



## Luxturna (voretigen neparvovek) vid hereditär retinaldystrofi

NT-rådets yttrande till regionerna 2022-12-12

### Rekommendation och sammanvägd bedömning

#### NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att Luxturna bör användas vid hereditär retinaldystrofi orsakad av bekräftade bialleliska mutationer i genen RPE65, om det finns tillräckligt med viabla näthinneceller
- att insättning av behandling föregås av en bedömning i NT-rådets behandlingsråd för hereditär retinaldystrofi

Tillståndets svårighetsgrad är hög.

Åtgärdens effektstorlek är måttlig.

Tillståndet är mycket sällsynt.

Tillförlitligheten i den vetenskapliga dokumentationen är måttlig.

Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska värderingen är låg.

I samband med nationell samverkan för Luxturna genomfördes nationella förhandlingar med företaget vilket resulterade i avtal som innebär en reduktion av kostnaden för regionerna. Behandlingen är specialiserad och genomförs vid ett fåtal kliniker i landet dit patienter remitteras. Avtal tecknas endast av de regioner som avser utföra behandling med Luxturna.

TLV gjorde våren 2021 en tilläggsanalys till den tidigare hälsoekonomiska utvärderingen (från 2019) av Luxturna som bygger på nya kliniska data samt en reviderad hälsoekonomisk analys. TLV bedömer att kostnaden per vunnet QALY för Luxturna i kombination med bästa understödjande behandling (BSC) är mellan 1,2 –2,8 miljoner kronor (utan avtal) jämfört med enbart BSC vid behandling av båda ögonen. Med det avtalade priset bedöms behandlingen som kostnadseffektiv.

En sammanvägd bedömning av ovanstående faktorer gör att NT-rådet rekommenderar regionerna att läkemedlet bör användas.

För att säkerställa jämlik hantering i landet har NT-rådet bildat ett nationellt behandlingsråd för retinaldystrofi med representanter från respektive sjukvårdsregion samt adjungerade medicinska experter. Behandlingsrådet bedömer när behandling med Luxturna är lämpligt och utgör ett stöd för behandlande läkare och verksamhetschef.



## Om läkemedlet

Luxturna (voretigen neparvovek) är en genterapi. Den aktiva substansen är en virusvektor (adenoassociated viral vector serotype 2, AAV2) som innehåller en normal kopia av genen som kodar för proteinet RPE65. Då Luxturna injiceras i näthinnan, levererar vektorn den normala genkopian till näthinnans epiteliala pigmentceller, vilka då kan använda denna friska genkopia till att producera normalt humant RPE65 protein. Syncykeln återställs i kvarvarande viabla celler som behandlas, vilket kan förhindra ytterligare försämring samt förbättra mörkerseendet och synfälten.

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 näthinnceller.

Administreringen i vardera öga utförs separat på skilda dagar med tätt tidsintervall som dock inte får vara kortare än 6 dygn.

Läkemedlet blev godkänt för försäljning 2018-11-22.

Aktuell ICD 10-kod är H35.5 Hereditär retinaldystrofi.

Luxturna är ett rekvisitionsläkemedel.

## Bedömning av plats i terapin

NT-rådet rekommenderar användning av Luxturna (voretigen-neparvovek) till patienter med synförlust orsakad av hereditär retinaldystrofi på grund av bekräftade bialleliska sjukdomsframkallande varianter i genen *RPE65* och som har tillräckligt med viabla näthinnceller. Behandling med Luxturna är endast aktuell vid symtomgivande sjukdom. Erfarenhet av behandling saknas för patienter yngre än 4 år och äldre än 65 år.

Innan patienten remitteras till behandlingsrådet ska patienten/vårdnadshavare vara införstådd med proceduren och de risker som kan vara förknippade med behandlingen.

### Definition av bialleliska RPE65-varianter

Följande ska vara uppfyllt för att patienter ska vara aktuella för genterapi med Luxturna:

1. Det ska vara säkerställt att patienten har bialleliska varianter i *RPE65*-genen
2. Mutationerna skall vara patogena eller sannolikt patogena enligt klassifikationssystemet från American College for Medical Genetics and Genomics (ACMG), det vill säga klass 4 eller 5.

Vid sammansatt heterozygota varianter ska segregationsanalys (exempelvis undersökning av föräldrarna) för att bekräfta att de påvisade varianterna finns på varsin allel.

### Definition av tillräckligt antal viabla retinala celler

Det finns ingen fast definition av vad ett tillräckligt antal viabla retinala celler innebär i praktiken. Fas III-studien (studie 301), som låg till grund för myndighetsgodkännandet av Luxturna, använde nedanstående definitioner:

- Total retinal tjocklek i bakre polen >100 µm
- Synfältrest inom de centrala 30° vid Goldmann perimetri (isopter III4e)
- Ett område utan atrofi omfattande minst 3 papilldiametrar i storlek



För att patienten ska vara aktuell för behandling ska patienten vara tillgänglig för oftalmologisk uppföljning.

#### Uppföljning av insatt behandling:

- Visus (t ex ETDRS)
- Undersökning i spaltlampa
- OCT (optical coherence tomography) (struktur)

Önskvärd uppföljning av insatt behandling:

- Synfält (Goldmann)
- FST (full-field light sensitivity threshold)

Postoperativa kontroller görs enligt lokala rutiner. Uppföljning av funktion görs efter 3, 6 respektive 12 månader och därefter årligen under 5 år. Uppföljning av genomförd behandling rapporteras till behandlingsrådet årligen.

Sjukdomen är progredierande, stabilt tillstånd innebär framgångsrik behandling.

### NT-rådets bedömning gällande Luxturna (fastställd juni 2021)

Den sammanvägda bedömningen gällande läkemedlet baseras på en värdering utifrån den etiska plattformen för prioriteringar och dess tre principer: människovärdesprincipen, behovs-solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen. Plattformen har operationaliserats i fyra relevanta dimensioner: tillståndets svårighetsgrad, åtgärdens effektstorlek, tillståndets sällsynthet och åtgärdens kostnadseffektivitet.

#### Tillståndets svårighetsgrad

Tillståndets svårighetsgrad är hög (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Svårighetsgraden för retinaldystrofi associerad med mutation i RPE65-genen är hög utifrån en betydande funktionsförlust. Patienterna har ofta redan i sin barndom eller sina tonår en grav synnedsättning. Sjukdomen är progredierande och leder till sist till total blindhet. Behovet av effektiva behandlingar bedöms vara stort.

#### Åtgärdens effektstorlek

Effekten av behandling med läkemedlet bedöms som måttlig (på en skala av liten, måttlig, stor och mycket stor).

Effekten av Luxturna har studerats i de pivotala studierna 301 och 302. Ett år efter studiestart av 301 behandlades patienterna i kontrollgruppen med Luxturna på samma sätt som interventionsgruppen (crossover, studie 302).

#### 301

Studie 301 var en öppen, randomiserad, kontrollerad fas III-studie som inkluderade 31 patienter med Lebers kongenitala amauros typ 2. Patienterna randomiserades 2:1 till interventionsgruppen respektive kontrollgruppen. Studiens primära effektmått var patientens resultat i mobilitetstestet

(multiluminescensmobilitetstestning, MLMT) med binokulär seende, mätt som den genomsnittliga förändringen mellan utgångsvärdet och ett-årsvärdet. MLMT omfattade sju nivåer av belysning från 400 lux till 1 lux där ett luxvärde på 6 innebär bästa tänkbara förbättring i MLMT.

Ett år efter behandlingen var skillnaden i MLMT-resultat (binokulärt seende) mellan interventionsgruppen och kontrollgruppen +1,6 poäng (95 % KI: 0,72; 2,41,  $p=0,0013$ ). Effekten bibehölls under hela uppföljningsperioden på tre år ( $n=20$ ).

MLMT-resultat med monokulärt seende var likartat MLMT-resultatet för binokulärt seende.

### 302

Efter crossover behandlades även patienterna i kontrollgruppen med Luxturna, och uppnådde då MLMT-resultat i nivå med de som patienterna i interventionsgruppen uppnådde. Effekten bibehölls under hela uppföljningsperioden på två år ( $n=9$ ).

### **Tillförlitlighet i den vetenskapliga dokumentationen**

Tillförlitligheten är måttlig (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Behandlingseffekten av Luxturna bedöms som kliniskt relevant. Luxturna återställer inte synen men medför en kliniskt relevant förbättring i ledsyn.

Det finns evidens från de kliniska studierna att behandlingseffekten kvarstår i 3 år. Evidens för långtidseffekt av Luxturna är däremot begränsad. Det humana retinala pigmentepitelet bildas under den tidiga utvecklingen och genomgår därefter minimal celledelning. Man kan därför anta att behandlade näthinneceller fortsätter uttrycka funktionellt RPE65-enzym och att effekten kan vara bestående över lång tid. Samtidigt är det endast en liten del av näthinneområdet som behandlats och de näthinneceller som ligger utanför det behandlade området kommer progressivt fortsätta degenerera. Det innebär att även om effekten bibehålls under en lång tid kommer progressiv försämring av obehandlade näthinneområden med stor sannolikhet påverka patientens syn och livskvalitet negativt över tid.

Klinisk nytta har inte påvisats för alla patienter som behandlats med Luxturna, och risk finns att en del av de patienter som eventuellt behandlas framöver inte heller kommer få någon behandlingseffekt. Inga prediktiva faktorer avgörande för behandlingseffekten har identifierats i studien.

I TLV:s tilläggsanalys som gjorts 2021 finns information om uppföljningsdata från en fas I-studie som jämförts med resultaten från de pivotala fas III-studierna samt korttidsresultat från fyra patienter som behandlats utanför de kliniska studierna. Det nya underlaget minskar inte osäkerheten kring behandlingseffekten på längre sikt, men visar att effekt och säkerhet av Luxturna utanför kliniska studier är i linje med vad som sågs i de kliniska studierna.

### **Förekomst av tillståndet**

Tillståndet är mycket sällsynt (på en skala av mycket sällsynt, sällsynt, mindre vanligt, och vanligt).

Uppskattningsvis finns det i Sverige totalt 20–30 personer med denna gendefekt. Endast ett fåtal av dem antas vara aktuella för behandling (tillräckligt med viabla näthinneceller enligt indikation). Incidensen beräknas till 1-2 nya fall vartannat år.



### Åtgärdens kostnadseffektivitet

I TLV:s tilläggsanalys från 2021 beaktas även direkta kostnader till skillnad från den tidigare hälsoekonomiska bedömningen. Direkta kostnader är till exempel kostnader för färdtjänst, assistansersättning och omvårdnadsbidrag.

Kostnaden per vunnet QALY för Luxturna + BSC (bästa understödjande behandling) bedöms vara mellan 1,2 – 2,8 miljoner kronor (utan avtal) jämfört med enbart BSC vid behandling av båda ögonen. Behandlingsvinsten ligger i den livskvalitetsförbättring som Luxturna antas medföra genom att förbättra patienternas syn.

I samband med nationell samverkan för Luxturna har nationella förhandlingar genomförts med företaget vilket har resulterat i avtal som innebär en reducering av kostnaden för regionerna.

### Tillförlitlighet i den hälsoekonomiska bedömningen

Tillförlitligheten är låg (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Osäkerheten i de hälsoekonomiska resultaten är mycket hög och ligger främst i antaganden om behandlingseffekten över tid, modellering av naturalförloppet, tidshorisont och uppskattning av hälsorelaterad livskvalitet. Det finns även en osäkerhet i om den hälsoekonomiska modellen korrekt återspeglar patienternas sjukdomsbild eftersom modellen inte utgår från det primära effektmåttet i de kliniska studierna.

## Referenser

[TLV:s hälsoekonomiska värdering](#)

[TLV:s tilläggsanalys](#)

[EPAR \(produktresumé\)](#)

## Länkar till mer information

[Assessment report \(effekt och säkerhet\)](#)

[Studie 301](#)

## Tidpunkt för revision av yttrandet

Denna rekommendation har uppdaterats 2022-12-12 med anledning av att NT-rådet bildat ett behandlingsråd för hereditär retinaldystrofi.

## NT-rådets behandlingsråd för hereditär retinaldystrofi

Behandlingsrådet för hereditär retinaldystrofi är utsett av NT-rådet och består av läkare från respektive sjukvårdsregion. Läkarna har bred kompetens inom området ögonsjukdomar.

Regionrepresentanterna är jävsdeklarerade och bedömer i patientärenden om kriterier för behandling är uppfyllda.

Ulrika Kjellström, ordförande behandlingsrådet Södra sjukvårdsregionen; Marie Burstedt, Norra sjukvårdsregionen; Hanna Åkerblom, Sjukvårdsregion Mellansverige; Katarzyna Mascianica, Sjukvårdsregion Stockholm-Gotland; Susann Andersson, Västra sjukvårdsregionen; Agata Frajdenberg, Sydöstra sjukvårdsregionen.

Behandlingsrådet inkluderar även kliniska genetiker: Marie-Louise Bondeson, Akademiska sjukhuset Uppsala; Peter Gustafsson, Karolinska Universitetssjukhuset Stockholm; Alexandra Topa, Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg.

## **Närvarande vid beslut**

Gerd Lärfars, ordförande NT-rådet; Maria Palmetun Ekbäck, Sjukvårdsregion Mellansverige; Åsa Derolf, sjukvårdsregion Stockholm/Gotland; Anna Lindhé, Västra regionen; Maria Landgren, Södra regionen; Mårten Lindström, Sydöstra sjukvårdsregionen; Anders Bergström, Norra sjukvårdsregionen.

Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet.