä ja värinäön häiriöt. Perinnöllistä verkkokalvorappeumaa epäiltäessä potilaalta selvitetään oireet, aiemmat sairaudet ja suvussa esiintyvät sairaudet. Silmälääkärin suorittamaan tutkimukseen kuuluvat näöntarkkuus, biomikroskooppitutkimus, silmänpaineen mittaaminen, silmän rakennekuvaus OCT-valokerroskuvauslaitteella, autofluoresenssikuvat, näkökenttätutkimus, hämäädaaptatiotesti, värinäkötestaus ja elektrofysiologinen tutkimus. Niiden avulla saadaan käsitys potilaan verkkokalvon rakenteesta ja hänen toimintakyvystään. Verkkokalvon rappeumasairauksia on aiemmin luokiteltu pelkästään näiden kliinisten oireiden ja löydösten perusteella, mutta nykyään luokittelussa voidaan hyödyntää myös geenitestausta. (3)

Nykytiedon valossa saman kliinisen diagnoosin taustalla voi olla useita eri geenivirheitä ja toisaalta sama geenivirhe voi joskus johtaa ilmiänsä erilaiseen perinnölliseen verkkokalvosairauteen. Myös molempien *RPE65*-geenin alleelien mutaatioista johtuvia sairauksia on aikojen saatossa luokiteltu monen eri nimikkeen alle, Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan erityisesti retinitis pigmentosaksi (RP) ja Leberin synnyntäiseksi amauroosiksi (LCA). LCA:n oireet alkavat jo ensimmäisten elinkuukausien aikana ja se johtaa näön heikkenemiseen tai sokeutumiseen ensimmäisten elinvuosien aikana. Toinen *RPE65*-mutaatioihin yhdistetty verkkokalvorappeuman muoto on RP, jonka ennuste on hieman LCA:ta parempi; sen oireet alkavat myöhemmin kuin LCA:ssa, tavallisesti kuitenkin lapsen ensimmäisen vuosikymmenen aikana. Sairauden alkamisikä ja etenemisnopeus vaihtelevat.

RPE65-mutaatioista johtuvan perinnöllisen verkkokalvorappeuman ilmaantuvuutta tai esiintyvyyttä Suomessa ei tarkasti tiedetä. Sitä sairastavien määrän arvioidaan kuitenkin olevan erittäin matala, ja taudin luonteesta ja alkamisajankohdasta johtuen on epätodennäköistä, että sitä jäisi diagnosoimatta. Euroopan tasolla LCA:ta on arvioitu esiintyvän yhdellä 80 000 vastasyntyneestä, mutta vain 10 %:lla tapauksista sairauden aiheuttaa *RPE65*-mutaatio. RP:n taas arvioidaan esiintyvän yhdellä 4 000 vastasyntyneestä, mutta vain 3 %:lla sairauden arvioidaan aiheutuvan *RPE65*-mutaatiosta (4).

2.2 Hoitovaihtoehdot *RPE65*-mutaatiosta johtuvan perinnöllisen verkkokalvorappeuman hoidossa

Perinnölliseen verkkokalvorappeumaan ei ole aiemmin ollut saatavilla parantavaa tai tautia hidastavaa hoitoa. Potilaita hoidetaan silmätautiyksiköissä, jotka tarjoavat moniammatillista hoitoa, kuntoutusta, apuvälineitä ja ohjausta. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan, jos silmässä todetaan muita sairauksia, esimerkiksi kaihia tai makulaturvotusta, niiden kehitystä seurataan ja tarvittaessa niitä hoidetaan. Sairaus vaikuttaa näkökyvyn heikkenemisen lisäksi merkittävästi lapsen kehitykseen sekä läheisten elämään, ja siksi sairauden ilmetessä potilaalle ja hänen läheisilleen tarjotaan myös mahdollisuus muun muassa näönkuntoutusjaksoihin, valaistussuunnitelmien tekoon, opaskoiraan, geenitestaukseen ja perinnöllisyysneuvontaan.

2.3 Luxturna (voretigeenineparvoveekki)

Voretigeenineparvoveekki (kauppanimeltään Luxturna) on geeniterapeuttinen lääkevalmiste, joka on tarkoitettu aikuisten ja pediatrien potilaiden hoitoon tilanteessa, jossa vahvistetuista molempien alleelien *RPE65*-mutaatioista johtuva perinnöllinen verkkokalvorappeuma on johtanut näön heikentymiseen. Hoidon edellytyksenä on, että potilaalla on riittävästi elinkykyisiä verkkokalvosoluja jäljellä. Voretigeenineparvoveekin toimintamekanismi perustuu adenoassosioidun viruksen serotyypin 2 (AAV2) vektoriin, joka kuljettaa sisältämänsä ihmisen verkkokalvon pigmenttiepiteelin 65 kDa:n (hRPE65) proteiinia tuottavan cDNA:n verkkokalvon pigmenttiepiteelisoluihin. Ilmentynyt, toiminnallinen hRPE65 mahdollistaa näkösyklin korjautumisen verkkokalvolla. Luxturna on saanut myyntiluvan Euroopassa vuonna 2018. (5)

Luxturnaa annostellaan kerta-annoksena kumpaankin silmään verkkokalvon alle (subretinaalitaalaa) ja se annetaan leikkaussaliolosuhteissa ja kontrolloitua aseptiikkaa noudattaen. Yksi annos sisältää $1,5 \times 10^{11}$ vektorigenomia (vg) voretigeenineparvoveekkia. Annos kuhunkin silmään annetaan eri päivinä lyhyellä aikavälillä, mutta niin että antotoimenpiteiden välillä on vähintään kuuden päivän tauko. Potentiaalisen silmän inflammaation takia ensimmäiseen hoidettavaan silmään suositellaan immunosuppressanttihoitoa aloittamista potilaalle kolme vuorokautta ennen Luxturnan antoa. Immunosuppressanttihoitoa annetaan lisäksi kunkin silmän operaation jälkeen noin kahden viikon ajan. (5)

2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit

Liitteessä 1 on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista ja kannanotoista. Lähes kaikissa maissa, joissa arviointi tai suositus on tehty, käytön ehtona on alennus valmisteen listahinnasta. HTA-arviointielinten raporttien lisäksi on julkaistu tieteellisiä artikkeleita, joissa on tarkasteltu Luxturnan kustannusvaikuttavuutta esimerkiksi Saksassa, Sveitsissä ja Yhdistyneissä kuningaskunnissa (6–8).

Kanadan, Ruotsin ja UK:n arviointien terveystaloudellisissa analyyseissä suurin epävarmuus liittyi hoidon vaikutuksen kestoon (9–11). Myyntiluvan haltija oli oletanut hoidon vaikutuksen kestävän 40 vuotta, mutta arviointiviranomaiset ja heidän kliiniset asiantuntijansa pitivät tätä arviota liian optimistisena. Lisäksi epävarmuutta liittyi kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytettyihin utiliteettiarvioihin. Utiliteettiarvot oli kerätty muutamilta kliinikolta, eikä esimerkiksi kliinisen tutkimuksen aikana potilailta. Arviointielinten raporteissa myyntiluvan haltijan analyyseissä Luxturnan inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) oli noin 100 000 €/QALY verrattuna parhaaseen mahdolliseen tukihoidon (BSC, best supportive care). Eri maiden terveystaloudellisia selvityksiä ei pystytä suoraan vertailemaan, sillä hoitokustannukset määräytyvät eri tavalla eri maissa. Yhteistä on kuitenkin se, että Luxturna-valmisteen korkealla hinnalla on suuri vaikutus inkrementaalisiin kustannuksiin.

3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

3.1 Luxturnan vaikutuksia koskevat tutkimukset

Luxturnan vaikutuksia koskevat tutkimukset tunnistettiin kirjallisuushaulla¹, Euroopan lääkeviraston (EMA) julkaisemasta arviointiraportista (4) sekä myyntiluvan haltijan toimittamasta materiaalista. Näyttö Luxturnan tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin 301/302-tutkimukseen. Supporttiivista tutkimustietoa Luxturnan turvallisuudesta on saatavilla faasin I tutkimuksista (101 ja 102). Yhteenveto Luxturnaan liittyvistä tutkimuksista on esitetty **taulukossa 2**.

Taulukko 2. Yhteenveto kliinisen vaikuttavuuden arviointiin mukaan otetuista tutkimuksista.

	301/302	101/102
Tutkimusasetelma	Faasin III satunnaistettu, avoin, kontrolloitu tutkimus	Faasin I avoin annosmääritystutkimus
Tunnisteet	ClinicalTrials.gov: NCT00999609 EudraCT Number: 2016-002109-20	ClinicalTrials.gov: NCT00516477
Potilaat	Aikuis- ja pediatriiset potilaat, joilla on <i>RPE65</i> -mutaatioista johtuva Leberin synnyynnäinen amauroosi	Vähintään kahdeksanvuotiaat potilaat, joilla on <i>RPE65</i> -mutaatioista johtuva Leberin synnyynnäinen amauroosi
Interventio	Voretigeenineparvoveekki (Luxturna) (n = 20)	Voretigeenineparvoveekki (Luxturna) yhteen silmään annoksella $1,5 \times 10^{10}$ vektorigenomia 150 μ l (n = 3) Voretigeenineparvoveekki (Luxturna) yhteen silmään annoksella $4,8 \times 10^{10}$ vektorigenomia 150 μ l (n = 6) Voretigeenineparvoveekki (Luxturna) yhteen silmään annoksella $1,5 \times 10^{11}$ vektorigenomia 300 μ l (n = 3)
Vertailuhaara	Ei hoitoa ensimmäisen vuoden aikana (n = 9)	-
Jatkotutkimus	Vertailuhaarassa olleet potilaat saivat ensimmäisen vuoden jälkeen voretigeenineparvoveekkiä (n = 9) (tutkimus 302)	101-tutkimuksessa olleet potilaat saivat voretigeenineparvoveekkiä toiseen silmään (n = 11) (tutkimus 102)
Tutkimuksen kesto	1 vuosi	101-tutkimus: 1 vuosi 102-tutkimus: 2 vuotta
Seuranta-aika	15 vuotta	15 vuotta
Ensisijainen lopputulosmuuttuja	Binokulaarisen moniluminanssiliikkumiskokeen (multi-luminance mobility testing, MLMT) tulos	Turvallisuus ja siedettävyyys

¹ Kirjallisuushaku PubMed-tietokannasta (7.3.2024) hakutermein (voretigene neparvovec) OR luxturna OR AAV2-hRPE65v2. Hakutuloksia löytyi 186 kpl, joista tunnistettiin 9 kappaletta artikkeleita (12–20), jotka kuvasivat käyttöaiheen mukaisia tehotutkimuksia.

	301/302	101/102
Toissijaiset lopputulosmuuttujat	Koko näkökentän valoherkkyyssynnys Ensimmäiseksi määrätyn silmän MLMT-pistemäärän muutos Näöntarkkuus	Näön muutokset
Lähteet	(12–14)	(13,15–20)

3.1.1 301/302-tutkimus

301/302-tutkimukseen otettiin mukaan 31 potilasta, jotka satunnaistettiin 2:1 suhteella Luxturna-haaraan tai vertailu / viivästetty interventio -haaraan (4). Satunnaistaminen stratifioitiin iän (≥ 10 vuotta vs. < 10 vuotta) ja moniluminanssiliikkumiskokeen (MLMT) tuloksen (≥ 125 luksia vs. < 125 luksia) mukaan. Tutkimuksen ensimmäisessä osassa (301-tutkimus) vertailuhaaran potilaat eivät saaneet interventiohoitoa. Tutkimuksen toisessa osassa (302-tutkimus) vertailuhaaran potilaat saattoivat vuoden seuranta-ajan jälkeen saada tutkimuslääkettä eli Luxturnaa (viivästetty interventio -haara), sillä muun kaltaisia vertailuhaaroja ei pidetty eettisesti sopivina. Jatkossa tässä raportissa vertailuhaaraan / viivästetty interventio -haaraan viitataan lyhenteellä V/VI-haara. Ennen tutkimuksen alkamista kummastakin haarasta yksi potilas keskeytti tutkimuksen, jolloin Luxturna-haarassa oli lopulta 20 potilasta ja V/VI-haarassa 9 potilasta. Vuokaavio potilasvirrasta on esitetty **liitteessä 2**.

Sisäänotto- ja poissulkukriteerit

301/302-tutkimukseen otettiin mukaan yli kolmevuotiaita potilaita, joilla oli varmistettu geneettinen molempien alleelien *RPE65*-mutaatio (4). Potilaiden täytyi saada hyväksyttävä tulos liikkumiskokeessa seulonnassa; liian hyvä tai liian huono tulos johti tutkimuksesta hylkäämiseen. Lisäksi potilailla tuli olla tarpeeksi elinvoimaisia verkkokalvosoluja (14). Potilaat poissuljettiin tutkimuksesta, mikäli he olivat aiemmin osallistuneet tutkimukseen, jossa annettiin geeniterapiaa tai tutkimuslääkettä. Yksityiskohtaisempi kuvaus sisäänotto- ja poissulkukriteereistä on esitetty **liitteessä 3**.

Interventio- ja vertailuhaara

Tutkimuksen Luxturna-haaran potilaat ($n = 20$) saivat kunkin silmän verkkokalvoon yhtenä injektiona $1,5 \times 10^{11}$ vg voretigeenineparvoveekkia. Injektio annettiin yleisanestesiassa. Kolme päivää ennen ensimmäistä injektiota potilaille käynnistettiin prednisonikuuri annoksella 1 mg/kg (maksimissaan annoksella 40 mg), mikä jatkui seitsemän päivän ajan ennen asteittaista lopetusta. Potilaat saivat prednisonia vastaavalla tavalla myös toisen silmän Luxturna-injektiota. Eri silmien injektioertojen välillä pidettiin 6–18 päivän tauko. (4,14)

Tutkimuksen alkaessa V/VI-haarassa olleet potilaat eivät saaneet mitään lääkitystä. Mikäli vuoden kuluttua tutkimuksen lähtötilanteesta potilaat täyttivät kriteerit saada Luxturnaa, he saivat injektion molempiin silmiin samalla protokollalla kuin interventiohaarassa. Kaikki V/VI-haarassa olleet potilaat täyttivät kriteerit ja saivat Luxturnaa. (14)

Seuranta-aika

301/302-tutkimuksen ensimmäisen osan aikana potilaita seurattiin vuoden ajan joko viimeisimmän injektion antoajankohdasta (interventiohaara) tai satunnaistamisesta (V/VI-haara) (14). Päivitettyjä tuloksia on saatavilla neljän vuoden seuranta-ajalta interventiohaarasta ja kolmen vuoden seuranta-ajalta V/VI-haarasta (12). Lisäksi myyntiluvan haltija toimitti tuloksia [REDACTED] (21).

Lopputulospuuttajat

301/302-tutkimuksessa ensisijaisena lopputulospuuttajana oli binokulaarisen eli molemmilla silmillä mitatun moniluminanssiliikkumiskokeen (MLMT) tuloksen keskimuutos lähtötilanteesta yhden vuoden jälkeen. Lähtötilanteessa mitattiin alin valaistus, jolla potilas läpäisi MLMT-kokeen. Mikäli yhden vuoden jälkeen potilas läpäisi kokeen hämärämmällä valaistuksella, katsottiin, että kokeen tulos oli parantunut. MLMT-kokeessa mitattiin tarkkuutta ja nopeutta. MLMT-kokeessa on rata, missä on esteitä, korotettuja askelmia ja ovi. Potilaiden täytyy kulkea tätä rataa luottaen pelkästään näkönsä erilaisissa valaistuksissa. (14)

Toissijaisina lopputulospuuttajina olivat keskimääräinen tulos molemmista silmistä koko näkökentän valoherkkyyksynnyksen testauksella (FST, full-field light sensitivity threshold), MLMT-kokeen tulos määrätystä ensimmäisestä silmästä ja näöntarkkuus BCVA-testillä (best-corrected visual acuity). BCVA tarkoittaa parasta näöntarkkuutta, kun näköä on korjattu esimerkiksi silmälasilla. Määrätty ensimmäinen silmä valittiin siten, että joko tutkija määräsi sen näöntarkkuuden perusteella tai potilas itse valitsi sen (21). Lähtötilanteessa kaikilla potilailla paitsi yhdellä oli huonompi näöntarkkuus määrättyllä ensimmäisellä silmällä verrattuna toiseen silmään.

3.1.2 101/102-tutkimus

101/102-tutkimus on avoin faasin I annosmääritystutkimus, johon otettiin mukaan 12 potilasta. Potilaat olivat iältään 8–44-vuotiaita. Potilaat saivat Luxturnaa yhteen silmään kolmella eri annoksella; kolme potilasta sai matalan ($1,5 \times 10^{10}$ vg) annoksen, kuusi potilasta kohtalaisen ($4,8 \times 10^{10}$ vg) annoksen ja kolme potilasta korkean ($1,5 \times 10^{11}$ vg) annoksen. (4)

101-tutkimukseen osallistuneista 12 potilaasta 11 siirtyi jatkotutkimukseen 102, jossa he saivat Luxturnaa korkealla annoksella ($1,5 \times 10^{11}$ vg) toiseen silmään. Yhtä potilasta ei hyväksytty tutkimukseen, sillä hänellä oli diagnosoitu glaukooma toisessa silmässä. (4)

3.1.3 301/302-tutkimukseen osallistuneet potilaat

Yhteenveto 301/302-tutkimuksen potilaiden keskeisistä ominaispiirteistä lähtötilanteessa on esitetty **taulukossa 3**.

Taulukko 3. Yhteenveto 301/302-tutkimusten potilaiden keskeisistä ominaispiirteistä lähtötilanteessa (14).

	Luxturna (n = 21)	VVI-haara (n = 10)
Ikä vuosina		
• Keskiarvo	14,7	15,9
• Mediaani (vaihteluväli)	11 (4–44)	14 (4–31)
Sukupuoli, n (%)		
• Nainen	12 (57)	6 (60)
• Mies	9 (43)	4 (40)
Ikäryhmä, n (%)		
• < 10 vuotta	9 (43)	4 (40)
• ≥ 10 vuotta	12 (57)	6 (60)
MLMT tulos, n (%)		
• < 125 lux	12 (57)	4 (40)
• ≥ 125 lux	9 (43)	6 (60)

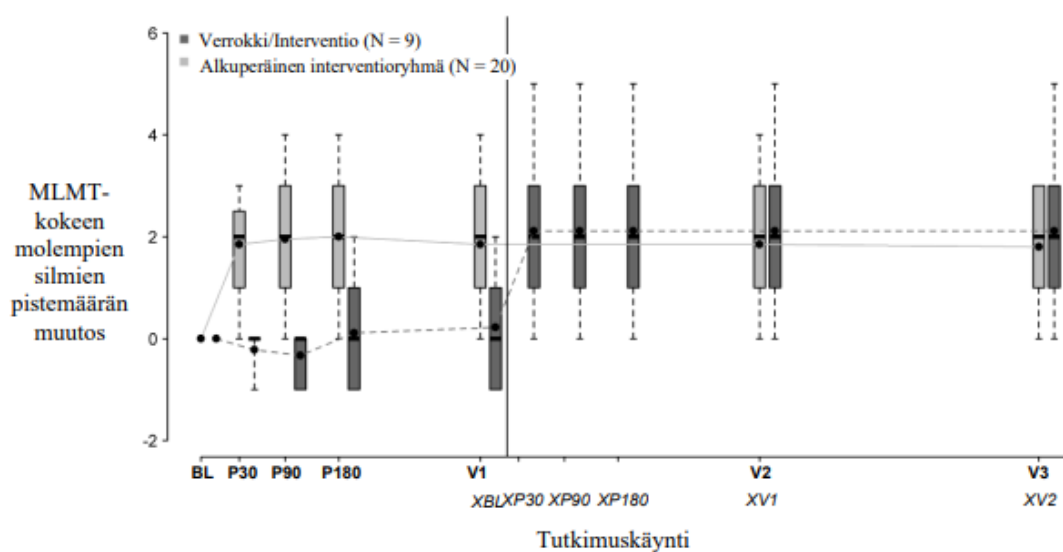
MLMT: moniluminanssiikkumiskoe; VVI: vertailuhaara / viivästetty interventio.

3.2 Luxturna-hoidon vaikutus lopputuloksiin

3.2.1 Muutokset MLMT-pistemäärässä

Ensisijainen lopputulosmuuttuja 301/302-tutkimuksessa oli muutos MLMT-pistemäärässä yhden vuoden jälkeen molemmilla silmillä mitattuna verrattuna lähtötilanteeseen.

Ensimmäisen vuoden jälkeen interventio- ja VVI-haaran ero tuloksissa oli 1,6 pistettä (95 %:n LV: 0,72; 2,41; p-arvo=0,0013). Tulokset kolmen vuoden ajalta on esitetty **kuviossa 1**.



Kuvio 1. MLMT-kokeen tulokset molemmilla silmillä mitattuna (5).

BL: lähtötilanne; **P30, P90, P180:** 30, 60 ja 90 päivää tutkimuksen alun jälkeen; **V1, V2, V3:** yksi, kaksi ja kolme vuotta tutkimuksen alun jälkeen; **XBL, XP30, XP60, XP90:** Luxturnainjektion antoajankohta V/VI-haarassa, 30, 60 ja 90 päivää Luxturna-injektion jälkeen V/VI-haaran potilailla; **XV1, XV2:** yksi ja kaksi vuotta Luxturna-injektion jälkeen V/VI-haaran potilailla.

Toissijaisia tulosmuuttujia olivat MLMT-kokeen muutos ensimmäisessä ja toisessa silmässä. Näiden tulosten yhteenveto on esitetty **taulukossa 4**. Määrätyn ensimmäisen silmän tulos oli interventiohaarassa 1,7 pistettä (95 %:n LV: 0,89; 2,52) parempi kuin V/VI-haarassa.

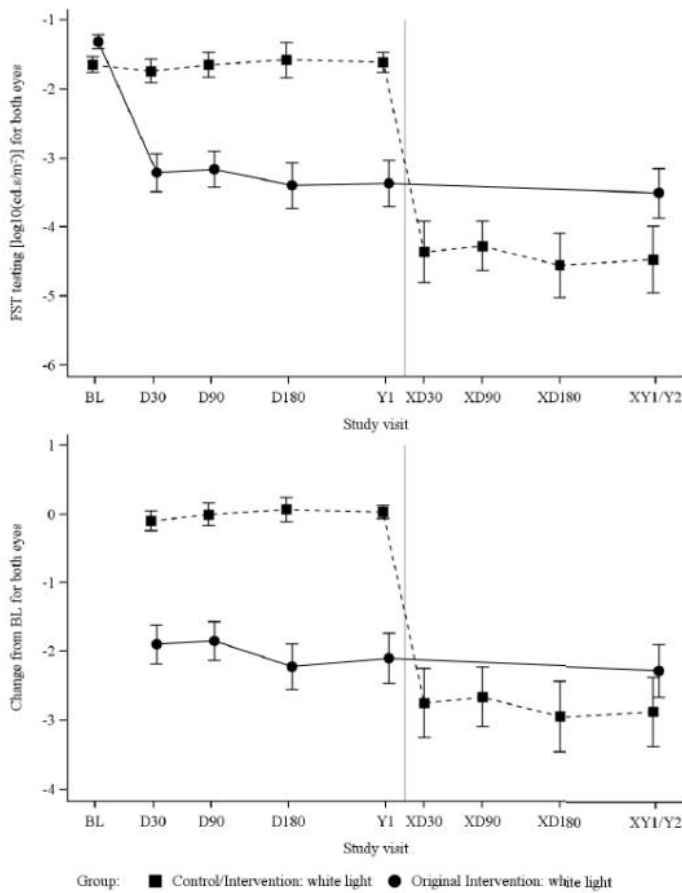
Taulukko 4. Yhteenveto 301-tutkimuksen MLMT-kokeen tuloksista primäärianalyysiajankohdassa eli vuosi injektion jälkeen (5).

	Interventio (n = 21)	V/VI-haara (n = 10)	Erotus (95 % LV, p-arvo)
Molemmat silmät, keskiarvo (sd)	1,8 (1,1)	0,2 (1,0)	1,6 (0,72; 2,41, p=0,0013)
Ensimmäinen silmä, keskiarvo (sd)	1,9 (1,2)	0,2 (0,6)	1,7 (0,89; 2,52, p=0,0005)
Toinen silmä, keskiarvo (sd)	2,1 (1,2)	0,1 (0,7)	2,0 (1,14; 2,85, p=0,0001)

V/VI: vertailuhaara / viivästetty interventio.

3.2.2 Näkökentän valoherkkyysskynnys (FST)

Toissijaisena lopputulosmuuttujana 301/302-tutkimuksessa oli koko näkökentän valoherkkyysskynnys (FST) testi. Se mittaa koko näkökentän valoherkkyyttä tallentamalla luminanssin, jolla potilas raportoi näkevänsä himmeimmän salaman. FST-testissä potilaan tulos mitataan desibeleissä, jotka on muutettu logaritmiksi kandelan sekunnista neliometriä kohti ($\log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$) ja tulosten tulkinnassa matalampi arvo tarkoittaa parempaa tulosta. Tulokset kahden vuoden ajalta tutkimuksen alkamisesta on esitetty **kuviossa 2**. Interventio- ja V/VI-haaran ero yhden vuoden jälkeen oli ensimmäiseksi määrättyllä silmällä $-2,33$ (95 %:n LV: $-3,44$; $-1,22$) ja toiseksi määrättyllä silmällä $-1,89$ (95 %:n LV: $-3,03$; $-0,75$) (4). Molemmilla silmillä mitattuna keskimääräinen ero oli $-2,11$ (95 %:n LV: $-3,91$; $-1,04$) (21).



BL, baseline; cd.s/m², candela second per meter squared; FST, full-field sensitivity testing (white light); X, cross over. Data presented as mean \pm SE. For Control / Intervention, change is relative to injection baseline after Year 1. Data Source: [Figure 14.2.2.1](#) and [Listing 16.2.6.2.1](#) through [Listing 16.2.6.2.5](#).

Kuvio 2. FST-testin tulos molemmista silmistä (4). Ylemmässä kuvassa nähdään absoluuttiset tulokset ja alemmassa kuvassa muutos lähtötilanteeseen.

BL: lähtötilanne; **D30, D90, D180:** 30, 60 ja 90 päivää tutkimuksen alun jälkeen; **Y1 ja Y2:** yksi ja kaksi vuotta tutkimuksen alun jälkeen; **XD30, XD60, XD90:** 30, 60 ja 90 päivää Luxturna-injektion jälkeen V/VI-haaran potilailla. **XY1:** yksi vuosi Luxturna-injektion jälkeen V/VI-haaran potilailla.

3.2.3 Näöntarkkuus

Faasin I ja faasin III tutkimuksissa näöntarkkuutta mitattiin Holladayn asteikolla, jossa tulokset ilmaistaan yhden logaritmyksikön tarkkuudella (22). Myöhemmin kun faasin III tutkimus oli jo alkanut, EMA ja Data and Safety Monitoring Board suosittelivat tekemään post-hoc-analyysejä Langen asteikolla, jossa tarkkuus on 0,3 logaritmyksikköä (23). Tulosten tulkinnassa matalampi arvo tarkoittaa parempaa näöntarkkuutta. Tutkimusten tuloksissa näöntarkkuus on ilmaistu vähimmäisresoluutiokulman logaritmina (logMAR, logarithm of the minimum angle of resolution).

Ensimmäisen vuoden jälkeen näöntarkkuus parani 11 potilaalla (55 %) vähintään 0,3 logMAR ensimmäiseksi määrättyllä silmällä ja neljällä potilaalla (20 %) toiseksi määrättyllä silmällä. Yhdelläkään V/VI-haaran potilaalla ei havaittu samanlaista näöntarkkuuden paranemista. (4)

3.2.4 Tulokset pidemmältä seuranta-ajalta

Päivitettyjä tuloksia on saatavilla neljän vuoden seuranta-ajalta interventiohaarasta ja kolmen vuoden seuranta-ajalta V/VI-haarasta, jossa potilaat saivat yhden vuoden jälkeen Luxturna-injektion (12). Päivitetyt tulokset on esitetty **taulukossa 5**. Myyntiluvan haltija toimitti lisäksi tietoja interventiohaarasta [REDACTED] vuoden seurannan ajalta ja V/VI-haarasta [REDACTED] vuoden seurannan ajalta (21). [REDACTED]

Taulukko 5. Yhteenveto 301/302-tutkimuksen tuloksista neljännen vuoden päivitetyistä analysista. Tulokset on esitetty keskimääräisinä tuloksina siitä ajankohdasta, kun potilaat saivat Luxturna-injektion (keskihajonta) (12).

		1 vuosi injektiosta	2 vuotta injektiosta	3 vuotta injektiosta	4 vuotta injektiosta
MLMT, molempien silmien tulos		n = 29	n = 29	n = 28	
	Interventio	1,9 (1,0)	1,9 (1,1)	1,8 (1,0)	1,7 (1,1)
	V/VI-haara	2,1 (1,6)	2,1 (1,6)	2,4 (1,5)	-
	Yhteensä	1,9 (1,2)	1,9 (1,3)	2,0 (1,1)	-
FST valkoinen valo, keskimääräinen molempien silmien tulos, log₁₀(cd.s/m²)		n = 28	n = 28	n = 27	
	Interventio	-2,10 (1,58)	-2,27 (1,65)	-2,04 (1,43)	-1,90 (1,33)
	V/VI-haara	-2,86 (1,49)	-2,69 (1,41)	-2,91 (1,05)	-
	Yhteensä	-2,34 (1,57)	-2,40 (1,57)	-2,30 (1,37)	-
Näöntarkkuus (Holladay), keskimääräinen molempien silmien tulos, logMAR		n = 29	n = 29	n = 28	
	Interventio	-0,16 (0,34)	-0,16 (0,36)	-0,16 (0,35)	-0,003 (0,75)
	V/VI-haara	-0,09 (0,22)	-0,06 (0,23)	-0,06 (0,24)	-
	Yhteensä	-0,14 (0,30)	-0,13 (0,32)	-0,13 (0,32)	-
Näöntarkkuus (Lange), keskimääräinen molempien silmien tulos, logMAR		n = 29	n = 29	n = 28	
	Interventio	-0,18 (0,20)	-0,17 (0,23)	-0,19 (0,23)	-0,13 (0,41)
	V/VI-haara	-0,09 (0,22)	-0,06 (0,23)	-0,06 (0,24)	-
	Yhteensä	-0,15 (0,21)	-0,14 (0,23)	-0,16 (0,24)	-

FST: full-field light sensitivity threshold, koko näkökentän valoherkkyyssynnyksen testi; **logMR:** logarithm of the minimum angle of resolution; **MLMT:** multi-luminance mobility testing, moniluminanssiliikkumiskoe; **V/VI:** vertailuhaara / viivästetty interventio.

Interventiohaaran potilaiden MLMT-kokeen tulos pysyi samankaltaisena kolmantena ja neljäntenä vuonna, jolloin keskimääräiset muutokset verrattuna lähtötilanteeseen olivat 1,8 ja 1,7 (n = 20 kumpanakin vuonna). Vastaavasti V/VI-haarassa tulokset olivat 2,1 toisena vuonna (n = 9) ja 2,4 kolmantena vuonna (n = 8). V/VI-haarassa kolmantena vuonna 71 %

potilaista läpäisi MLMT-kokeen kaikkein alhaisimmalla valaistuksella (1 luksi), mihin yksikään potilaista ei kyennyt lähtötilanteessa. (12)

Interventiohaaran FST-testin muutokset lähtötilanteeseen verrattuna olivat kolmantena vuonna $-2,04 \log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$ ja neljäntenä vuonna $-1,90 \log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$ ($n = 19$ molempina vuosina). Vastaavasti V/VI-haarassa muutokset olivat toisena vuonna $-2,69 \log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$ ($n = 9$) ja kolmantena vuonna $-2,91 \log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$ ($n = 8$).

Neljä vuotta injektion jälkeen interventiohaarassa kuudella potilaalla (30 %) näöntarkkuus parani ja 12 potilaalla (60 %) näöntarkkuus pysyi samana kuin heti injektion jälkeen (injection baseline). Kahdella potilaalla (10 %) näöntarkkuus heikkeni vähintään $0,3 \log\text{MAR}$. Yhdellä potilaalla näöntarkkuus heikkeni selvästi johtuen verkkokalvon irtoamisesta neljäntenä vuotena. V/VI-haarassa keskimääräinen ero lähtötilanteeseen oli $-0,06 \log\text{MAR}$ toisena ja kolmantena vuotena. (12)

3.2.5 Elämänlaatu

301/302-tutkimuksessa muokatulla Visual Function Questionnaire -kyselyllä (mVFQ) mitattiin potilaiden päivittäisten näköön liittyvien tehtävien onnistumista. Kysely oli muokattu sopimaan lapsipotilaille ja potilaille, joilla on perinnöllinen verkkokalvorappeuma. Kyselyn täyttivät joko potilaat itse tai vastaajan ollessa lapsi, heidän huoltajansa tai vanhempansa. Kyselyyn kuului 25 kysymystä, joihin vastattiin asteikolla 0–10, jossa nolla tarkoittaa huonointa ja 10 parasta näköä. Kyselylle tehtiin retrospektiivinen validaatio, jossa sillä todettiin olevan hyvä rakenteellinen validiteetti ja se oli herkkä muutoksille ajassa. (14) Kyselyssä pienin tärkeä ero (mimimally important difference) oli 1,5 (24).

Interventiohaarassa keskimääräinen (keskihajonta) muutos lähtötilanteesta ensimmäisen vuoden jälkeen oli 2,6 (1,8) potilaiden itse raportoimassa kyselyssä ja 3,9 (1,9) potilaiden huoltajan raportoimassa kyselyssä. V/VI-haarassa samanlaista muutosta ei havaittu, vaan muutos lähtötilanteeseen vaihteli välillä $-0,2-0,2$. (14)

Vuoteen [REDACTED] asti keskimääräiset tulokset pysyivät [REDACTED]

[REDACTED]. (21)

3.3 Turvallisuus

Turvallisuuden arviointi perustuu pääosin EMA:n julkaisemasta arviointiraportista löytyviin tietoihin, joissa tiedonkeruun katkaisuaikakohtana on 5.5.2017 (4). Tällöin turvallisuusaineistoa oli kertynyt 301/302-tutkimuksen Luxturna-haarasta ($n = 20$) vähintään kolmen vuoden ajalta. V/VI-haarasta, jossa potilaat saivat vuoden seurannan jälkeen Luxturna-injektion ($n = 9$), turvallisuusaineistoa oli kertynyt kahden vuoden ajalta. Lisäksi tuloksia on julkaistu (12) yhdeltä lisäseurantavuodelta, eli enimmillään neljän vuoden seuranta-ajalta, ja myyntiluvan haltija on toimittanut tietoja Fimealle myöhempien seurantavuosien [REDACTED] tulosten osalta (21). Turvallisuustietoa on saatavilla myös faasin I 101/102-tutkimuksesta ($n = 12$). Siten tässä arvioinnissa raportoidaan haittatapahtumia yhteensä 41 potilaan (81 hoidettua silmää) kattavasta turvallisuusaineistosta.

3.3.1 Haittatapahtumien esiintyvyys

Kaikilla potilailla havaittiin vähintään yksi haittatapahtuma. Yleisimmät 301/302-tutkimuksessa ilmenneet haittatapahtumat 29 potilaan otoksessa olivat silmään liittyvät haittatapahtumat (17 potilasta [59 %]), ruoansulatukseen liittyvät haittatapahtumat (17 potilasta [59 %]) ja hermostolliset haittatapahtumat (16 potilasta [55 %]). Tarkemmin, 13 potilaalla (45 %) ilmeni päänsärkyä, 11:llä (38 %) leukosytoosia, 10:llä (35 %) pahoinvointia ja 10:llä (35 %) oksentelua. Suurin osa ilmenneistä haittatapahtumista oli lieviä. Myyntiluvan haltijan esittämien myöhempien tiedonkeruun katkaisupisteiden osalta tulokset [REDACTED] (4,21)

Faasin I 101/102-tutkimuksessa haittatapahtumat olivat 12 potilaalla yleisimmin infektiota tai infestaatioita (11 potilasta [92 %]), silmään liittyviä haittatapahtumia (10 potilasta [83 %]) ja yleisiä tai hoidon annostelukohtaan liittyviä haittatapahtumia (8 potilasta [67 %]). Yleisimmin hoidon aikana raportoituja haittatapahtumia olivat silmän sidekalvon punoitus (8 potilasta [67 %]), kuume (7 potilasta [58 %]) ja leukosytoosi (6 potilasta [50 %]). Myös tässä tutkimuspopulaatiossa suurin osa haittatapahtumista oli lieviä. (4)

3.3.2 Hoitoon liittyviä haittatapahtumat

Kolmella potilaalla (3/41 [7 %]) ilmeni kertymiä verkkokalvon alla injektiokohdan alapuolella 1–6 päivän kuluttua Luxturna-injektiosta. Näiden haittatapahtumien arvioitiin todennäköisesti liittyvän Luxturnaan. Kaikissa tapauksissa kertymiä ilmeni vain potilaan toisessa silmässä, siitä huolimatta, että potilaiden molemmat silmät hoidettiin valmisteyhteenvedon turvallisuusprotokollan mukaisesti. Kaikissa tapauksissa haittavaikutukset olivat ei-vakavia ja ne korjaantuivat ilman seuraamuksia kahdeksan viikon kuluessa. (4)

3.3.3 Antotapaan liittyvät haittatapahtumat

Antotapaan liittyviä haittatapahtumia 301/302-tutkimuksessa havaittiin 13 potilaalla (65 %) Luxturna-haarassa ja kuudella potilaalla (67 %) V/VI-haarassa. Suurin osa haittatapahtumista oli silmään liittyviä ja yleisin haittatapahtuma oli kaihi. Vastaavasti faasin I 101-tutkimuksessa 10 potilaalla (83 %) ja 102-tutkimuksessa seitsemällä potilaalla (64 %) havaittiin antotapaan liittyvä haittatapahtuma. Myöhemmin (tiedonkeruun katkaisuaikajankohtana 5.5.2017) havaittiin vielä yhdeksän uutta haittatapahtumaa, joista viiden todettiin olevan antotapaan liittyviä. Antotapaan sekä valmisteeseen liittyvät haittatapahtumat on eritelty tarkemmin **taulukossa 6**. Myyntiluvan haltijan esittämien myöhempien tiedonkeruun katkaisupisteiden osalta tulokset [REDACTED]. (4,21)

Taulukko 6. Yhteenvedo 301/302- ja 101/102-tutkimusten aikana ilmenneistä valmisteeseen ja sen antotapaan liittyvistä haittatapahtumista, joita on ilmennyt vähintään kahdella potilaalla 5.5.2017 katkaisupisteeseen mennessä (3, taulukko 13).

Haittatapahtumat	301/302-tutkimus (n = 29 potilasta ja n = 58 silmää)		101/102-tutkimus (n = 12 potilasta ja n = 23 silmää)		Yhteensä (n = 41 potilasta ja n = 81 silmää)	
	Potilaat, n (%)	Silmät, n	Potilaat, n (%)	Silmät, n	Potilaat, n (%)	Silmät, n
Sidekalvon punoitus ^a	1 (3 %)	1	8 (67 %)	8	9 (22 %)	9
Kaihi	5 (17 %)	10	3 (25 %)	5	8 (20 %)	15
Silmänpaineen nousu	4 (14 %)	6	2 (17 %)	2	6 (15 %)	8
Verkkokalvon repeämä	3 (10 %)	3	1 (8 %)	1	4 (10 %)	4
Silmän inflammaatio ^b	2 (7 %)	4	1 (8 %)	1	3 (7 %)	5
Dellen-muutokset	0	0	3 (25 %)	3	3 (7 %)	3
Makulareikä	2 (7 %)	2	1 (8 %)	1	3 (7 %)	3
Kertymät verkkokalvon alla ^c	3 (10 %) *	3 *	0	0	3 (7 %) *	3 *
Pahoinvointi	3 (10 %)	NA	0	NA	3 (7 %)	NA
Päänsärky	2 (7 %)	NA	1 (8 %)	NA	3 (7 %)	NA
Makulopatia ^d	1 (3 %)	2	1 (8 %)	1	2 (5 %)	3
Silmä-ärsytys	1 (3 %)	1	1 (8 %)	1	2 (5 %)	2
Silmäkipu	1 (3 %)	1	1 (8 %)	1	2 (5 %)	2
Oksentelu	2 (7 %)	NA	0	NA	2 (5 %)	NA

* Liittyy AAV2-hRPE65v2 (Luxturna) -valmisteeseen.

^a Sisältää ompeleeseen liittyvät ärsytykset ja reaktiot.

^b Sisältää yhden silmänsisäisen tulehduksen (endoftalmiitti).

^c Tarkka termi: subretinaaliset kertymät.

^d Sisältää epiretinaaliset kalvot ja ryppykalvot.

3.3.4 Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (AESI)

EMA on määrittänyt silmään liittyvät haittatapahtumat erityisen mielenkiinnon kohteena oleviksi haittatapahtumiksi. Näistä yleisimpiin kuului kaihi, jota raportoitiin 16 kappaletta (yhdeksällä potilaalla [22 %]). Muita yleisiä erityisen mielenkiinnon kohteena olevia haittatapahtumia koko potilaspopulaatiossa olivat sidekalvon punoitus (22 %) sekä kohonnut silmänpaine (20 %). Näistä suurimman osan arvioitiin liittyvän antotapaan. (4)

Lisäksi raportoitiin 4 verkkokalvon repeämää, 3 makulareikää, 1 verkkokalvon irtauma ja 1 riippuluomi. Verkkokalvon repeämät, jotka olivat joko lieviä (3 kpl) tai kohtalaisia (1 kpl) vakavuusasteeltaan, korjattiin kirurgin toimesta ja korjaantuivat siten ilman seuraamuksia. Lukuun ottamatta yhtä makulareikätapausta sekä riippuluomitapausta, muut tässä kappaleessa listatuista haittatapahtumista korjaantuivat tutkimuksen aikana. Nämä 5.5.2017 tiedonkeruun katkaisuaikajankohtaan mennessä ilmenneet haittatapahtumat on esitelty tarkemmin **liitteessä 4.** (4)

3.3.5 Vakavat haattatapahtumat (SAE)

Tiedonkeruun katkaisuaikajankohtaan 5.5.2017 mennessä tutkimuksissa oli raportoitu 14 vakavaa haattatapahtumaa yhdeksällä potilaalla (4). Kahdella potilaalla raportoitiin tuolloin vakava haattatapahtuma, jonka arvioitiin liittyvän Luxturnan antotoimenpiteeseen; yhdellä potilaalla kehittyi antotoimenpiteeseen liittyneen silmänsisäisen tulehduksen hoidon yhteydessä silmänpaineen nousua, joka johti näköhermon atrofiaan ja toisella potilaalla ilmeni verkkokalvoon liittyvä haattatapahtuma (fovean toiminnan heikkeneminen) (4,5). Neljän seurantavuoden jälkeen yhdellä potilaalla raportoitiin lisäksi verkkokalvon irtauma, joka määriteltiin vakavaksi haattatapahtumaksi ja jonka arvioitiin johtuvan antotavasta (4,5). Vakavista haattatapahtumista on myös tullut retrospektiivisten tutkimusten kautta lisätietoa, jota käsitellään **luvussa 3.4.2**.

3.3.6 Kuolemaan johtaneet haattatapahtumat

Tutkimusten aikana ei raportoitu 5.5.2017 mennessä yhtään kuolemantapausta. Myyntiluvan haltijan toimittaman materiaalin perusteella tämän tiedonkeruun katkaisupisteen jälkeen [REDACTED]. (4,21)

3.3.7 Immunologiset tapahtumat

AAV2-vasta-aineiden pitoisuudet vaihtelivat tutkimuksen potilaiden kesken ja tällä hetkellä ei ole tietoa niiden vaikutuksista lääkkeen toimintaan (4).

3.3.8 Yhteenveto

Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan Luxturna-hoito on turvallisuusprofiililtaan hyväksyttävä. Useimmat haattavaikutuksista olivat lieviä tai kohtalaisia ja ohimeneviä.

Monet turvallisuusaineistossa esitetyistä haattatapahtumista, kuten kaihin muodostuminen valmisteen antamisen jälkeen, eivät ole yllättäviä, sillä vitrektomiaan, eli lasiaisleikkaukseen, tiedetään liittyvän riskejä ja haattatapahtumia. Keskeiset turvallisuushuolet EPAR:n mukaan on esitetty **taulukossa 7**.

Taulukko 7. Turvallisuuteen liittyvien huomioiden yhteenveto (4).

Kategoria	Riski
Tärkeät tunnistetut riskit	<ul style="list-style-type: none"> • Kaihi • Kohonnut silmänpaine • Verkkokalvon repeämä • Verkkokalvon irtauma • Makulaan liittyvät haattatapahtumat • Antotavasta johtuvat inflammaatiot ja infektiot
Tärkeät potentiaaliset riskit	<ul style="list-style-type: none"> • Pahanlaatuiset muutokset • Immuunivasteen kehittyminen • Siirtyminen kolmanteen osapuoleen
Tärkeät puuttuvat tiedot	<ul style="list-style-type: none"> • Pitkän aikavälin teho (yli neljä vuotta) • Vaikutukset raskauden ja imetyksen aikana • Vaikutukset pienillä (alle 3-vuotiailla) lapsilla • Pitkän aikaväli turvallisuus (yli 9 vuotta)

3.4 Real-world-tutkimukset

3.4.1 PERCEIVE-tutkimus

PERCEIVE on prospektiivinen monikeskustutkimus, jonka päätavoitteena on määrittää Luxturnan pitkäaikaista turvallisuutta myyntiluvan jälkeen (25). Toissijaisina tavoitteina on arvioida Luxturnan vaikutusta raskauteen sekä arvioida näkökykyä. Kaikkia potilaita seurataan viisi vuotta Luxturna-injektion jälkeen. Tutkimus on edelleen käynnissä.

Yhteensä 103 potilasta on kahden vuoden tiedonkeruun katkaisujankohahtaan mennessä saanut PERCEIVE-tutkimuksen aikana Luxturna-injektion. Potilaiden keskimääräinen ikä oli 19,5 vuotta ja noin puolet potilaista oli alle 18-vuotiaita. Noin puolet oli naisia ja puolet miehiä. Suurin osa potilaista oli Saksasta (23,3 %), Ranskasta (20,4 %) ja Italiasta (14,6 %). Yhteensä 80 potilasta (78 %) sai Luxturna-injektion kumpaankin silmään. Suurin osa potilaista (86 %) sai Luxturnaa suositellulla annoksella (300 µl), 22 potilasta sai vähemmän kuin suositeltu annos ja yksi potilas sai enemmän. (25)

Lähtötilanteessa keskimääräinen FST-tulos oli -4,56 dB. Korkein muutos FST-tuloksessa havaittiin kuuden kuukauden jälkeen injektioista. Tällöin ero lähtötilanteeseen oli keskimäärin -18.24. Yhden ja kahden vuoden seurannan jälkeen tulokset olivat hieman huonompia kuin kuuden kuukauden aikapisteessä, mutta näissä aikapisteissä havaintojen määrä on pienempi. Näöntarkkuudessa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja kahden vuoden jälkeen verrattuna lähtötilanteeseen. Myöskään verkkokalvon paksuudessa ei havaittu muutoksia lähtötilanteeseen verrattuna. (25)

Silmiin liittyviä haittatapahtumia raportoi 35 potilasta (34 %). Silmiin liittyviä erityisen mielenkiinnon kohteena olevia haittatapahtumia havaittiin 18 potilaalla (17,5 %). Näistä yleisimpiä olivat silmän sisäinen tulehdus (inflammaatio) tai injektointiin liittyvä infektio, silmän sisäinen paineen nousu ja verkkokalvon ohentuminen. (25)

Suoni- ja verkkokalvoon liittyvää atrofiaa havaittiin 13 potilaalla (12,6 %). Näiden potilaiden keski-ikä oli 20,5 vuotta ja kaikki potilaat saivat Luxturnaa suositellulla annostuksella. Potilailla, joilla havaittiin atrofiaa, FST-tulokset olivat hieman huonompia kuin potilailla, joilla ei havaittu atrofiaa. (25)

Myyntiluvan haltija toimitti lisäksi materiaalia PERCEIVE-tutkimuksesta tiedonkeruun katkaisujankohdasta, jossa maksimi seuranta-aika oli 3,4 vuotta ja 198 potilasta oli saanut Luxturnaa vähintään toiseen silmään. Päivitetystä analyysistä tehotulokset olivat samankaltaisia kuin aiemmin raportoidut ja uusia merkittäviä turvallisuuteen liittyviä havaintoja ei tehty. Tulosten perusteella suoni- ja verkkokalvoon liittyvän atrofian ei todettu olevan yhteydessä näön heikkenemiseen. (21)

3.4.2 Muut tutkimukset

Luxturnan myyntiluvan saamisen jälkeen on julkaistu useita muitakin tutkimuksia, joissa Luxturnan tehoa ja turvallisuutta on tutkittu indikaation mukaisessa potilaskäytössä. Osasta tutkimustuloksista odotetaan vielä (26), mutta yleisesti Luxturnan tehon on raportoitu vastaavan kliinisten tutkimusten tuloksia (27,28). Haittatapahtumista huomattavimpana ovat useissa julkaisuissa raportoidut tapaukset, joissa käyttöönoton myötä potilailla on ilmennyt suoni- ja verkkokalvon atrofiaa, joka on edennyt potilailla ajan kuluessa. Aiheesta on julkaistu useita retrospektiivisiä tapaus- ja kohorttitutkimuksia (28–37). Näiden pohjalta ei ole selvää,

mikä atrofian aiheuttaa, mutta atrofiasta huolimatta näöntarkkuus on pysynyt samana tai parantunut useimmilla potilailla. (34). Joissakin julkaisuissa on lisäksi raportoitu potilailla Luxturna-hoidon jälkeen ilmenneistä silmän sisäisistä tulehduksista (inflammaatio) (38,39) sekä kohonneesta silmänpaineesta (27,28).

3.5 Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään olevia tutkimuksia Luxturna-hoidon tehosta *RPE65*-mutaatioista johtuvan perinnöllisen verkkokalvorappeuman hoidossa etsittiin ClinicalTrials.gov-tietokannasta. Tarkemmat hakukriteerit on esitetty **liitteessä 5**. Tietokannasta tunnistettiin neljä meneillään olevaa tutkimusta. Kolmessa näistä tutkitaan Luxturnan pitkäaikaisvaikutuksia potilailla, jotka ovat aiemmin osallistuneet Luxturnaa koskevaan kliiniseen kokeeseen. Yksi haussa löydetyistä tutkimuksista on real world -tutkimus.

3.6 Pohdinta

Näyttö Luxturnan tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin faasin III satunnaistettuun, avoimeen, kontrolloituun tutkimukseen 301/302. Tutkimuksen ensisijaisena lopputulosmuuttujana oli MLMT-kokeen tulos. Tulosten perusteella potilaiden funktionaalisessa näössä tapahtui parannus pian Luxturna-annoksen jälkeen ja hoidon vaikutus säilyi neljän seurantavuoden ajan. On viitteitä, että hoidon [REDACTED] [REDACTED] mutta myöhempien vuosien [REDACTED] osalta potilasmäärät [REDACTED]. Myyntiluvan haltija seuraa potilaita 15 vuotta tutkimuksen alusta. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan tähänastiset tulokset ovat kliinisesti merkittäviä, vaikka pitkän aikavälin tuloksiin liittyy epävarmuutta.

Kaikki potilaat eivät 301/302-tutkimuksen mukaan hyödy Luxturna-hoidosta. Ainoa tehoa ennustava tekijä on tämänhetkisten tietojen mukaan elinkykyisten verkkokalvosolujen määrä, jonka mittaamiseen ei ole saatavilla kunnollista testiä. OCT-valokerroskuvauslaitteella määritettyä verkkokalvon paksuutta voidaan kuitenkin käyttää ennustamaan tätä määrää. EMA:n arviointiraportissa todetaan, että hoitava lääkäri on paras arvioimaan elinkykyisten verkkokalvosolujen määrää potilailla ja arvio Luxturna-hoitoon soveltumisesta tulisi tehdä verkkokalvon rakenteen ja toiminnan perusteella. Samassa arviointiraportissa tuotiin esille myös se, että verkkokalvon paksuuden mittaus pieniltä lapsilta on haastavaa, sillä testaus joudutaan tekemään nukutuksessa. Voidaan kuitenkin olettaa, että lapsilla elinkykyisten verkkokalvosolujen määrä on todennäköisesti korkea, jolloin verkkokalvon paksuuden testaus ei ole välttämätöntä. Verkkokalvon elinkykyisten solujen määrä riippuu siis osin myös potilaan iästä ja myyntiluvan haltija onkin huomauttanut, että esimerkiksi Luxturna-hoitoon soveltuvilla yli 40-vuotiailla vaikeaa tautimuotoa sairastavilla potilailla, on viitteitä hoidon heikosta tehosta.

301/302-tutkimus kärsi joistakin rajoitteista tutkimusasetelman johdosta. Ensinnäkin tutkimuksen potilaspopulaatio oli pieni, eivätkä potilaiden ominaispiirteet olleet täysin tasapainossa haarojen välillä. Tämä on kuitenkin hyväksyttävissä oleva rajoitus, kun kyseessä on hyvin harvinainen sairaus. Lisäksi ensisijaiseen lopputulosmuuttujaan eli MLMT-kokeen mittauksiin liittyy joitakin rajoituksia; koska potilaiden tuli suorittaa koe alle 180 sekunnissa, tuloksissa voidaan nähdä kattovaikutus, jonka seurauksena muutoksia myöhempien aikapisteiden tuloksissa voi olla vaikea havaita. On myös huomioitavaa, että

lapsipotilaat kehittyvät motorisesti iän myötä, mikä itsessään voi vaikuttaa heidän tulostensa paranemiseen. Tätä ei kuitenkaan kontrolloitu analyyseissä.

Suurin osa Luxturnan haattatapahtumista oli lieviä tai kohtalaisia ja ne ratkesivat ilman pysyviä haittoja. Potilasjoukon heterogeenisyys ja pieni koko voi kuitenkin aiheuttaa sen, että joidenkin potilaiden haattatapahtumat ilmenevät vasta myöhemmin. Real-world-tutkimuksissa havaituista haattatapahtumista huomattavimpana ovat useissa julkaisuissa raportoidut tapaukset, joissa Luxturna-hoidon myötä potilailla on ilmennyt suoni- ja verkkokalvon atrofiaa, joka on edennyt potilailla ajan kuluessa. Atrofiasta huolimatta näöntarkkuus on kuitenkin pysynyt samana tai parantunut useimmilla potilailla. Fimean klinisen asiantuntijan mukaan suoni- ja verkkokalvon atrofian etiologian ja hoidon määrittäminen on vielä kesken, mutta merkittävä asia. Etiologiaksi on esitetty muun muassa injektiokohdassa lääkkeestä johtuvaa suoraa toksisuutta; periferiassa taudin jatkumista hoitamattomilla alueilla; ja inflammaatiota, jolloin kortisonin ja muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden merkitys liitännäishoidossa voi vielä muuttua (31,34).

4 Kustannukset

4.1 Potilaskohtaiset kustannukset

Myyntiluvan haltija ei toimittanut Fimealle erillistä kustannusvaikuttavuusmallia tai budjettivaikutusanalyysiä, joten Luxturna-hoidon potilaskohtaiset kustannukset on laskettu Fimean arviointiryhmän toimesta. Myyntiluvan haltija toimitti näkemyksensä yksittäisiin kysymyksiin, jotka koskivat valmisteen hintaa ja potilasmäärää.

Fimean arviointiryhmä olettaa, että kaikilla verkkokalvorappeumapotilailla muut kuin välittömästi Luxturna-hoitoon liittyvät kustannukset ovat suunnilleen samansuuruisia ja tästä syystä kustannusarvioinnissa on huomioitu pelkästään Luxturna-hoitoon liittyvät kustannukset. Kustannusten arvioinnissa käytetyt yksikkökustannukset on esitetty **taulukossa 8**.

Taulukko 8. Potilaskohtaisten kustannusten laskemisessa käytetyt yksikkökustannukset.

Kustannuslaji	Kustannus, €	Selitys
Prednisoni	7,53	Prednison 5 mg tabletti 100 kpl, Orion Oyj, pakkauksen veroton vähittäismyyntihinta (40)
Annostelukustannus	1 173	HUS palveluhinnasto 2024, Pää- ja kaulakeskus, Muu silmän sisällä tehtävä lasiais- ja verkkokalvoleikkaus (41)
Luxturna	325 000	Yhden Luxturna-injektion listahinta (21)

Valmisteyhteenvedon mukaisesti jokaiselle potilaalle annetaan prednisonia kolmen vuorokauden ajan ennen Luxturna-injektiota ja noin kaksi viikkoa injektion jälkeen annostusta vähentäen (5). Prednisonin annostelu määräytyy potilaan painon mukaan, mutta yksinkertaisuuden vuoksi Fimean arviossa kustannukset on laskettu enimmäismäärälle (40 mg/vrk). Tällöin yhden potilaan prednisonilääkityksen kustannukset molempien silmien hoidon osalta ovat ennen leikkausta 3,61 € ja leikkauksen jälkeen 7,23 €, eli yhteensä 10,84 €.

Yksi Luxturna-annos (à 325 000 euroa) vastaa yhden silmän hoitoa, joten mikäli potilaan kummatkin silmät on tarkoitus hoitaa, tarvitaan yhteensä kaksi Luxturna-annosta. Ensimmäisen silmän Luxturna-injektion jälkeen tulee odottaa vähintään kuusi päivää ennen toisen silmän injektiota. Siten Luxturna-injektiot annetaan potilaalle leikkaussaliolosuhteissa kahdella eri hoitokerralla. Kun otetaan huomioon prednisonin kustannukset sekä Luxturnan lääke- ja annostelukustannukset, potilaskohtaiset kustannukset yhdelle potilaalle, jolle annetaan Luxturnaa molempiin silmiin, ovat yhteensä 652 356 euroa. On huomioitavaa, että Luxturna-hoito voidaan antaa potilaan kumpaankin silmään vain kerran.

Myyntiluvan haltija arvioi, että Suomessa on tällä hetkellä [REDACTED] potilasta, jotka ovat soveltuvia Luxturna-hoitoon. Fimean kliininen asiantuntija arvioi, että luku on oikeansuuntainen ja Suomessa hoitoon soveltuvia potilaita on muutamia. Soveltuvien potilaiden määrän ei odoteta nousevan nykyisestä, sillä kyse on harvinaisesta sairaudesta.

4.2 Pohdinta

Luxturna-hoito ei tarjoa verkkokalvorappeumasta kärsiville potilaille parannuskeinoa, siten että olisi todennäköistä, että he voisivat systemaattisesti luopua esimerkiksi apuvälineistä. Sen sijaan hoidon avulla on mahdollista parantaa potilaiden liikkumista ja kohentaa heidän elämänlaatuaan. Myös sairauden etenemisen hidastuminen tai pysähtyminen on potilaille ja heidän läheisilleen merkittävää. Tämän seurauksena Luxturnasta aiheutuvia kustannuksia on haastavaa verrata nykyhoitokäytäntöön, sillä potilaiden näkökyky vaihtelee, ja näön heikkenemisen ennustaminen on käytännössä mahdotonta. Voidaan kuitenkin olettaa, että verkkokalvorappeumaa sairastavat potilaat joutuvat hoidosta riippumatta käyttämään terveydenhuollon tarjoamia palveluita, kuten kuntoutusta, apuvälineitä ja ohjausta. Lisäksi voidaan olettaa, että Luxturna-hoitoa saaneilla potilailla näiden palveluiden tarve olisi pienempi, mikäli hoidon teho säilyy.

Potilaiden sairaudesta ja sen etenemisestä voidaan olettaa koituvan myös paljon epäsuoria kustannuksia, joiden suuruutta on vaikea arvioida ja joita ei tässä arvioinnissa käsitellä tarkemmin. Koska sairaus ilmenee ja etenee potilaan ensimmäisten vuosien aikana, voidaan olettaa tämän vaikuttavan merkittävästi esimerkiksi vanhempien ja huoltajien työssäkäyntiin ja muihin epäsuoriin kustannuksiin.

Luxturna-hoidon ja sen kustannusten suurin epävarmuus liittyy hoidon vaikutusten kestoon. Vaikka useiden vuosien seuranta-aineistoa on jo saatavilla, potilailla on havaittu yksilökohtaisia eroja, joiden ilmenemistä ei pystytä arvioimaan ennalta. Pitkästä aikajänteestä ja hoitovaikutuksen kestoon liittyvän tiedon puutteen johdosta, epävarmuutta ei pystytä täysin hallitsemaan tavanomaisilla hallitun käyttöönotton sopimuksilla.

5 Johtopäätökset

- Perinnöllinen verkkokalvorappeuma käsittää laajan kirjon sairauksia, joille yhteistä ovat etenevät ja näkövammaisuuteen johtavat muutokset verkkokalvon solujen toiminnassa. Yksi sairauden muodoista on hyvin harvinainen, molempien alleelien *RPE65*-mutaatiosta johtuva perinnöllinen verkkokalvorappeuma, johon ei ole olemassa parantavaa hoitoa, ja jota sairastaa vain muutama ihminen Suomessa.
- Voretigeenineparvoveekin eli Luxturnan vaikutuksia molempien alleelien *RPE65*-mutaatiosta johtuva perinnöllisen verkkokalvorappeuman hoidossa on tutkittu faasin III satunnaistetussa, avoimessa, kontrolloidussa tutkimuksessa (301/302) sekä sitä edeltäneessä faasin I annosmääritystutkimuksessa (101/102).
- 301/302-tutkimusten tulosten perusteella potilaiden funktionaalisessa näössä tapahtui parannus pian Luxturnan annostelun jälkeen ja hoidon vaikutus säilyi vähintään neljän seurantavuoden ajan. Tulokset olivat suotuisia ensisijaisen lopputulosmuuttujan osalta ja toissijaisten lopputulosmuuttujien tulokset tukivat tätä.
- 301/302-tutkimuksen mukaan kaikki potilaat eivät hyödy Luxturna-hoidosta. Ainoa tehoa ennustava tekijä on tämänhetkisten tietojen mukaan elinkykyisten verkkokalvosolujen määrä, jonka mittaamiseen ei ole saatavilla kunnollista testiä, vaan se määritetään epäsuorasti OCT-valokerroskuvauslaitteella verkkokalvon paksuutta mittaamalla.
- Luxturnasta on saatavilla turvallisuustietoa kliinisistä tutkimuksista yhteensä 41 potilaalta 81 silmästä. Suurin osa havaituista haittatapahtumista oli lieviä tai kohtalaisia ja ne ratkesivat ilman pysyviä haittoja. Yleisimmät haittatapahtumat olivat silmiin liittyviä.
- Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan 301/302-tutkimuksen tulokset ovat kliinisesti merkittäviä, vaikka pitkän aikavälin tuloksiin liittyy epävarmuutta. Luxturna on myös turvallisuusprofiililtaan hyväksyttävä.
- Fimean arviointiryhmä tuotti oman arvionsa Luxturnan potilaskohtaisista kustannuksista. Kun otetaan huomioon Luxturnaan liittyvä immunosuppressanttihoito sekä Luxturnan lääke- ja annostelukustannukset, potilaskohtaiset kustannukset yhdelle potilaalle, jolle annetaan Luxturnaa molempiin silmiin, ovat yhteensä 652 000 euroa.
- Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan Suomessa on hoitoon soveltuvia potilaita muutamia. Soveltuvien potilaiden määrän ei odoteta nousevan nykyisestä, sillä kyseessä on harvinainen sairaus.

Lähteet

1. Sallum JMF, Kaur VP, Shaikh J, ym. Epidemiology of Mutations in the 65-kDa Retinal Pigment Epithelium (RPE65) Gene-Mediated Inherited Retinal Dystrophies: A Systematic Literature Review. *Adv Ther.* 1 3 2022 [Viitattu 21.2.2024];39(3):1179–98. DOI:10.1007/S12325-021-02036-7/METRICS
2. Verkkokalvon perinnölliset rappeumat - geenien tunnistamisesta hoitoihin. [Viitattu 21.2.2024]. <https://www.duodecimlehti.fi/duo96850>
3. Sankila EM. Silmätautien käsikirja: Verkkokalvon pigmenttirappeuma. Seppänen M, Kaarniranta K, Setälä N, Uusitalo H, toimittajat. Duodecim; 2022.
4. Luxturna. Voretigeenineparvoveekki. EPAR (European public assessment report). European medicines agency EMA. Julkaistu 11.1.2019. [Viitattu 19.2.2024]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/luxturna-epar-public-assessment-report_en.pdf
5. Luxturna (voretigeenineparvoveekki). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/4451. European medicines agency EMA. 2019.
6. Uhrmann MF, Lorenz B, Gissel C. Cost Effectiveness of Voretigene Neparvovec for RPE65-Mediated Inherited Retinal Degeneration in Germany. *Transl Vis Sci Technol.* 1 8 2020 [Viitattu 22.2.2024];9(9):1–8. DOI:10.1167/TVST.9.9.17
7. Bhadhuri A, Dröschel D, Guldemann M, ym. Cost-effectiveness of voretigene neparvovec in the treatment of patients with inherited retinal disease with RPE65 mutation in Switzerland. *BMC Health Serv Res.* 1 12 2022 [Viitattu 22.2.2024];22(1). DOI:10.1186/S12913-022-08211-Y
8. Viriato D, Bennett N, Sidhu R, ym. An Economic Evaluation of Voretigene Neparvovec for the Treatment of Biallelic RPE65-Mediated Inherited Retinal Dystrophies in the UK. *Adv Ther.* 1 3 2020 [Viitattu 22.2.2024];37(3):1233–47. DOI:10.1007/S12325-020-01243-Y
9. NICE. Voretigene neparvovec for treating inherited retinal dystrophies caused by RPE65 gene mutations Highly specialised technologies guidance. 2019 [Viitattu 15.3.2024]; www.nice.org.uk/guidance/hst11
10. CADTH. CADTH Drug Reimbursement Recommendation Version: 1.0. 2020 [Viitattu 15.3.2024]. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SG0643%20Luxturna%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20November%2016%2C%202020_for%20posting.pdf
11. TLV. Hälsoekonomisk bedömning av Luxturna (voretigen neparvovek). 2021 [Viitattu 15.3.2024]. https://www.tlv.se/download/18.129f584917976cd4f813cfbc/1621589222499/bed210521_luxturna.pdf
12. Maguire AM, Russell S, Chung DC, ym. Durability of Voretigene Neparvovec for Biallelic RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease: Phase 3 Results at 3 and 4

- Years. *Ophthalmology*. 1 10 2021;128(10):1460–8. DOI:10.1016/j.ophtha.2021.03.031
13. Maguire AM, Russell S, Wellman JA, ym. Efficacy, Safety, and Durability of Voretigene Neparvovec-rzyl in RPE65 Mutation–Associated Inherited Retinal Dystrophy: Results of Phase 1 and 3 Trials. *Ophthalmology*. 1 9 2019;126(9):1273–85. DOI:10.1016/j.ophtha.2019.06.017
 14. Russell S, Bennett J, Wellman JA, ym. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 26 8 2017 [Viitattu 19.2.2024];390(10097):849–60. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31868-8
 15. Ashtari M, Cyckowski LL, Monroe JF, ym. The human visual cortex responds to gene therapy–mediated recovery of retinal function. *J Clin Invest*. 6 6 2011 [Viitattu 23.2.2024];121(6):2160. DOI:10.1172/JCI57377
 16. Simonelli F, Maguire AM, Testa F, ym. Gene Therapy for Leber’s Congenital Amaurosis is Safe and Effective Through 1.5 Years After Vector Administration. *Molecular Therapy*. 3 2010 [Viitattu 23.2.2024];18(3):643. DOI:10.1038/MT.2009.277
 17. Maguire AM, High KA, Auricchio A, ym. Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber’s congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*. 11 11 2009 [Viitattu 23.2.2024];374(9701):1597. DOI:10.1016/S0140-6736(09)61836-5
 18. Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA, ym. Safety and Efficacy of Gene Transfer for Leber’s Congenital Amaurosis. *N Engl J Med*. 5 5 2008 [Viitattu 23.2.2024];358(21):2240. DOI:10.1056/NEJM0A0802315
 19. Bennett J, Ashtari M, Wellman J, ym. Gene therapy: AAV2 gene therapy readministration in three adults with congenital blindness. *Sci Transl Med*. 8 2 2012;4(120). DOI:10.1126/scitranslmed.3002865
 20. Bennett J, Wellman J, Marshall KA, ym. Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by RPE65 mutations: a follow-on phase 1 trial. *The Lancet*. 13 8 2016;388(10045):661–72. DOI:10.1016/S0140-6736(16)30371-3
 21. Myyntiluvan haltija. Vastaus tietopyyntöön . 2024.
 22. Holladay JT. Visual acuity measurements. *J Cataract Refract Surg*. 1 2 2004;30(2):287–90. DOI:10.1016/J.JCRS.2004.01.014
 23. Lange C, Feltgen N, Junker B, ym. Resolving the clinical acuity categories ”hand motion” and ”counting fingers” using the Freiburg Visual Acuity Test (FrACT). *Graefe’s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 3 9 2009 [Viitattu 11.3.2024];247(1):137–42. DOI:10.1007/S00417-008-0926-0/METRICS

24. Banhazi J, Viriato D, Spera C, ym. Psychometric evaluation of a modified version of the Visual Function Questionnaire using data from a Phase III trial in biallelic RPE65 mutation-associated inherited retinal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 10 6 2020;61(7):1578–1578.
25. Fischer MD, Simonelli F, Sahni J, ym. Real-World Safety and Effectiveness of Voretigene Neparvovec: Results up to 2 Years from the Prospective, Registry-Based PERCEIVE Study. *Biomolecules.* 1 1 2024 [Viitattu 11.3.2024];14(1). DOI:10.3390/BIOM14010122
26. Study Details | A Patient Registry Study for Patients Treated With Voretigene Neparvovec in US | [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). [Viitattu 8.4.2024]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03597399>
27. Deng C, Zhao PY, Branham K, ym. Real-world Outcomes of Voretigene Neparvovec Treatment in Pediatric Patients with RPE65-associated Leber Congenital Amaurosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1 5 2022 [Viitattu 20.3.2024];260(5):1543. DOI:10.1007/S00417-021-05508-2
28. Kiraly P, Cottrill CL, Taylor LJ, ym. Outcomes and Adverse Effects of Voretigene Neparvovec Treatment for Biallelic RPE65-Mediated Inherited Retinal Dystrophies in a Cohort of Patients from a Single Center. *Biomolecules.* 1 10 2023 [Viitattu 20.3.2024];13(10). DOI:10.3390/BIOM13101484
29. Giansanti F, Mucciolo DP, Sodi A, ym. Retinal Pigment Epithelium Atrophy After Subretinal Voretigene Neparvovec-rzyl for RPE65-Related Disease: A 6-Month Follow-Up. *Retina.* 1 12 2022 [Viitattu 12.3.2024];42(12):e55. DOI:10.1097/IAE.0000000000003576
30. Kolesnikova M, Lima de Carvalho JR, Parmann R, ym. Chorioretinal atrophy following voretigene neparvovec despite the presence of fundus autofluorescence. *Mol Genet Genomic Med.* 1 11 2022 [Viitattu 12.3.2024];10(11). DOI:10.1002/MGG3.2038
31. Reichel FF, Seitz I, Wozar F, ym. Development of retinal atrophy after subretinal gene therapy with voretigene neparvovec. *British Journal of Ophthalmology.* 1 9 2023 [Viitattu 12.3.2024];107(9):1331–5. DOI:10.1136/BJOPHTHALMOL-2021-321023
32. Stingl K, Stingl K, Schwartz H, ym. Full-field Scotopic Threshold Improvement after Voretigene Neparvovec-rzyl Treatment Correlates with Chorioretinal Atrophy. *Ophthalmology.* 1 7 2023 [Viitattu 12.3.2024];130(7):764–70. DOI:10.1016/j.ophtha.2023.02.015
33. Bommakanti N, Young BK, Sisk RA, ym. Classification and Growth Rate of Chorioretinal Atrophy after Voretigene Neparvovec-Rzyl for RPE65-Mediated Retinal Degeneration. *Ophthalmol Retina.* 1 1 2024;8(1):42–8. DOI:10.1016/J.ORET.2023.08.017
34. Gange WS, Sisk RA, Besirli CG, ym. Perifoveal Chorioretinal Atrophy after Subretinal Voretigene Neparvovec-rzyl for RPE65-Mediated Leber Congenital Amaurosis. *Ophthalmol Retina.* 1 1 2022;6(1):58–64. DOI:10.1016/J.ORET.2021.03.016

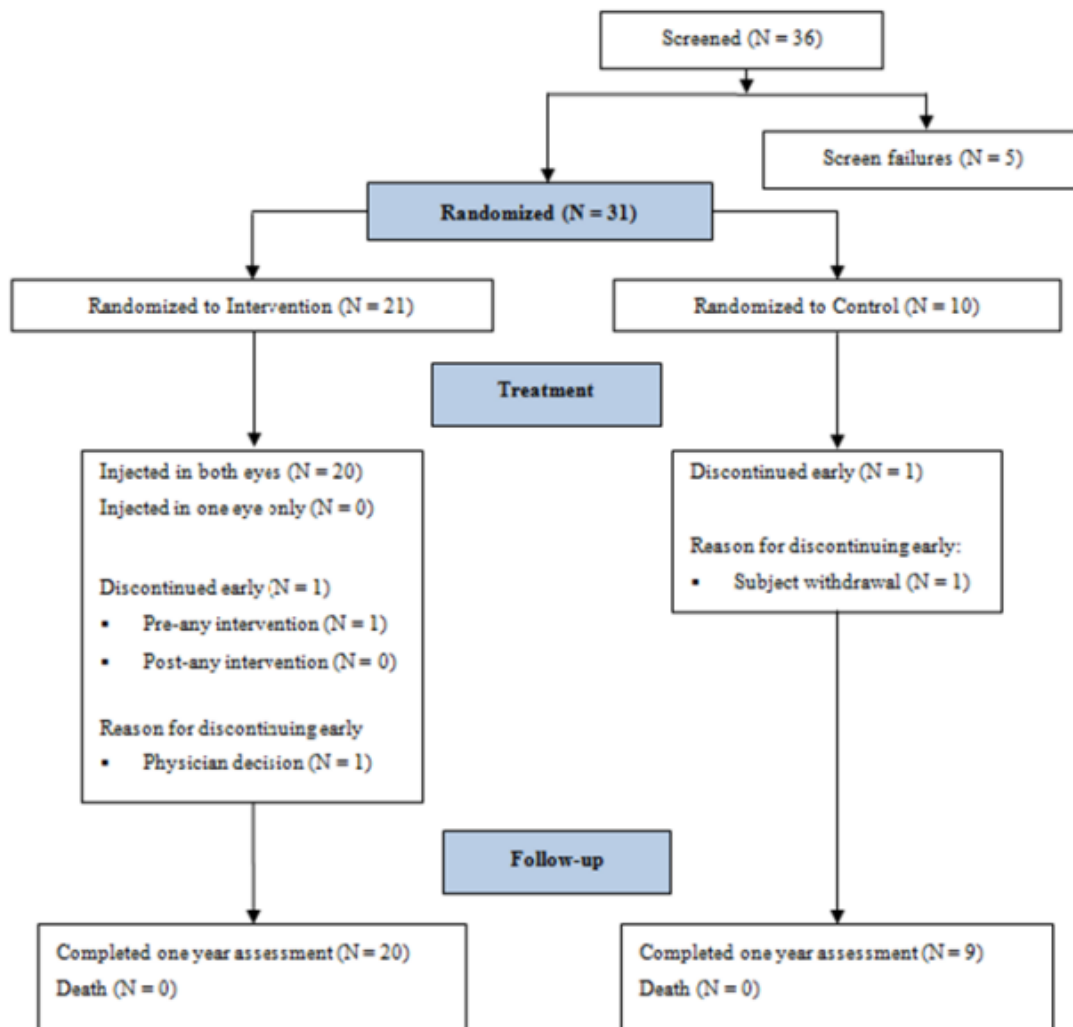
35. Stingl K, Kempf M, Jung R, ym. Chorioretinal Atrophy Growth After Voretigene Neparvovec Retinotopically Is Connected to Retinal Functional Rescue. *Transl Vis Sci Technol.* 1 2 2024 [Viitattu 12.3.2024];13(2). DOI:10.1167/TVST.13.2.13
36. Dormegnny L, Studer F, Sauer A, ym. Could internal limiting membrane peeling before Voretigen neparvovec-ryzl subretinal injection prevent focal chorioretinal atrophy? *Heliyon.* 2 2 2024 [Viitattu 12.3.2024];10(3):25154. DOI:10.1016/J.HELIYON.2024.E25154
37. Lorenz B, Künzel SH, Preising MN, ym. Single Center Experience with Voretigene Neparvovec Gene Augmentation Therapy in RPE65 Mutation–Associated Inherited Retinal Degeneration in a Clinical Setting. *Ophthalmology.* 1 2 2024 [Viitattu 20.3.2024];131(2):161–78. DOI:10.1016/j.ophtha.2023.09.006
38. Lidder AK, Choi S, Modi YS, ym. Bilateral exudative retinal detachments after subretinal gene therapy with voretigene neparvovec-rzyl for RPE65 Leber Congenital Amaurosis. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 1 12 2023 [Viitattu 20.3.2024];32:2451–9936. DOI:10.1016/J.AJOC.2023.101879
39. Kessel L, Christensen UC, Klemp K. Inflammation after Voretigene Neparvovec Administration in Patients with RPE65-Related Retinal Dystrophy. *Ophthalmology.* 1 11 2022 [Viitattu 20.3.2024];129(11):1287–93. DOI:10.1016/j.ophtha.2022.06.018
40. Duodecim Terveysportti. Lääkkeet ja hinnat -tietokanta. Haettu 13.4.2024.
41. HUS. Palveluhinnasto 2024. 2024 [Viitattu 15.4.2024]. <https://www.hus.fi/sites/default/files/2024-03/husin-palveluhinnasto-2024.pdf>

Liitteet

Liite 1. Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista ja suosituksista, jotka liittyvät Luxturna-hoitoon potilailla, joilla on molempien alleelien *RPE65*-mutaatiosta johtuva perinnöllinen verkkokalvorappeuma ja se on johtanut näön heikentymiseen ja joilla on riittävästi elinkykyisiä verkkokalvosoluja.

Maa (arviointiviranomainen)	Arvioinnin tai suosituksen tilanne 21.2.2024.
Englanti ja Wales (NICE)	Arviointi tehty. Käyttöä suositellaan, mutta käyttö edellyttää hinnanalennusta.
Espanja (AEMPS)	Arviointi tehty. Käyttöä suositellaan.
Irlanti (NCPE)	Arviointi tehty. Käyttöä suositellaan, mutta käyttö edellyttää hinnanalennusta.
Italia (AIFA)	Suositus tehty. Käyttöä suositellaan.
Kanada (CADTH)	Arviointi tehty. Käyttöä suositellaan tietyin ehdoin. Terveystaloudellisen arvioinnin mukaan hinnanalennuksen pitäisi olla vähintään 74 %, jotta saavutettaisiin ICER-arvo 50 000 CAD/QALY.
Norja (Nye Metoder)	Arviointi tehty. Käyttöä suositellaan, mutta käyttö edellyttää hinnanalennusta.
Ranska (HAS)	Arviointi tehty. Käyttöä suositellaan.
Ruotsi (TLV / NT-rådet)	Terveystaloudellinen arviointi ja suositus tehty. Terveystaloudellinen arviointi on päivitetty vuonna 2021. Käyttöä suositellaan.
Saksa (IQWiG)	Arviointi tehty.
Skotlanti (SMC)	Arviointi tehty. Käyttöä suositellaan.
Tanska (Medicinerådet)	Arviointi tehty. Käyttöä suositellaan, kun maksusopimus on voimassa.

Liite 2. Vuokaavio 301-tutkimuksen potilasvirrasta.



Liite 3. 301-tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit (4).

Inclusion criteria

- ≥ 3 yrs old
- Visual acuity worse than 20/60 (both eyes) and/or visual field less than 20o in any meridian as measured by III4e isopter or equivalent (both eyes).
- Sufficient viable retinal cells as determined by non-invasive means such as OCT and / or ophthalmoscopy. Must have either: 1) an area of retina within the posterior pole of $>100\mu\text{m}$ thickness shown on OCT 2) ≥ 3 disc areas of retina without atrophy or pigmentary degeneration within the posterior pole or 3) remaining visual field within 30o of fixation as measured by III4e isopter or equivalent
- Diagnosis of Leber's congenital amaurosis due to RPE65 mutations; confirmation of diagnosis of RPE65 mutations, by a CLIA-certified laboratory (homozygotes and compound heterozygotes were eligible)
- Subjects must be evaluable on mobility testing (the primary efficacy endpoint) to be eligible for the study. Subjects who were able to pass the mobility course at Screening, in the time allotted, at the lowest illumination to be evaluated (1 lux) were to be considered too close to normal function with respect to ability to navigate in dim light conditions; these subjects were not eligible to enrol on the study. Subjects who were unable to perform the mobility course at Screening with an accuracy score of ≤ 1 at the highest illumination to be evaluated (400 lux) were to be considered to have extensive disease progression such that they are less likely to achieve measurable, clinically meaningful benefit; these subjects were not eligible to enrol on the study.

Exclusion criteria

- Use of retinoid compounds or precursors that could potentially interact with the biochemical activity of the RPE65 enzyme; individuals who discontinue use of these compounds for 18 months may become eligible.
- Prior intraocular surgery within six months
- Pre-existing eye conditions or complicating systemic diseases that would preclude the planned surgery or interfere with the interpretation of study

Liite 4. Eriytyisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat 301/302- ja 101/102-tutkimuksissa alaryhmittäin (4).

MedDRA SOC / PT	Phase 1			Phase 3						Total Phase 1 + Phase 3 (N = 41)
	Study 101 (N = 12)	Study 102 (N = 11)	Total Phase 1 (N = 12)	Original Intervention (N = 20 Subjects; N = 40 Eyes)		Control / Intervention (N = 9 Subjects; N = 18 Eyes)		Phase 3 Total (N = 29 Subjects; N = 58 Eyes)		
				Subjects n (%)	n Eyes	Subjects n (%)	n Eyes	Subjects n (%)	n Eyes	
Any Ocular TEAE	11 (92%)	9 (82%)	11 (92%)	12 (60%)	22	7 (78%)	12	19 (66%)	34	30 (73%)
Eye Disorders	10 (83%)	9 (82%)	10 (83%)	11 (55%)	19	6 (67%)	10	17 (59%)	29	27 (66%)
Cataract	1 (8%)*	4 (36%)*	4 (33%)	4 (20%)	8	1 (11%)	2	5 (17%)	10	9 (22%)
Chalazion	0	1 (9%)	1 (8%)	0	0	0	0	0	0	1 (2%)
Choroidal haemorrhage	0	0	0	0	0	1 (11%)	1	1 (3%)	1	1 (2%)
Conjunctival cyst	0	0	0	1 (5%)	1	0	0	1 (3%)	1	1 (2%)
Conjunctival hyperaemia	8 (67%)	0	8 (67%)	0	0	1 (11%)	1	1 (3%)	1	9 (22%)
Conjunctivitis	1 (8%)	0	1 (8%)	0	0	0	0	0	0	1 (2%)
Dellen	0	3 (27%)	3 (25%)	0	0	0	0	0	0	3 (7%)
Diplopia	0	1 (9%)	1 (8%)	0	0	0	0	0	0	1 (2%)
Eye discharge	1 (8%)	0	1 (8%)	0	0	0	0	0	0	1 (2%)
Eye disorder ^b	1 (8%)	0	1 (8%)	0	0	0	0	0	0	1 (2%)
Eye inflammation ^c	0	1 (9%)	1 (8%)	2 (10%)	4	0	0	2 (7%)	4	3 (7%)
Eye irritation	1 (8%)	1 (9%)	2 (17%)	1 (5%)	1	0	0	1 (3%)	1	3 (7%)
Eye pain	1 (8%)	1 (9%)	2 (17%)	1 (5%)	1	1 (11%)	1	2 (7%)	2	4 (10%)
Eye pruritus	0	0	0	1 (5%)	2	1 (11%)	2	2 (7%)	4	2 (5%)
Eye swelling	0	0	0	1 (5%)	1	0	0	1 (3%)	1	1 (2%)
Eyelid ptosis	0	0	0	1 (5%)	1	0	0	1 (3%)	1	1 (2%)
Foreign body sensation in eyes	0	0	0	1 (5%)	1	0	0	1 (3%)	1	1 (2%)
Iritis	0	0	0	1 (5%)	1	0	0	1 (3%)	1	1 (2%)
Macular degeneration ^d	0	0	0	1 (5%)	1	0	0	1 (3%)	1	1 (2%)
Macular hole	1 (8%)	0	1 (8%)	1 (5%)	1	1 (11%)	1	2 (7%)	2	3 (7%)
Maculopathy ^e	0	1 (9%)	1 (8%)	1 (5%)	2	0	0	1 (3%)	2	2 (5%)
Ocular discomfort	0	0	0	0	0	1 (11%)	1	1 (3%)	1	1 (2%)
Optic atrophy	0	1 (9%)	1 (8%)	0	0	0	0	0	0	1 (2%)
Photophobia	0	1 (9%)	1 (8%)	0	0	0	0	0	0	1 (2%)
Pseudopapilloedema	0	0	0	1 (5%)	2	0	0	1 (3%)	2	1 (2%)
Retinal deposit ^f	0	0	0	0	0	3 (33%)	3	3 (10%)	3	3 (7%)
Retinal disorder ^g	0	0	0	0	0	1 (11%)	2	1 (3%)	2	1 (2%)
Retinal haemorrhage	0	0	0	1 (5%)	1	0	0	1 (3%)	1	1 (2%)
Retinal tear	1 (8%)	0	1 (8%)	2 (10%)	2	1 (11%)	1	3 (10%)	3	4 (10%)
Infections and Infestations	0	0	0	1 (5%)	1	0	0	1 (3%)	1	1 (2%)
Conjunctivitis viral	0	0	0	1 (5%)	1	0	0	1 (3%)	1	1 (2%)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	0	0	0	0	0	1 (11%)	1	1 (3%)	1	1 (2%)
Wound dehiscence	0	0	0	0	0	1 (11%)	1	1 (3%)	1	1 (2%)
Investigations	1 (8%)	2 (18%)	3 (25%)	4 (20%)	5	1 (11%)	2	5 (17%)	7	8 (20%)
Intraocular pressure increased	1 (8%)	2 (18%)	3 (25%)	4 (20%)	5	1 (11%)	2	5 (17%)	7	8 (20%)

* Cataract (CH-06) that started in Study 101, and resolved during Study 102, was reported in Study 101 only. Cataracts for CH-12 (both eyes) were reported in Study 102.

^b Verbatim term: foveal dehiscence

^c Including one case of endophthalmitis (verbatim term: intraocular inflammation endophthalmitis)

^d Verbatim term: macular thinning; follow-on event to a full-thickness macular hole (resolution without surgical intervention)

^e Includes verbatim terms of epiretinal membranes and macular pucker.

^f Related to the vector; verbatim term: subretinal precipitate

^g Verbatim terms: foveal thinning and loss of foveal function

Liite 5. Kirjallisuushaku, meneillään olevat tutkimukset.

Kirjallisuushaun tarkoituksena oli tunnistaa meneillään olevia faasin II–IV tutkimuksia, joista ei ole vielä julkaistu tuloksia, ja jotka käsittelevät Luxturna-hoitoa *RPE65*-mutaatioista johtuvan perinnöllisen verkkokalvorappeuman hoidossa. Edellytyksenä oli, että tutkimus on jo käynnistynyt eli potilaiden rekrytointi on meneillään tai se on jo päättynyt.

Haku tehtiin Clinical Trials -tietokantaan 15.3.2024. Hakutermit: voretigene neparvovec OR AAV2-hRPE65v2 OR luxturna.

Hakutuloksia löytyi 8 kappaletta, joista lähempään tarkasteluun otettiin 4 tutkimusta, ja 4 tutkimusta hylättiin seuraavin perustein:

- Tutkimuksesta oli saatavilla jo tuloksia (n = 1): NCT00516477, NCT00999609
- Ei koskenut kyseistä valmistetta eikä sairautta (n = 2)
- Ei ollut interventiotutkimus (n = 1)

Tutkimuksen tunniste	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta
NCT01208389 (faasi I/II)	Adults and children with a molecular diagnosis of biallelic RPE65 mutations, who have participated in the earlier Phase 1 study	Voretigene neparvovec-rzyl	12	Adverse events as a measure of safety and tolerability	3/2030
NCT03602820	Subjects who participated in previous Phase 1 and Phase 3 clinical trials of AAV2-hRPE65v2 gene therapy	Voretigene Neparvovec-rzyl	41	Mobility testing, Bilateral	3/2030
NCT03597399	Individuals who received voretigene neparvovec-rzyl in at least one eye.	Voretigene neparvovec-rzyl	87	Long-term safety information	6/2025
NCT04516369	Japanese Patients With Biallelic RPE65 Mutation-associated Retinal Dystrophy	Voretigene neparvovec	4	Change from Baseline in full-field light sensitivity threshold	5.4.2022

The logo for Fimea, the Finnish Medicines Agency. It features the word "fimea" in a lowercase, blue, sans-serif font. The letter "i" is stylized with a small pink horizontal bar above its dot.

ISBN 978-952-7299-68-5

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Säkerhets- och utvecklingscentret
för läkemedelsområdet
Finnish Medicines Agency