

Hyväksytty Palkon neuvoston kokouksessa 7.11.2024

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Voretigeenineparvoveekki molempien alleelien RPE65-mutaatioista johtuvan perinnöllisen verkkokalvorappeuman hoidossa

Voretigeenineparvoveekki kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan molempien alleelien RPE65-mutaatioista johtuvan perinnöllisen verkkokalvorappeuman hoidossa potilailla, joilla on varmistettu verkkokalvolla olevan riittävästi elinkelpoisia näköaistinsoluja ja yksilölliseen arvioon perustuen on kyky hyötyä hoidosta. Palko edellyttää lisäksi, että myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat erittäin merkittävästi julkista tukkuhintaa alemmasta hinnasta.

Palkon näkemyksen mukaan näkökykyä parantava geeniterapiahoito vastaa tarpeeseen perinnöllisessä verkkokalvorappeumassa, jossa ei tähän mennessä ole ollut parantavaa tai sairautta hidastavaa hoitoa.

Tutkimusnäyttöön liittyy kuitenkin epävarmuutta hoidon vaikutuksen pitkäaikaiskestosta. Samoin haittojen, erityisesti suoni- ja verkkokalvoatrofian merkitykseen pitkäaikaisvaikutuksena liittyy epävarmuutta.

Sisällys

1	Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja	1
2	Terveysongelma.....	1
3	Arvioitava menetelmä.....	2
4	Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan	3
5	Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi	4
6	Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset	6
7	Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat	7
8	Johtopäätökset.....	8
9	Yhteenveto suosituksesta	10
10	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta	10

Lyhenteet

AAV	Adenoassosioidun viruksen serotyyppi 2
AESI	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)
LCA	Leberin synnyynnäinen amauroosi
logMAR	Vähimmäisresoluutiokulman logaritmi (Logarithm of the minimum angle of resolution)

LV	Luottamusväli
MLMT	Moniluminanssi-liikkumiskoe (esterata, jota suoritetaan erilaisissa valaistusolosuhteissa)
RP	Retinitis pigmentosa
<i>RPE65</i>	Verkkokalvon pigmenttiepiteelispesifinen 65 kilodaltonin proteiinin geeni (retinal pigment epithelium 65 kDa protein gene)
SAE	Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)
SD	Keskihajonta (standard deviation)
vg	Vektorigenomi (polynukleotidi virusvektorin sisällä)
V/VI	301/302-tutkimuksen vertailuhaara / viivästetty interventio -haara

Palkon suosituksista

Terveystenhuollon palveluvalikoimaneuvosto Palkon tehtävänä on ohjata julkisesti rahoitettujen terveyspalveluiden järjestämistä antamalla suosituksia siitä, kuuluuko arvioitu terveydenhuollon menetelmä terveydenhuollon palveluvalikoimaan tietyn terveysongelman tutkimuksessa, hoidossa tai kuntoutuksessa.

Palkon suositus koostuu tästä varsinaisesta suosituksesta, valmistelumuistiosta ja tiivistelmästä. Suositus julkaistaan taustamateriaaleineen [kotisivuilla](#) suomeksi. Tiivistelmä julkaistaan myös [ruotsiksi](#) ja [englanniksi](#).

Suosituksia perustuvat parhaaseen hyväksymishetkellä käytettävissä olleeseen lääketieteelliseen ja muuhun tietoon. Suositus on voimassa toistaiseksi, ellei voimassaoloaikaa ole rajoitettu.

Terveystenhuollon palveluvalikoiman määrittely sekä Palkon toiminta perustuu [terveydenhuoltolain \(1203/2014\) 7a](#) ja [78a](#) §:ään sekä [terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvostosta annettuun valtioneuvoston asetukseen \(63/2014\)](#) muutoksineen ([718/2017](#) ja [995/2019](#)).

[Palkon hyväksymä käsikirja](#) sisältää tarkemman kuvauksen käsittelyprosessista ja palveluvalikoiman määrittelyn periaatteista.

Palkon suositus ei ole kannanotto siihen, miten yksittäistä potilasta tulisi tutkia, hoitaa tai kuntouttaa, vaan siitä päätetään [potilaslain](#) mukaisesti hyödyt ja haitat yksittäistapauksessa punniten. Harkittaessa käytettäväksi menetelmää, joka on rajattu palveluvalikoiman ulkopuolelle, tulee huomioida [terveydenhuoltolain 7a §:n 3 momentin](#) säännös poikkeamisen lääketieteellisistä edellytyksistä. Poikettaessa palveluvalikoimasta korostuu velvollisuus perustella ja kirjata ratkaisun perusteet.

[Sairausvakuutuslain](#) mukaan palveluvalikoiman ulkopuolelle rajatusta hoidosta ei voi saada sairausvakuutuskorvausta.

1 Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja

Palkon suosituksen kohteena on geeniterapiavalmiste voretigeenineparvoveekki (kauppanimeltä Luxturna), 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. Suositus perustuu Fimean toukokuussa 2024 julkaisemaan arviointiraporttiin (Grönholm ja Nättinen ym. 2024).

2 Terveysongelma

Perinnöllinen verkkokalvorappeuma pitää sisällään useita 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 suositus koskee perinnöllistä verkkokalvorappeumaa, joka aiheutuu RPE65-geenin molempien alleelien mutaatiosta. RPE65-geeni tuottaa silmän verkkokalvolla pigmenttiepiteelispesifistä 65 kDA:n RPE65-proteiinia. RPE65-geenin molempien alleelien mutaatiot estävät toimivan RPE65-proteiinin tuotannon elimistössä, mikä johtaa verkkokalvon aistinsolujen eli fotoreseptorien tuhoutumiseen ja sitä kautta näön heikkenemiseen ja näkövammaisuuteen (Sallum ym. 2022; Sankila 2007).

Perinnöllisen verkkokalvorappeuman tyypillisiä oireita ovat hämäränäön heikkeneminen, näöntarkkuuden aleneminen, putkimainen näkökenttä ja värinäön häiriöt. Diagnoosin yhteydessä silmälääkärin tutkimuksiin kuuluvat näöntarkkuus, biomikroskooppitutkimus, silmänpaineen mittaaminen, silmän rakennekuvaus OCT-valokerroskuvauslaitteella, autofluoresenssikuvat, näkökenttätutkimus, hämäräadaptaatiotesti, värinäkötestaus ja elektrofysiologinen tutkimus. Niiden avulla saadaan käsitys sekä potilaan verkkokalvon rakenteesta että hänen toimintakyvystään. Luokittelussa voidaan hyödyntää myös geenitestausta (Sankila 2022).

Saman kliinisen diagnoosin taustalla voi olla useita eri geenivirheitä ja toisaalta sama geenivirhe voi joskus johtaa ilmiänsuutaan erilaiseen perinnölliseen verkkokalvosairauteen. Muun muassa retinitis pigmentosa (RP) johtuu molempien RPE65-geenin alleelien mutaatioista. RP:n oireet alkavat usein 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 vähäinen. Taudin luonteesta ja alkamisajankohdasta johtuen on epätodennäköistä, että se jäisi diagnosoimatta. Euroopassa 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 (EPAR).

3 Arvioitava menetelmä

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. Voretigeenineparvoveekille on myönnetty myyntilupa EU-alueelle 2018.

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 valon stimuloiman verkkokalvon näköpigmenttien uudistumisprosessin (näkösyklin) korjautumisen verkkokalvolla.

Voretigeenineparvoveekki annostellaan kerta-annoksena kumpaankin silmään verkkokalvon alle (subretinaalitilaan) 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 tulehtumisen takia ensimmäiseen hoidettavaan silmään suositellaan kortisonihoidon (prednisonin) aloittamista potilaalle kolme vuorokautta ennen geeniterapian antoa. Prednisonia annetaan lisäksi kunkin silmän operaation jälkeen noin kahden viikon ajan.

Näyttö voretigeenineparvoveekin tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin faasin III satunnaistettuun, avoimeen, kontrolloituun tutkimukseen (Luxturna, EPAR) aikuisilla ja pediatriisilla potilailla, joilla on RPE65-mutaatioista johtuva Leberin synnynnäinen amauroosi (näön heikkeneminen tai menetys). Ensisijainen lopputulosmuuttuja tutkimuksessa oli binokulaarisen moniluminanssiliikkumiskokeen (MLMT) tulos. Toissijaisina lopputulosmuuttujina olivat koko näkökentän valoherkkyyskynnys, ensimmäiseksi määritetyn silmän MLMT-pistemäärän muutos ja näöntarkkuus.

Fimean arviointiraportin liitteessä 1 on esitetty yhteenveto muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista. Lähes kaikissa maissa, joissa arviointi tai suositus on tehty, käytön ehtona on alennus valmisteiden listahinnasta. Kanadan, Ruotsin ja UK:n arviointien terveystaloudellisissa analyyseissä suurin epävarmuus liittyi hoidon vaikutuksen keston. Myyntiluvan haltija oli olettanut hoidon vaikutuksen kestävän 40 vuotta, mutta tätä arviota pidettiin liian optimistisena. Epävarmuutta liittyi myös kustannusvaikuttavuus-analyyseissä käytettyihin utiliteettiarvioihin. Utiliteettiarvot oli kerätty muutamilta klinikolta, eikä kliinisen tutkimuksen aikana potilailta.

4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

Perinnölliseen verkkokalvorappeumaan ei ole aiemmin ollut saatavilla parantavaa tai tautia hidastavaa hoitoa. Potilaita hoidetaan silmätautiyksiköissä, jotka tarjoavat moniammatillista hoitoa, kuntoutusta, apuvälineitä ja ohjausta. Jos silmässä todetaan samaan aikaan 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 diagnoosin jälkeen tarjotaan mahdollisuus näönkuntoutusjaksoihin, valaistussuunnitelmien tekoon, opaskoiraan, geenitestaukseen ja perinnöllisyysneuvontaan.

5 Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi

Näyttö voretigeenineparvoveekin tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin faasin III satunnaistettuun, avoimeen, kontrolloituun 301/302 tutkimukseen (Maguire ym. 2019; 2021; Russell ym. 2017), johon osallistui 29 aikuista ja pediatriasta potilasta, joilla on RPE65-mutaatioista johtuva Leberin synnynnäinen amauroosi. 20 potilasta sai tutkimuksen alussa kerta-annoksen voretigeenineparvoveekkia molempiin silmiin. Verrokkiryhmää (n= 9) ei hoidettu ensimmäisenä vuotena, mutta ryhmä sai ensimmäisen vuoden jälkeen voretigeenineparvoveekkia (V/VI-haara, tutkimus 302). Ensisijainen lopputulosmuuttuja tutkimuksessa oli binokulaarisen moniluminanssiliikkumiskokeen (MLMT) tulos. Toissijaisina lopputulosmuuttujina olivat koko näkökentän valoherkkyyskynnys, ensimmäiseksi määritetyn silmän MLMT-pistemäärän muutos ja näöntarkkuus. 301/302-tutkimuksen ensimmäisen osan aikana potilaita seurattiin vuoden ajan joko viimeisimmän injektion antoajankohdasta (interventiohaara) tai satunnaistamisesta (V/VI-haara) (Russell ym. 2017). Interventiohaaran seuranta-aika on ollut neljä vuotta ja V/VI-haaran kolme vuotta (Maguire ym. 2019).

Ensisijainen lopputulosmuuttuja 301/302-tutkimuksessa oli muutos MLMT-kokeen pistemäärässä yhden vuoden jälkeen molemmilla silmillä mitattuna verrattuna lähtötilanteeseen. Ensimmäisen vuoden jälkeen interventio- ja V/VI-haaran (ei hoitoa) ero tuloksissa oli 1,6 pistettä (95 %:n LV: 0,72; 2,41; p-arvo=0,0013). Vuoden jälkeen voretigeenineparvoveekin annostelusta interventiohaaran tulos oli 1,9 pistettä parempi lähtötilanteeseen verrattuna, ja ero näyttää säilyvän neljään vuoteen saakka. V/VI haaran tulos vuosi annostelun jälkeen oli 2,1 pistettä parempi lähtötilanteeseen verrattuna ja ero on säilynyt kolmeen vuoteen saakka annostelusta.

Toissijaisena lopputulosmuuttujana 301/302-tutkimuksessa oli koko näkökentän valoherkkyyskynnyksen (FST) testi. Tulosten tulkinnassa matalampi arvo tarkoittaa parempaa tulosta. Interventio- ja V/VI-haaran ero yhden vuoden jälkeen oli ensimmäiseksi määritetyllä silmällä -2,33 (95 %:n LV: -3,44; -1,22) ja toiseksi määrättyllä silmällä -1,89 (95 %:n LV: -3,03; -0,75). Molemmilla silmillä mitattuna keskimääräinen ero oli -2,11 (95 %:n LV: -3,91; -1,04). Tulokset säilyivät samalla tasolla kolmanteen seurantavuoteen saakka. Toissijaista lopputulosmuuttujaa näöntarkkuutta mitattiin Holladayn asteikolla,

jossa tulokset ilmaistaan yhden logaritmiyksikön tarkkuudella. Post-hoc-analyysit tehtiin Langen asteikolla, jossa tarkkuus on 0,3 logaritmiyksikköä. Tulosten tulkinnassa matalampi arvo tarkoittaa parempaa näöntarkkuutta. Näöntarkkuus on ilmaistu vähimmäisresoluutiokulman logaritmina (logMAR). Ensimmäisen vuoden jälkeen voretigeenineparvoveekin annostelusta näöntarkkuus parani 11 potilaalla (55 %) vähintään 0,3 logMAR ensimmäiseksi määrättyllä silmällä ja neljällä potilaalla (20 %) toiseksi määrättyllä silmällä. V/VI-haaran potilailla ei tällöin havaittu samanlaista näöntarkkuuden paranemista. Neljän vuoden seuranta-ajan jälkeen interventiohaarassa kuudella potilaalla (30 %) näöntarkkuus parani ja 12 potilaalla (60 %) näöntarkkuus pysyi samana kuin heti annostelun jälkeen. Kahdella potilaalla (10 %) näöntarkkuus heikkeni vähintään 0,3 logMAR. Yhdellä potilaalla näöntarkkuus heikkeni selvästi johtuen verkkokalvon irtoamisesta neljäntenä vuotena. V/VI-haarassa keskimääräinen ero lähtötilanteeseen oli – 0,06 logMAR toisena ja kolmantena vuotena.

Turvallisuuden arviointi perustuu pääosin 301/302-tutkimuksen Luxturna-haarasta (n = 20) vähintään neljän vuoden ajalta. V/VI-haarasta, jossa potilaat saivat vuoden seurannan jälkeen Luxturna-injektion (n = 9), turvallisuusaineistoa on kertynyt kolmen vuoden ajalta. Turvallisuustietoa on saatavilla myös faasin I 101/102-tutkimuksesta (n = 12). Haittatapahtumia raportoidaan yhteensä 41 potilaan (81 hoidettua silmää) kattavasta turvallisuusaineistosta.

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. Faasin I 101/102-tutkimuksessa ilmenneet haitat olivat saman tyyppisiä ja myös lieviä. Kolmella potilaalla (3/41 [7 %]) ilmeni kertymiä verkkokalvon alla injektiokohdan alapuolella 1–6 päivän kuluttua voretigeenineparvoveekin annostelusta. Kertymiä ilmeni vain potilaan toisessa silmässä. Kaikissa tapauksissa kertymät eivät olleet vakavia ja ne korjaantuivat ilman seuraamuksia kahdeksan viikon kuluessa.

Antotapaan liittyviä haittatapahtumia 301/302-tutkimuksessa havaittiin 13 potilaalla (65 %) jotka saivat voretigeenineparvoveekkia 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 havaittiin vielä yhdeksän uutta haittatapahtumaa, joista viiden todettiin olevan antotapaan liittyviä.

Yhdeksällä potilaalla on raportoitu 14 vakavaa haittatapahtumaa. Kahdella potilaalla raportoitiin vakava haittatapahtuma; yhdellä potilaalla kehittyi antotoimenpiteeseen liittyneen silmänsisäisen tulehduksen hoidon yhteydessä silmänpaineen nousua, joka johti silmän sokeutumiseen (näköhermon atrofiaan), ja toisella potilaalla ilmeni verkkokalvon liittyvä haittatapahtuma. Neljän seurantavuoden jälkeen yhdellä potilaalla raportoitiin lisäksi verkkokalvon irtauma, joka määriteltiin vakavaksi haittatapahtumaksi ja jonka arvioitiin johtuvan antotavasta. Tutkimusten aikana ei ole raportoitu yhtään kuolemantapausta.

Myyntiluvan saamisen jälkeen on julkaistu useita tutkimuksia, joissa voretigeenineparvoveekin tehoa ja turvallisuutta on tutkittu indikaation mukaisessa potilaskäytössä. Näissä tutkimuksissa voretigeenineparvoveekin tehon on raportoitu vastaavan kliinisten tutkimusten tuloksia. Haittatapahtumista huomattavimpana ovat tapaukset, joissa käyttöänoton myötä potilailla on ilmennyt suoni- ja verkkokalvon atrofiaa, joka on edennyt potilailla ajan kuluessa. Ei ole selvää, mikä atrofian aiheuttaa, mutta atrofiasta huolimatta näöntarkkuus on pysynyt samana tai parantunut useimmilla potilailla. Lisäksi on raportoitu voretigeenineparvoveekin annostelun jälkeen ilmenneistä silmän sisäisistä tulehduksista sekä kohonneesta silmänpaineesta. (Viitteet FIMEA:n raportissa)

6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Myyntiluvan haltija ei ole toimittanut Fimealle erillistä kustannusvaikuttavuusmallia tai budjettivaikutusanalyysiä, joten Fimean arviointiryhmä laski voretigeenineparvoveekkihoidon potilaskohtaiset kustannukset. Fimean arviointiryhmä olettaa, että kaikilla verkkokalvorappeumapotilailla muut kuin välittömästi geenihoidon liittyvät kustannukset ovat suunnilleen saman suuruisia ja tästä syystä kustannusarvioinnissa on huomioitu pelkästään geenihoidon liittyvät kustannukset.

Valmisteyhteenvedon mukaisesti jokaiselle potilaalle annetaan prednisonia kolmen vuorokauden ajan ennen Luxturna-injektiota ja noin kaksi viikkoa injektion jälkeen annostusta vähentäen. 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 voretigeenineparvoveekkiannos (à 325 000 €) vastaa yhden silmän hoitoa, joten mikäli potilaan kummatkin silmät on tarkoitus hoitaa, tarvitaan yhteensä kaksi geeniterapia-annosta. Ensimmäisen silmän injektion jälkeen tulee odottaa vähintään kuusi päivää ennen toisen silmän injektiota. Injektiot annetaan potilaalle leikkaussaliolosuhteissa kahdella eri hoitokerralla. Kun otetaan huomioon prednisonin lääkekustannukset sekä voretigeenineparvoveekin lääke- ja annostelukustannukset, potilaskohtaiset kustannukset yhdelle potilaalle, jolle annetaan geenihoitoa molempiin silmiin, ovat yhteensä 652 356 euroa. Suomessa hoitoon soveltuvia potilaita arvioidaan olevan muutamia. Soveltuvien potilaiden määrän ei odoteta nousevan nykyisestä, sillä kyse on harvinaisesta sairaudesta. Huomattavaa on, että näkövammaisuuden kustannusten on arvioitu olevan n. 14 000 – 24 000 USD vuodessa eurooppalaisen ja amerikkalaisen aineiston perusteella (Köberlein ym. 2013).

Voretigeenineparvoveekkihoidon ja sen kustannusten suurin epävarmuus liittyy hoidon vaikutusten keston. Vaikka useiden vuosien seuranta-aineistoa on jo saatavilla, potilailla on havaittu yksilökohtaisia eroja, joiden ilmenemistä ei pystytä arvioimaan ennalta.

7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Voretigeenineparvoveekkihoito ei tarjoa potilaille sellaista parannuskeinoa, että he voisivat systemaattisesti luopua apuvälineistä. Sen sijaan hoidon avulla on mahdollista parantaa potilaiden liikkumista ja kohentaa heidän elämänlaatuaan. Sairauden etenemisen hidastuminen tai pysähtyminen on potilaille ja heidän läheisilleen merkittävää.

Voretigeenineparvoveekin subretinaali-injektiot vaativat leikkaussalikapasiteettia ja lääkäriresursseja ja osaamista silmäkirurgilta. Kustannusten lisäksi annostelun yhteydessä on huomioitava turvallisuusnäkökulma.

Geenihoidosta aiheutuvia kustannuksia on haastavaa verrata nykyhoitokäytäntöön, sillä potilaiden näkökyky vaihtelee, ja näön heikkenemisen ennustaminen on käytännössä mahdotonta. Oletettavasti verkkokalvorappeumaa sairastavat potilaat joutuvat hoidosta riippumatta käyttämään terveydenhuollon tarjoamia palveluita, kuten kuntoutusta, apuvälineitä ja ohjausta. Todennäköisesti geenihoitoa saaneilla potilailla 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. Koska sairaus ilmenee ja etenee potilaan ensimmäisten vuosien aikana, voidaan olettaa tämän vaikuttavan merkittävästi esimerkiksi vanhempien ja huoltajien työssäkäyntiin ja muihin epäsuoriin kustannuksiin.

8 Johtopäätökset

Näyttö voretigeenineparvoveekin tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin faasin III satunnaistettuun, avoimeen, kontrolloituun myyntilupatutkimukseen (301/302), jossa geenihoitoa sai kaiken kaikkiaan 29 aikuista ja pediatria potilasta, joilla on RPE65-mutaatioista johtuva Leberin synnyynnäinen amauroosi. Myyntilupatutkimuksessa seuranta-aika ensisijaisissa ja toissijaisissa lopputulosmuuttujissa oli kolme (viivästetty interventio) tai neljä (alkuperäinen interventio) vuotta, jolloin geeniterapia kohensi näkökykyä ja verkkokalvon toimintaa lähtötilanteeseen verrattuna. Hoitoon ja antotapaan liittyviä haittoja todettiin jokaisella potilaalla. Ne olivat silmään ja ruoansulatuskanavaan liittyviä sekä hermostollisia haattatapahtumia ja valtaosaltaan haitat olivat lieviä ja ohimeneviä. Vakaviksi luokiteltavia haattatapahtumia esiintyi 14 yhdeksällä potilaalla, näitä olivat kaihi, silmänpaineen nousu ja yhdellä potilaalla verkkokalvon irtauma. Tosielämän tutkimuksissa on havaittu suoni- ja verkkokalvon atrofiaa, jonka syy ei ole selvillä, mutta joka ei näytä heikentävän näkökykyä. Selvyyttä siitä, onko atrofian sijainnilla merkitystä näkökykyyn, ei vielä ole.

Kun otetaan huomioon voretigeenineparvoveekin annostelua edeltävä immunosuppressanttihoito sekä geenihoidon lääke- ja annostelukustannukset, potilaskohtaiset kustannukset yhdelle potilaalle, jolle annetaan voretigeenineparvoveekia molempiin silmiin, ovat yhteensä julkisella listahinnalla 652 000 euroa.

Palkon näkemyksen mukaan tähänastiset tulokset ovat kliinisesti merkittäviä, vaikka pitkän aikavälin tuloksiin liittyy epävarmuutta. Kaikki potilaat eivät 301/302-tutkimuksen mukaan hyödy voretigeenineparvoveekkihoidosta. Ainoa tehoa ennustava tekijä on 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 geenihoitoon soveltumisesta tulisi tehdä verkkokalvon rakenteen ja toiminnan perusteella. 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. Voretigeenineparvoveekki-hoitoon soveltuvilla yli 40-vuotiailla vaikeaa tautimuotoa sairastavilla potilailla on viitteitä hoidon heikosta tehosta.

Myyntilupatutkimus kärsi joistakin rajoitteista tutkimusasetelman johdosta. Ensinnäkin tutkimuksen potilaspopulaatio oli pieni, eivätkä potilaiden ominaispiirteet olleet täysin tasapainossa haarojen välillä. Tämä on kuitenkin harvinaissairaudelle hyväksyttävissä oleva rajoitus. Lisäksi ensisijaiseen lopputulosmuuttujaan eli MLMT-kokeen mittauksiin liittyy joitakin rajoituksia. Potilaiden tuli suorittaa koe alle 180 sekunnissa, joten tuloksissa voidaan nähdä kattovaikutus, jonka seurauksena muutoksia myöhempien aikapisteiden tuloksissa voi olla vaikea havaita. Lapsipotilaat kehittyvät motorisesti iän myötä, mikä itsessään voi vaikuttaa tulosten paranemiseen. Tätä ei kuitenkaan kontrolloitu analyyseissä.

Suurin osa voretigeenineparvoveekki-hoidon haittatapahtumista oli lieviä tai kohtalaisia ja niistä ei näyttänyt seuraavan pysyviä haittoja. Potilasjoukon heterogeenisyys ja pieni koko voi kuitenkin aiheuttaa sen, että joidenkin potilaiden haittatapahtumat ilmenevät vasta

myöhemmin. Tosielämän tutkimuksissa havaituista haittatapahtumista huomattavimpana ovat tapaukset, joissa geenihoidon 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 kliinisen 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.

9 Yhteenveto suosituksesta

Voretigeenineparvoveekki kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan molempien alleelien RPE65-mutaatioista johtuvan perinnöllisen verkkokalvorappeuman hoidossa potilailla, joilla on varmistettu verkkokalvolla olevan riittävästi elinkelpoisia näköaistinsoluja ja yksilölliseen arvioon perustuen on kyky hyötyä hoidosta. Palko edellyttää lisäksi, että myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat erittäin merkittävästi julkista tukkuhintaa alemmasta hinnasta.

Palkon näkemyksen mukaan näkökykyä parantava geeniterapiahoito vastaa tarpeeseen perinnöllisessä verkkokalvorappeumassa, jossa ei tähän mennessä ole ollut parantavaa tai sairautta hidastavaa hoitoa. Tutkimusnäyttöön liittyy kuitenkin epävarmuutta hoidon vaikutuksen pitkäaikaiskestosta. Samoin haittojen, erityisesti suoni- ja verkkokalvoatrofian merkitykseen pitkäaikaisvaikutuksena liittyy epävarmuutta.

10 Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta

11 Suosituksen valmisteluun osallistuneet

Suosituksen valmisteluun Palkon lääkejaostossa (toimikausi 1.7.2023–30.6.2026) ovat osallistuneet:

Puheenjohtaja:

Tulosryhmäjohtaja Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen hyvinvointialue

Jäsenet:

- Lääkintöneuvos Vesa Jormanainen, sosiaali- ja terveysministeriö
- Ylilääkäri Vesa Kataja, Etelä-Savon hyvinvointialue
- Arvointiylilääkäri Kati Kinnunen, Pohjois-Savon hyvinvointialue
- Arvointiylilääkäri Niina Koivuvuori, Varsinais-Suomen hyvinvointialue
- Yliproviisori Jaana Martikainen, Lääkkeiden hintalautakunta /STM (15.8.2024 saakka)
- Arvointiylilääkäri Minna Marttila-Vaara, Varsinais-Suomen hyvinvointialue
- Arvointiylilääkäri Sami Pakarinen, HUS-yhtymä
- Arvointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan hyvinvointialue
- Yliproviisori Jaana Viikinkoski, Lääkkeiden hintalautakunta/STM (16.9.2024 alkaen)

Asiantuntijat:

- Arvointipäällikkö Vesa Kiviniemi, Fimea
- Vastaava asiantuntijalääkäri Katariina Klintrup

Jaoston vastuusihteerinä toimii erityisasiantuntija Outi Salminen.

12 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

Sirkku Pikkujämsä, lääkintöneuvos, Sosiaali- ja terveysministeriö, puheenjohtaja; Juha Auvinen, professori, Oulun yliopisto; Teppo Heikkilä, hallintoylilääkäri, Helsingin yliopistollinen sairaala HUS; Vesa Jormanainen, lääkintöneuvos, Sosiaali- ja terveysministeriö; Eila Kankaanpää, tutkimusjohtaja, Itä-Suomen yliopisto; Kati Kinnunen, arvointiylilääkäri, Pohjois-Savon hyvinvointialue; Tuula Kock, asiantuntijalääkäri, Hyvil; Jarmo Koski, hallintoylilääkäri, Kanta-Hämeen hyvinvointialue; Heikki Lukkarinen, tulosryhmäjohtaja, Varsinais-Suomen hyvinvointialue; Piia Rannanheimo, johtava

asiantuntija, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus; Hanna Suurmunne ylilääkäri, Valvira; Valpuri Taulasalo, ylilääkäri, Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto; Eija Tomás, johtajaylilääkäri, Pirkanmaan hyvinvointialue; Kirsi Vainiemi ylilääkäri, Kela

13 Suosituksen valmistelun vaiheet

- Toukokuu 2024 Fimean arviointiraportin julkaisu
- 19.8.2024 suositusluonnoksen 1. käsittely lääkejaostossa
- 27.8.2024 Palko hyväksyi suositusluonnoksen vietäväksi kommentoitavaksi otakantaa.fi-palveluun
- 28.10.2024 suositusluonnoksen 3. käsittely lääkejaostossa
- 7.11.2024 Palko hyväksyi suosituksen

14 Lähteet

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. <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-7299-68-5>

Köberlein J, Beifus K, Schaffert C, Finger RP, The economic burden of visual impairment and blindness: a systematic review. BMJ Open 2013;3:e003471. doi:10.1136/bmjopen-2013-003471

Luxturna. Voretigeenineparvoveekki. EPAR (European public assessment report). European medicines agency EMA. Julkaistu 11.1.2019.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/luxturna-epar-public-assessment-report_en.pdf

Luxturna (voretigeenineparvoveekki). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/4451. European medicines agency EMA. 2019.

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 35 Years.

Ophthalmology. 2021;128(10):1460–8. DOI:10.1016/j.opthta.2021.03.031

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. 2019;126(9):1273–85.

DOI:10.1016/j.opthta.2019.06.017

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. 2017;390(10097):849–60.

DOI:10.1016/S0140- 6736(17)31868-8

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. 2022, 39(3):1179–98. DOI:10.1007/S12325-021-02036-7/METRICS

Sankila EM Verkkokalvon perinnölliset rappeumat - geenien tunnistamisesta hoitoihin. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2007;123(21):2615-22

Sankila EM. Silmätautien käsikirja: Verkkokalvon pigmenttirappeuma. Seppänen M, Kaarniranta K, Setälä N, Uusitalo H, toimittajat. Duodecim; 2022