

Voretigene neparvovec (Luxturna) vid ärftlig progredierande näthinnesjukdom (tidig form av retinitis pigmentosa, LCA)

En preliminär bedömning

Datum för färdigställande av rapport: 2018-01-09

Datum för leverans: 2018-03-18

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet. Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

Luxturna (voretigene neparvovec) behandlingseffekt består i att läkemedlet innehåller en virusvektor AAV2 som innesluter genen för proteinet RPE65.

Preparatet är utvecklat av det amerikanska företaget Spark Therapeutics, men i mycket nära samarbete med forskare vid Scheie Eye Institute, University of Pennsylvania, Center for Cellular and Molecular Therapeutics, Children's Hospital of Philadelphia som kanske under 15-20 år arbetat med, att utveckla detta läkemedel.

Luxturna är ett modifierat läkemedel för att kunna administreras subretinalt och därmed direkt kunna nå aktuella näthinneceller och få maximal behandlingseffekt i "vision cycle", som är i behov av att detta protein kan fungera.

Immunologiskt är detta studerat noggrant och den aktuella virusvektorn, som appliceras med subretinal injektion, verkar vara den lämpligaste metoden för att undgå immunreaktion i ögat. Det operativa ingreppet (vitrektomi) är en standardoperation som utförs åtminstone vid alla universitetssjukhus i Sverige.(1)

Patientgruppen kommer att utgöras framförallt av barn och ungdomar. Denna terapi kommer att var dyr, men planeras enbart att ges en gång/öga och patient.

Förväntat godkännande

Ansökan om marknadsföringstillstånd för behandling av den ärftliga näthinnesjukdomen (tidig form av retinitis pigmentosa, LCA) med förändring av genen *RPE65* är inskickad till EMA under sommaren 2017 med beräknat godkännande sommaren 2018.

Kliniskt behov och patientpopulation

Ärftliga näthinnesjukdomar är idag den vanligaste orsaken till betydande synhandikapp hos unga personer i Sverige och idag finns det cirka 5000 synskadade som drabbats av dessa ögonsjukdomar. Vi saknar idag möjlighet till effektiv behandling, och vid några aggressiva former kommer barn att förlora all synfunktion i tidig ålder. (2,3)

Klinisk genterapi kan vara ett viktigt steg att tidigt förbättra synfunktionen hos denna grupp av patienter, men vi vet att kanske 150-200 olika gener kan vara involverade vid dessa sjukdomar.

En tidig form av ärftlig näthinnesjukdom orsakas av förändringen i genen RPE65, där nu genterapi ter sig som en möjlighet att radikalt förändras dessa barn och unga patienters liv. Eftersom vi regelbundet gör genetisk screening av dessa barn vet vi att denna genotyp inte är vanlig i Sverige och vi har DNA-undersökt mer än 2000 patienter med retinala degenerationer vid vår specialmottagning för ärftliga ögonsjukdomar. Internationellt är denna specifika näthinnesjukdom med mutation i RPE65-genen ovanlig och idag känner vi till ca 10 patienter från olika delar i Sverige. Uppskattningsvis kan det totalt i Sverige röra sig om 20-30 personer, när vi nu intensifierar vårt arbete för att identifiera denna gendefekt.

Förskrivarkategori

Oftalmologer

Rekommenderad behandling idag

Idag finns ingen rekommenderad behandling som kan stabilisera eller restituera en del av synfunktionen för denna stora grupp av progredierande ärftliga näthinnesjukdomar.

Vetenskapligt finns det rekommenderad behandling med en liten dos A-vitamin 15 000 enh/dag, som möjligen något kan minska progressen. Denna terapi är dock omtvistad beträffande behandlingseffekt och används endast av en mindre del av denna patientgrupp.

Patienter med progredierande ärftliga näthinnesjukdomar är nästan helt hänvisade till rehabilitering via syncentraler med optiska hjälpmedel, talsyntes, ledsagarhjälp och personlig assistans.

En behandling som skulle kunna stabilisera synfunktionen och som i vetenskapliga studier kunnat visa att man restituerar en del av synfunktionen skulle innebära en radikal förändring. Det bör påpekas att den aktuella genterapin enbart gäller en liten grupp av patienter idag, men åtminstone ett 15-tal genterapier vid liknande ärftliga ögonsjukdomar är idag under vetenskapliga kliniska prövningar.

Klinisk effekt

Den kliniska effekten stödjer sig på experimentella och kliniska studier utförda framför allt vid Children's Hospital of Philadelphia, varifrån man under våren 2017 publicerade ettårsresultaten av en randomiserad fas III-studie (4,5).

Den kliniska studien utfördes vid två välkända center i USA (Philadelphia samt IOWA) och inklusionskriterierna var patienter äldre än tre år och med verifierad biallelic RPE65-mutation samt gravt synhandikapp. Synfunktionen skulle vid ingång av studien verifieras med synfältsundersökning minst 20 grader kvarvarande synfält, syntest 0.3-0.4 samt kunna klara en speciellt utarbetad och godkänd mobilitetstest vid nedsatt belysning.

20 patienter behandlades och nio patienter randomiserades till en kontrollgrupp och fick ingen behandling. Terapin innebar en standardiserad ögonoperation (vitrektomi) och i samband med denna en subretinal injektion av läkemedlet. Båda ögonen behandlades men inget öga i kontrollgruppen.

Ett år efter behandling hade man inte iakttagit några allvarigare komplikationer till det kirurgiska ingreppet och inga tecken på större immunologiska reaktioner.

Undersökningarna efter ett år visade på signifikant förbättring beträffande synfält, synskärpa samt framförallt förmågan att lättare och snabbare klara mobilitetstesten jämfört med kontrollgruppen.

I en tidigare fas I-studie hade man visat att behandlingsresultaten kvarstod i åtminstone tre år. Sammanfattningsvis, så är den specifika synskadan vid denna ögonsjukdom en tidig påverkan av synfältet, men med viss bevarad synfunktion centralt. Synhandikappet innebär påverkan av ledsyn, d.v.s. svårighet att röra sig i såväl kända som okända miljöer. Uppläggningsstudien var därför framförallt inriktad på att objektivt kunna bedöma förändring av detta synhandikapp. Resultat vid såväl ettårsuppföljning, som tidigare resultat av treårsuppföljning med mobilitets testning d.v.s. förmåga att röra sig i olika labyrinter vid olika belysning hade klart förbättrats. Dessa patienter hade fått en rörelsefrihet och var mindre beroende av vit käpp och ledsagare även tre år efter behandling. Detta är denna största vinsten med denna behandling

Kliniska observanda

Komplikationer till operationen samt immunologiska reaktioner är de parametrar som man speciellt vill studera, men ett år efter behandlingen, kunde man ej identifiera fler komplikationer än man normalt ser vid dessa operativa ingrepp.

Längre uppföljningstid är naturligtvis av värde, även om man tror att behandlingen skall fungera i många år, och en tidigare 3-års studie har pekat på detta. Idag kan vi inte ge klara besked.

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

Det pågår inte kliniska prövningar vid andra indikationer med voretigene neparvovec.

Andra substanser i pipeline för samma indikation

De finns mycket klinisk forskning kring andra terapialternativ såsom stamceller, neuroprotektion, microchips, men huruvida detta kan bli framtida behandlingsalternativ är oklart och det finns ingen av dessa behandlingar som idag visat sig vara av vetenskapligt kliniskt värde.

Vi saknar idag terapi gentemot ärftliga näthinnesjukdomar men de positiva resultaten under de senaste 5-10 åren inom genterapin har medfört ökad klinisk forskning inom detta område. Ett stort antal genterapiprojekt med ett 15-tal gener har initierats vid olika ärftliga ögonsjukdomar.

I England pågår idag ytterligare ett genterapiprojekt vid denna tidiga form av retinitis pigmentosa orsakad av mutation på RPE65-genen. Möjligen kommer det därför bli aktuellt om något år med ytterligare ett läkemedel vid denna ögonsjukdom.

Kostnad

Det blir dyrt och det diskuteras med amerikanska försäkringsbolag, men ingen officiell kostnad finns tillgänglig idag.

Kostnadsmissiga och andra konsekvenser för vården

Det operativa ingreppet och uppföljning av dessa patienter kommer inte att utgöra någon större kostnad. Operation med uppföljning uppskattats idag till (cirka 25 tkr + 10 tkr). Däremot kan

det bli betydande besparingar inom sjukvården om man kan reducera kostnaden för ledsagare, färdtjänst, ledarhund, synoptik m.m.

Uppföljningsmöjligheter

Uppföljning kan ske lokalt eller kopplas till SUS i Lund, där det finns ett register för c:a 3500 av de 5000 patienter, som idag har dessa ärftliga näthinnesjukdomar i Sverige. Registret skapades av SRF (Synskadades Riksförbund) tillsammans med sjukhuset i Lund på 90-talet och är kopplat till specialistmottagningen, där patienter från hela landet undersöks. Cirka 70 % av alla patienter med denna sjukdom i Sverige ingår i registret.

Andra marknader

Luxturna har i mitten av december 2017 blivit godkänt av FDA enligt följande: "Luxturna is approved for the treatment of patients with confirmed biallelic RPE65 mutation-associated retinal dystrophy that leads to vision loss and may cause complete blindness in certain patients."

Troliga framtida försäljningsargument

Ny behandlingsprincip med effekt på patienter där ingen etablerad terapi finns.

Författare

Sten Andréasson
Senior professor, Överläkare
Universitetssjukhuset Lund

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Har varit delaktig i genterapiprojekt från annat läkemedelsföretag, men detta projekt är nedlagt.

Inga övriga potentiella bindningar eller jävsförhållanden att redovisa.

Referenser

1. Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA, Pugh EN Jr, Mingozzi F, Bennicelli J, Banfi S, Marshall KA, Testa F, Surace EM, Rossi S, Lyubarsky A, Arruda VR, Konkle B, Stone E, Sun J, Jacobs J, Dell'Osso L, Hertle R, Ma JX, Redmond TM, Zhu X, Hauck B, Zeleniaia O, Shindler KS, Maguire MG, Wright JF, Volpe NJ, McDonnell JW, Auricchio A, High KA, Bennett J.N *Engl J Med*. 2008 May 22;358(21):2240-8.
2. Leber congenital amaurosis, from darkness to light: An ode to Irene Maumenee. Coussa RG, Lopez Solache I, Koenekoop RK. *Ophthalmic Genet*. 2017 Jan-Feb;38(1):7-15
3. Developments in molecular genetics and electrophysiology in inherited retinal disorders. Andréasson S. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006 Apr;84(2):161-8. Review.
4. <http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/leberskongenitalaamauros>
5. The Role of the Human Visual Cortex in Assessment of the Long-Term Durability of Retinal Gene Therapy in Follow-on RPE65 Clinical Trial Patients. Ashtari M, Nikonova ES, Marshall KA, Young GJ, Aravand P, Pan W, Ying GS, Willett AE, Mahmoudian M, Maguire AM, Bennett J. *Ophthalmology*. 2017 Jun;124(6):873-883
6. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, Wittes J, Pappas J, Elci O, McCague S, Cross D, Marshall KA, Walshire J, Kehoe TL, Reichert H, Davis M, Raffini L, George LA, Hudson FP, Dingfield L, Zhu X, Haller JA, Sohn EH, Mahajan VB, Pfeifer W, Weckmann M, Johnson C, Gewaily D, Drack A, Stone E, Wachtel K, Simonelli F, Leroy BP, Wright JF, High KA, Maguire AM. *Lancet*. 2017 Aug 26;390(10097):849-860