

Luxturna

▼ M R EF

Novartis

Koncentrat till injektionsvätska, lösning

(Koncentrat för lösning är klar och färglös; Spädningsvätskan är klar och färglös.)

Vid synförlust förorsakad av hereditär retinaldystrofi pga bekräftade bialleliska RPE65 mutationer och som har tillräckligt med viabla näthinne-celler.

Aktiv substans:

Voretigen-neparvovek

ATC-kod:

S01XA27

Läkemedel från Novartis omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-07-24

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att

rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

Luxturna är avsett för vuxna och barn som har synförlust förorsakad av hereditär retinaldystrofi på grund av bekräftade bialleliska *RPE65* mutationer och som har tillräckligt med viabla näthinneceller.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Okulär eller periokulär infektion.

Aktiv intraokulär inflammation.

Dosering

Behandlingen bör påbörjas och administreras av en näthinnekirurg med erfarenhet av makulakirurgi.

Dosering

Patienterna får en (1) engångsdos med $1,5 \times 10^{11}$ vektorgenom voretigen neparvovek i vardera öga. Varje dos med en total volym på 0,3 ml injiceras i det subretinala rummet. Administreringen i vardera öga utförs separat på skilda dagar med tätt tidsintervall som dock inte får vara kortare än 6 dygn.

Immunomodulatorisk behandling

Innan immunomodulatorisk behandling påbörjas och före administrering av voretigen neparvovek ska patienten undersökas med tanke på minsta symtom på aktiv infektionssjukdom i

kroppen, och om sådan infektion föreligger, ska behandlingen skjutas upp tills patienten återhämtat sig.

Det rekommenderas att den immunomodulatoriska behandling som ses i schemat nedan (tabell 1) påbörjas 3 dygn innan voretigen neparvovek administreras i det första ögat. Inledningen av den immunomodulatoriska behandlingen för det andra ögat ska följa samma schema och ersätta slutförandet av den immunomodulatoriska behandlingen för det första ögat.

Tabell 1 Pre- och postoperativ immunomodulatorisk behandling för varje öga

Preoperativt	3 dygn före administrering av Luxturna	Prednison (eller motsvarande) 1 mg/kg/dygn (högst 40 mg/dygn)
Postoperativt	4 dygn (inklusive administreringsdagen)	Prednison (eller motsvarande) 1 mg/kg/dygn (högst 40 mg/dygn)
	Efterföljt i 5 dygn	Prednison (eller motsvarande) 0,5 mg/kg/dygn (högst 20 mg/dygn)
	Efterföljt av 5 dygn med 1 dos vartannat dygn	Prednison (eller motsvarande) 0,5 mg/kg vartannat dygn (högst 20 mg/dygn)

Specialpopulationer

Äldre

Säkerhet och effekt av voretigen neparvovek hos patienter i åldern ≥ 65 år har inte fastställts. Data är begränsade. Någon dosjustering för äldre är dock inte nödvändig.

Lever- och njursvikt

Säkerhet och effekt av voretigen neparvovek hos patienter med lever- eller njursvikt har inte fastställts. Ingen dosjustering behövs för dessa patienter (se avsnitt Farmakokinetik).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för voretigen neparvovek för barn i åldern upp till 4 år har inte fastställts. Data är begränsade. Någon dosjustering för pediatrika patienter är inte nödvändig.

Administreringssätt

Subretinal användning.

Luxturna är en steril konzentratlösning för subretinal injektion som ska tinas upp och spädas innan den administreras (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

Detta läkemedel får inte administreras med intravitreal injektion.

Luxturna är en injektionsflaska för engångsanvändning och endosadministrering i endast ett (1) öga. Läkemedlet administreras i vardera öga genom subretinal injektion efter vitrektomi. För att undvika skada på fovea får läkemedlet inte administreras i omedelbar närhet av fovea (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Voretigen neparvovek ska administreras i operationssal under kontrollerade aseptiska förhållanden. Patienten bör få adekvat anestesi före ingreppet. Pupillen i ögat som ska injiceras måste vara dilaterad och en mikrobicid med brett spektrum bör administreras topikalt före det kirurgiska ingreppet i enlighet med gängse medicinsk praxis.

Anvisningar för beredning, oavsiktlig exponering och kassering av Luxturna finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

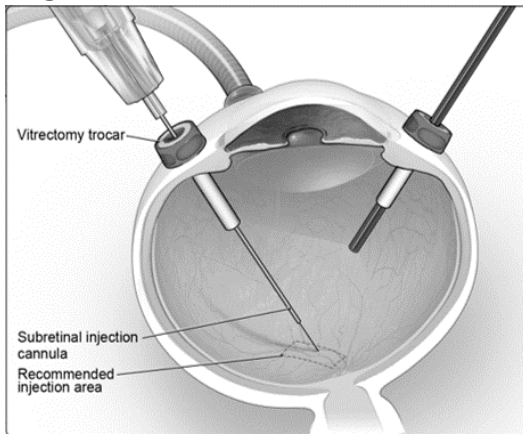
Administrering

Följ dessa steg för att administrera voretigen neparvovek till patienter:

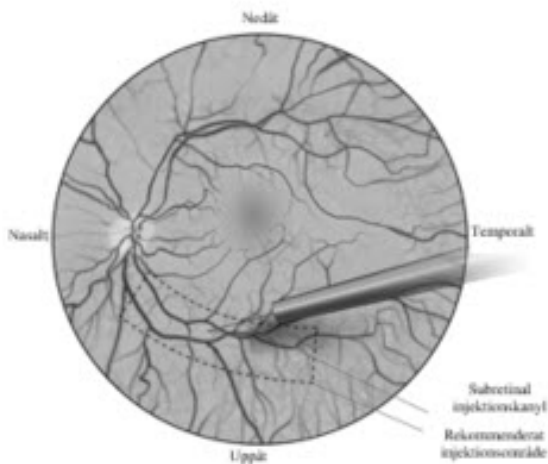
- Efter spädning och före administrering ska Luxturna inspekteras visuellt. Om synliga partiklar, grumlighet eller missfärgning ses, får läkemedlet inte användas.
- Koppla sprutan med det utspädda läkemedlet till förlängningsslangen och mikrokanylen för subretinal injektion. Läkemedlet injiceras långsamt genom förlängningsslangen och mikrokanylen för subretinal injektion i syfte att eliminera eventuella luftbubblor i systemet.
- Läkemedelsvolymen som avses för injektionen fastställs i sprutan genom att dra kolvspetsen till linjen som markerar 0,3 ml.
- Efter avslutad vitrektomi administreras Luxturna genom subretinal injektion med användning av en injektionskanyl avsedd för subretinal injektion införd via pars plana (figur 1A).
- Under direkt visualisering placeras spetsen av den subretinala injektionskanylen i kontakt med näthinneytan. Det rekommenderade injektionsstället bör lokaliseras längs den

övre vaskulära arkaden, minst 2 mm distalt om foveamittpunkten (figur 1B). En liten mängd av läkemedlet injiceras långsamt ända tills antydan till en initial subretinal blåsa ses. Därefter injiceras den återstående volymen långsamt ända till den totala volymen på 0,3 ml är deponerad.

Figur 1A Den subretinala injektionskanylen införs via pars plana



Figur 1B Spetsen på den subretinala injektionskanylen placerad inom det rekommenderade injektionsområdet (kirurgperspektiv)



- Efter avslutad injektion avlägsnas den subretinala injektionskanylen från ögat.
- Eventuellt överblivet läkemedel måste kasseras efter injektion en. Reservsprutan får inte bevaras.

- Vätskan i ögat utbyts mot luft, varvid dränage av vätska nära retinotomin som uppkom under den subretinala injektionen noggrant måste undvikas.
- Patientens huvud positioneras i ryggliggande position omedelbart efter ingreppet, och därefter, sedan patienten lämnat operationssalen, bör patienten bibehålla huvudets position i 24 timmar.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Subretinala injektionsrelaterade reaktioner

Korrekt aseptisk teknik måste alltid följas då Luxturna bereds och administreras.

Följande biverkningar har observerats till följd av administreringsprocessen:

- Ögoninflammation (inklusive endoftalmit), näthinneperforation och näthinneavlossning. Patienterna ska instrueras att omedelbart rapportera alla symtom som kan antyda endoftalmit eller näthinneavlossning och behandlas enligt detta.
- Näthinnestörning (uttunning av fovea, förlust av foveafunktionen), makulahål, makulopati (epiretinalt membran, makula pucker) och ögonstörning (foveal avlossning).

- Ökat intraokulärt tryck. Det intraokulära trycket bör följas före och efter administrering av läkemedlet och behandlas enligt detta. Patienterna bör instrueras att undvika resor med flyg eller resor till högt belägna ställen överhuvudtaget ända tills luftbubblan som uppkommit som ett resultat av administrering av Luxturna helt försvunnit ur ögat. Det kan ta upp till en vecka eller mera innan luftbubblan försvunnit ur ögat; att detta verkligen skett bör bekräftas med oftalmologisk undersökning. En plötslig förflyttning till högt belägen plats med luftbubblan kvar i ögat kan leda till en ökning av ögontrycket och irreversibel synförlust.

Under veckorna efter behandlingen kan övergående synstörningar förekomma, t.ex. dimsyn och fotofobi (se avsnitt Biverkningar). Patienterna bör instrueras att uppsöka sin läkare om synstörningarna inte försvinner. Patienterna bör undvika simning på grund av den ökade risken för ögoninfektion. Patienterna bör undvika belastande fysisk aktivitet på grund av den ökade risken för ögonskada. Patienterna kan återuppta simning och belastande aktivitet tidigast efter 1–2 veckor enligt inrådan av sin läkare.

Vektorsutsöndring

Övergående, lindrig utsöndring av vektorer kan förekomma med patientens tårar (se avsnitt Farmakokinetik). Patienterna/vårdgivare bör informeras om korrekt handläggande av avfallsmaterial av bandage, tårar och nässeekret, vilket kan innebära förvaring av avfallsmaterial i slutna påsar före avfallshanteringen. Dessa handläggningsföreskrifter bör följas i 14 dygn efter administrering av voretigen neparvovek. Patienterna/vårdgivarna rekommenderas använda handskar vid

förbandomläggning och hantering av avfall, särskilt om vårdgivaren är gravid, ammar eller har försvagat immunförsvar.

Donation av blod, organ, vävnad och celler

Patienter som behandlats med Luxturna ska inte donera blod, organ, vävnader eller celler för transplantation.

Immunogenicitet

För att minska den potentiella risken för immunogenicitet, bör patienterna få systembehandling med kortikosteroider före och efter den subretinala injektionen av voretigen neparvovek i båda ögonen (se avsnitt Dosering). Kortikosteroider kan minska de immunreaktioner som potentiellt kan förekomma mot vektorkapsiden (adenoassocierad viral vektor av serotyp 2 [AAV2]) eller mot den transgena produkten (retinalt pigmentepitel 65 kDa protein [RPE65]).

Natriumhalt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Inga kliniskt signifikanta interaktioner är kända. Inga interaktionsstudier har utförts.

Graviditet

På basis av både icke-kliniska och kliniska studier med AAV2-vektorer och mot bakgrund av att Luxturna administreras subretinalt, är det synnerligen osannolikt att AAV-vektorer skulle förorsaka oavsiktlig germinalcellstransmission.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av voretigen neparvovek hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Luxturna under graviditet.

Amning

Luxturna har inte undersökts hos ammande kvinnor. Det är okänt om voretigen neparvovek utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med voretigen neparvovek efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga kliniska uppgifter om läkemedlets inverkan på fertilitet föreligger. Inverkan på fertiliteten hos honor och hanar har inte utretts med djurstudier.

Trafik

Voretigen neparvovek har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna kan uppleva övergående synstörningar efter subretinal injektion av Luxturna. Patienterna bör inte framföra fordon eller använda tunga maskiner förrän synfunktionen återställts i tillräcklig grad, enligt ögonläkarens bedömning.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I de kliniska fas I- och fas III- studierna förekom det tre icke-allvarliga biverkningar bestående av retinala utfällningar hos 3 av 41 (7 %) personer vilka ansågs vara relaterade till voretigen neparvovek. Alla dessa tre biverkningar bestod av övergående förekomst av symtomfria subretinala utfällningar nedanför det retinala injektionsstället, 1-6 dygn efter injektionen och de upplöstes utan komplikationer.

Allvarliga biverkningar förknippade med administreringsingreppet rapporterades hos tre personer. En (1) av 41 (2 %) patienter rapporterade en allvarlig biverkning av ökat intraokulärt tryck (sekundärt till administrering av depåsteroid) som associerades med behandling av endoftalmit i association till administreringsförfarandet och ledde till optikusatrofi, och en (1) av 41 (2 %) patienter rapporterade en allvarlig händelse gällande näthinneestörning (förlust av foveal funktion) som bedömdes vara relaterad till administreringsförfarandet. En (1) av 41 (2 %) patienter rapporterade en allvarlig händelse gällande näthinneavlossning som bedömdes vara relaterad till administreringsförfarandet.

De vanligaste biverkningarna (incidens $\geq 5\%$) som var relaterade till administreringsförfarandet var konjunktival hyperemi, katarakt, ökat intraokulärt tryck, näthinneperforation, dellen, makulahål, subretinala utfällningar, ögoninflammation, ögonirritation, ögonvärk och makulopati (veck på makulaytan).

Biverkningar i tabellform

Biverkningarna uppräknas enligt organklass och frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2 Biverkningar relaterade till voretigen neparvovek

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Ögon	Vanliga	Retinala utfällningar

Tabell 3 Biverkningar relaterade till administreringsförfarandet

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Psykiska störningar	Vanliga	Ångest
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk, yrsel
	Mycket vanliga	Konjunktival hyperemi, katarakt
	Vanliga	Näthinneperforation, dellen, makulahål, ögoninflammation, ögonirritation, ögonvärk, makulopati, korioideablädning, k

Ögon		onjunktival cysta, ögonstörning, ögonsvullnad, känsla av främmande kropp i ögonen, makuladegeneration, endoftalmit, näthinneavlossning, näthinnestörning, näthinneblödning
	Ingen känd frekvens	Glaskroppsgtrumling, korioretinal atrofi*
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående, kräkning, smärta i övre buken, läppsmärta
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag, ansiktssvullnad
Undersökningar	Mycket vanliga	Ökat intraokulärt tryck
	Vanliga	Elektrokardiogram inversion av T-vågor
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanliga	Komplikation vid endotrakeal intubering, sårruptur
*Inkluderar retinal degeneration, retinal depigmentering och atrofi vid injektionsstället		

Beskrivning av utvalda biverkningar

Korioretinal atrofi

Koriorretinal atrofi rapporterades som progressiv hos vissa patienter. Händelserna bedömdes tidsmässigt relaterade till behandlingen och uppskattades ha uppstått i det behandlade området för den subretinala blåsan och utanför blåsans område. Enstaka fall av retinal atrofi som sträcker sig till fovea med synnedsättning rapporterades.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Det finns ingen klinisk erfarenhet av överdosering med voretigen neparvovek. I fall av överdosering rekommenderas symtomatisk och supportiv behandling enligt behandlande läkares bedömning.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Det 65-kilodaltons protein som är specifikt för näthinnans pigmentepitel (RPE65) finns lokaliserat i näthinnans epiteliala pigmentceller och konverterar all-trans-retinol till 11-cis-retinol som sedan bildar kromoforen 11-cis-retinal under syncykeln

(retinoidcykeln). Dessa steg är kritiska för konversionen av en ljusfoton till en elektrisk signal i näthinnan. Mutationer av genen *RPE65* leder till nedsatt eller obefintlig aktivitet av RPE65 all-trans-retinyl isomeras, vilket blockerar syncykeln och leder till synförlust. Med tiden ackumuleras toxiska prekursorer vilket leder till att näthinnans pigmentepitelceller dör och därefter till progressiv fotoreceptorcelldöd. Personer med biallelisk retinaldystrofi associerad med mutation i *RPE65* har ofta redan i sin barndom eller tonår synförlust och nedsättning av synskärpa och synfält; denna synförlust leder till sist till total blindhet.

Då voretigen neparvovek injiceras i det subretinala rummet, sker transduktion av näthinnans epiteliala pigmentceller med cDNA:t som kodar för normalt humant RPE65 protein (genaugmentationsterapi), vilket gör återställning av syncykeln möjlig.

Klinisk effekt och säkerhet

Långtidssäkerheten och -effekten av Luxturna bedömdes i en fas I säkerhets- och dosökningsstudie (101), där 12 patienter fick en subretinal injektion av voretigen neparvovek i ena ögat; i en uppföljningsstudie (102), där voretigen neparvovek administrerades i det kontralaterala ögat hos 11 av de 12 patienter som deltog i dosökningsstudien; i en ettårs kontrollerad, öppen fas III-studie (301), där 31 patienter randomiserades med på två kliniker; och i en uppföljningsstudie till fas III-studien, där 9 kontrollpatienter korsade över och fick interventionsbehandlingen. Totalt 41 patienter (81 ögon som injicerades [1 patient i fas I-studien uppfyllde inte urvalskriterierna för en andra injektion]) deltog i det kliniska programmet. Alla som deltog hade Lebers

kongenitala amauros och en del kan dessutom ha haft tidigare ställda eller andra tilläggsdiagnoser, inklusive retinitis pigmentosa. För alla deltagare fastställdes förekomsten av bialleliska mutationer i *RPE65* och ett tillräckligt antal viabla näthinneceller (ett område av näthinnan inom den posteriora polen omfattande en tjocklek >100 mikrometer enligt optisk koherenstomografi [OCT]).

Fas III-studie

Studie 301 var en öppen, randomiserad, kontrollerad studie. I studien deltog 31 patienter, 13 män och 18 kvinnor. Den genomsnittliga åldern var 15 år (variationsvidden 4 till 44 år); 64 % var pediatrika patienter (n = 20, ålder från 4 till 17 år) och 36 % var vuxna (n = 11). Alla patienter hade diagnosen Lebers kongenitala amauros på grund av *RPE65* mutationer som fastställts av ett certifierat laboratorium genom genetisk analys.

21 patienter randomiserades till att få en subretinal injektion av voretigen neparvovek. Utgångsvärdet för synskärpan (LogMAR) i det första ögat för dessa deltagare var 1,18 (0,14), medelvärde (SE). En patient avbröt före behandlingen. 10 patienter randomiserades till kontrollgruppen (ingen intervention). Utgångsvärdet för synskärpan (LogMAR) i det första ögat för dessa patienter var 1,29 (0,21), medelvärde (SE). En deltagare i kontrollgruppen återtog sitt samtycke och studien avbröts för denna patientens del. De 9 patienter som randomiserades till kontrollgruppen korsade över och fick en subretinal injektion av voretigen neparvovek efter 1 års uppföljning. Alla ögon behandlades genom administrering av en (1) subretinal injektion med $1,5 \times 10^{11}$ vektorgenom voretigen neparvovek i en total volym på 300 µl. Tidsintervallet mellan injektionen av ögonen för varje patient var 6–18 dygn.

Det primära effektmåttet för fas III-studien mätte den genomsnittliga förändringen mellan utgångsvärdet och ettårsvärdet enligt binokulär multiluminescensmobilitetstestning (MLMT) och detta värde jämfördes mellan interventionsgruppen och kontrollgruppen. MLMT har utformats så att den mäter förändringar i den funktionella synförmågan, specifikt förmågan hos en person att navigera en rutt exakt och med rimlig hastighet vid olika nivåer av belysning i omgivningen. Denna förmåga beror på personens synskärpa, synfält och graden av nyktalopi (minskad förmåga att förnimma och/eller se i svagt ljus). Alla dessa funktioner påverkas specifikt av den *RPE65* mutationsassocierade näthinnesjukdomen. I fas III-studien använde MLMT sju nivåer av belysning från 400 lux till 1 lux (vilket motsvarar belysningen exempelvis från ett starkt belyst kontor till en månfri sommarnatt). Testningen av varje deltagare videobandades och genomgick bedömning av självständiga bedömare. En positiv förändring i poängtalet betyder att personen genomförde MLMT på en lägre ljusnivå och ett luxvärde på 6 betyder den bästa tänkbara förbättringen i MLMT. Tre sekundära effektmått testades också: full-field light sensitivity threshold (FST) testing med vitt ljus; ändringen i MLMT-poängtalet för det förstbehandlade ögat; och testning av synskärpan (visual acuity, VA).

Före interventionen godkändes deltagare i mobilitetstestet med ett poängtal mellan 4 och 400 lux belysning.

Tabell 4 Ändringar i MLMT-poängtal: år 1, jämfört med utgångsläget (ITT population: n = 21 intervention, n = 10 kontroll)

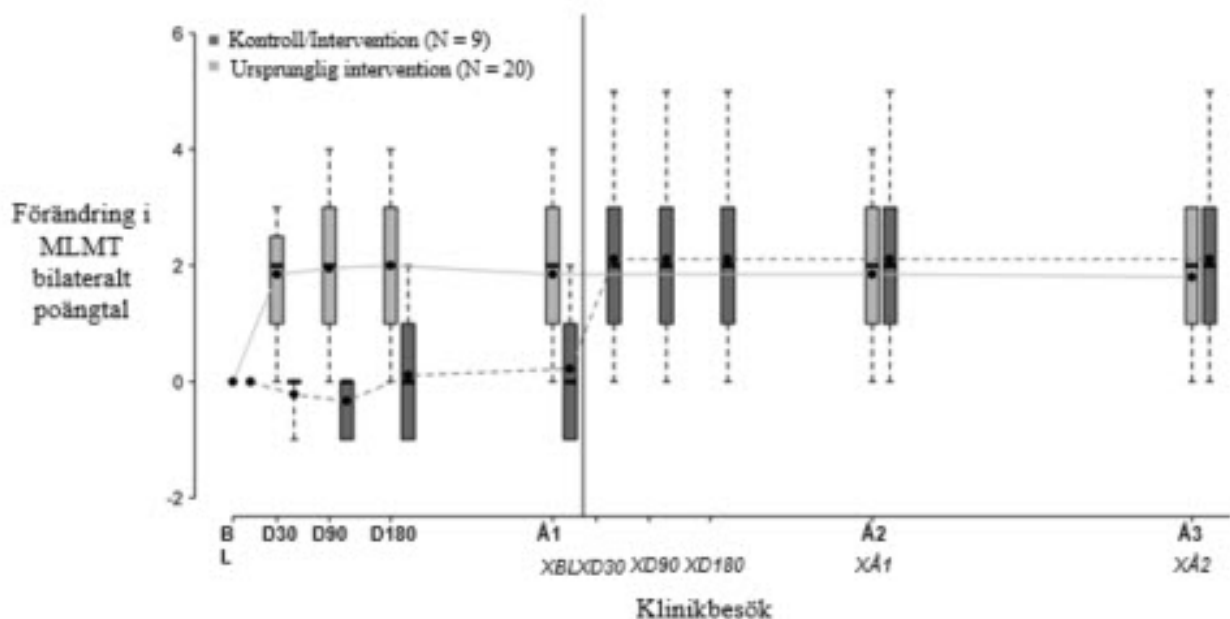
Ändring i MLMT-poängtal	Skillnad	p-värde
-------------------------	----------	---------

	(95% KI) Intervention-kontroll	
med binokulärt seende	1,6 (0,72–2,41)	0,001
endast med det förstbehandlade ögat	1,7 (0,89–2,52)	0,001
endast med ögat som behandlades som andra	2,0 (1,14–2,85)	< 0,001

Ändringen i MLMT-poängtalet vid monokulärt seende blev signifikant bättre i behandlingsgruppen och var lik resultaten för binokulärt seende (se tabell 4).

Figur 2 visar effekten av läkemedlet under 3 år i gruppen som behandlades med voretigen neparvovek samt effekten i kontrollgruppen efter överkorsningen till subretinal injektion med voretigen neparvovek. Signifikanta skillnader gällande binokulärt seende enligt MLMT-testning konstaterades dag 30 i gruppen som behandlades med voretigen neparvovek, och dessa skillnader bibehölls under de återstående uppföljningsbesöken under hela treårsperioden jämfört med ingen ändring i kontrollgruppen. Efter överkorsning till behandlingen med subretinal injektion av voretigen neparvovek uppvisade emellertid patienterna i kontrollgruppen likadant svar på behandlingen med voretigen neparvovek som patienterna i voretigen neparvovek behandlingsgruppen.

Figur 2 Ändring i MLMT-poängtal under binokulär syn under tiden före/efter exponering för voretigen neparvovek



Varje ruta anger det mellersta 50 % av distributionen av ändringen i MLMT-poängtalet. De vertikala punktstrecken anger ytterligare 25 % över respektive under rutan. Den horisontella linjen inom varje ruta anger medianvärdet. Punkten inom varje ruta anger medeltalet. Det obrutna strecket förenar medeltalen för ändringen i MLMT-poängtalet vid behandlingsgruppens besök. Punktstreckets förenar medeltalen för ändringen i MLMT-poängtalet vid kontrollgruppens besök och inkluderar fem besök under det första året för dem som inte fick voretigen neparvovek. Kontrollgruppen fick voretigen neparvovek efter 1 års observation.

BL (Baseline): utgångsvärde (baseline);

D30, D90, D180: 30, 90 och 180 dygn efter studiestart;

Å1, Å2, Å3: ett, två och tre år efter studiestart.

XBL; XD30; XD90; XD180: utgångsvärde, 30, 90 och 180 dygn efter studiestart för överkorsade kontrollgruppen;

XÅ1; XÅ2: ett och två år efter studiestart för överkorsade kontrollgruppen.

Resultaten av full-field light sensitivity testing under första studieåret: vitt ljus [$\text{Log}_{10}(\text{cd.s/m}^2)$] visas i tabell 5 nedan:

Tabell 5. Full-field light sensitivity testing

Full-Field Light Sensitivity Testing – förstbehandlade ögat (ITT)			
	Intervention, N = 21		
	Utgångsvärde	År 1	Ändring
N	20	20	19
Medeltal (SE)	-1,23 (0,10)	-3,44 (0,30)	-2,21 (0,30)
	Kontroll, N = 10		
N	9	9	9
Medeltal (SE)	-1,65 (0,14)	-1,54 (0,44)	0,12 (0,45)
	Skillnad (95% KI) (Intervention-kontroll) -2,33 (-3,44, -1,22), p <0,001		
Full-Field Light Sensitivity Testing – andra behandlade ögat (ITT)			
	Intervention, N = 21		
	Utgångsvärde	År 1	Ändring
N	20	20	19
Medeltal (SE)	-1,35 (0,09)	-3,28 (0,29)	-1,93 (0,31)
	Kontroll, N = 10		
N	9	9	9
Medeltal (SE)	-1,64 (0,14)	-1,69 (0,44)	0,04 (0,46)
	Skillnad (95% KI) (Intervention-kontroll) -1,89 (-3,03, -0,75), p=0,002		
Full Field Light Sensitivity Testing – medelvärde för båda ögonen (ITT)			
Skillnad (95% KI) (Intervention-kontroll): -2,11 (-3,19, -1,04), p <0,001			

Förbättring i full-field light sensitivity upprätthölls i upp till 3 år efter exponeringen för voretigen neparvovek.

Ett år efter exponering för voretigen neparvovek förekom förbättring i synskärpan på minst 0,3 LogMAR hos 11/20 (55 %) förstbehandlade ögon och hos 4/20 (20 %) ögon som behandlades som andra i interventionsgruppen; ingen i kontrollgruppen upplevde liknande förbättring av synskärpan varken i ögat som behandlades först eller i ögat som behandlades därefter.

Farmakokinetik

Voretigen neparvovek förväntas bli upptaget av celler genom heparinsulfatproteoglykanreceptorer and att nedbrytas av endogena proteiner och katabola DNA-omsättningsvägar.

Nonklinisk biodistribution

Biodistributionen av voretigen neparvovek bedömdes tre månader efter subretinal administrering till icke-humana primater. De högsta värdena för förekomsten av vektor-DNA-sekvenser identifierades i intraokulära vätskor (vätska i främre ögonkammare och glaskroppsvätska) i ögon som fått en vektorinjektion. Låga nivåer av vektor-DNA-sekvenser konstaterades i synnerven i ögon som injicerats med vektor, i synnervskorsningen, mjälten och levern, samt sporadiskt i magsäcken och lymfknutorna. I ett djur som fått voretigen neparvovek $7,5 \times 10^{11}$ vektorgenom (5-faldigt den rekommenderade dosen per öga) identifierades vektor-DNA-sekvenser i tjocktarmen, duodenum och trakea. Vektor-DNA-sekvenser identifierades inte i gonaderna.

Klinisk farmakokinetik och vektorutsöndring

Vektorutsöndring och biodistribution i tårvätska från båda ögonen, serum och helblod utreddes hos patienter i den kliniska fas III-studien. Hos 13/29 (45 %) patienter som fick bilateral administrering identifierades voretigen neparvovek vektor-DNA-sekvenser i tårvätskeprover; de flesta av dessa patienter var vektor-DNA-sekvensnegativa efter dag 1-besöket efter injektionen, men fyra av dessa patienter hade positiva resultat i prover på tårvätska efter den första dagen, en (1) patient upp till dag 14 efter injektion av det andra ögat. Vektor-DNA-sekvenser identifierades i serumet hos 3/29 (10 %) patienter, vilket inkluderar två med positiva fynd i tårvätskan, endast upp till dag 3 efter vardera injektionen. Totalt sett identifierades övergående och låga nivåer av vektor-DNA i tårvätskan och ibland i serumprover av 14/29 (48 %) patienter i fas III-studien.

Farmakokinetiken i särskilda populationer

Inga farmakokinetiska studier har gjorts med voretigen neparvovek i särskilda populationer.

Lever- och njursvikt

Luxturna injiceras direkt i ögat. Man förväntar sig ingen inverkan på läkemedlets kliniska effekt eller säkerhet av lever- eller njurfunktionen, cyrokrom-P450-polymorfism eller åldrande. Därför behövs ingen dosjustering för patienter med lever- eller njursvikt.

Prekliniska uppgifter

Okulär histopatologi som utförts på ögon av hund och icke-humana primater som exponerats för voretigen neparvovek uppvisade endast lindriga förändringar som för det mesta berodde på läkning efter skada på grund av det kirurgiska ingreppet. I en tidigare toxikologistudie administrerades en liknande AAV2-vektor subretinalt till hundar i en dos som var 10-faldigt högre än den rekommenderade dosen. Detta resulterade i fokal retinal toxicitet och histologiskt inflammationscellsinfilttrat i områden som exponerats för vektorn. I övrigt konstaterades i nonkliniska studier med voretigen neparvovek tillfälliga och enskilda inflammatoriska celler i näthinnan utan uppenbara tecken på näthindegeneration. Efter administrering av en engångsdos av vektor, uppkom det motkroppar mot AAV2-vektorkapsid hos hund, men inte hos naiva non-humana primater.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

2.1 Allmän beskrivning

Voretigen neparvovek är en genöverföringsvektor som utnyttjar kapsiden av en adenoassocierad viral vektor av serotyp 2 (AAV2) för överföring av 65 kDa cDNA av humant retinalt pigmentepitel protein (hRPE65) till näthinnan. Voretigen neparvovek tillverkas av vildtyps- AAV2 med rekombinant DNA-teknik.

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje milliliter koncentrat innehåller 5×10^{12} vektorgenom (vg).

Varje injektionsflaska av Luxturna innehåller 0,5 ml extraherbart koncentrat (motsvarande $2,5 \times 10^{12}$ vektorgenom), vilket förutsätter en spädning på 1:10 före administrering, se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Efter spädning av 0,3 ml koncentrat med 2,7 ml lösningsmedel innehåller varje ml 5×10^{11} vektorgenom. Varje dos på 0,3 ml Luxturna innehåller $1,5 \times 10^{11}$ vektorgenom.

Förteckning över hjälpämnen

Koncentrat

Natriumklorid,
Natriumdivätefosfatmonohydrat (för justering av pH),
Dinatriumvätefosfatdihydrat (för justering av pH),
Poloxamer 188,
Vatten för injektionsvätskor.

Vätska

Natriumklorid,

Natriumdivätefosfatmonohydrat (för justering av pH)
Dinatriumvätefosfatdihydrat (för justering av pH),
Poloxamer 188,
Vatten för injektionsvätskor.

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Miljöpåverkan

Voretigen-neparvovek

Miljörisk: Användning av voretigen-neparvovek bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Detailed background information:

Voretigene neparvovec is a gene transfer vector that employs an adeno-associated viral vector serotype 2 (AAV2) capsid as a delivery vehicle for the human retinal pigment epithelium 65 kDa protein (hRPE65) cDNA to the retina. Voretigene neparvovec is derived from naturally occurring AAV using recombinant DNA techniques.

Voretigene neparvovec will be stored before administration in a controlled secure environment such as a pharmacy or hospital. The vials containing the vector are made from a cyclic olefin polymer, which reduces the risk of breakage during transport and handling. The vials can only be accessed with a syringe and needle. The

product vials are packaged in a secondary container consisting of a cardboard box with foam-lined dividers, further reducing the risk of vial breakage during transport and storage.

Standard biosafety practices are typically followed by medical facilities when handling biologics such as voretigene neparvovec. These include restricted access, secure storage, and training of personnel, personal protective equipment established routine practices for dealing with potentially biohazardous materials such, as patient samples/fluids and medical waste (autoclaves, sharps bins, incinerators, disinfectants, and appropriate cleanable surfaces).

The hRPE65 coding sequence was not modified at the nucleotide or protein level and therefore does not represent an additional hazard beyond the natural endogenous human protein. Similarly, the regulatory elements in the expression cassette are derived from natural cytomegalovirus, chicken, and bovine sequences that have been extensively used in molecular biology applications with no known risks to the environment.

Any modification is not anticipated to have any effect on the host range, stability, or survival of the GMO when compared to that of the wild-type virus, nor would it be expected to result in the transfer or maintenance of genetic material in the environment (outside humans).

In conclusion, use of voretigene neparvovec has been considered to result in insignificant environmental impact.

References

- EMEA/CHMP/SWP/4447/00 corr 2. Guideline on the Environmental Assessment of Medicinal Products for Human Use. EMEA, June 2006.
- Luxturna voretigene neparvovec Technical and Scientific Information on the GMO.
- Luxturna voretigene neparvovec summary of product characteristics.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Oöppnade frysta injektionsflaskor

3 år

Efter upptinande

Sedan läkemedlet tinat får det inte återfrysas och ska lämnas i rumstemperatur (under 25 °C).

Efter spädning

Efter spädning under aseptiska förhållanden måste lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, får förvaringstiden i rumstemperatur (under 25 °C) inte överskrida 4 timmar.

Särskilda förvaringsanvisningar

Koncentratet och vätskan måste förvaras och transporteras i fruset tillstånd vid ≤ -65 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter upptining och spädning finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Särskilda anvisningar för destruktion

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer. Personlig skyddsutrustning (inklusive laboratorierock, skyddsglasögon och handskar) ska bäras vid hantering eller administrering av voretigen neparvovek.

Förberedelse före administrering

Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska med koncentrat och 2 injektionsflaskor med spädningsvätska för engångsbruk.

Före administrering ska Luxturna inspekteras visuellt. Om synliga partiklar, grumlighet eller missfärgning ses, får injektionsflaskan med engångsdosen inte användas.

Beredning av Luxturna ska ske under aseptiska förhållanden inom 4 timmar före administrering påbörjas och i enlighet med följande rekommenderade förfaringssätt.

Låt en (1) injektionsflaska innehållande engångsdos med koncentrat och två injektionsflaskor med spädningsvätska tina i rumstemperatur. När alla 3 injektionsflaskor (1 injektionsflaska med koncentrat och 2 injektionsflaskor med spädningsvätska) är upptinade bör spädning påbörjas. För att blanda innehållet, vänd försiktigt på injektionsflaskorna fem gånger.

Inspektera injektionsflaskorna med tanke på eventuella synliga partiklar eller andra avvikelser. Om avvikelser eller synliga partiklar föreligger, rapportera detta till innehavaren av godkännande för försäljning och använd inte läkemedlet.

Överför 2,7 ml spädningsvätska ur de två tinade injektionsflaskorna till en steril, tom infektionsflaska av glas på 10 ml med hjälp av en 3 ml spruta.

För spädning, dra upp 0,3 ml av tinat koncentrat i en 1 ml spruta och tillsätt detta i den sterila injektionsflaskan på 10 ml som innehåller spädningsvätskan. För att blanda innehållet korrekt, vänd försiktigt på injektionsflaskan åtminstone fem gånger. Undersök visuellt om några partiklar kan ses. Den spädda lösningen ska vara klar eller lätt opalescent. Märk 10 ml-flaskan av glas innehållande det utspädda koncentratet med: "Utspädd Luxturna".

Bered inte injektionssprutorna om injektionsflaskan visar sig vara skadad eller om det finns några synliga partiklar. Bered injektionssprutorna genom att dra upp 0,8 ml av den utspädda lösningen i en steril 1 ml spruta. Upprepa denna procedur för beredning av reservspruta. Sprutorna innehållande läkemedlet ska därefter överföras i en behållare avsedd för transport och transporteras till operationsavdelningen.

Åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering

Oavsiktlig exponering måste undvikas. Lokala säkerhetsföreskrifter måste följas vid beredning, administrering och hantering av voretigen neparvovek.

- Personlig skyddsutrustning (inklusive laboratorierock, skyddsglasögon och handskar) ska användas då voretigen neparvovek hanteras eller administreras.
- Oavsiktlig exponering för voretigen neparvovek, inklusive kontakt med hud, ögon och slemhinnor, måste undvikas. Alla eventuella exponerade sår ska täckas över före hantering av läkemedlet.
- Allt spill av voretigen neparvovek måste hanteras med virusdödande medel, t.ex. 1 % natriumhypokloritlösning, och torkas upp med absorberande material.
- Alla material som kan ha kommit i kontakt med voretigen neparvovek (t.ex. injektionsflaska, spruta, kanyl, gasbinda, handskar, masker eller förband) måste kasseras enligt lokala säkerhetsföreskrifter.

Oavsiktlig exponering

- I fall av oavsiktlig yrkesmässig exponering (t.ex. stänk mot ögonen eller slemhinnor), skölj i minst 5 minuter med rent vatten.
- I fall av exponering av hud som inte är intakt eller av nålstick, rengör området grundligt med tvål och vatten och/eller med desinfektionsmedel.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas vid kassering av läkemedlet

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer. Oanvänt läkemedel eller material måste kasseras enligt lokala riktlinjer för läkemedelsavfall.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Koncentrat och vätska till injektionsvätska, lösning.

Efter att de tinat upp är både konzentratet och vätskan klara, färglösa vätskor med ett pH på 7,3.

Förpackningsinformation

Koncentrat till injektionsvätska, lösning Koncentrat för lösning är klar och färglös; Spädningsvätskan är klar och färglös.

0,5 milliliter inj.-fl. (fri prissättning), EF