

Hälsoekonomisk bedömning av Luxturna (voretigen neparvovek)

Koncentrat och vätska till injektionsvätska, lösning

Tilläggsanalys

Utvärderad indikation

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.

Datum för beslut av underlag: 2021-03-10

Klinikläkemedelsuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete tar TLV fram hälsoekonomiska underlag för beslut i regionerna.

NT-rådet initierar vilka läkemedel och vilka indikationer som TLV ska utvärdera. NT-rådet ger en rekommendation baserat på bland annat TLV:s hälsoekonomiska bedömning.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sara Massena (medicinsk utredare), Isak Nilsson (hälsoekonom) och Lena Telerud Vaerlien (jurist)

Företag: Novartis Sverige AB

Diarienummer: 775/2020

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när regionerna har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

- TLV:s nu aktuella hälsoekonomiska bedömning av Luxturna, dnr 775/2020, är en tilläggsanalys till TLV:s tidigare hälsoekonomiska utvärdering, dnr 2697/2018.
- Företaget har i detta nya ärende inkommit med ytterligare kliniskt underlag utöver det som tidigare inkommit inom ramen för TLV:s ärende med dnr 2697/2018, samt med en reviderad hälsoekonomisk analys där direkta kostnader kopplade till färdtjänst, assistans, omvårdsbidrag, merkostnadsersättning och inköp av hjälpmedel beaktas.
- Företagets reviderade hälsoekonomiska analys utgår från ett [-----] från föregående utredning av Luxturna.
- TLV bedömer att det nya kliniska underlaget företaget kommit in med inte är tillräckligt för att TLV ska revidera något av de tidigare antagandena relaterade till den tids horisont under vilken den kliniska nyttan av behandlingen kvarstår, och ser därmed ingen anledning till att frångå de åtta scenarier som TLV presenterade i föregående utredning. Tillägget i den här utredningen blir att även direkta kostnader beaktas.
- Företaget antar att patienter som behandlats med Luxturna inte har behov av åtgärder som genererar direkta kostnader under åren som läkemedlet antas ha effekt.
- Utifrån underlaget TLV tagit del av bedömer TLV att det inte är rimligt att anta att samtliga patienter i Luxturna-armen helt saknar behov av hjälpmedel, färdtjänst samt assistans, och är oberättigade till merkostnadsersättning och omvårdnadsbidrag. Mot bakgrund av detta varierar TLV behovet av dessa åtgärder för patienter i Luxturna-armen i sina analyser.
- TLV bortser dock helt från kostnader för inköp av hjälpmedel i sina analyser, med anledning av att företagets antaganden kring detta bedöms vara behäftade med alltför hög osäkerhet.
- Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår varierar i TLV:s scenarioanalyser mellan cirka 1,2 och 2,8 miljoner kronor.
- Osäkerheten i de hälsoekonomiska resultaten bedöms som mycket hög vilket är ett resultat av att osäkerheterna kring varaktigheten av behandlingseffekten från föregående utredning kvarstår samtidigt som ytterligare osäkerheter tillkommit till följd av inkluderingen av direkta kostnader.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för den utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Nyttillkommet medicinskt underlag	2
2.1	Klinisk effekt och säkerhet.....	2
3	Hälsoekonomi	12
3.1	Direkta kostnader.....	12
4	Resultat	16
4.1	Företagets grundscenario.....	16
4.2	TLV:s scenarion.....	18
4.3	Samlad bedömning av resultaten	23
5	Utvärdering från myndigheter i andra länder	24
6	Referenser.....	25
	Bilaga 1 – känslighetsanalyser.....	26

1 Bakgrund

Luxturna (voretigen neparvovek) är en genterapi avsett för barn och vuxna som har synförlust förorsakad av hereditär retinaldystrofi på grund av bekräftade bialleliska RPE65 mutationer och som har tillräckligt med viabla näthinneceller.

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. Detta återställer syncykeln hos dessa celler vilket förbättrar synen.

TLV gjorde 2018 en hälsoekonomisk utvärdering av Luxturna, dnr 2697/2018. NT-rådets rekommendation till regionerna till följd av denna utvärdering var att inte använda Luxturna vid hereditär retinaldystrofi.

TLV:s nu aktuella hälsoekonomiska bedömning av Luxturna, dnr 775/2020, är en tilläggsanalys till TLV:s tidigare hälsoekonomiska utvärdering.

Företaget har i detta nya ärende inkommit med ytterligare kliniskt underlag utöver det som tidigare inkommit inom ramen för TLV:s ärende med dnr 2697/2018, samt med en reviderad hälsoekonomisk analys där direkta kostnader kopplade till färdtjänst, assistans, omvårdsbidrag, merkostnadsersättning och inköp av hjälpmedel beaktas.

2 Nytillkommet medicinskt underlag

Företaget anser att det nu finns tillräckligt med kliniska data för att TLV ska revidera tidigare antaganden relaterade till den tidshorisont under vilken den funktionella fördelen kvarstår med en engångsinjektion. Vidare menar företaget att det nya underlaget visar att samtliga patienter, som enligt indikationen är aktuella för behandling med Luxturna, efter denna behandling inte längre kommer ha något kvarstående behov av hjälpmedel, färdtjänst eller assistans och inte heller kommer vara berättigade till merkostnadsersättning eller omvårdnadsbidrag i någon omfattning.

Det nytillkomna kliniska underlaget från företaget består av:

- 1) en ny publicerad artikel av Maguire et al. där nya uppföljningsdata från en fas I-studie jämförts med tidigare publicerade resultat från de pivotala fas III-studierna [1],
- 2) korttidsresultat från fyra patienter som fick behandling med voretigen neparvovek utanför de kliniska studierna (Rudnick et al.) [2], och
- 3) ett utdrag från den senaste periodiska säkerhetsuppdateringsrapporten, PSUR (Novartis, data on file).

Det nytillkomna kliniska underlaget beskrivs i detta avsnitt. För ytterligare information om sjukdomen, läkemedlet, indikation, behandlingsriktlinjer, jämförelsealternativ samt tidigare beskrivet kliniskt underlag hänvisas till TLV:s tidigare hälsoekonomiska bedömning av Luxturna, dnr 2697/2018.

2.1 Klinisk effekt och säkerhet

2.1.1 Maguire et al. 2019

Metod

Maguire et al. [1] har publicerat en studie där nya uppföljningsdata från fas I-studien 102 [3] (år 4) jämförts med tidigare publicerade resultat från de pivotala fas III-studierna 301 [4] och 302 [5] (år 2 respektive år 1).

Viktiga effektmått som analyserades var multiluminescensmobilitetstestning, MLMT samt full-field light sensitivity threshold, FST för vitt ljus. MLMT är ett speciellt utarbetat och validerat mobilitetstest [6] som utvecklats av företaget för att studera hur en patient klarar att navigera genom en hinderbana vid olika nivåer av belysning i omgivningen. Patienterna bedömdes som godkända eller icke-godkända för specifika ljusnivåer; ett godkänt betyg krävde att patienten fullgjorde banan från start till mål inom 180 sekunder utan att misslyckas med mer än tre hinder. Patienterna kunde uppnå mellan -1 och +6 poäng beroende på hur de klarade sig på olika ljusnivåer. FST mäter hur mycket ljusenergi som detekteras av ögat från en viss vinkel och speglar näthinnans ljuskänslighet.

För ytterligare information om studierna 102, 301 och 302 samt om metoderna MLMT och FST hänvisas till TLV:s hälsoekonomiska bedömning dnr 2697/2018.

Inklusions- och exklusionskriterier

Enbart de patienter i fas I-studien som skulle varit inkluderbara i fas III-studierna, se inklusions- samt exklusionskriterier nedan, inkluderades i denna post hoc analys av sammanställda effektdata.

Inklusionskriterier i fas-III studierna:

- Ålder \geq 3 år
- Verifierad biallelisk mutation i *RPE65*-genen

- Grav synnedsättning, definierat som synskärpa sämre än 20/60 i båda ögonen och/eller mindre än 20 graders kvarvarande synfält i någon meridian
- Tillräckligt med kvarvarande viabla näthinneceller, bekräftat med optisk koherensomografi, OCT¹ (> 100 µm tjocklek på näthinnan krävdes vid ett speciellt definierat område, den posteriora polen)
- Kunna klara MLMT vid screening

Exklusionskriterier i fas-III studierna:

Patienter som klarade mobilitetstestet vid screening vid den lägsta belysningen (1 lux) ansågs ha för nära normal funktion med avseende på förmågan att navigera i svag belysning och var därför inte inkluderbara i studierna. Patienter som inte klarade mobilitetstestet vid screeningen, med ett värde på ≤ 1 vid den högsta belysningen (400 lux), ansågs ha för omfattande sjukdomsprogression och därmed för låg sannolikhet att uppnå en mätbar klinisk relevant fördel av behandlingen. Dessa patienter var inte heller inkluderbara i studierna.

MLMT

Under fas I-studien 102 var mobilitetstestet fortfarande under utveckling. Patientens förmåga att navigera genom hinderbanan utvärderades vid nio olika nivåer av belysning i omgivningen (1, 4, 10, 50, 100, 150, 200, 250 och 400 lux). I det standardiserade godkända mobilitetstestet som användes i fas III-studierna har enbart sju olika nivåer av belysning använts (1, 4, 10, 50, 125, 250 och 400 lux).

Effektdata från vissa belysningsnivåer från fas I-studien 102 fördes samman i denna post hoc analys (100 lux med 150 lux och 200 lux med 250 lux) och poängsattes i enlighet med fas III-studiernas nivåer 125 lux respektive 250 lux (Tabell 1).

Tabell 1. Poängsättning utifrån MLMT-resultat

	Belysningsnivå (lux)							
	1	4	10	50	100–150 (fas I); 125 (fas III)	200–250 (fas I); och 250 (fas III)	400	Ej godkänd vid 400 lux
MLMT-poäng	6	5	4	3	2	1	0	-1

Resultat

Inkluderade effektdata omfattar data från 8 patienter från fas I-studien 102 (*Follow-on Study*; ett öga, det öga som behandlades med samma dos som sedan användes i fas III-studierna dvs. $1,5 \times 10^{11}$ vg [vektorgenom] voretigen neparvovek i 300 µl)², 20 patienter från fas III-studien 301 (*Original Intervention, OI*; genomsnitt båda ögonen) och 9 patienter från fas III-studien 302 (*Control/Intervention, CI*; genomsnitt båda ögonen).

MLMT-resultat

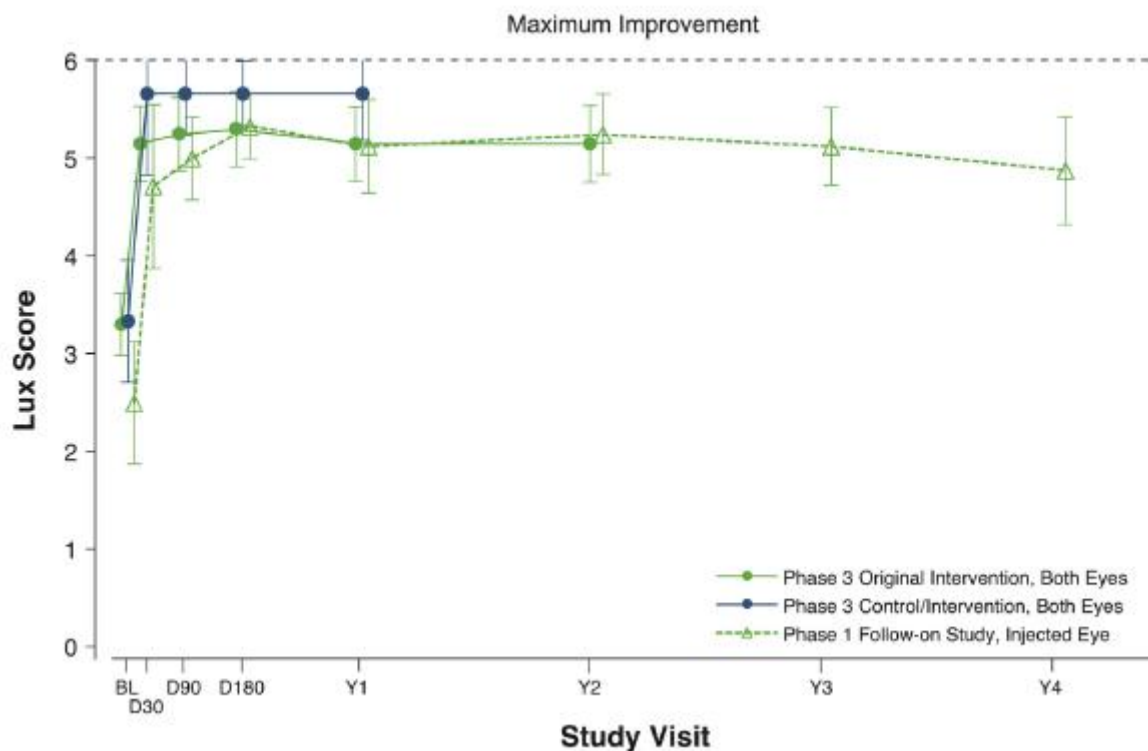
Patienternas resultat på MLMT, mätt som den genomsnittliga förändringen mellan utgångsvärdet (baslinjen) och värdet vid undersökningstillfället, var likartat mellan samtliga tre studier (Figur 1). Patienterna i samtliga studier visade en snabb förbättring av MLMT-resultat redan 30 dagar efter behandlingen. Ett år efter administrering av voretigen neparvovek hade patienterna i fas I-studien förbättrats på MLMT (medelvärde [standardavvikelse, SD]) med +2,6 (1,6) poäng. Motsvarande förbättring i fas III-studierna var +1,9 (1,0) poäng för OI och

¹ OCT är en metod där man med hjälp av laserljus kan skanna näthinnan med hög känslighet och precision, och få en detaljerad bild av näthinnsans olika lager. Metoden ger en tydlig bild av hur ögats inre struktur ser ut och möjliggör även mätning av näthinnsans tjocklek.

² Notera att dessa patienter tidigare hade fått sitt andra öga behandlat med voretigen neparvovek i en fas I säkerhets- och doseringsstudie (studie 101) [7]. Dosregimen i studien 101 varierade mellan de inkluderade patienterna (dos mellan $1,5 \times 10^{10}$ vg och $1,5 \times 10^{11}$ vg, i en volym på 150–300 µl). Tiden mellan att få sitt första öga behandlat och inklusionen i studien 102 var 1,71–4,58 år.

+2,1 (1,6) poäng för CI. Effekten bibehölls under uppföljningsperioden vilken varierade mellan ett och fyra år.

För jämförelse så bibehölls MLMT-resultaten för kontrollgruppen (obehandlade patienter) i fas III-studien 301 konstant under hela uppföljningsperioden på ett år [4].



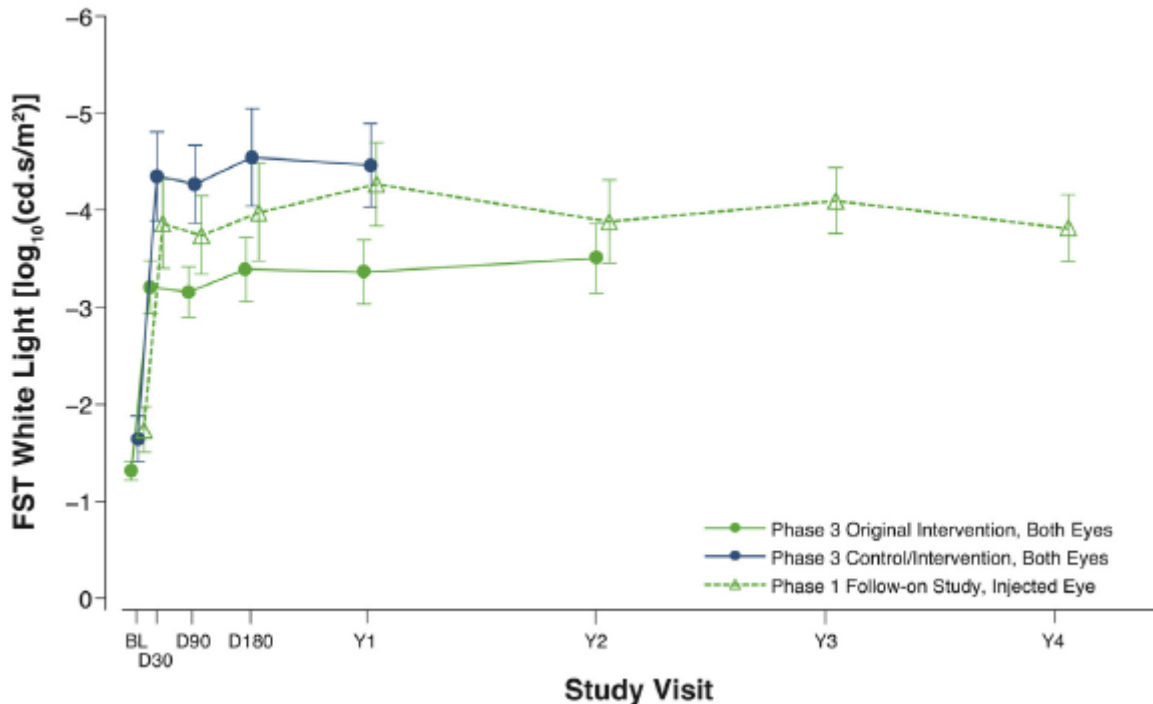
Figur 1. MLMT-resultat (medelvärde \pm 1 SE). Fas I-studien 102, n=8 patienter (*Follow-on Study*; ett öga); fas III-studien 301, n=20 patienter (*Original Intervention*; båda ögonen); fas III-studien 302, n=9 patienter (*Control/Intervention*; båda ögonen) [1].

FST-resultat

Patienternas resultat på FST, mätt som den genomsnittliga förändringen mellan utgångsvärdet (baslinjen) och värdet vid undersökningstillfället, var likartat mellan samtliga tre studier (**Figur 2**). Patienterna i samtliga studier visade en snabb förbättring av FST-resultat redan 30 dagar efter behandlingen, vilket är i linje med vad som sågs för MLMT. Ett år efter administrering av voretigen neparvovek var den genomsnittliga förbättringen på FST från utgångsvärdet 2,3 Log enheter³ för samtliga grupper. Effekten bibehölls under uppföljningsperioden vilken varierade mellan ett och fyra år.

För jämförelse så har ingen förändring avseende detta effektmått observerats för kontrollgruppen (obehandlade patienter) i fas III-studien 301 under hela uppföljningsperioden på ett år, utan FST-resultaten bibehölls konstant [4].

³ Log₁₀ candela second per meter squared (cd.s/m²).



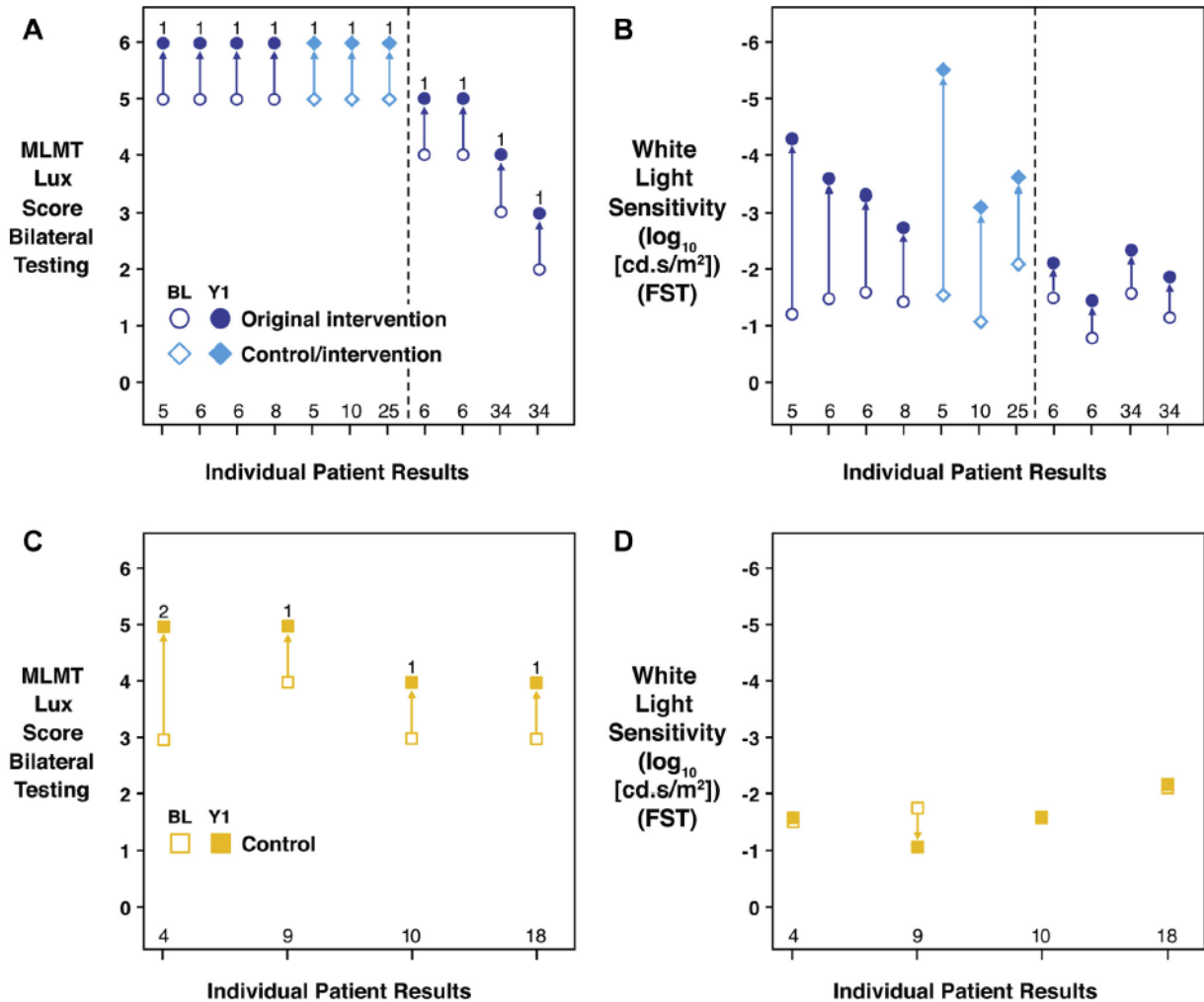
Figur 2. FST-resultat (medelvärde \pm 1 SE). Fas I-studien 102, n=8 patienter (*Follow-on Study*; ett öga); fas III-studien 301, n=20 patienter (*Original Intervention*; båda ögonen); fas III-studien 302, n=9 patienter (*Control/Intervention*; båda ögonen) [1].

Potentiell takeffekt för MLMT

Sambandet mellan MLMT och FST har tidigare visats (positiv korrelation) [8]. I denna nya studie av Maguire et al. har författarna sammanställt data från fas III-studierna 301 och 302 och utfört post hoc analyser på resultaten. Sammantaget i fas III-studierna fanns det ett starkt samband mellan förändringen på bilateral MLMT och genomsnittlig FST för båda ögonen ett år efter administrering av voretigen neparvovek (Pearsons korrelationskoefficient = 0,71).

Elva av de patienter som behandlats med voretigen neparvovek under fas III-studierna förbättrades på MLMT med enbart en poäng (ettårsvärde); sju av dessa uppnådde maximal MLMT-poäng, dvs. sex poäng, vilket betyder att de fullgjort banan vid lägsta mätbara ljusnivå på 1 lux (Figur 3A). Ytterligare analyser utfördes på resultaten från patienter som förbättrades på MLMT med enbart en poäng, för att bedöma om vissa individer kan ha begränsats till en förbättring på en poäng på MLMT på grund av en potentiell takeffekt.

Samtliga patienter som förbättrats med en poäng på MLMT ett år efter administrering av voretigen neparvovek visade förbättringar på FST på mellan 1 och 5 Log enheter, med den största FST-förbättringen hos patienter vars poäng på MLMT förbättrats från 5 till 6 poäng (Figur 3B). Trots att MLMT-resultaten för kontrollgruppen (obehandlade patienter, fas III-studie 301) bibehölls konstant på grupp nivå under hela uppföljningsperioden på ett år så har fyra av de nio patienterna förbättrats på MLMT; tre patienter med en poäng och en patient med två poäng (Figur 3C). Figur 3D illustrerar att FST-resultatet för dessa patienter inte förbättrats.



Figur 3. MLMT- och FST-resultat (förändring mellan baslinjen och ettårsvärde) för patienter som under fas III-studierna 301 och 302 förbättrats på MLMT med en poäng. A och B visar resultat för patienter vilka behandlats med voretigen neparvovek (n=11). C och D visar resultat för de obehandlade patienter som förbättrats på MLMT (kontrollgruppen, studie 301, n=4). Patienternas ålder visas längs x-axeln [1].

Säkerhet

Inga nya säkerhetsdata har rapporterats i denna studie.

2.1.2 Rudnick et al.

Företaget har kommit in med korttidsresultat från patienter som fick behandling med voretigen neparvovek utanför de kliniska studierna (Rudnick et al.) [2].

Metod

Fyra patienter med hereditär retinal dystrofi orsakad av mutation i *RPE65*-genen behandlades med $1,5 \times 10^{11}$ vg voretigen neparvovek vid kliniken Massachusetts Eye and Ear (Real World Data, RWD, efter FDA-godkännande) [2].

Patienterna undersöktes före och efter behandling med hjälp av tre olika metoder; OCT, elektretinogram (ERG)⁴ och FST-test. Dessutom har patienternas synskärpa och synfält utvärderats före och efter behandling. MLMT, primärt effektmått i de kliniska studierna, har inte utvärderats.

⁴ ERG är en undersökningsmetod där en tunn elektrod placeras i en kontaktlinn, och mäter den ström som bildas när ögat utsätts för ljus.

Resultat

Rapporten inkluderade data från fyra patienter, alla män, med grav synnedsättning och med bekräftade mutationer i RPE65-genen. Den genomsnittliga åldern var [----] år (variationsvidden 13 till 34 år).

Vid undersökningstillfället [-----] efter behandlingen uppvisade patienterna en genomsnittlig förbättring av FST-resultat på [-----] från utgångsvärdet (Tabell 2). Resultatet var statistiskt signifikant.

Patienternas synskärpa har inte signifikant förändrats efter behandling med voretigen neparvovek (Tabell 2). Skillnaden i synskärpa mellan baslinjen och [-----] efter behandlingen var [-----].

Patienternas synfält enligt Goldmann perimetri test V4e⁵ [-----] efter behandling med voretigen neparvovek (Tabell 2). När patienternas synfält undersöktes med Humphrey perimetri⁶ [-----] patienternas globala synfältskänslighet [-----] behandlingen med voretigen neparvovek [-----] (Tabell 2). [-----] foveas⁷-synfältskänslighet [-----].

Tabell 2. Sammanfattning av resultaten före och efter administrering av voretigen neparvovek [-----].

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23§ offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

⁵ Goldmann-perimetri är den mest använda metoden i vården för att undersöka synfältet hos patienter med ärftliga näthinnesjukdomar. Patienten får sitta och titta in i en apparat (perimeter) och fokusera på en fixeringspunkt. Ljuspunkter med varierande styrka tänds på olika ställen i synfältet. Patienten markerar vilka ljuspunkter den uppfattar genom att trycka på en knapp. Resultatet blir en synfältskarta som visar de områden där patienten ser sämre. Ett synfält på 180 grader anses vara normalt.

⁶ Humphrey-perimetri är en annan metod för att undersöka synfältet. Det finns många testprotokoll att välja mellan utifrån syftet med undersökningen (exempelvis olika protokoll för att mäta globala makula-synfältskänslighet eller foveas-synfältskänslighet).

⁷ Makula eller gula fläcken är den mest centrala delen av näthinnan. Fovea är den centrala delen av makula där koncentrationen av näthinneceller är som störst.

Säkerhet

Behandling med voretigen neparvovek ledde [-----] (Tabell 2). Sammantaget observerades [-----].

Hos en patient observerades en subfoveal opacitet⁸ associerad med ett centralt skotom⁹ vilket debuterade ett dygn efter administrationen av voretigen neparvovek. Denna opacitet normaliserades spontant.

TLV:s diskussion

I TLV:s tidigare utvärdering av Luxturna bedömde TLV att behandling med voretigen neparvovek har en klinisk relevant effekt på patienternas ledsyn, dvs. individens förmåga att använda synen för att orientera sig i sin omgivning. Denna bedömning baserades på den statistiskt signifikanta förbättring som behandlingen i kliniska studier visat sig ha på patienternas förmåga att navigera en bana med olika hinder under lägre belysningsnivåer.

Tidshorisont under vilken den funktionella fördelen kvarstår med en engångsinjektion

En osäkerhet som kvarstod efter TLV:s tidigare utvärdering av Luxturna relaterar till den tidshorisont under vilken den funktionella fördelen kvarstår med en engångsinjektion. TLV antog då en tidshorisont på 40 år, med en kvarstående (konstant) effekt på patientens funktionella syn över tio till 15 års tid. Efter dessa tio till 15 åren antogs att patienternas funktionella syn försämrats mellan 25 och 50 procent långsammare än vid avsaknad av behandling.

TLV:s antaganden baserades huvudsakligen på tre års uppföljningsdata från fas III-studien 301 (20 patienter, båda ögonen) och två års uppföljningsdata från studie 302 (nio patienter, båda ögonen); samt på tre års uppföljningsdata för elva patienter (ett öga, det öga som behandlades med samma dos som sedan användes i fas III-studierna) från fas I-studien 102. Trots att evidensen från kliniska studier gällande långtidseffekten var begränsad, så bedömde TLV i föregående utredning, med stöd av biologiska mekanismer¹⁰ samt resultat från djurförsök, att effekten av voretigen neparvovek på behandlade näthinneceller kan vara bestående över lång tid. För ytterligare information hänvisas till TLV:s hälsoekonomiska bedömning dnr 2697/2018.

Den relevanta frågan utifrån TLV:s perspektiv är dock inte enbart under hur lång tid behandlade näthinneceller fortsätter att uttrycka funktionellt RPE65-enzym, utan under hur lång tid patienterna bibehåller den kliniska nyttan (det vill säga den funktionella vinsten) av behandlingen.

Resultaten från de kliniska studierna för voretigen neparvovek visar att det endast är en liten del av näthinnan runt injektionsstället som behandlas och att effekten korrelerar till de näthinneområden som exponerats för den injicerade genomvektorn. Enligt evidensen från de studier som gjorts är det behandlade området tillräckligt stort för att ge en kliniskt relevant effekt av voretigen neparvovek på ledsynen. De näthinneceller som ligger utanför det behandlade området, och därmed inte behandlas, kommer dock att progressivt fortsätta degenerera (dvs. försämrans och dö) i enlighet med sjukdomens naturlförlopp. Så även om den del av näthinnan som behandlas fortsätter uttrycka funktionellt RPE65-enzym under en väldigt lång tid, kommer progressiv försämring av obehandlade näthinneområden att med stor sannolikhet påverka patientens funktionella syn och livskvalitet negativt över tid.

⁸ En subfoveal opacitet är en opacitet alldeles under fovea som syns med OCT. Den kan exempelvis beror på blödning, vätska, ärr eller inlagringar.

⁹ Ett skotom är ett område i synfältet med total eller delvis nedsatt synuppfattning.

¹⁰ AAV virusets DNA tas upp episomalt i retinal pigmentepitelcellerna och det retinala pigmentepitelet genomgår normalt sett minimal proliferation (celldelning) under individens livstid.

Företaget har nu kommit in med en ny publicerad artikel där nya uppföljningsdata från fas I-studien 102 (år 4) jämförts med tidigare publicerade resultat från de pivotala fas III-studierna 301 och 302 (år 2 respektive år 1) [1]. Denna jämförelse visar att patienternas resultat på både MLMT och FST är likartat mellan studierna och att effekten bibehölls i upp till fyra år efter administrering av voretigen neparvovek.

Företaget har dessutom kommit in med ett yttrande från en svensk klinisk expert där det framgår att om man i Sverige diskuterar potentiella kandidater nationellt och säkerställer att rätt patienter prioriteras för behandling, så finns det goda möjligheter för dessa patienter att uppvisa en funktionell vinst under 15 år (Novartis, data on file). TLV har dock inte fått ta del av något underlag där prediktiva faktorer avgörande för varaktighet av effekten redovisas.

Patientens behov av hjälpmedel mm

Företaget antar i sin uppdaterade hälsoekonomiska analys att ingen patient som erhållit behandling med Luxturna är aktuell för vare sig färdtjänst eller assistans och inte heller merkostnadsersättning eller omvårdnadsbidrag (se avsnitt 3.1). Dessutom antar företaget att samtliga patienter som erhållit behandling med Luxturna inte har något behov av hjälpmedel¹¹ som tillhandahålls av offentlig sektor.

Inskränkningar i patienternas ledsyn, särskilt i miljöer med svag belysning, representerar en mycket viktig klinisk aspekt av hereditär retinaldystrofi och påverkar patientens livskvalitet negativt. Effekten av voretigen neparvovek på ledsynen bedömdes av TLV i dnr 2697/2018 kunna innebära att patienterna kan utföra fler dagliga aktiviteter och vara mindre beroende av hjälpmedel såsom vit käpp och ledsagare.

Trots den kliniskt relevanta effekten av voretigen neparvovek på ledsynen fortsatte patienterna i de kliniska studierna att ha en gravt nedsatt syn även efter behandling. Dessutom har klinisk nytta inte påvisats för alla patienter som behandlats med voretigen neparvovek i kliniska studier. Hos två av de 29 patienter som behandlats i båda ögonen med den godkända dosen av voretigen neparvovek sågs ingen förbättring i MLMT resultat trots behandling. Inga prediktiva faktorer avgörande för behandlingseffekten har identifierats i studierna.

I sin kommunikation med TLV anför företaget att de antaganden som nämns ovan stöds av bedömning av en svensk klinisk expert. I skriftligt yttrande till TLV (Novartis, data on file) anger den kliniska experten att företagens antaganden är rimliga om man säkerställer att rätt patienter prioriteras för behandling. Av detta yttrande framgår att potentialen för förbättring beror på hur långt sjukdomen har progredierat. För att rätt prioritering ska uppnås bör patienterna därför, enligt den kliniska experten, väljas utifrån en helhetsbedömning baserad på flera kliniska undersökningar, gentest, patientens självupplevda synfunktion samt ålder.

Utöver de kriterier som anges i indikationstexten så har, utifrån det underlag TLV fått ta del av, inga enskilda prediktiva faktorer för behandlingseffekt hittills identifierats. Detta kan eventuellt förklaras av att enbart ett litet antal patienter hittills behandlats, vilket är förståeligt med tanke på sjukdomens sällsynthet. I takt med att fler patienter behandlas med Luxturna utanför Sverige så växer dock kunskapen och erfarenheten om de faktorer som eventuellt kan förutsäga nyttan för en enskild patient.

Luxturna är avsett för patienter som har hereditär retinaldystrofi på grund av bekräftade bi-alleliska RPE65 mutationer. För att en patient ska bedömas aktuell för behandling med Luxturna ska det, enligt indikationstexten, finnas ett tillräckligt antal viabla näthinnceller innan

¹¹ Det finns olika hjälpmedel, från ganska enkla synhjälpmedel såsom förstoringsglas, måttband med punktmärkning och vit käpp till mer avancerade optiska eller elektroniska synhjälpmedel såsom talande vågar och talsynteser som läser upp vad man skriver på datorn, samt ledarhundar. Vilken sorts hjälpmedel patienten behöver beror på hur stor patientens synnedsättning är och syftet med hjälpmedlet. Ofta behöver patienter med synnedsättning en kombination av olika hjälpmedel.

behandlingen startas. Eftersom lämpliga tester för direkt mätning av viabilitet inte finns tillgängliga bekräftas detta indirekt med OCT. Enligt upplägget i de kliniska studierna krävdes en minsta tjocklek på näthinnan på > 100 µm (vid ett speciellt definierat område, den posteriora polen), uppmätt med OCT, för att patienten skulle bedömas ha tillräckligt med viabla näthinneceller.

Enligt företaget har de två patienter som inte svarat på behandling diskuterats under ett nordiskt möte tillsammans med en amerikansk expert och huvudutredaren för fas III-studierna för voretigen neparvovek. Företaget anger utifrån denna diskussion att den kliniska bedömningen bör omfatta både näthinnans struktur och funktion, och inte enbart styras av patienternas näthinnetjocklek.

Som stöd för detta har företaget kommit in med en litteraturoversikt (eng. *review*) av Maguire et al. [9] där det bland annat diskuteras hur potentiella kandidater för behandling bör selekteras för att bättre uppnå nytta med behandling. Författarna anser att det sätt på vilket man i studierna värderat förekomst av viabla näthinneceller (mätning av näthinnetjocklek med OCT) bör undvikas i klinisk praxis då metoden riskerar att missbedöma näthinnans funktion och antalet viabla näthinneceller, och därmed förutsättningar för en lyckad behandling. Maguire et al. diskuterar exempelvis att mätning av den totala näthinnetjockleken kan överskatta förekomsten av viabla näthinneceller eftersom en näthinneförtjockning, särskilt i mer avancerade sjukdomsstadier, kan vara ett resultat av ombyggnad av det inre näthinneskiktet. Denna förtjockning av det inre skiktet kan maskera eventuell förlust av det yttre näthinneskiktet, vilket är det skikt där det retinala pigmentepitelet finns. Författarna föreslår att man ska använda sig av ytterligare kliniska undersökningar för att selektera patienter till behandling.

TLV har inte fått ta del av kliniska resultat som visar att ytterligare bedömning av näthinnans struktur och funktion före behandling med voretigen neparvovek, utöver OCT-mätning, leder till bättre utfall. Som nämns ovan så växer dock kunskapen om användning av Luxturna hela tiden och möjligen kommer framtida resultat visa om förfinade näthinnebedömningar kan prediktera vilka patienter som kommer ha optimal nytta av behandling.

Effekt och säkerhet utanför kliniska studier (RWD)

Förutsättningarna i den svenska kliniska vardagen ser annorlunda ut jämfört med de förutsättningar som gällt under de kliniska studierna avseende klinisk expertis, utrustning m.m., och i TLV:s tidigare utvärdering av Luxturna bedömdes det därför finnas en osäkerhet kring om denna skillnad skulle kunna påverka incidensen av komplikationer till följd av administrering av voretigen neparvovek samt resultatet av administrationerna (lyckade eller misslyckade).

Företaget har nu kommit in med korttidsresultat från fyra patienter som fick behandling med voretigen neparvovek utanför de kliniska studierna (Massachusetts, USA) [2]. Effekt- och säkerhetsdata från denna rapport är i linje med det som sågs i de kliniska studierna. Hos en patient observerades dock en subfoveal opacitet vilken debuterade ett dygn efter administrationen av voretigen neparvovek. Denna opacitet normaliserades spontant.

Företaget har dessutom kompletterat underlaget med data (utdrag) från den senaste periodiska säkerhetsuppdateringsrapporten (PSUR) vilken omfattar perioden 24 januari 2020 till 23 juli 2020 (Novartis, data on file). Enligt företaget har inga nya och viktiga säkerhetsproblem rapporterats som skulle förändra vad som är känt om nytta-riskbalansen för Luxturna. EMA:s vetenskapliga kommitté för riskhantering, PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) har fortfarande inte granskat denna PSUR.

Föregående PSUR för voretigen neparvovek som täcker perioden 25 juli 2019 till 23 januari 2020 har dock redan bedömts av PRAC, vilket ledde till att PRAC i december 2020 utfärdade en reviderad rekommendation om Luxturnas godkännande för försäljning [10]. Sammanfattningsvis bedömde PRAC att nytta-riskbalans för Luxturna inte förändrats jämfört med den

bedömning som gjordes vid godkännandet. Det redovisas dock att en ny biverkning kopplad till behandling med voretigen neparvovek identifierats efter försäljningsgodkännandet, nämligen glaskroppsgrumling (eng. *vitreous opacity*). Företaget uppmanades av PRAC att uppdatera produktresumén med denna biverkning. Produktresumén för Luxturna är nu uppdaterad med "glaskroppsgrumling" som biverkning med en frekvens "okänd".

TLV:s bedömning: I TLV:s tidigare utvärdering av Luxturna bedömde TLV att det fanns robust evidens från de kliniska studierna att effekten av voretigen neparvovek är kvarstående över tre år. TLV bedömde då att det fanns en osäkerhet kring behandlingens effekt på längre sikt. Utifrån det nytillkomna medicinska underlaget bedömer TLV att det nu finns robust evidens att effekten av voretigen neparvovek är kvarstående över fyra år. TLV bedömer dock att det nya underlaget företaget kommit in med inte är tillräckligt för att minska osäkerheten kring behandlingseffekten på längre sikt och därmed inte är tillräckligt för att TLV ska revidera något av de tidigare antagandena relaterade till den tidshorisont under vilken den funktionella fördelen kvarstår med en engångsinjektion.

TLV bedömer att den kliniskt relevanta effekten av voretigen neparvovek på ledsynen kan innebära att patienterna kan utföra fler dagliga aktiviteter och vara mindre beroende av hjälpmedel såsom vit käpp och ledsagare. Utifrån underlaget TLV tagit del av bedömer dock TLV att det inte är rimligt att anta att samtliga patienter, som enligt indikationen är aktuella för behandling med Luxturna, efter denna behandling helt saknar behov av hjälpmedel, färdtjänst samt assistans, och är oberättigade till merkostnadsersättning eller omvårdnadsbidrag.

Det nya underlaget visar att effekt och säkerhet av Luxturna utanför kliniska studier är i linje med det som sågs i de kliniska studierna. TLV bedömer därför att osäkerheten som fanns kring effekt och säkerhet utanför de kliniska studierna har minskat.

3 Hälsoekonomi

För att påvisa att kostnaden är rimlig i förhållande till nyttan vid behandling med Luxturna för patienter med synförlust förorsakad av hereditär retinaldystrofi på grund av bekräftade bialleliska RPE65 mutationer och som har tillräckligt med viabla näthinneceller har företaget inkommit med en hälsoekonomisk analys som utgår från [-----] från föregående utredning av Luxturna (dnr 2697/2018). [-----] och företagens aktuella analys är att i företagens analys beaktas vad de benämner som direkta kostnader. Med direkta kostnader åsyftar företaget färdtjänstkostnader, assistansersättning, merkostnadsersättning för barn/vuxna, omvårdnadsbidrag samt ersättning för inköp av hjälpmedel.

TLV:s bedömning: TLV ser ingen anledning till att frånga de åtta scenarier som TLV presenterade i förgående utredning. Tillägget i den här utredningen blir att även direkta kostnader beaktas.

3.1 Direkta kostnader

Företaget antar att patienter som har behandlats med Luxturna inte i någon omfattning är aktuella för färdtjänst, assistans, merkostnadsersättning, omvårdnadsbidrag eller hjälpmedel under åren som behandlingseffekten antas kvarstå. Effekten av Luxturna antas fortlöpa under [---] år vilket är i enlighet [-----] som företaget baserar sin analys på. Efter att effekten av Luxturna har upphört antas patienter som har behandlats med Luxturna uppbära samma färdtjänstkostnader, assistansersättning, merkostnadsersättning och omvårdnadsbidrag som patienter i jämförelsearmen. Med anledning av detta uppskattas bara så kallade direkta kostnader under de första [---] åren.

Omfattningen av direkta kostnader är i huvudsak baserade på utlåtanden från en representant från Synskadades riksförbund och om inte annat uppges är företagens antaganden som presenteras i avsnitten: *Färdtjänstkostnader*, *Assistansersättning*, *Merkostnadsersättning*, *Omvårdnadsbidrag*, och *Hjälpmedel* baserade på dessa utlåtanden.

TLV:s diskussion

Studieresultaten, vilka avhandlas mer utförligt i avsnitt 2, visar att patienter fortsatt har grav nedsatt syn efter behandling med Luxturna. Vidare har inte klinisk nytta påvisats för samtliga patienter som erhållit behandling. Dessa resultat indikerar, enligt TLV:s bedömning, att det inte är rimligt att anta att patienter i Luxturna-armen saknar behov av hjälpmedel, färdtjänst, assistans, omvårdnadsbidrag eller merkostnadsersättning. Samtidigt visar studieresultaten att ledsynen för patienter som erhållit behandling, med Luxturna har förbättrats signifikant i miljöer med svagbelysning. Således är det inte heller rimligt att anta att behovet av till exempel assistans för dessa patienter är detsamma som för patienter som inte erhållit behandling med Luxturna

Företagens uppskattning kring ersättning för inköp av hjälpmedel är baserad på kommunikation med en representant från Synskadades riksförbund. Representanten har uppskattat värdet på hjälpmedel som denne fått inköpt till sig under 1990-talet. Av underlaget företaget kommit in med framgår inte utförligt vilka hjälpmedel kostnadsberäkningarna baseras på. Underlaget beskriver inte heller kostnaderna för olika hjälpmedel utan vad som presenteras är fullständig kostnad för samtliga hjälpmedel.

Utifrån uppgifterna företaget inkommit med kan TLV inte bedöma rimligheten i företagens beräkningar. TLV kan inte bedöma i vilken utsträckning representantens behov av hjälpmedel överensstämmer med populationen som är aktuell för behandling med Luxturna och inte heller i vilken omfattning regelverket, utbudet, och kostnader för hjälpmedel under 1990-talet är representativt för 2020-talet.

TLV bedömer att företagets uppskattning kring ersättning för inköp av hjälpmedel är behäftade med alltför hög osäkerhet och kan därmed inte beaktas i analysen.

TLV:s bedömning: Baserat på underlaget som företaget skickat in är TLV:s bedömning att företaget inte har visat att patienter som behandlats med Luxturna inte har något kvarstående behov av hjälpmedel, färdtjänst, eller assistans och inte längre är berättigade till merkostnadsersättning eller omvårdnadsbidrag, se avsnitt 2.1. Mot bakgrund av detta varierar TLV dessa parametrar i sina analyser. I TLV:s analyser antas behovet av åtgärder som genererar direkta kostnader variera mellan 25, 50, och 75 procent, av behovet i jämförelsearmen under åren som Luxturna har behandlingseffekt. Därefter antas behovet vara identiskt i Luxturna-armen och jämförelsearmen, i likhet med hur företaget har modellerat.

TLV exkluderar dock kostnader för inköp av hjälpmedel från sina analyser. Anledningen till detta är att företagets antaganden kring kostnader för inköp av hjälpmedel bedöms vara behäftade med alltför hög osäkerhet. I bilaga 1 presenterar TLV känslighetsanalyser och det som skiljer dessa analyser från TLV:s scenarionanalyser som presenteras i avsnitt 4.2 är att kostnader för inköp av hjälpmedel inkluderas.

3.1.1 Utförlig beskrivning av direkta kostnader

Färdtjänstkostnader

Enligt lagen (1997:936) om färdtjänst kan funktionshindrade personer vara berättigade till färdtjänst och enligt företaget uppfyller patienter i studerad indikation kriterierna för färdtjänst, givet att de inte behandlats med Luxturna.

Företaget antar att patienter med synnedbudsättning förorsakad av hereditär retinaldystrofi på grund av bekräftade bialleliska RPE65 mutationer i genomsnitt gör [---] resor med färdtjänst per år. Uppskattningen om [---] resor årligen är ett medelvärde baserat på två patientgrupper, patienter i studerad indikation som arbetar och patienter i studerad indikation som saknar arbete. Företaget antar att patienter som arbetar i genomsnitt gör [---] arbetsrelaterade resor med färdtjänst samt [---] fritidsresor per år. Patienter som inte arbetar gör inga arbetsrelaterade resor men [---] fritidsresor. [---] fritidsresor är enligt företaget genomsnittligt antal resor under ett år för färdtjänstberättigade personer, oavsett funktionsnedbudsättning.

De två patientgrupperna antas utgöra 50 procent vardera av hela den utvärderade indikationen med hänvisning till rapporten *Ögonhälsan i Sverige* [11].

Kostnaden per resa uppgår enligt företaget till [---] kronor vilket resulterar i årliga kostnader om [-----] kronor.

Assistansersättning

Enligt lagen (1993:387) om stöd och service till vissa funktionshindrade kan bland annat personer med varaktiga fysiska funktionshinder som uppenbart inte beror på normalt åldrande, om de är stora och förorsakar betydande svårigheter i den dagliga livsföringen och därmed ett omfattande behov av stöd eller service ha rätt till assistans (1 § punkt 3). Enligt företaget uppfyller patienter i studerad indikation kriterierna för assistans, givet att de inte behandlats med Luxturna.

Företaget uppger att patienter i studerad indikation enligt lagen har rätt till assistans om [---] timmar i veckan men att det är väldigt ovanligt att de erhåller assistans i den omfattningen, vilket företaget baserar på kommunikation med en representant från Synskadades riksförbund [12]. På grund av diskrepansen mellan vad dessa patienter, enligt företaget, är berättigade till och vad de erhåller i praktiken presenterar företaget två scenarion, i det ena erhåller patienter assistans under [---] timmar per vecka och i det andra erhåller de assistans under [---] timmar.

[---] respektive [---] timmar i veckan motsvarar [----] respektive [----] timmar om året. Ersättningen per assistanstimme uppgår enligt Försäkringskassan till 315 kronor vilket resulterar i att årlig assistansersättning i företagens analyser antingen uppgår till [-----] eller [-----] kronor¹².

Merkostnadsersättning

Enligt Socialförsäkringsbalken (2010:110) kan personer med funktionshinder vara berättigade till merkostnadsersättning ifall de uppbär merkostnader till följd av sitt funktionshinder. Enligt företaget uppfyller studerade patienter kriterierna för merkostnadsersättning, givet att de inte har behandlats med Luxturna.

Företaget uppger att dessa patienter är berättigade till månatlig merkostnadsersättning om 1190 kronor vilket resulterar i en årlig merkostnadsersättning om 14 196 kronor. 1190 kronor är enligt rådande riktlinjer den lägsta månatliga merkostnadsersättningen som Försäkringskassan betalar ut.

Omvårdnadsbidrag

Enligt Socialförsäkringsbalken (2010:110) kan föräldrar till barn med funktionsnedsättning vara berättigade till omvårdnadsbidrag och enligt företaget uppfyller föräldrar till studerade barn/patienter kriterierna för omvårdnadsbidrag, givet att barnen/patienterna inte behandlats med Luxturna.

Företaget antar att föräldrarna är berättigade till och erhåller 1 240 kronor i månaden, efter skatt, vilket resulterar i 14 874 kronor per år; företagens beräkningar är baserade på den lägsta nivån av omvårdnadsbidrag, det finns totalt fyra nivåer. Omvårdnadsbidrag kan erhållas fram till och med juni det år barnet fyller 19. Patienterna i modellen är vid behandlingsstart [---] år vilket betyder att omvårdnadsbidrag erhålls i [---] år.

Hjälpmedel

Företaget uppger att patienter med synsättning är i stort behov av olika hjälpmedel som tillhandahålls av offentlig sektor. Inköpsvärdet av dessa hjälpmedel uppgår enligt företagens uppskattningar till [-----] kronor. Att patienter i studerad indikation är berättigade till hjälpmedel som tillhandahålls av offentlig sektor och att värdet uppgår till [-----] kronor baserar företaget på kommunikation med en representant för Synskadades riksförbund.

TLV:s diskussion

Företaget har inkommit med två grundscenarion och det som skiljer dem åt är mängden assistans som patienter i studerad indikation beviljas. Det ena scenariot representerar mängden assistans som företaget uppger att dessa patienter vanligtvis beviljas medan det andra scenariot representerar patienternas faktiska behov. Företaget hävdar, med stöd av en representant från Synskadades riksförbund, att patienternas behov av assistans vanligtvis överskrider vad de beviljas. I TLV:s scenarion tillämpas [---] assistanstimmar i veckan, vilket är vad företaget har uppgett att patienterna erhåller i praktiken. Företaget föreslår att TLV i stället ska basera sina kostnadsberäkningar på veckolig assistans om [---] timmar veckan, vilket är ett medelvärde av [---] respektive [---] timmar i veckan. Baserat på underlaget som företaget inkommit med bedömer TLV att skäl saknas för att frångå mängden assistanstimmar som företaget angett motsvarar vad patienter i studerad indikation vanligtvis beviljas i verkligheten. För att TLV:s analyser ska vara tillämpbara på en svensk kontext måste analyserna vara baserade omsorgssituationen såsom den ser ut i verkligheten.

¹² [-----]

-----]

TLV:s bedömning: Utifrån underlaget som företaget inkommit med kan TLV inte bedöma huruvida deras antaganden kring direkta kostnader är rimliga. Trots detta utgår TLV i huvudsak från företags antaganden eftersom TLV inte har tillgång till information som beskriver vad dessa kostnader annars skulle uppgå till. TLV presenterar emellertid inte några analyser där mängden assistanstimmar i veckan uppgår till [--], utan i samtliga av TLV:s analyser uppgår omfattningen av veckolig assistans till [--] timmar. Vidare exkluderar TLV ersättning för inköp av hjälpmedel i sina analyser, för motivering se sida tolv och 13.

4 Resultat

Företaget presenterar två olika grundscenarion och det som skiljer dem åt är mängden assistanstimmar, i det ena erhålls [--] timmar i veckan och i det andra [--] timmar veckan. När företaget antar att patienterna erhåller [--] timmar assistans i veckan uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 490 000 kronor. När företaget istället antar att patienterna endast erhåller [--] timmar assistans i veckan uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 980 000 kronor.

TLV bedömer att det nya underlaget företaget kommit in med inte är tillräckligt för att TLV ska revidera något av de tidigare antagandena relaterade till exempelvis den tidshorisont under vilken den kliniska nytta av behandlingen kvarstår (se avsnitt 2.1 Klinisk effekt och säkerhet), och presentera därför 24 scenarioanalyser, tre för varje scenario som presenterades i tidigare utredning (dnr 2697/2018); tre för varje scenario eftersom TLV varierar hur stor andel av patienterna i Luxturna-armen som uppbär direkta kostnader.

4.1 Företagets grundscenario

Antaganden i företagets grundscenario

- [-----] från ärende med dnr 2697/2018
 - Tidshorisont om [--] år
 - Behandlingseffekten av Luxturna kvarstår i [--] år
 - Efter att behandlingseffekten av Luxturna har upphört antas synen för patienter i Luxturna-armen försämrats [--] procent långsammare än i naturalförloppet.
 - Nyttovikter baserade på [-----].
- Färdtjänstkostnader, assistansersättning, och merkostnadsersättning modelleras under de första [--] åren i BSC-armen, därefter antas omfattningen av dessa kostnader vara densamma i båda behandlingsarmarna.
- Omvårdnadsbidrag modelleras i [--] år i BSC-armen. Därefter är patienternas föräldrar inte berättigade till dessa bidrag då patienterna är över 19,5 år gamla.
- Hjälpmedel med ett inköpsvärde av [----] kronor som bekostas av offentlig sektor erhålls av patienter i BSC-armen.

Företagets grundscenario

I företagets grundscenario varierar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mellan cirka 490 000 och 970 000 kronor, beroende på omfattning av veckolig assistans och således veckolig assistansersättning (se tabell 3 och 4). Antal vunna kvalitetsjusterade levnadsår uppgår till 4,32 vilket betyder att resultatet är tämligen robust för smärre kostnadsjusteringar.

Tabell 3. Företagets grundscenario (assistansersättning motsvarande assistans om 20 timmar veckan)

	Luxturna	BSC	Δ
Läkemedelskostnader	7 104 918 kr	0 kr	7 104 918 kr
Kirugikostnader	168 780 kr	0 kr	169 780 kr
Prednisonkostnader	159 kr	0 kr	159 kr
Direkta kostnader	0 kr	[-----] kr	[-----] kr
Färdtjänstkostnader	0 kr	[-----] kr	[-----] kr
Assistansersättning	0 kr	[-----] kr	[-----] kr
Merkostnadsersättning	0 kr	[-----] kr	[-----] kr
Omvårdnadsbidrag	0 kr	[-----] kr	[-----] kr
Hjälpmedel	0 kr	[-----] kr	[-----] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	2 122 404 kr
Levnadsår, odiskonterade	[---]	[---]	0
Kvalitetsjusterade levnadsår	[---]	[---]	4,32
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	491 640 kr		

Tabell 4. Företagets grundscenario (assistansersättning motsvarande assistans om 10 timmar veckan)

	Luxturna	BSC	Δ
Läkemedelskostnader	7 104 918 kr	0 kr	7 104 918 kr
Kirugikostnader	168 780 kr	0 kr	169 780 kr
Prednisonkostnader	159 kr	0 kr	159 kr
Direkta kostnader	0 kr	[-----] kr	[-----] kr
Färdtjänstkostnader	0 kr	[-----] kr	[-----] kr
Assistansersättning	0 kr	[-----] kr	[-----] kr
Merkostnadsersättning	0 kr	[-----] kr	[-----] kr
Omvårdnadsbidrag	0 kr	[-----] kr	[-----] kr
Hjälpmedel	0 kr	[-----] kr	[-----] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	4 241 637 kr
Levnadsår, odiskonterade	[---]	[---]	0
Kvalitetsjusterade levnadsår	[---]	[---]	4,32
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	972 547 kr		

4.2 TLV:s scenarion

4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s scenarion

- Behandlingseffekten av Luxturna kvarstår i 10 till 15 år, beroende på analys
- Efter att behandlingseffekten av Luxturna har upphört antas synen för patienter i Luxturna-armen försämrans 25 till 50 procent långsammare jämfört med naturalförloppet, beroende på analys.
- Nyttovikter baserade på antingen Acaster Lloyd (EQ-5D-5L) eller Brown et al., beroende på analys.
- Vissa patienter i Luxturna-armen uppbär direkta kostnader under de år Luxturna har behandlingseffekt
 - Andel patienter i Luxturna-armen som uppbär direkta kostnader varierar mellan 25, 50, och 75 procent.

Resultat i TLV:s scenarioanalyser

Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår varierar i TLV:s scenarioanalyser mellan cirka 1,2 och 2,8 miljoner kronor.

I scenarioanalys 1–4 antas (tabell 5–8) behandlingseffekten kvarstå i 10 år. Det som skiljer dessa scenarion åt är vilka nyttovikter som används samt hur mycket långsammare sjukdomsprogressionen är, jämfört med naturalförloppet, för patienter i Luxturna-armen efter att behandlingseffekten inte längre kvarstår.

I Scenarioanalys 5–8 (tabell 9–12) antas behandlingseffekten kvarstå i 15 år. Även här är det nyttovikter samt hur mycket långsammare sjukdomsprogressionen är, jämfört med naturalförloppet, som skiljer scenarierna åt.

För ingående beskrivning av vilka antaganden som kännetecknar respektive analys se respektive resultattabell.

Tabell 5. TLV:s scenarioanalys – scenario 1

Scenario	1		
År av kvarstående effekt	10		
Procentuellt långsammare progression än i naturalförloppet för patienter i Luxturna-armen efter tio år	25%		
Nyttovikter	Brown et al.		
Tidshorisont	40 år		
QALY-vinst	2,58		
Andel i Luxturna-armen som uppbär direkta kostnader	25%	50%	75%
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat Levnadsår	2 281 018 kr	2 526 506 kr	2 771 994 kr

Tabell 6. TLV:s scenarioanalys – scenario 2

Scenario	2		
År av kvarstående effekt	10		
Procentuellt långsammare progression än i naturalförloppet för patienter i Luxturna-armen efter tio år	25%		
Nyttovikter	EQ-5D		
Tidshorisont	40 år		
QALY-vinst	3,54		
Andel i Luxturna-armen som uppbär direkta kostnader	25%	50%	75%
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat Levnadsår	1 664 505 kr	1 843 642 kr	2 022 780 kr

Tabell 7. TLV:s scenarioanalys – scenario 3

Scenario	3		
År av kvarstående effekt	10		
Procentuellt långsammare progression än i naturalförloppet för patienter i Luxturna-armen efter tio år	50%		
Nyttovikter	Brown et al.		
Tidshorisont	40 år		
QALY-vinst	2,83		
Andel i Luxturna-armen som uppbär direkta kostnader	25%	50%	75%
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat Levnadsår	2 079 468 kr	2 303 265 kr	2 527 062 kr

Tabell 8. TLV:s scenarioanalys – scenario 4

Scenario	4		
År av kvarstående effekt	10		
Procentuellt långsammare progression än i naturalförloppet för patienter i Luxturna-armen efter tio år	50%		
Nyttovikter	EQ-5D		
Tidshorisont	40 år		
QALY-vinst	3,89		
Andel i Luxturna-armen som uppbär direkta kostnader	25%	50%	75%
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat Levnadsår	1 513 146 kr	1 675 994 kr	1 838 842 kr

Tabell 9. TLV:s scenarioanalys – scenario 5

Scenario	5		
År av kvarstående effekt	15		
Procentuellt långsammare progression än i naturalförloppet för patienter i Luxturna-armen efter femton år	25%		
Nyttovikter	Brown et al.		
Tidshorisont	40 år		
QALY-vinst	3,00		
Andel i Luxturna-armen som uppbär direkta kostnader	25%	50%	75%
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat Levnadsår	1 742 798 kr	2 027 831 kr	2 312 863 kr

Tabell 10. TLV:s scenarioanalys – scenario 6

Scenario	6		
År av kvarstående effekt	15		
Procentuellt långsammare progression än i naturalförloppet för patienter i Luxturna-armen efter femton år	25%		
Nyttovikter	EQ-5D		
Tidshorisont	40 år		
QALY-vinst	4,11		
Andel i Luxturna-armen som uppbär direkta kostnader	25%	50%	75%
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat Levnadsår	1 273 344 kr	1 481 598 kr	1 689 852 kr

Tabell 11. TLV:s scenarioanalys – scenario 7

Scenario	7		
År av kvarstående effekt	15		
Procentuellt långsammare progression än i naturalförloppet för patienter i Luxturna-armen efter femton år	50%		
Nyttovikter	Brown et al.		
Tidshorisont	40 år		
QALY-vinst	3,16		
Andel i Luxturna-armen som uppbär direkta kostnader	25%	50%	75%
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat Levnadsår	1 653 306 kr	1 923 702 kr	2 194 099 kr

Tabell 12. TLV:s scenarioanalys – scenario 8

Scenario	8		
År av kvarstående effekt	15		
Procentuellt långsammare progression än i naturförloppet för patienter i Luxturna-armen efter femton år	50%		
Nyttovikter	EQ-5D		
Tidshorisont	40 år		
QALY-vinst	4,32		
Andel i Luxturna-armen som uppbär direkta kostnader	25%	50%	75%
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat Levnadsår	1 211 227 kr	1 409 322 kr	1 607 417 kr

4.2.2 Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid olika prisnivåer

I tabell 11–18 beskrivs kostnaderna per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid olika prisnivåer av Luxturna.

Tabell 13. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid olika prisnivåer (Scenario 1)

		Andel av tillämpat pris, Luxturna										
		100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	0%
Andel patienter i Luxturna-armen som uppbär direkta kostnader	25%	2,28 mkr	2,01 mkr	1,73 mkr	1,46 mkr	1,18 mkr	0,91 mkr	0,63 mkr	0,36 mkr	0,08 mkr	-	-
	50%	2,53 mkr	2,25 mkr	1,98 mkr	1,70 mkr	1,43 mkr	1,15 mkr	0,88 mkr	0,60 mkr	0,33 mkr	0, mkr	-
	75%	2,77 mkr	2,50 mkr	2,22 mkr	1,95 mkr	1,67 mkr	1,40 mkr	1,12 mkr	0,85 mkr	0,57 mkr	0,30 mkr	0,02 mkr

Tabell 14. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid olika prisnivåer (Scenario 2)

		Andel av tillämpat pris, Luxturna										
		100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	0%
Andel patienter i Luxturna-armen som uppbär direkta kostnader	25%	1,66 mkr	1,46 mkr	1,26 mkr	1,06 mkr	0,86 mkr	0,66 mkr	0,46 mkr	0,26 mkr	0,06 mkr	-	-
	50%	1,84 mkr	1,64 mkr	1,44 mkr	1,24 mkr	1,04 mkr	0,84 mkr	0,64 mkr	0,44 mkr	0,24 mkr	0,04 mkr	-
	75%	2,02 mkr	1,82 mkr	1,62 mkr	1,42 mkr	1,22 mkr	1,02 mkr	0,82 mkr	0,62 mkr	0,42 mkr	0,22 mkr	0,02 mkr

Tabell 15. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid olika prisnivåer (Scenario 3)

		Andel av tillämpat pris, Luxturna										
		100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	0%
Andel patienter i Luxturna-armen som uppbär direkta kostnader	25%	2,08 mkr	1,83 mkr	1,58 mkr	1,33 mkr	1,08 mkr	0,83 mkr	0,57 mkr	0,32 mkr	0,07 mkr	-	-
	50%	2,30 mkr	2,05 mkr	1,80 mkr	1,55 mkr	1,30 mkr	1,05 mkr	0,80 mkr	0,55 mkr	0,30 mkr	0,05 mkr	-
	75%	2,53 mkr	2,28 mkr	2,03 mkr	1,77 mkr	1,52 mkr	1,27 mkr	1,02 mkr	0,77 mkr	0,52 mkr	0,27 mkr	0,02 mkr

Tabell 16. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid olika prisnivåer (Scenario 4)

		Andel av tillämpat pris, Luxturna										
		100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	0%
Andel patienter i Luxturna-armen som uppstår direkta kostnader	25%	1,51 mkr	1,33 mkr	1,15 mkr	0,97 mkr	0,78 mkr	0,60 mkr	0,42 mkr	0,24 mkr	0,05 mkr	-	-
	50%	1,68 mkr	1,49 mkr	1,31 mkr	1,13 mkr	0,95 mkr	0,76 mkr	0,58 mkr	0,40 mkr	0,22 mkr	0,03 mkr	-
	75%	1,84 mkr	1,66 mkr	1,47 mkr	1,29 mkr	1,11 mkr	0,93 mkr	0,74 mkr	0,56 mkr	0,38 mkr	0,20 mkr	0,01 mkr

Tabell 17. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid olika prisnivåer (Scenario 5)

		Andel av tillämpat pris, Luxturna										
		100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	0%
Andel patienter i Luxturna-armen som uppstår direkta kostnader	25%	1,74 mkr	1,51 mkr	1,27 mkr	1,03 mkr	0,80 mkr	0,56 mkr	0,32 mkr	0,09 mkr	-	-	-
	50%	2,03 mkr	1,79 mkr	1,55 mkr	1,32 mkr	1,08 mkr	0,84 mkr	0,61 mkr	0,37 mkr	0,13 mkr	-	-
	75%	2,31 mkr	2,08 mkr	1,84 mkr	1,60 mkr	1,37 mkr	1,13 mkr	0,89 mkr	0,66 mkr	0,42 mkr	0,18 mkr	-

Tabell 18. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid olika prisnivåer (Scenario 6)

		Andel av tillämpat pris, Luxturna										
		100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	0%
Andel patienter i Luxturna-armen som uppstår direkta kostnader	25%	1,27 mkr	1,10 mkr	0,93 mkr	0,75 mkr	0,58 mkr	0,41 mkr	0,24 mkr	0,06 mkr	-	-	-
	50%	1,48 mkr	1,31 mkr	1,14 mkr	0,96 mkr	0,79 mkr	0,62 mkr	0,44 mkr	0,27 mkr	0,10 mkr	-	-
	75%	1,69 mkr	1,52 mkr	1,34 mkr	1,17 mkr	1,00 mkr	0,82 mkr	0,65 mkr	0,48 mkr	0,31 mkr	0,13 mkr	-

Tabell 19. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid olika prisnivåer (Scenario 7)

		Andel av tillämpat pris, Luxturna										
		100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	0%
Andel patienter i Luxturna-armen som uppstår direkta kostnader	25%	1,65 mkr	1,43 mkr	1,20 mkr	0,98 mkr	0,75 mkr	0,53 mkr	0,31 mkr	0,08 mkr	-	-	-
	50%	1,92 mkr	1,70 mkr	1,47 mkr	1,25 mkr	1,03 mkr	0,80 mkr	0,58 mkr	0,35 mkr	0,13 mkr	-	-
	75%	2,19 mkr	1,97 mkr	1,74 mkr	1,52 mkr	1,30 mkr	1,07 mkr	0,85 mkr	0,62 mkr	0,40 mkr	0,17 mkr	-

Tabell 20. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid olika prisnivåer (Scenario 8)

		Andel av tillämpat pris, Luxturna										
		100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	0%
Andel patienter i Luxturna-armen som uppstår direkta kostnader	25%	1,21 mkr	1,05 mkr	0,88 mkr	0,72 mkr	0,55 mkr	0,39 mkr	0,22 mkr	0,06 mkr	-	-	-
	50%	1,41 mkr	1,24 mkr	1,08 mkr	0,92 mkr	0,75 mkr	0,59 mkr	0,42 mkr	0,26 mkr	0,09 mkr	-	-
	75%	1,61 mkr	1,44 mkr	1,28 mkr	1,11 mkr	0,95 mkr	0,78 mkr	0,62 mkr	0,46 mkr	0,29 mkr	0,13 mkr	-

4.2.3 Osäkerhet i resultaten

I tidigare utredning (dnr 2697/2018) bedömdes osäkerheterna i resultaten vara mycket hög. Eftersom företaget inte har kommit in med underlag som minskar dessa osäkerheter bedöms den fortsatt vara mycket hög.

I den här utredningen har företaget kompletterat tidigare analyser med uppgifter om direkta kostnader. Baserat på det underlag som företaget har skickat in kan TLV inte bedöma rimligheten i dessa antaganden och presenterar därför endast scenarioanalyser. Parametrarna vars samlingsnamn är direkta kostnader bidrar till ytterligare osäkerhet i resultaten.

4.3 Samlad bedömning av resultaten

TLV bedömer att det nya underlaget företaget kommit in med inte är tillräckligt för att TLV ska revidera något av de tidigare antagandena relaterade till exempelvis den tidshorisont under vilken den kliniska nyttan av behandlingen kvarstår och presenterar därför presenterar TLV i likhet med föregående utredning (dnr 2697/2018) ett flertal scenarioanalyser.

Skillnaden mellan scenarioanalyserna som presenteras inom ramen för denna utredning jämfört med scenarioanalyserna som presenterades i samband med föregående utredning är att så kallade direkta kostnader beaktas i nuvarande utredning. Direkta kostnader är ett samlingsnamn för till exempel kostnader för färdtjänst, assistansersättning, och omvårdnadsbidrag.

TLV:s analyser visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår varierar mellan cirka 1,2 och 2,8 miljoner kronor.

Osäkerheten i de hälsoekonomiska resultaten bedöms som mycket hög vilket är ett resultat av att osäkerheterna kring varaktigheten av behandlingseffekten från föregående utredning (dnr 2697/2018) kvarstår samtidigt som ytterligare osäkerheter tillkommit till följd av inkluderingen av direkta kostnader.

5 Utvärdering från myndigheter i andra länder

CADTH, den kanadensiska HTA-myndigheten, rekommenderar att Luxturna ska subventioneras för patienter med synförlust förorsakad av hereditär retinaldystrofi på grund av bekräftade bialleliska RPE65 mutationer och som har tillräckligt med viabla näthinneceller, om priset sänks.

NICE, den engelska HTA-myndigheten, rekommenderar att Luxturna ska subventioneras för patienter med synförlust förorsakad av hereditär retinaldystrofi på grund av bekräftade bialleliska RPE65 mutationer och som har tillräckligt med viabla näthinneceller, förutsatt att läkemedlet tillhandahålls till förhandlat rabatterat pris.

Statens legemiddelverk, den norska HTA-myndigheten, beskriver att det är svårt att avgöra huruvida kostnaderna för behandling med Luxturna är rimliga i förhållande till nyttan för patienter med synförlust förorsakad av hereditär retinaldystrofi på grund av bekräftade bialleliska RPE65 mutationer och som har tillräckligt med viabla näthinneceller, vilket i huvudsak på osäkerheter kring varaktigheten av behandlingseffekten av Luxturna.

Medicinerådet, den danska HTA-myndigheten, rekommenderar behandling med Luxturna för patienter med synförlust förorsakad av hereditär retinaldystrofi på grund av bekräftade bialleliska RPE65 mutationer och som har tillräckligt med viabla näthinneceller. Rekommendationen har tillkommit till följd av att ett avtal har slutits. Enligt avtalet sker betalning genom flera delbetalningar. Om behandlingseffekten inte kvarstår upphör delbetalningarna. Denna rekommendation publicerades 23 april 2020. Innan första januari 2021 genomförde inte Medicinerådet hälsoekonomiska utvärderingar som beaktade kvalitetsjusterade levnadsår. Relevansen av Medicinerådets utvärdering bedömer TLV därför som osäker.

6 Referenser

- [1] A. M. Maguire, S. Russell, J. A. Wellman, D. C. Chung, Z. F. Yu, A. Tillman, *et al.*, "Efficacy, Safety, and Durability of Voretigene Neparvovec-rzyl in RPE65 Mutation-Associated Inherited Retinal Dystrophy: Results of Phase 1 and 3 Trials," *Ophthalmology*, vol. 126, pp. 1273-1285, Sep 2019.
- [2] N. Rudnick, D. Terrell, C. Weigel-DiFranco, and J. Comander, "Early post-approval results of gene therapy for RPE65-mediated retinal dystrophy with Luxturna (voretigene neparvovec) at Massachusetts Eye and Ear," *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 60, pp. 3397-3397, 2019.
- [3] J. Bennett, J. Wellman, K. A. Marshall, S. McCague, M. Ashtari, J. DiStefano-Pappas, *et al.*, "Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by RPE65 mutations: a follow-on phase 1 trial," *Lancet*, vol. 388, pp. 661-72, Aug 13 2016.
- [4] S. Russell, J. Bennett, J. A. Wellman, D. C. Chung, Z. F. Yu, A. Tillman, *et al.*, "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*, vol. 390, pp. 849-860, Aug 26 2017.
- [5] S. Russell, J. Bennett, A. M. Maguire, and K. A. High, "Voretigene neparvovec-rzyl for the treatment of biallelic RPE65 mutation-associated retinal dystrophy," *Expert Opinion on Orphan Drugs*, vol. 6, pp. 457-464, 2018/08/03 2018.
- [6] D. C. Chung, S. McCague, Z. F. Yu, S. Thill, J. DiStefano-Pappas, J. Bennett, *et al.*, "Novel mobility test to assess functional vision in patients with inherited retinal dystrophies," *Clin Exp Ophthalmol*, vol. 46, pp. 247-259, Apr 2018.
- [7] A. M. Maguire, K. A. High, A. Auricchio, J. F. Wright, E. A. Pierce, F. Testa, *et al.*, "Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial," *Lancet*, vol. 374, pp. 1597-605, Nov 7 2009.
- [8] D. C. Chung, S. R. Russell, J. Bennett, A. M. Maguire, J. A. Wellman, Z.-F. Yu, *et al.*, "Correlation of multi-luminance mobility testing with visual function tests in a phase 3 trial of voretigene neparvovec for biallelic RPE65-mediated inherited retinal disease," *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 58, pp. 3292-3292, 2017.
- [9] A. M. Maguire, J. Bennett, E. M. Aleman, B. P. Leroy, and T. S. Aleman, "Clinical Perspective: Treating RPE65-Associated Retinal Dystrophy," *Mol Ther*, vol. 29, pp. 442-463, Feb 3 2021.
- [10] PRAC, "Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) - Minutes of the meeting on 31 August – 03 September 2020. EMA/PRAC/698632/2020," ed: European Medicines Agency, 2020.
- [11] S. R. o. Specsavers, "Ögonhälsan i Sverige," 2018.
- [12] "Kommunikation mellan Novartis och en representant för synskadades riksförbund (SRF)," *Novartis, data on file*, 2020.

Bilaga 1 – känslighetsanalyser

Tabell 21. TLV:S känslighetsanalys (inkludering av kostnader för hjälpmedel) – scenario 1

Scenario	1		
År av kvarstående effekt	10		
Procentuellt långsammare progression än i naturalförloppet för patienter i Luxturna-armen efter tio år	25%		
Nyttovikter	Brown et al.		
Tidshorisont	40 år		
QALY-vinst	2,58		
Andel i Luxturna-armen som uppbär direkta kostnader	25%	50%	75%
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	2 242 681 kr	2 500 948 kr	2 759 215 kr

Tabell 22. TLV:s känslighetsanalys (inkludering av kostnader för hjälpmedel) – scenario 2

Scenario	2		
År av kvarstående effekt	10		
Procentuellt långsammare progression än i naturalförloppet för patienter i Luxturna-armen efter tio år	25%		
Nyttovikter	EQ-5D		
Tidshorisont	40 år		
QALY-vinst	3,54		
Andel i Luxturna-armen som uppbär direkta kostnader	25%	50%	75%
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	1 636 529 kr	1 824 992 kr	2 013 455 kr

Tabell 23. TLV:s känslighetsanalys (inkludering av kostnader för hjälpmedel) – scenario 3

Scenario	3		
År av kvarstående effekt	10		
Procentuellt långsammare progression än i naturalförloppet för patienter i Luxturna-armen efter tio år	50%		
Nyttovikter	Brown et al.		
Tidshorisont	40 år		
QALY-vinst	2,83		
Andel i Luxturna-armen som uppbär direkta kostnader	25%	50%	75%
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	2 044 518 kr	2 279 965 kr	2 515 412 kr

Tabell 24. TLV:s känslighetsanalys (inkludering av kostnader för hjälpmedel) – scenario 4

Scenario	4		
År av kvarstående effekt	10		
Procentuellt långsammare progression än i naturalförloppet för patienter i Luxturna-armen efter tio år	50%		
Nyttovikter	EQ-5D		
Tidshorisont	40 år		
QALY-vinst	3,89		
Andel i Luxturna-armen som uppbär direkta kostnader	25%	50%	75%
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	1 487 715 kr	1 659 040 kr	1 830 365 kr

Tabell 25. TLV:s känslighetsanalys (inkludering av kostnader för hjälpmedel) – scenario 5

Scenario	5		
År av kvarstående effekt	15		
Procentuellt långsammare progression än i naturalförloppet för patienter i Luxturna-armen efter femton år	25%		
Nyttovikter	Brown et al.		
Tidshorisont	40 år		
QALY-vinst	3,00		
Andel i Luxturna-armen som uppbär direkta kostnader	25%	50%	75%
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	1 709 792 kr	2 005 826 kr	2 301 861 kr

Tabell 26. TLV:s känslighetsanalys (inkludering av kostnader för hjälpmedel) – scenario 6

Scenario	6		
År av kvarstående effekt	15		
Procentuellt långsammare progression än i naturalförloppet för patienter i Luxturna-armen efter femton år	25%		
Nyttovikter	EQ-5D		
Tidshorisont	40 år		
QALY-vinst	4,11		
Andel i Luxturna-armen som uppbär direkta kostnader	25%	50%	75%
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	1 249 228 kr	1 465 521 kr	1 681 813 kr

Tabell 27. TLV:s känslighetsanalys (inkludering av kostnader för hjälpmedel) – scenario 7

Scenario	7		
År av kvarstående effekt	15		
Procentuellt långsammare progression än i naturalförloppet för patienter i Luxturna-armen efter femton år	50%		
Nyttovikter	Brown et al.		
Tidshorisont	40 år		
QALY-vinst	3,16		
Andel i Luxturna-armen som uppbär direkta kostnader	25%	50%	75%
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	1 621 994 kr	1 902 828 kr	2 183 662 kr

Tabell 28. TLV:s känslighetsanalys (inkludering av kostnader för hjälpmedel) – scenario 8

Scenario	8		
År av kvarstående effekt	15		
Procentuellt långsammare progression än i naturalförloppet för patienter i Luxturna-armen efter femton år	50%		
Nyttovikter	EQ-5D		
Tidshorisont	40 år		
QALY-vinst	4,32		
Andel i Luxturna-armen som uppbär direkta kostnader	25%	50%	75%
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	1 188 288 kr	1 394 029 kr	1 599 770 kr