

## Luxturna (voretigen neparvovek) vid hereditär retinaldystrofi

NT-rådets yttrande till regionerna 2019-10-14

### Rekommendation och sammanvägd bedömning

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

- att inte använda Luxturna vid 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.

TLV bedömer att kostnaden per vunnet QALY för Luxturna i kombination med bästa understödjande behandling (BSC) är mellan 1,8 – 3 miljoner kronor jämfört med enbart BSC vid behandling av båda ögonen.

En sammanvägd bedömning av ovanstående faktorer gör att Luxturna inte kan betraktas som kostnadseffektivt.

### 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 genkopian till att producera normalt humant RPE65 protein. Detta återställer syncykeln hos dessa celler vilket förbättrar synen.

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.

Läkemedlet blev godkänt för försäljning 2018-11-22.

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

Luxturna är ett rekvisitionsläkemedel.

## NT-rådets bedömning gällande läkemedlet

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 % CI: 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.

### **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. Förmodligen skulle fler patienter vara aktuella för behandling under det första året då läkemedlet introducerats jämfört med det årliga antalet patienter på lång sikt.

### **Åtgärdens kostnadseffektivitet**

Kostnaden per vunnet QALY för Luxturna + BSC (bästa understödjande behandling) bedöms vara mellan 1,8 – 3 miljoner kronor jämfört med enbart BSC vid behandling av båda ögonen. Behandlingsvinsten ligger i den livskvalitetsförbättring som Luxturna antas medföra genom att förbättra patienternas syn.

### **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](#)

[EPAR \(produktresumé\)](#)

## Länkar till mer information

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

[Studie 301](#)

## Närvarande vid beslut

Gerd Lärfars, ordförande NT-rådet; Mikael Köhler, Uppsala/Örebro sjukvårdsregion; Torbjörn Söderström, 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.