

The logo for TLV (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket) consists of the letters 'TLV' in a bold, blue, sans-serif font.

TANDVÅRDS- OCH  
LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Underlag för beslut i regionerna

# Luxturna (voretigen neparvovek)

Koncentrat och vätska till injektionsvätska, lösning

## **Utvärderad indikation**

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

Datum för expediering av underlag: 2019-05-06

# Klinikläkemedelsuppdraget

---

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

NT-rådet (Nya terapier) initierar vilka läkemedel som ska bedömas och ger rekommendationer till regionerna baserat på TLV:s underlag.

TLV:s underlag är framtaget i enlighet med TLV:s allmänna råd och andra hälsoekonomiskt etablerade metoder.



Sofia Wallström  
Generaldirektör

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sara Massena (medicinsk utredare) och Konstantin Macheridis (hälsoekonom)

Kliniska experter: Sten Andréasson (senior professor/ överläkare) och Irina Golovleva (sjukhusgenetiker/universitetslektor). De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Under utredningens gång har TLV inhämtat synpunkter från LäkeMedelsverket.

Företag: Novartis Sweden

Diarienummer: 2697/2018

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

## Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

### Inom förmånen

<b>Ansökt/fastställt AIP eller AUP</b>	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.  Begreppet listpris används inte.
<b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>	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.
<b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
<b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
<b>Behandlingskostnad</b>	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

<b>Apotekens försäljningspris</b>	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

<b>Avtalat pris</b>	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.
<b>Företagets pris</b>	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

---

- Ärftliga näthinnesjukdomar är en grupp av sällsynta degenerativa ögonsjukdomar som drabbar näthinnsans synceller. *RPE65*-genen är en av mer än 300 gener som kan ge upphov till ärftliga ögonsjukdomar.
- RPE65-enzymet behövs för att ögat ska kunna omvandla ljusenergi till nervsignaler i näthinnan (syncykeln) vilket är essentiellt för synförmågan. Mutationer i *RPE65*-genen leder till nedsatt eller obefintlig aktivitet av RPE65-enzymet, vilket blockerar syncykeln och leder till synförlust.
- Luxturna är indicerat för behandling av vuxna och barn med synnedsättning orsakad av ärftliga näthinnesjukdomar på grund av mutation i *RPE65*-genen.
- TLV bedömer att svårighetsgraden för sjukdomen är hög utifrån 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.
- Luxturna är en genterapi. Läkemedlet innehåller en virusvektor som bär på en normal kopia av *RPE65*-gen. Vektorn injiceras i näthinnan, där den levererar den normala genkopian till viabla näthinnsansceller vilka då kan använda denna friska genkopie till att producera normalt RPE65-enzym. Detta återställer syncykeln hos dessa celler vilket förbättrar synen.
- Det finns för närvarande inga behandlingar med beprövad effektivitet för att bromsa progressionen eller återställa synfunktionen för den aktuella patientgruppen. TLV bedömer att ingen tilläggsbehandling till bästa understödjande behandling (BSC) är det relevanta jämförelsealternativet.
- TLV bedömer att behandlingseffekten av voretigen neparvovek är kliniskt relevant. Denna bedömning baseras på den statistiskt signifikanta förbättring som behandlingen visats ha på patienternas förmåga att navigera olika hinder under lägre belysningsnivåer. Inskränkningar i patienternas ledsyn, särskilt i miljöer med låg belysning, representerar en mycket viktig klinisk aspekt av sjukdomen och påverkar patientens livskvalitet negativt.
- TLV bedömer att det finns robust evidens från de kliniska studierna som visar att effekten är kvarstående över tre år. Det finns dock en osäkerhet kring behandlingens effekt på längre sikt.
- Läkemedelskostnaden för Luxturna uppgår till cirka [-----], motsvarande cirka [-----] per behandlat öga med företagets angivna pris.
- Luxturna administreras vid ett tillfälle (för respektive öga). Alla läkemedelskostnader infaller direkt medan effekten kvarstår över en längre tid. De hälsoekonomiska resultaten är därför känsliga för diskontering eftersom dessa huvudsakligen påverkar hälsovinst och inte kostnader.
- Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för Luxturna+ BSC bedöms vara mellan 1,8 – 3 miljoner kronor jämfört med enbart BSC vid behandling av båda ögon. Behandlingsvinsten ligger i den livskvalitetsförbättring som Luxturna antas medföra genom att förbättra patienternas syn. I TLV:s grundscenari vinner patienter i genomsnitt mellan 2,6 och 4,3 QALY:s.
  - Spannet i TLV:s grundscenari beror på olika antaganden kring:
    - Hur länge behandlingens effekt antas kvarstå (10 till 15 år)
    - Sjukdomsförloppet efter den tid då behandlingens effekt antas vara kvarstående (sjukdomsförloppet antas försämrats mellan 25 till 50 procent)

långsammare än vid avsaknad av behandling efter den tid då effekten antas vara kvarstående)

- Hälsorelaterad livskvalitet (framtaga utifrån [-----] till livskvalitetsvikter från en studie av Brown et al)
- De faktorer som har störst påverkan på de hälsoekonomiska resultaten är antaganden om behandlingens effekt över tid och hur hälsorelaterad livskvalitet uppskattas. Resultaten är mycket känsliga för den diskonteringsränta som används.
- 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.

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

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Medicinskt underlag.....</b>	<b>4</b>
1.1	Ärftliga näthinnesjukdomar .....	4
1.2	Läkemedlet.....	7
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	8
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	9
<b>2</b>	<b>Hälsoekonomi Luxturna.....</b>	<b>21</b>
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	31
<b>3</b>	<b>Resultat .....</b>	<b>34</b>
3.1	Företagets grundscenario.....	34
3.2	TLV:s grundscenario .....	35
3.3	Budgetpåverkan.....	40
3.4	Samlad bedömning av resultaten .....	40
<b>4</b>	<b>Utvärdering från myndigheter i andra länder .....</b>	<b>41</b>
<b>5</b>	<b>Den etiska plattformen.....</b>	<b>41</b>
<b>6</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>42</b>

# 1 Medicinskt underlag

## 1.1 Ärftliga näthinnesjukdomar

Ärftliga näthinnesjukdomar är en grupp av sällsynta degenerativa ögonsjukdomar som drabbar näthinnsans synceller. Ärftliga näthinnesjukdomar är den vanligaste orsaken till betydande synnedsättning hos unga personer i Sverige [1] [2] [3]. Mer än 300 gener som kan ge upphov till ärftliga ögonsjukdomar är kända i dagsläget [4].

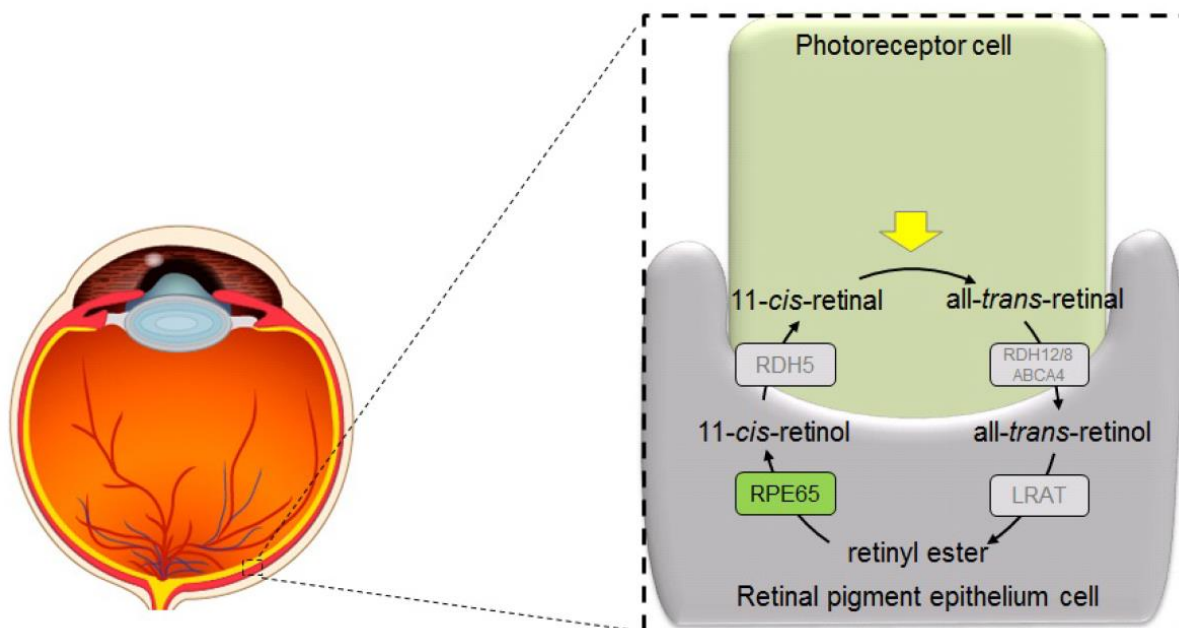
Till skillnad från många andra ögonsjukdomar är bilden ofta komplex, och innehåller problem med mörkerseende, bländning och färgseende, samt nedsatt synfält och synskärpa [3] [5]. Prognosen är mycket skiftande, bland annat beroende på vilken gen som är muterad.

### 1.1.1 Hereditär retinal dystrofi på grund av bialleliska *RPE65* mutationer

Synförmågan är resultatet av den biologiska omvandlingen av ljusenergi till elektriska signaler i fotoreceptorer (ljuskänsliga celler) i ögats nähinna. Denna omvandling av ljusenergi till nervsignaler kallas för syncykeln.

Syncykeln innebär konsumtion och regenerering av 11-cis-retinal, ett derivat av vitamin A. Ett av enzymerna som är involverat i regenereringen av 11-cis-retinal är all-trans-retinol isomeras *RPE65* (retinoid pigment epithelium-specific 65 kilodalton protein), ett protein som finns lokaliserat i näthinnsans pigmentepitelceller (näthinnsans yttersta skikt). *RPE65* konverterar all-trans-retinol till 11-cis-retinol som sedan bildar 11-cis-retinal under syncykeln (figur 1).

Figur 1: Funktion av enzymet *RPE65* i syncykeln [6].



Hereditär retinal dystrofi på grund av *RPE65* mutationer är ett samlingsnamn på 20-25 olika sjukdomsfenotyper som orsakas av mutationer i genen som kodar för *RPE65* (inklusive retinitis pigmentosa typ 20, RP20 och Lebers kongenital amaurosis typ 2, LCA2) [7].

Mutationer i *RPE65*-genen leder till nedsatt eller obefintlig aktivitet av *RPE65*-enzymet, vilket blockerar regenerering av 11-cis-retinal. Därmed blockerar syncykeln vilket leder till synförlust. Med tiden ansamlas toxiska prekursorer vilket leder till att näthinnsans pigmentepitelceller dör och därefter till en fortgående förlust av fotoreceptorceller [3] [7] [8].

Personer med retinal dystrofi associerad med biallelisk mutation i *RPE65*-genen har ofta redan i sin barndom eller i tonåren en grav synförlust. Mer än hälften av patienterna är juridisk blinda<sup>1</sup> vid 18 års ålder. Ett brett spektrum av mutationer i *RPE65*-genen har rapporterats kunna orsaka hereditär retinal dystrofi, vilket eventuellt kan förklara den heterogenitet som observeras mellan de olika sjukdomsfenotyperna.

Sjukdomen karakteriseras av fortgående förlust av synskärpa (förmåga att urskilja små detaljer), minskat synfält (sidoseende försvinner gradvis och till slut finns bara en liten del av det centrala seendet kvar, s.k. kikarseende), nedsatt förmåga att se i svagt ljus och mörker (nattblindhet), ökad ljuskänslighet, förlust av färgseendet och nystagmus (upprepade ofrivilliga ögonrörelser, ögondarrningar) [2] [3] [5]. Den komplexa symptomproblematiken leder till förlust av ledsyn och patienterna har stora svårigheter att utföra dagliga aktiviteter även vid normalt dagsljus. Sjukdomen är progredierande och leder till sist till total blindhet. Det är dock mycket svårt att förutsäga hur synförmågan kommer att utvecklas från fall till fall. Hos en del patienter försämras synen snabbt under spädbarnsåren, för andra är synförmågan stabilare och försämras bara långsamt.

I Sverige har idag mer än 2 000 patienter med retinala degenerationer DNA-undersökts. Hos ca tio av dessa patienter associeras den retinala degenerationen till mutationer i *RPE65*-genen. Uppskattningsvis kan det i Sverige totalt finnas 20-30 personer med denna gendefekt. Incidensen beräknas till ett-två nya fall vartannat år [1] [6].

### 1.1.2 Diagnos och uppföljning

Den mångsidiga synproblematiken som karakteriserar ärftliga näthinnesjukdomar gör att diagnostiken och uppföljning av sjukdomsprogression kräver en kombination av ett flertal olika undersökningar [2] [3] [5].

#### Undersökning av synskärpan

Synskärpa (visual acuity, VA) refererar till hur nära en person behöver vara till ett objekt som är 20 feet (cirka 6 meter) bort för att se det i detalj. Synskärpa testas genom att läsa bokstäver, med en förutbestämd storlek, på en syntavla som normalt är placerad på cirka 6 meters (20 feet) avstånd. Ju mindre bokstäver som kan urskiljas, desto högre värde fås för synskärpan. För personer som inte kan läsa bokstäver (till exempel barn) kan särskilda symboler användas istället. Normal synskärpa är 20/20. Det betyder att en person tydligt kan se ett objekt 20 feet (cirka 6 meter) bort.

Vid en synundersökning mäts synskärpan utan korrektion, med bästa korrektion (best-corrected visual acuity, BCVA) och ibland även med den befintliga korrektionen. Värdet på synskärpan mäts separat för höger och vänster öga (monokulärt seende), samt för båda ögonen tillsammans (binokulärt seende).

Det finns ett antal olika syntavlor som vardera har sina egna karakteristiska egenskaper. Den mest använda i vården är Snellen-tavlan (figur 2). Bokstäverna i Snellen-tavlan är utformade för att ha en exakt bredd och höjd. Bokstäverna är grupperade på rader och på sidan om varje rad anges vanligen dels ett radnummer, och dels motsvarande synskärpa med kvot-metoden eller decimaltal-metoden.

För bedömning av synskärpa kan även en ETDRS-tavla användas. Till skillnad från Snellen-tavlan har ETDRS-tavlan samma antal tecken per rad, en jämn logaritmisk minskning av teckenstorleken mellan raderna och användning av karaktärstyper som har relativt likformig

---

<sup>1</sup> En person betraktas som "juridiskt blind" om han eller hon har synskärpan sämre än 20/200 med bästa korrektion eller har ett synfält på 20 grader eller mindre. En synskärpa på 20/200 betyder att om ett föremål är 200 feet (cirka 60 meter) bort måste personen stå 20 feet (cirka 6 meter) från det för att kunna se det tydligt. Men en person med normal synskärpa kan stå 200 feet bort och se objektet perfekt. Ett synfält på 20 grader eller mindre betyder att personen har betydande förlust av synfältet. Ett synfält på 180 grader anses vara normalt.



läsbarhet. Detta möjliggör en mer exakt bedömning av synskärpan hos patienter med låg synskärpa.

För bedömningen av synskärpan hos små barn används vanligen en HVOT-tavla som placeras i barnets ögonhöjd på tre meters avstånd. HVOT-tavlan har bokstäverna H, V, O och T placerade i rader. Barnen som fortfarande inte kan läsa bokstäverna identifierar dessa genom en pektavla. Metoden rekommenderas endast för barn från fyra års ålder men kan användas för barn från tre års ålder som har lätt att medverka.

**Figur 2.** Exempel på Snellen-tavla.

<b>E</b>	1	20/200	0.1
<b>F P</b>	2	20/100	0.2
<b>T O Z</b>	3	20/70	0.3
<b>L P E D</b>	4	20/50	0.4
<b>P E C F D</b>	5	20/40	0.5
<b>E D F C Z P</b>	6	20/30	0.7
<b>F E L O P Z D</b>	7	20/25	0.8
<b>D E F P O T E C</b>	8	20/20	1.0
<b>L E F O D P C T</b>	9	20/15	1.3
<b>F D P L T C E O</b>	10	20/12	1.7
<b>F E E O L C F T D</b>	11	20/10	2.0

### Synfältsundersökningar

En synfältsundersökning är en ögonundersökning som kan upptäcka inskränkningar i den centrala och perifera synen.

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. Oftast används standardiserade Goldmann-perimetri-test, exempelvis III4e.

En annan metod för att undersöka synfältet är Humphrey-perimetri. Det finns många testprotokoll att välja mellan utifrån syftet med undersökningen (exempelvis olika protokoll för att mäta globala makula-synfältskänslighet<sup>2</sup> eller foveas-synfältskänslighet<sup>3</sup>).

Synfältsundersökningar på små barn är utmanande och resultat kan vara osäkra på grund av dålig medverkan.

### Ögonbottenfotografering

Ögonbottenfotografering betyder att näthinnan och synnerven i ögats bakre del (ögonbotten) fotograferas med hjälp av ett mikroskop med en digital kamera. Fotograferingen görs cirka en halvtimme efter behandling med ögondroppar som förstörar pupillen.

<sup>2</sup> Makula eller gula fläcken är den mest centrala delen av näthinnan.

<sup>3</sup> Fovea är den centrala delen av makula där koncentrationen av näthinneceller är som störst.

Ögonbottenbilden varierar betydligt mellan patienter med hereditär retinal dystrofi. Hos en del patienter, särskilt hos barn som drabbas tidigt, syns ibland inga eller endast diskreta pigmentförändringar i näthinnan och ögonbotten kan på foto se normal eller nästan normal ut. Hos andra patienter, syns bland annat tunna smala kärl och pigmentklumpar i näthinnan.

### Optisk koherenstomografi (Optical coherence tomography, OCT)

Med OCT kan man med hög känslighet och precision skanna näthinnan (med hjälp av laserljus) och få en detaljerad bild av näthinnans olika lager (med en longitudinell upplösning på bara några mikrometer). Metoden ger en tydlig bild över hur ögats inre struktur ser ut och möjliggör även mätning av näthinnans tjocklek. Små barn kan undersökas under narkos med en speciell OCT apparatur.

### Elektrofysiologiska undersökningar

Fullfälts-elektroretinogram (ffERG), multifokal-ERG (mfERG) samt multifokal *visual evoked potential* (mfVEP) är olika elektrofysiologiska undersökningsmetoder som kan användas för att objektivt bedöma den retinala funktionsnedsättningen hos patienter med ärftliga näthinnesjukdomar. Elektrofysiologiska undersökningar har fördelen att de kan användas redan före ett års ålder (under narkos).

Elektroretinogram (ERG) är en undersökningsmetod där en tunn elektrod placeras i en kontaktlinn, och mäter den ström som bildas när ögat utsätts för ljus. Amplituden är låg vid ERG hos patienter med ärftliga näthinnesjukdomar och ofta reducerad med mer än 90 procent. Fullfälts-ERG mäter näthinnans funktion och multifokal-ERG mäter funktionen i makula.

Multifokal VEP är en relativt ny metod för att registrera elektrisk aktivitet i synbarken vid stimulering av ögat med ett standardiserat mönster. Multifokal VEP mäter synbanans funktion.

### Genetiska undersökningar

I samband med att allt fler mutationer identifieras har genetiska undersökningar fått större betydelse vid diagnosticering. För ungefär hälften av alla fall är det möjligt att fastställa diagnosen med DNA-baserad diagnostik.

Synproblematiken och prognosen vid ärftliga näthinnesjukdomar varierar betydligt, bland annat beroende på vilken gen som är muterad och vilka punktmutationer som förekommer. Genetiska undersökningar är därmed även viktiga för att bedöma ärftlighetsmönster, förstå synnedsättning och prognos.

## **1.2 Läkemedlet**

Luxturna är en genterapi med den aktiva substansen voretigen neparvovek (AAV2-hRPE65v2). Läkemedlet fick centralt marknadsgodkännande från europeiska kommissionen den 22 november 2018.

### **1.2.1 Indikation**

Luxturna används för behandling av vuxna och barn som har synförlust förorsakad av hereditär retinal dystrofi på grund av biallelisk mutation i *RPE65*-genen, och som har tillräckligt med viabla näthinneceller.

### **1.2.2 Verkningsmekanism**

Voretigen neparvovek är en virusvektor (adeno-associated viral vector serotype 2, AAV2) som innehåller en normal kopia av genen som kodar för proteinet RPE65 [8] [7]. Då voretigen neparvovek 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.

### 1.2.3 Dosering/administrering

Luxturna administreras i operationssal av en ögonkirurg med erfarenhet av makulakirurgi. Ögonkirurgen ska ha genomgått speciell utbildning i administration av Luxturna för att säkerställa att Luxturna används korrekt och därmed minimera riskerna som är förknippade med administreringen [8]. Luxturna ges under narkos.

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

Ett antibiotikum med brett spektrum bör administreras topikalt före det kirurgiska ingreppet.

För att minska den potentiella risken för immunogenicitet, så bör patienterna få systembehandling med kortikosteroider (prednison eller motsvarande) före och efter de båda subretinala injektionerna av voretigen neparvovek.

## 1.3 Behandling och svårighetsgrad

### 1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det finns ingen rekommenderad behandling i dagsläget som med säkerhet kan stabilisera eller återställa synfunktionen för patienter med progredierande ärftliga näthinnesjukdomar [3] [9]. Insatserna består främst av att lindra symtomen och kompensera för synnedsättningen.

Patienterna är hänvisade till syncentraler för synrehabilitering med optiska hjälpmedel, tal-syntes, ledsagarhjälp och personlig assistans.

En del patienter får pröva behandling med tillförsel av små doser vitamin A (licenspreparat i Sverige) som möjligen kan bromsa sjukdomens utveckling något. Denna terapi är dock omtvistad beträffande behandlingseffekt.

### 1.3.2 Jämförelsealternativ

#### Företagets val av jämförelsealternativ

Företaget uppger i sin ansökan att det inte finns någon behandling i dagsläget för indikationen hereditär retinal dystrofi orsakad av bekräftad biallelisk mutation i *RPE65*-genen.

Företaget uppger därför bästa understödjande behandling (BSC, till exempel psykologiskt stöd och synrehabilitering) som relevant jämförelsealternativ.

#### TLVs diskussion

Det finns för närvarande inga behandlingar med beprövad effektivitet för att bromsa progressionen eller återställa synfunktionen för någon av undergrupperna av hereditära retinala dystrofier [3] [9]. I dagsläget består insatserna av symptomlindring och synrehabilitering för att kompensera för synnedsättningen.

Den enda medicinska behandling som några patienter i Sverige insätts på idag är ett tillskott med en liten dos vitamin A (15 000 IE) [3] [9]. Evidensen för behandlingseffekten av vitamin A-tillskott är dock begränsad och inkonsekvent vilket gör det svårt att dra kliniskt tillämpbara slutsatser från tillgängliga data [3] [5] [9] [10] [11] [12].

**TLV:s bedömning:** Det finns för närvarande inga behandlingar med beprövad effektivitet för att bromsa progressionen eller återställa synfunktionen för den aktuella patientgruppen. TLV bedömer därför att ingen tilläggsbehandling till bästa understödjande behandling (BSC) är det relevanta jämförelsealternativet.

### 1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att svårighetsgraden för retinal dystrofi 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.

## 1.4 Klinisk effekt och säkerhet

### 1.4.1 Kliniska studier

Det kliniska utvecklingsprogrammet bestod av två fas I-studier, en fas II-studie, två fas III-studier [13] [14], en studie av sjukdomens naturlförlopp [15] och en studie för att validera det mobilitetstest (MLMT) som utvecklats av företaget [16].

### De pivotala studierna (fas III-studierna 301 och 302)

#### Metod

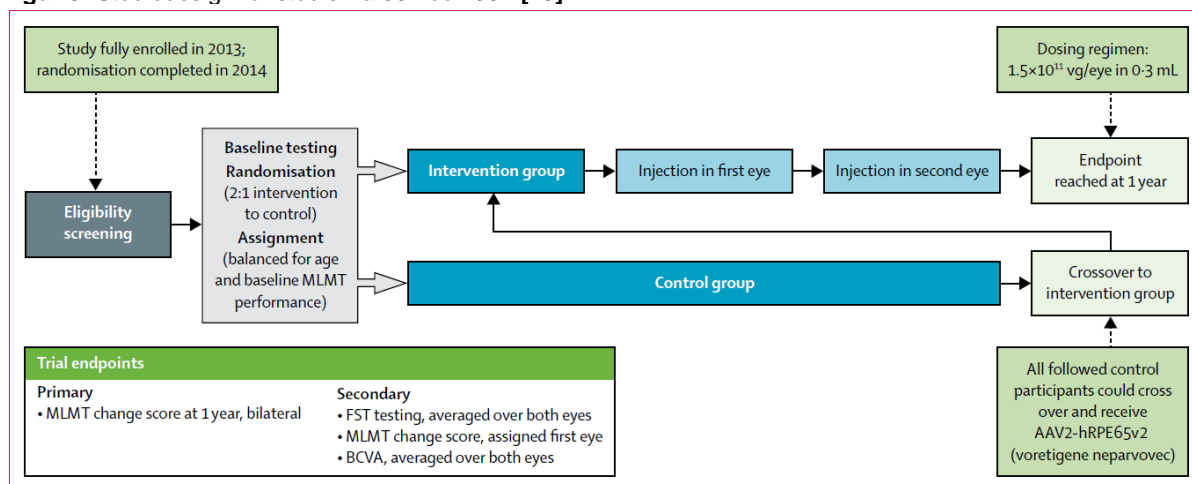
Studien 301 [13] var en öppen (open-label), randomiserad, kontrollerad fas III-studie designad för att utvärdera effekt och säkerhet av behandlingen med voretigen neparvovek hos patienter med den hereditära retinala dystrofin Lebers kongenitala amauros orsakad av mutation i *RPE65*-genen (Lebers kongenitala amauros typ 2). Studien utfördes vid två centra i USA: Children's Hospital of Philadelphia och University of Iowa.

Patienterna randomiserades 2:1 till interventionsgruppen respektive kontrollgruppen som endast följdes utan intervention. Patienterna i interventionsgruppen behandlades genom administrering av en subretinal injektion med  $1,5 \times 10^{11}$  vg voretigen neparvovek (300  $\mu$ l) i varje öga. Administreringen i vardera öga utfördes separat på skilda dagar. Tidsintervallet mellan behandlingen av det första respektive det andra ögat för varje patient var 6-18 dygn. Den subretinala administreringen av läkemedlet genomfördes under en standardiserad ögonoperation, vitrektomi (glaskroppskirurgi), vilken utfördes under generell anestesi. För att minska risken för intraokulär inflammation gavs perioperativ behandling med prednison, 1 mg/kg/dag upp till 40 mg/dag, under sju dagar och därefter nedtrappning. Patienterna i båda grupperna följdes upp under ett år.

Ett år efter studiestart behandlades patienterna i kontrollgruppen (n=9)<sup>4</sup> med voretigen neparvovek på samma sätt som interventionsgruppen (crossover, studie 302) [14].

<sup>4</sup> En deltagare i kontrollgruppen drog tillbaka sitt samtycke och studien avbröts för denna patients del.

**Figur 3:** Studiedesign för studierna 301 och 302 [13].



Patienter äldre än tre år med verifierad Lebers kongenitala amauros på grund av biallelisk mutation i *RPE65*-genen, samt grav synnedsättning men med tillräckligt med kvarvarande viabla näthinneceller, var berättigade till att inkluderas i studien. Grav synnedsättning definierades vid studiestart som synskärpa sämre än 20/60 (0,48 LogMAR<sup>5</sup>, tabell 1) i båda ögonen och/eller mindre än 20 graders kvarvarande synfält i någon meridian (mätt med test III4e) i båda ögon. En minsta tjocklek på näthinnan på > 100 µm krävdes (vid ett speciellt definierat område, den posteriora polen) för att patienten skulle bedömas ha tillräckligt med viabla näthinneceller, och detta bekräftades indirekt med OCT eftersom lämpliga tester för direkt mätning av viabilitet inte finns tillgängliga.

**Tabell 1:** Synskärpan i feet respektive LogMAR (Snellen-tavla, Holladay modifiering).

Snellen Feet	LogMAR
20/10	-0,30
20/20	0,00
20/30	0,18
20/40	0,30
20/50	0,40
20/60	0,48
20/70	0,54
20/80	0,60
20/90	0,65
20/100	0,70
20/150	0,88
20/200	1,00

För att kunna inkluderas i studien behövde patienterna dessutom kunna klara ett speciellt utarbetat och godkänt mobilitetstest (multiluminescensmobilitetstestning, MLMT).

MLMT utvecklades av företaget för att studera hur en patient kan navigera genom en hinderbana vid olika nivåer av belysning i omgivningen [16]. Efter 40-minuters mörkeradaptation uppmanades patienterna att navigera mellan start och mål i en hinderbana med omgivningsljus inställt på en av sju möjliga nivåer (mellan 1 lux och 400 lux). Belysningsnivåerna hade valts för att motsvara olika belysningsnivåer patienterna möter i sin vardag; 400 lux motsvarar exempelvis ljusnivån i en studio med strålkastare, 250 lux ett väl upplyst kontor och en lux en dåligt upplyst trottoar på natten. Banan omkonfigurerades mellan varje försök med hjälp av tolv standardiserade mallar (innehållande ett visst antal varv och antal specifika typer av hinder) för att minska effekterna av en potentiell inlärningseffekt.

Testningen av varje deltagare videofilmades. Filmerna genomgick sedan en blindad bedömning av oberoende bedömare. Patienterna bedömdes som godkända eller icke-godkända för

<sup>5</sup> Logarithm of the Minimum Angle of Resolution

specifika ljusnivåer; ett godkänt betyg krävde att patienten fullgjort 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 (tabell 2).

**Tabell 2:** Poängsättning utifrån MLMT-resultat [4]

	Lux							
	1	4	10	50	(100 and 150)	(200 and 250)	400	>400 <sup>†</sup>
Score code	6	5	4	3	2	1	0	-1

<sup>†</sup>Does not pass at 400 lux.

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 denna studie. Patienter som inte klarade mobilitetstestet vid screeningen, med ett värde på  $\leq 1$  vid den högsta belysningen (400 lux), ansågs ha för omfattande sjukdomsprogression och därmed låg sannolikhet att uppnå en mätbar klinisk relevant fördel av behandlingen. Dessa patienter var inte heller inkluderbara i denna studie.

#### *Primära effektmått*

Studiens primära effektmått var patientens resultat i mobilitetstestet (MLMT) med binokulär seende (båda ögon), mätt som den genomsnittliga förändringen mellan utgångsvärdet (baslinjen) och ettårsvärdet (ett år efter behandling).

#### *Sekundära effektmått*

Tre sekundära effektmått testades: full-field light sensitivity threshold (FST) för vitt ljus; MLMT-resultat med monokulärt seende (för det först behandlade ögat, patientens sämsta öga vid baslinjen); och synskärpan (best-corrected visual acuity, BCVA) binokulär (båda ögonen).

FST mäter hur mycket ljusenergi som detekteras av ögat från en viss vinkel och speglar näthinnans ljuskänslighet. Metoden kan utföras även på patienter med dålig synskärpa, begränsat synfält och nystagmus.

#### *Ytterligare effektmått*

Även andra effektmått undersöktes i fas III-studien, exempelvis patienternas synfält.

### **Resultat**

Studien inkluderade 31 patienter (13 män och 18 kvinnor) med Lebers kongenitala amauros typ 2. Den genomsnittliga åldern var 15 år (variationsvidden 4 till 44 år): 64 procent var pediatriska patienter (n=20, ålder från 4 till 17 år) och 36 procent var vuxna (n=11). Fem av de inkluderade patienterna (16 procent) kom från ett EU-land.

#### MLMT-resultat med binokulärt seende

Patienterna undersöktes med MLMT vid baslinjen samt 30, 90, 180 och 365 dagar efter randomisering (kontrollgruppen) eller efter administrering av det andra ögat (interventionsgruppen).

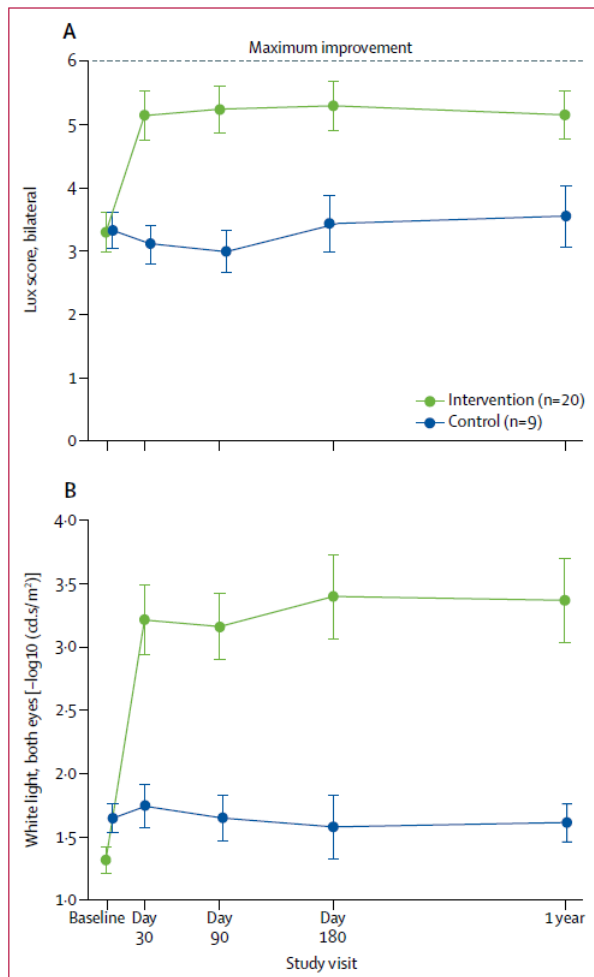
Undersökningar visade redan 30 dagar efter behandlingen en signifikant förbättring i patienternas förmåga att klara mobilitetstestet vid lägre belysningsnivå med binokulärt seende jämfört med baslinjen och jämfört med patienterna i kontrollgruppen (figur 4-A).

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

För kontrollgruppen (icke behandlade patienter) bibehölls konstant MLMT-resultat med binokulär seende under hela uppföljningsperioden på ett år (figur 4-A).

Klinisk nytta har dock inte påvisats för alla patienter som behandlats. Hos en patient sågs ingen förbättring i MLMT-resultat jämfört med baslinjen trots behandling med voretigen neparvovek. Inga prediktiva faktorer avgörande för behandlingseffekten har identifierats i studien.

**Figur 4:** MLMT-resultat (A) och FST-resultat (B) under första året av uppföljningen [13].



### Full-field light sensitivity threshold (FST)

Den genomsnittliga förändringen mellan FST-utgångsvärdet (baslinjen) och ettårsvärdet jämfördes mellan patienterna som behandlades med voretigen neparvovek och patienterna i kontrollgruppen (figur 4-B). Patienterna i interventionsgruppen visade en snabb förbättring i FST (större än 2 Log enheter<sup>6</sup> redan 30 dagar efter behandlingen). Ett år efter behandlingen var skillnaden i FST-resultat mellan grupperna (genomsnittsvärdet för båda ögonen) -2,11 Log enheter (95% CI: -3,19; -1,04),  $p=0,0004$ . Effekten bibehölls under hela uppföljningsperioden på tre år ( $n=20$ ).

Ingen förändring avseende detta effektmått har observerats för kontrollgruppen under första året av uppföljningen (icke behandlade patienter) utan FST-resultat med binokulär seende bibehölls konstant (figur 4-B).

<sup>6</sup> -Log10 candela second per meter squared (cd.s/m<sup>2</sup>)

### MLMT-resultat med monokulärt seende

Patienternas MLMT-resultat med monokulärt seende (för det först behandlade ögat, patientens sämsta öga vid baslinjen) blev signifikant bättre efter behandling med voretigen neparvovek och var likartat MLMT-resultatet för binokulärt seende (båda ögonen).

Skillnaden i MLMT-resultat med monokulärt seende mellan interventionsgruppen och kontrollgruppen var efter ett år +1,7 poäng (95% CI: 0,89; 2,52), p=0,0005.

### Synskärpa (best-corrected visual acuity, BCVA)

Patienternas synskärpa har inte signifikant förändrats efter behandlingen med voretigen neparvovek (på gruppnivå). Skillnaden i binokulär synskärpa (båda ögonen) mellan patienterna i interventionsgruppen och i kontrollgruppen var efter ett år -0,16 LogMAR (95% CI: -0,41; 0,08), p=0,17.

En förbättring i monokulär synskärpa  $\geq 0,3$  LogMAR jämfört med utgångsvärdet har dock konstaterats för några enskilda patienter i interventionsgruppen vid uppföljningsbesök efter ett år. I det först opererade ögat (patientens sämsta öga vid baslinjen) sågs denna förbättring i sex fall av 20 (30 procent). För det andra opererade ögat (patientens bästa öga vid baslinjen) var motsvarande siffra fyra av 20 (20 procent). En motsvarande förbättring i synskärpan ( $\geq 0,3$  LogMAR) har inte observerats hos någon patient i kontrollgruppen.

### Synfältet (VF)

Patienterna som behandlats med voretigen neparvovec närmast dubblerade synfältet enligt Goldmann perimetri test III4e (tabell 3). Ett år efter behandlingen med voretigen neparvovek var skillnaden i synfält mellan patienterna i interventionsgruppen och kontrollgruppen 378,7 sum total degrees<sup>7</sup> (95% CI: 145,5; 612,0), p=0,0059.

När patienternas synfält undersöktes med Humphrey perimetri så hade patienternas globala makula-synfältskänslighet signifikant förbättrats av behandlingen med voretigen neparvovek (tabell 3). Ingen signifikant effekt på foveas-synfältskänslighet har dock observerats.

**Tabell 3:** Resultat från synfältsundersökningar [13].

	Intervention (n=21)			Control (n=10)			1 year	
	Baseline	1 year	Change	Baseline	1 year	Change	Difference at 1 year (95% CI) intervention-control	Post-hoc p value
<b>Goldmann visual field III4e (sum total degrees)</b>								
n	20	20	19	10	9	9		
Mean (SD)	332.9 (413.3)	673.9 (423.7)	302.1 (289.6)	427.1 (372.0)	397.8 (367.3)	-76.7 (258.7)	378.7 (145.5 to 612.0)	0.0059
Range	0 to 1418	0 to 1405	-59 to 820	0 to 1042	45 to 1144	-641 to 218	..	..
Median (IQR)	153 (53 to 469)	592 (287 to 1045)	257 (19 to 520)	372 (109 to 686)	349 (105 to 474)	-4 (-186 to 31)	..	..
<b>Humphrey visual field, foveal sensitivity (dB)</b>								
n	20	20	19	10	9	9	..	..
Mean (SD)	22.4 (6.8)	25.8 (9.1)	2.4 (9.7)	17.6 (8.9)	21.5 (8.9)	2.3 (5.3)	0.04 (-7.1 to 7.2)	0.18
Range	5 to 32	0 to 37	-24 to 18	3 to 28	6 to 31	-3 to 16	..	..
Median (IQR)	24 (19 to 27)	30 (21 to 32)	5 (-1 to 7)	17 (11 to 27)	26 (17 to 28)	2 (-1 to 3)	..	..
<b>Humphrey visual field, macula threshold (dB)</b>								
n	20	20	19	10	9	9	..	..
Mean (SD)	16.1 (5.5)	24.0 (8.0)	7.7 (6.2)	14.4 (8.0)	15.8 (7.4)	-0.2 (1.7)	7.9 (3.5 to 12.2)	0.0005
Range	8 to 26	2 to 32	-8 to 19	0 to 22	2 to 25	-2 to 3	..	..
Median (IQR)	15 (12 to 21)	28 (19 to 29)	8 (4 to 13)	16 (10 to 22)	16 (13 to 21)	-1 (-1 to 1)	..	..

Table 3: Goldmann perimetry and Humphrey computerised testing

Ingen signifikant förändring av patienternas synfält observerades i kontrollgruppen oavsett vilket undersökningsmetod som användes. Resultaten bibehölls konstant i kontrollgruppen under hela uppföljningsperiod på ett år.

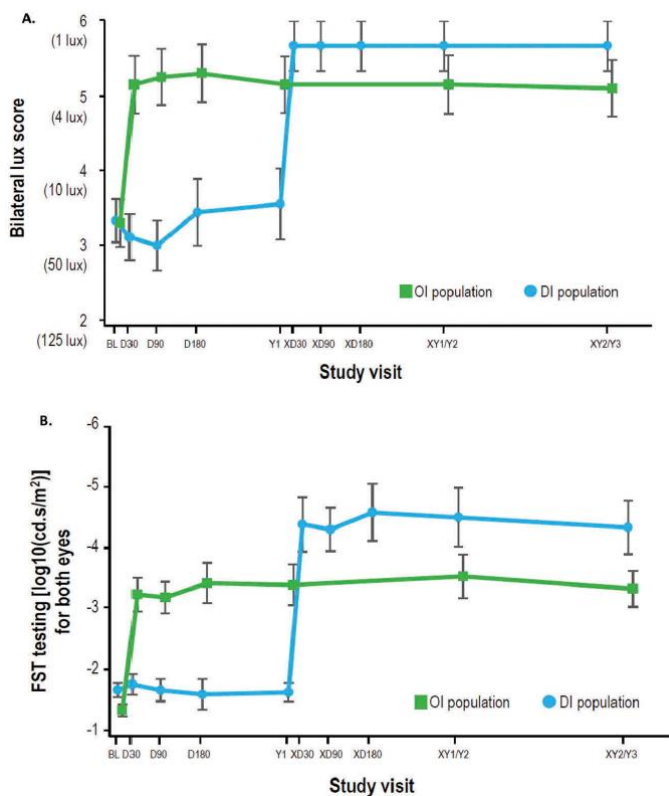
<sup>7</sup> Sum total degrees är en enhet som används för att gradera synfält (speglar de adderade vinklarna från fixeringspunkten i fyra riktningar: superiora, inferiora, temporala och nasala).



### Effekt efter crossover (studie 302)

Efter crossover erhöj även patienterna i kontrollgruppen subretinala injektioner med voretigen neparvovek, och uppnådde då MLMT- och FST-resultat i nivå med de som patienterna i interventionsgruppen uppnådde (figur 5). Effekten bibehölls under hela uppföljningsperioden på två år (n=9).

Figur 5: MLMT- och FST-resultat före och efter crossover [14].



### Stödande studier (fas I studierna 101 och 102)

Studierna 101 och 102 [17] [18] [19] var öppna (open-label), icke randomiserade, icke kontrollerade fas I-studier på patienter med den hereditära retinala dystrofin Lebers kongenitala amauros orsakad av mutation i *RPE65*-genen (Lebers kongenitala amauros typ 2).

Studie 101 [17] inkluderade tolv patienter (7 män och 5 kvinnor) mellan 8 och 44 års ålder med Lebers kongenitala amauros typ 2 och synskärpa sämre än 20/160 (0,9 LogMAR). Alla inkluderade patienter behandlades genom administrering av en subretinal injektion med voretigen neparvovek i det ena ögat (patientens sämsta öga). Patienterna fick antingen en låg dos ( $1,5 \times 10^{10}$  vg, 150  $\mu$ l, n=3), en mellandos ( $4,8 \times 10^{10}$  vg, 150  $\mu$ l, n=6) eller en hög dos ( $1,5 \times 10^{11}$  vg, 300  $\mu$ l, n=3). Elva av dessa patienter inkluderades även i studie 102 [18] och fick voretigen neparvovek administrerat i det andra ögat (patientens bästa öga; 1,71-4,58 år efter den initiala subretinala injektionen) i en dos på  $1,5 \times 10^{11}$  vg i 300  $\mu$ l (samma dos och volym som sedan användes i fas III-studierna)<sup>8</sup>.

Behandlingseffekten mättes bland annat med mobilitetstestet MLTM (som fortfarande var under utveckling vid detta skede), FST-test, Goldmann perimetri test (synfältsundersökning) och genom undersökning av synskärpan.

<sup>8</sup> En av patienterna i studien 101 (behandlade med  $1,5 \times 10^{11}$  vg i det första ögat) kunde inte inkluderas i studien 102 på grund av glaukom (grön starr) i det icke-behandlade ögat.

MLMT-resultat med monokulärt seende

Patienternas MLMT-resultat med monokulärt seende för det först behandlade ögat (patientens sämsta öga vid baslinjen, studie 101) har inte statistiskt signifikant förändrats efter behandling med voretigen neparvovek, oavsett vilken dos av voretigen neparvovek som administrerades. Mobilitetstestet var dock vid detta skede fortfarande under utveckling. Mobilitetstestsprotokollet ändrades under studiens gång (studie 101), vilket påverkar såväl tolkningen av resultaten som antalet utvärderade patienter.

Patienternas MLMT-resultat med monokulärt seende för det andra behandlade ögat (patientens bästa öga vid baslinjen, studie 102) blev statistiskt signifikant bättre efter behandling med voretigen neparvovek. MLMT-test (för det andra behandlade ögat, patientens bästa öga, studie 102) visade redan 30 dagar efter behandlingen på en signifikant förbättring i patienternas förmåga att klara mobilitetstestet under lägre belysningsnivå jämfört med baslinjen (förbättring med cirka 2 MLMT-poäng,  $p=0,0011$ ). Effekten kvarstod under hela uppföljningsperioden på tre år ( $p=0,0002$ ).

Klinisk nytta avseende MLMT-effektmaßtet har i studie 102 endast påvisats för åtta av elva patienter. En patient kunde inte utvärderas med MLMT då patienten, vid baslinjen av studie 102, inte blivit godkänd vid högsta ljusnivån. En annan patient kunde passera mobilitetstestet vid en lux (lägsta ljusnivån) vid baslinjen av studie 102 och fortsatte på samma nivå under uppföljningen. Därmed var en förbättring inte möjlig för denna patient. Den tredje patienten som inte visat någon effekt av behandlingen med voretigen neparvovek uppvisade konkocmittanta ögonsjukdomar redan vid baslinjen av studie 101.

MLMT-resultat med binokulärt seende

Patienternas MLMT-resultat med binokulärt seende (båda ögonen, studie 102) blev signifikant bättre efter behandling med voretigen neparvovek och förbättringen var likartad den som sågs i MLMT-resultatet i fas III-studien 302. [-----

-----][6].

Full-field light sensitivity threshold (FST)

Patienternas resultat i FST för det först behandlade ögat (patientens sämsta öga vid baslinjen, studie 101) har inte signifikant förändrats efter behandlingen med voretigen neparvovek under studiens tre år långa uppföljningsperiod (poolade data från tre olika doser, studie 101) [17].

För det andra behandlade ögat (patientens bästa öga vid baslinjen, det öga som behandlades med samma dos som sedan användes i fas III-studierna) har statistiskt signifikanta förbättringar i FST observerats vid dag 30 och dessa kvarstod till år tre ( $p < 0,0001$  för alla tidpunkter, studie 102) [18].

[-----][19]. [-----

-----]; figur 6) [-----

-----]; figur 7) [-----

-----].

Figur 6. [-----]  
[-----][19]. [-----]  
[-----] [17] [-----].



Figur 7. [-----]  
[-----] [18]. [-----] [19]. [-----]  
[-----]  
[-----].



#### Synfältet (VF)

En förbättring av synfältet observerades hos alla patienter. Trots att resultaten från synfältsundersökningarna uppvisat stor variation så var de förbättringar som sågs efter behandlingen med voretigen neparvovek signifikanta. Ökningen i storleken på synfältet korrelerade till det område av näthinnan som exponerats för den injicerade vektorn.

#### Synskärpan (BCVA)

Patienternas synskärpa har inte signifikant förändrats efter behandlingen med voretigen neparvovek ( $p > 0,49$  för alla tidpunkter mellan baslinjen och år tre, studie 101 och studie 102).

## **Säkerhetsprofilen**

Under det kliniska utvecklingsprogrammet exponerades 41 personer i åldern fyra till 45 år, för vektorn (bilateral injektion, n = 40, ensidig injektion, n = 1).

Inget kliniskt inflammatoriskt svar på produkten har observerats och ingen dosbegränsande toxicitet sågs i det kliniska programmet.

69 procent av patienterna rapporterade biverkningar som ansågs relaterade till administreringsproceduren och 7,3 procent rapporterade biverkningar som ansågs vara relaterade till själva substansen.

De vanligaste biverkningarna som var relaterade till administreringen var konjunktival hyperemi (ökat blodtillförsel till ögat, vilket leder till ögonirritation och rödögdhet), katarakt (grå starr), ökat intraokulärt tryck, näthinneperforation, dellen (ett torrt och förtunnat område i hornhinnans perifer), makulahål (ett hål i gula fläcken), retinal ruptur (ett hål i näthinnan orsakat av dragning), ögoninfektion, ögoninflammation, ögonvärk och makulopati (veck på makulaytan).

Allvarliga biverkningar förknippade med administreringen rapporterades hos tre av 41 patienter (7,3 procent). I ett av fallen drabbades patienten av intraokulär tryckökning vilket ledde till optikusatrofi (förtvinning av synnerven), i ett annat fall fick patienten permanent förlust av foveal funktion, och det tredje fallet gällde näthinneavlossning.

De biverkningar som ansågs vara relaterade till själva voretigen neparvovek bestod av övergående förekomst av symptomfria subretinala utfällningar nedanför det retinala injektionsstället, vilka debuterade 1–6 dygn efter injektionen. Inget av fallen var allvarliga och utfällningarna upplöstes inom åtta veckor utan komplikationer.

## **TLV:s diskussion**

### *Metod*

Antalet patienter som inkluderats i den pivotala fas III studien var 31 stycken, vilket är ett litet patientantal, men detta är förståeligt med tanke på sjukdomens sällsynthet. Den kliniska studien inkluderade enbart patienter med Lebers kongenitala amauros typ 2. TLV anser dock att de kliniska resultaten kan förväntas återspegla behandlingsnytta för samtliga patienter med *RPE65*-mutation som omfattas av den godkända indikationen för Luxturna och denna bedömning stöds av utlåtanden från TLV:s kliniska experter.

Behandlingseffekten utvärderades med ett validerat mobilitetstest som utvecklats av företaget (multiluminescensmobilitetstestning, MLMT). Resultaten från detta mobilitetstest (utvärderat med binokulär seende, dvs båda ögon) var studiens primära effektmått. TLV anser att utvärderingen av behandlingseffekten med detta test är relevant eftersom nedsatt förmåga att orientera sig i svagt ljus och mörker beror på personens synskärpa, synfält och graden av nattblindhet. Alla dessa funktioner är nedsatta hos patienter med retinal dystrofi associerad till mutation i *RPE65*-gen. TLV anser även, med tanke på den mångsidiga synproblematiken som karakteriserar ärftliga näthinnesjukdomar, att det skulle vara en fördel om patienter som eventuellt behandlas i Sverige framöver följdes upp med MLMT avseende behandlingseffekt och sjukdomsprogression.

### *Effekt*

Redan 30 dagar efter behandling med voretigen neparvovek hade patienterna i interventionsgruppen signifikant förbättrats jämfört med baslinjen och med patienterna i kontrollgruppen avseende det primära effektmått (MLMT), vilket visar på en snabbt insatt effekt av läkemedlet. Effekten kvarstod under hela uppföljningsperioden på tre år. Resultaten från effektmåtten FST och VF stödjer resultatet från det primära effektmåttet MLMT.

För kontrollgruppen (icke behandlade patienter) observerades ingen förändring av patienternas syn, varken till det bättre eller sämre, under uppföljningsperioden på ett år. Detta gällde samtliga effektmått.

Den meningsfulla hälsoaspekt som synliggörs av mobilitetstestet är ledsynen, dvs individens förmåga att använda synen för att orientera sig i sin omgivning. Synfält, synskärpa samt förmåga att se eller förnimma i svagt ljus och mörker (nattblindhet) är nedsatta hos patienter med retinal dystrofi associerad till mutation i *RPE65*-genen, och detta inskränker patientens ledsyn. Denna inskränkning representerar en mycket viktig klinisk aspekt av sjukdomen och påverkar patienternas livskvalitet negativt. Den begränsar eller förhindrar förmågan att utföra flera aktiviteter som ingår i det normala livet, särskilt de som sker i miljöer med låg belysning. En behandling som förbättrar eller förhindrar försämring av ledsynen kan därför ses som fördelaktig då det kan innebära att patienterna kan utföra fler dagliga aktiviteter och vara mindre beroende av hjälpmedel såsom vit käpp och ledsagare.

Klinisk nytta har dock inte påvisats för alla patienter som behandlats. Hos en patient sågs ingen förbättring i MLMT-resultat jämfört med baslinjen trots behandling med voretigen neparvovek. Inga prediktiva faktorer avgörande för behandlingseffekten har identifierats i studien. Det är därför rimligt att anta att en del av de patienter som eventuellt behandlas i Sverige framöver inte heller kommer få någon behandlingseffekt av voretigen neparvovek.

Patienternas synskärpa (BCVA) har inte signifikant förändrats efter behandling med voretigen neparvovek (på gruppnivå) och flukturerade mellan uppföljningsbesöken. Det är därför svårt att dra kliniskt tillämpbara slutsatser av resultaten som utvärderats med detta effektmått.

En förbättring i monokulär synskärpa  $\geq 0,3$  LogMAR (jämfört med utgångsvärdet) har dock konstaterats för några enskilda patienter i interventionsgruppen vid uppföljningsbesök efter ett år. En motsvarande förbättring i synskärpan ( $\geq 0,3$  LogMAR) har inte observerats hos någon patient i kontrollgruppen. Ingen korrelation mellan ettårs resultaten på synskärpan och andra variabler (exempelvis ålder, mutationstyp och synfunktionen vid baslinjen) kunde hittas så det finns i nuläget ingen kunskap om vilka patienter som potentiellt skulle kunna ha en effekt av voretigen neparvovek på synskärpan.

Resultaten på synskärpan kan bero på den anatomiska plats där voretigen neparvovek administrerats. Enligt företaget administreras läkemedlet i näthinnan men administreras utanför fovea (dvs fovea behandlas inte). Fovea är ögats viktigaste anatomiska del för synskärpan eftersom koncentrationen av näthinneceller är som störst där. Näthinnecellerna i fovea ansvarar för ögats centrala upplösningsförmåga vilken är nödvändig för aktiviteter där förmågan att urskilja små detaljer är av största vikt. Detta gäller till exempel läsning och bilkörning. När patienternas synfält undersöktes med Humphrey perimetri så sågs ingen behandlingseffekt på foveas känslighet efter behandlingen med voretigen neparvovek. Detta stödjer en blygsam effekt av läkemedlet på näthinnecellerna i fovea och därmed på synskärpan.

Viabla näthinneceller måste finnas för att voretigen neparvovek ska kunna ha någon effekt. Patienterna i fas III-studien behövde därför ha tillräckligt med viabla näthinneceller vid baslinjen. Det är därför ytterst viktigt att man säkerställer att patienter i Sverige som är aktuella för behandlingen har tillräckligt antal viabla näthinneceller innan behandlingen startas.

#### *Långtidseffekt*

En fråga som är obesvarad relaterar till den tidshorisont under vilken den funktionella fördelen kvarstår med en engångsinjektion. Det finns robust evidens från de kliniska studierna att effekten avseende voretigen neparvovek är kvarstående över tre år (avseende det primära effektmåttet MLMT och det sekundära effektmåttet FST).

[-----]  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----]. Dessa faktorer ökar osäkerheten i tolkningen av inkomna uppföljningsdata och innebär att TLV inte med säkerhet kan bedöma långtidseffekten av läkemedlet baserat på dessa resultat.

Trots att evidensen från kliniska studier gällande långtidseffekten är begränsad, så bedömer TLV att effekten av voretigen neparvovek på behandlade näthinneceller kan vara bestående över lång tid. Det humana retinala pigmentepitelet bildas under den tidiga utvecklingen och förblir sedan normalt sett vilande, dvs genomgår minimal proliferation (celldelning) under individens livstid [20]. Den friska genkopian som administreras med voretigen neparvovek förväntas därför inte spädas ut genom celldelning, vilket skulle kunna inträffa i andra vävnader. Det är således rimligt att tro att behandlade näthinneceller fortsätter att uttrycka funktionellt RPE65-enzym över tid. Resultaten från prekliniska studier (djurförsök i mus och hund) stödjer antagandet att *RPE65*-genen förblir aktiv under hela näthinnecellernas livslängd [7].

Resultaten från de kliniska studierna visar dock 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 [13] [17] [18]. Enligt evidensen från de studier som gjorts är det behandlade området tillräckligt stort för att ge en kliniskt relevant effekt av voretigen neparvovek. 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 naturalförlopp. Så även om den del av näthinnan som behandlas bibehåller effekten under en väldigt lång tid, kommer progressiv försämring av obehandlade näthinneområden att med stor sannolikhet påverka patientens syn och livskvalitet negativt över tid.

Effekt och säkerhet av upprepade injektioner för behandling av större näthinneområden har inte studerats.

#### Säkerhet

En av de största riskerna som anses kopplad till behandling med voretigen neparvovek är generell anestesi, vilket krävs för det kirurgiska ingreppet. Dessutom, trots att vitrektomi (glas-kroppskirurgi) är en rutinmässig operation för kirurger med vitreo-retinal kirurgisk träning, så är kirurgiska komplikationer kända för att inträffa.

En annan aspekt som bör beaktas är expertisen, dvs de kliniska centra, och den specialiserade sjukvårdspersonalen, som deltog i det kliniska programmet. Detta kan inte extrapoleras till svenska kliniker och sjukvårdspersonal, vilket kan påverka incidensen av komplikationer samt resultatet av administrationerna (lyckade eller misslyckade). [-----]  
-----  
-----

-----]. I produktens riskhanteringsplan (Risk Management Plan) har vissa åtgärder föreslagits för att minimera riskerna kopplade till administreringsproceduren, exempelvis administrering begränsad till excellenscentra som uppfyller en rad kriterier och där sjukvårdspersonalen har fått adekvat utbildning om användning av läkemedlet. Företaget anger i sin ansökan att administrering i Sverige kommer att begränsas till 1–2 behandlingscentra (Sankt Eriks Ögonsjukhus, Stockholm och/eller Skånes universitetssjukhus, Lund).

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att behandlingseffekten av voretigen neparvovek är kliniskt relevant, vilket stöds av yttranden från TLV:s kliniska experter. Denna bedömning baseras på den statistiskt signifikanta förbättring som behandlingen visats ha på patienternas förmåga att navigera olika hinder under lägre belysningsnivåer. Inskränkningar i patienternas ledsyn, särskilt i miljöer med låg belysning, representerar en mycket viktig klinisk aspekt av sjukdomen och påverkar patientens livskvalitet negativt. Effekten av voretigen neparvovek på ledsynen bedöms fördelaktig eftersom det kan innebära att patienterna kan utföra fler dagliga aktiviteter och vara mindre beroende av hjälpmedel såsom vit käpp och ledsagare.

TLV bedömer att det finns robust evidens från de kliniska studierna som visar att effekten är kvarstående över tre år. Det finns dock en osäkerhet kring behandlingens effekt på längre sikt.

## 2 Hälsoekonomi Luxturna

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk underlag där behandling med *Luxturna* som tillägg till bästa stödjande behandling (BSC) jämförs mot enbart BSC.

Företaget har kommit in med en modell av Markovtyp som ska återspegla hur sjukdomen utvecklas och där patienter förflyttas mellan sex hälsostadier där fem representerar olika nivåer för synnedsättning och en död. De olika synrelaterade hälsostadierna definieras utifrån mått på synskärpa (visual acuity, VA) och synfält (visual field, VF).

Synskärpa [-----]  
 -----] <sup>9</sup> [-----]  
 -----]  
 -----] Synfält [-----]  
 -----] <sup>10</sup> [-----]  
 -----].

Nedan anges definitionerna av de olika hälsostadierna i företagets hälsoekonomiska modell.

**Tabell 4:** Hälsostadier i företagets modell och definition

Hälsostadie (HS)	Synskärpa [-----]	Synfält [-----]
HS1: [-----]	[-----]	[-----]
HS2: [-----]	[-----]	[-----]
HS3: [-----] -----]	[-----]	[-----]
HS4: [-----]	[-----]	[-----]
HS5: [-----] -----]	[-----] -----]	-
Död	-	-

\*Patientens [-----] avgör vilket stadie patienten befinner sig i. [-----]  
 -----]

Luxturna är en genterapi och detta är en ny behandlingsklass. Luxturna administreras som en engångsbehandling. Detta medför att alla läkemedelskostnader infaller direkt vid administrering samtidigt som behandlingens effekt kan tänkas kvarstå över en lång tid. Den hälsoekonomiska modellen är därför känslig för hur resultaten diskonteras eftersom diskontering huvudsakligen påverkar den hälsovinst som uppskattas och inte de kostnader behandlingen är förknippad med. Tillståndets sällsynhet i kombination med att behandlingsklassen är ny bidrar till, och kan till viss mån förklara, flera osäkerheter kopplade till denna utvärdering.

Företagets hälsoekonomiska modell antar årliga cykler. Kostnader och effekter har diskonterats med tre procent årligen i grundscenariot. Företaget har framhåvt att det för genterapier är relevant att studera fallet då effekter diskonteras lägre än kostnader, vilket beror på att nästan alla läkemedelskostnader infaller direkt medan effekten av läkemedlet kvarstår över en lång tid. Detta testar företaget för i känslighetsanalyser.

Företaget antar fördelning av patienter mellan hälsostadierna vid baslinjen från den kliniska fas III-studien för Luxturna (studie 301) [13]. Patienterna i modellen har en genomsnittlig startålder på [-----] år vid simuleringens början och patienterna kan som mest bli [-----] år i företagets grundscenariot. Startåldern är i enlighet med den [-----]. Effekten av behandlingen antas vara kvarstående (konstant) över [-----] år och därefter antas att individer som behandlas med Luxturna försämras [-----] långsammare än i naturalförloppet av sjukdomen (vilket innebär att en viss kvarvarande effekt

<sup>9</sup> [-----]  
 -----]

<sup>10</sup> [-----]



antas över hela modellens tidshorisont). Ett naturalförlopp beskriver hur sjukdomen utvecklas vid avsaknad av behandling.

Företagets grundscenario förutsätter att patienter som behandlas med Luxturna på gruppnivå över hela den tid då kvarstående effekt antas ([---] års tid) har en konstant livskvalitet.

**Figur 8:** Företagets hälsoekonomiska modell



**Tabell 5:** Fördelning av patienter mellan olika hälsostadier vid baslinjen enligt den kliniska studien och enligt naturalförloppsdata från Chung et al [15].

	HS1: [----- ----]	HS2: [-----]	HS3: [----- ---]	HS4: [---]	HS5: [-----]
Fas III-studie (301)	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Naturalförlopps- data från Chung et al	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

### TLV:s diskussion

Företagets modell bygger på ett mycket begränsat dataunderlag (totalt 31 patienter ingick i de kliniska fas III-studierna 301/302) och därför bör resultaten i denna utvärdering tolkas med försiktighet. Det begränsade dataunderlaget bör dock förstås utifrån sjukdomens sällsynthet.

De kliniska studiernas primära effektmått är ett mobilitetsmått som heter MLMT<sup>11</sup>. MLMT studerar hur en patient navigerar genom en hinderbana och med olika nivåer av belysning i omgivningen. Företaget har angett att det är svårt att koppla resultat från mobilitetsmättet (MLMT) till patienternas livskvalitet och kostnader för omhändertagandet av patienterna. Därutöver så finns enligt företaget inga naturalförloppsdata som följer patienter avseende mobilitetsmättet (MLMT) och detta behövs för att kunna följa upp hur sjukdomen utvecklas över tid i den hälsoekonomiska modellen.

Nackdelen med de hälsostadier som företaget använder i den hälsoekonomiska modellen är att dessa inte helt fångar hur patienternas ledsyn förändras, exempelvis genom behandlingens påverkan på mörkerseende och möjlighet att anpassa sig till bländningsproblematik (förmågan till exempelvis anpassning från ljus till mörker). Det finns därmed en risk att modellen inte helt återspeglar sjukdomsprogressionen och behandlingseffekten. Luxturna har i kliniska studier inte visats ha en statistiskt signifikant effekt på synskärpa (VA), även om en viss förbättring kunde ses. Företaget har angett att det är lämpligt att ta hänsyn till både VA och VF i avsaknad av MLMT-data i den hälsoekonomiska modellen. Företaget baserar detta på expertbedömningar och har angett att om [-----]

<sup>11</sup> Se avsnitt 1.4 Klinisk effekt och säkerhet för definitioner och resultat avseende det primära effektmåttet i den kliniska studien.

-----]. Det amerikanska institutet ICER (Institute for Clinical and Economic Review) har i sin hälsoekonomiska utvärdering av Luxturna använt båda effektmåtten synfält (VF) och synskärpa (VA) för att modellera hur sjukdomen utvecklas över tid [21]. Företaget har framfört att de anser att den hälsoekonomiska modellen är konservativ eftersom den inte utgår från mobilitetsmättet. Det kan därför enligt företaget tänkas att effekten av Luxturna inte helt fångas av den hälsoekonomiska modellen.

Utifrån rådande kunskapsläge, och trots föreliggande osäkerheter, anser TLV att företagets metod för att modellera sjukdomsförloppet förefaller rimligt. Trots att företaget saknar data för att kunna göra en hälsoekonomisk analys som baseras på mobilitetsmättet anser TLV att modellering utifrån mobilitetsmättet hade varit att föredra för att bättre återspegla sjukdomsprogression. Det bör även noteras att företagets skattningar av hälsorelaterad livskvalitet är framtagna för att kunna återspegla patientnytta hos den nu utvärderade patientgruppen, vilket även diskuteras i avsnitt 2.1.2 *Hälsorelaterad livskvalitet*.

-----]. TLV känner dock inte till några studier där den direkta korrelationen mellan MLMT och det inkluderade [-----] studerats, varför en sådan slutsats bör göras med försiktighet.

Den långa tidshorisonten i företagets modell innebär en stor osäkerhet och att utifrån nuvarande kunskapsläge dra slutsatser om hur sjukdomen påverkar livskvalitet och kostnader över en tidshorisont på [---] års tid är mycket svårt. Detta diskuteras vidare i avsnitt 2.1.1 *Klinisk effekt*. Därutöver är modellen känslig för hur fördelningen ser ut av patienter mellan hälsostadierna i baslinjen, vilket illustreras i känslighetsanalyser.

TLV anser även att det är oklart om startåldern i den hälsoekonomiska modellen är representativ för svenska patienter som är aktuella för Luxturna. Diagnosticering av sjukdomen i lägre åldrar kan medföra att betydligt yngre patienter kan komma att bli aktuella för behandling. TLV anser att det behövs mer kunskap kring behandlingens effekt hos yngre patienter.

### 2.1.1 Klinisk effekt

De viktigaste effektmåtten i företagets hälsoekonomiska modell är *synskärpa* (VA) samt *synfält* (VF) eftersom dessa avgör hur sjukdomen utvecklas över tid i modellen med och utan behandling med Luxturna. Data för dessa effektmått har hämtats från de kliniska fas III-studierna (301/302). Varje hälsostadie i modellen är förknippad med en *nyttovikt* som används för att uppskatta hälsorelaterad livskvalitet. Nyttovikterna är avgörande för företagets skattningar av behandlingens nytta i den hälsoekonomiska analysen.

Behandling med Luxturna antas inte påverka patienternas livslängd. Modellen inkluderar svenska data för den generella populationen med livslängdstabeller från SCB [23].

#### Synskärpa

Data från fas III-studien 301/302 har använts för att utvärdera patienternas synskärpa. Detta har gjorts genom ett test som kallas för [-----]. För yngre barn har ett annat test som kallas för [-----]<sup>12</sup> använts. Resultat från testerna har översatts till [-----] som används i den hälsoekonomiska modellen.

<sup>12</sup> [-----]

Övergångssannolikheterna som har tagits fram visar hur patienter förflyttas mellan hälsostadierna över det första året och beror både på resultat avseende synfält samt synskärpa. Det går i modellen att antingen välja mellan att övergångssannolikheterna avser det bästa ögat eller det genomsnittliga ögat; val av metod påverkar övergångssannolikheterna. Företaget antar genomsnittligt öga i sitt grundscenario, vilket enligt företagets analys har en begränsad påverkan på resultaten.

### Synfält

Med ett test som kallas för [-----]. Detta har gjorts med data från de kliniska fas III-studierna 301/302.

### Faser i företagets hälsoekonomiska modell

Företagets hälsoekonomiska modell kan delas in i tre olika faser: *den initiala fasen*, *stabiliseringsfasen* och *långtidsfasen*.

Den *initiala fasen* är perioden från att patienterna påbörjar behandling fram till år 1 efter behandlingsstart. För denna period använder företaget data direkt från de kliniska studierna i modellen för både behandlingsarmen och jämförelsearmen.

*Stabiliseringsfasen* är perioden från år 1 till dess att effekten antas avta för Luxturna. Företaget antar en kvarstående (konstant) behandlingseffekt motsvarande [---] år. Det finns publicerad data från de kliniska studierna som stödjer att effekten av Luxturna är kvarstående över tre år (avseende MLMT och FST). Företaget har även kommit in med opublicerade data som ska ge visst stöd för [-----] kvarstående effekt avseende effektmåttet [---].

*Långtidsfasen* är för patienter i behandlingsarmen (Luxturna) perioden bortom den tidperiod då en kvarstående effekt antas (det vill säga efter [---] år i företagets grundscenario). För dessa patienter antas sannolikheten att förflyttas till ett sämre stadi vara [---] procent lägre än för patienter i jämförelsearmen (BSC). Företaget har motiverat detta med att det inte är rimligt att anta samma utveckling av sjukdomsförloppet för Luxturnabehandlade patienter som för patienter i naturalförloppet. Data över sjukdomens utveckling i naturalförloppet används efter år ett för patienter i jämförelsearmen.

**Tabell 6:** Stadier i företagets hälsoekonomiska modell. År i tabellen nedan avser antal år sedan behandlingen initierats, vilket görs då patienterna är [---] år i företagets hälsoekonomiska modell

Behandling	År 0-1	År [---]	År [-----]
Luxturna	Data från de kliniska studierna används direkt i modellen	Stabiliseringsfas: Kvarstående (konstant) effekt antas	Patienterna antas försämras i synförmåga [---] procent långsammare än i naturalförloppet (Chung et al, 2018)
BSC	Data från de kliniska studierna används direkt i modellen	Data över sjukdomsutvecklingen i naturalförloppet från studie av Chung et al (2018) antas.	

### TLV:s diskussion

Det finns robust evidens från de kliniska studierna att effekten avseende Luxturna är kvarstående över tre år. Företaget har i sin dialog med TLV även inkommit med opublicerade [-----] som kan tyda på att effekten av behandlingen [----] enligt det [-----].

Ett antagande om [---] års konstant effekt bedöms utifrån nuvarande kunskapsläge vara mycket osäkert (se även TLV:s diskussion under avsnitt 1.4 Klinisk effekt och säkerhet). Denna bedömning delas av TLV:s kliniska experter. I dialogen med kliniska experter har det även framkommit att de delar av näthinnan som inte behandlas kommer fortsätta degenerera

(försämras) i enlighet med sjukdomens naturalförlopp. Den progressiva försämringen av obehandlade näthinneområden kommer med stor sannolikhet att påverka patientens syn och livskvalitet negativt över tid. Under TLV:s utredning har även framkommit att effekten av Luxturna kan tänkas avta efter 5-6 år. Detta bygger på uppgifter från kliniska studier där effekten av behandling med andra liknande virusvektor som bär på en normal kopia av *RPE65*-genen utvärderats.

Företaget har tagit del av yttranden från TLV:s kliniska experter och angett att *RPE65*-genen förväntas förbli aktiv under hela RPE-cellernas livslängd. Företaget har dessutom angett att resultaten från ovan refererade studier inte går att jämföra med effekten av Luxturna eftersom dessa var gjorda med annorlunda designade vektorer. Enligt företaget är voretigen neparvovek (Luxturna) en vidareutveckling av tidigare vektorer, utformad för att erhålla ännu bättre effekt.

Mot bakgrund av osäkerheter rörande behandlingens effekt över tid och även med hänsyn tagen till de mycket höga osäkerheterna rörande hur företaget uppskattar att behandlingen påverkar patienternas livskvalitet har TLV gjort andra antaganden än företaget rörande hur länge effekten kvarstår, vilket även diskuteras i avsnitt 3.1.2 *Hälsorelaterad livskvalitet*.

TLV varierar i sitt grundscenario tiden då effekten kvarstår (är konstant) till mellan 10 och 15 år. Det saknas långsiktiga data som ger stöd åt den period med kvarstående effekt som företaget antar. Det finns opublicerad [---] års data som kan tyda på en långvarig kvarstående effekt och TLV antar således några ytterligare år efter det.

Efter perioden med kvarstående effekt (10 till 15 år) varierar TLV antagandet om hur mycket långsammare sjukdomsprogressionen sker relativt naturalförloppet från 25 procent till 50 procent. Detta saknas underlag kring hur sjukdomen utvecklas på lång sikt. Det kan tänkas att effekten i den del av näthinnan som behandlas med Luxturna kvarstår under en väldigt lång tid, vilket data från den kliniska studien och ytterligare opublicerad data kan tyda på (se även avsnitt: 1.4 Klinisk effekt och säkerhet).

TLV har även efterfrågat information gällande hälsoekonomisk modellering vid ett antagande om behandling av enbart ett öga. Företaget har i sin dialog med TLV förklarat att den hälsoekonomiska modellen inte är anpassad för att utvärdera behandling av bara ett öga (så kallat monokulärt seende). Företaget har framfört att hälsotillstånden i modellen är framtagna för patienter med binokulärt seende och företagets livskvalitetsvikter beskriver vad patienter med binokulärt seende kan och inte kan göra vid olika svårighetsgrader av sjukdomen. Företaget har även hänvisat till att resultaten i den pivotala studien ska tolkas utifrån behandling av båda ögonen och att det är svårt att dra slutsatser kring effekten av behandling av enbart ett öga.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att det saknas stöd för ett antagande om en [---] års kvarstående behandlingseffekt av Luxturna. TLV antar en konstant effekt av behandlingen mellan 10 och 15 år i sitt grundscenario.

TLV antar efter perioden med kvarstående (konstant) effekt (10 till 15 år efter exponering av Luxturna) att patienter förflyttas mellan 25 till 50 procent långsammare mellan hälsostadier jämfört med patienter som inte behandlas med Luxturna. TLV antar således en viss kvarvarande effekt av Luxturna över hela modellens tidshorisont.

**Övergångssannolikheter baserat på data från kliniska studier (under den initiala fasen)**  
Övergångssannolikheterna i modellen beskriver hur patienter förflyttas mellan de olika hälsostadierna i företagets modell. Dessa övergångssannolikheter bygger på data från de kliniska fas III-studierna (301/302).

I den kliniska studien fick patienter i kontrollgruppen behandling med Luxturna efter år ett (så kallad "cross-over"). Företaget har i sin modell använt data både för behandlingsarmen och kontrollgruppen efter det första året. Detta görs för att kunna inkludera mer data i analysen.

Företaget har även angett att enbart en patient befann sig i hälsostadie 5 vid baslinjen och att denna patient inte följdes upp i studien, vilket innebär att det saknas uppföljningsbesök för patienten som kan inkluderas i beräkningarna av övergångsannolikheterna. Företaget antar därför att patienter förflyttas på samma sätt från hälsostadie 5 som från hälsostadie 4. En alternativ metod som företaget presenterar resultat för innebär att patienter som inte följts upp i den kliniska studien kvarstår i samma hälsostadie. Denna metod innebär att patienter inte antas förflyttas från hälsostadie 5 (eftersom den enda patient som befann sig i detta hälsostadie vid baslinjen inte följdes upp).

### **TLV:s diskussion**

En patient i den kliniska fas III-studien förbättrades inte enligt MLMT från baslinjen. TLV har därför fört dialog med företaget kring detta och efterfrågat information gällande om det kan finnas patienter som inte får effekt av behandling med Luxturna. TLV anser att detta är en osäkerhet och att om så är fallet borde dessa patienter följa naturalförloppet och på gruppnivå borde då patienter försämrats i hälsostadierna över tid. Företaget har angett att ingen förbättring i MLMT inte direkt kan översättas till en utebliven effekt av läkemedlet. I företagets uppskattningar av behandlingseffekt inkluderas den patient som inte får effekt av behandling.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att ytterligare kunskap behövs för att öka förståelsen kring behandlingens effekt på lång sikt. TLV kan utifrån nuvarande kunskapsläge inte utesluta att det kan finnas patienter som inte får effekt av behandlingen.

Företagets justering av modellen för att inkludera behandlingseffekt av Luxturna för patienter som vid baslinjen befinner sig i hälsostadie 5 har en liten påverkan på resultaten och testas därför enbart i en känslighetsanalys.

### **Modellering av naturalförloppet**

Företaget har använt uppgifter från en publicerad retrospektiv studie av Chung et al för att modellera naturalförloppet av sjukdomen. Totalt inkluderades 70 individer i studien med 78 olika kliniska diagnoser. Av dessa 78 kliniska diagnoser var ungefär hälften Lebers kongenitala amauros. Den genomsnittliga uppföljningstiden i studien var 7,3 år (median 4,5 år). Genomsnittsålder i studien är 15 år.

Företaget har modellerat naturalförloppet med en parametrisk sannolikhetsfördelning. Metoden innebär att en sannolikhetsfördelning anpassas till den underliggande datan från studien för att modellen ska kunna visa hur patienter rör sig mellan hälsostadier även bortom den tidpunkt då uppföljningsdata finns från den kliniska studien<sup>13</sup>. I sitt grundscenario har företaget extrapolerat med sannolikhetsfördelningen [-----]. Företaget har i sina analyser testat flera olika tänkbara sannolikhetsfördelningar (Weibull, Gompertz, Log-normal, Log-logistisk och exponentiell). Företagets val att använda [-----] baseras på resultat från olika tester (Cox-snell, AIC och BIC) som studerar hur väl underliggande studiedata förhåller sig till modellerade data under studiens längd. Även [-----] förefaller vara en rimlig sannolikhetsfördelning och därför används denna fördelning i känslighetsanalyser.

Nedanstående tabell visar andel patienter i respektive stadie då [-----] respektive [-----] antas i företagets grundscenario: 5 år, 10 år, 20 år, 30 år och 40 år efter behandlingsstart. Med

---

<sup>13</sup> [-----].

en [-----] som företaget antar i sitt grundscenario progredierar sjukdomen snabbare i naturalförloppet än med en [-----].

**Tabell 7:** Andel patienter i respektive hälsostadie efter 5, 10, 20, 30 och 40 år efter behandlingsstart i naturalförloppet (används för jämförelsearmen) företagens hälsoekonomiska modell.

	År*	HS 1	HS 2	HS 3	HS 4	HS 5	Död
[-----] (företagets grundscenario)	5	26,1%	16,9%	42,2%	14,3%	0,4%	0,1%
	10	18,7%	16,3%	42,9%	20,3%	1,5%	0,3%
	20	3,6%	5,9%	35,3%	42,8%	11,6%	0,8%
	30	0,0%	0,0%	4,7%	37,7%	55,9%	1,6%
	40	0,0%	0,0%	0,0%	2,1%	94,4%	3,6%
[-----]	5	25,3%	17,4%	42,0%	14,7%	0,6%	0,1%
	10	16,6%	16,8%	42,3%	21,7%	2,3%	0,3%
	20	4,4%	8,1%	37,0%	38,3%	11,3%	0,8%
	30	0,7%	1,8%	21,5%	45,4%	29,0%	1,6%
	40	0,1%	0,2%	8,4%	37,7%	50,1%	3,6%

\*År efter behandlingstart (motsvarande [----] år i företagens grundscenario)

### TLV:s diskussion

Den data företaget använder för att modellera naturalförloppet är förknippad med brister. I dataunderlaget har patienter vid ett flertal observationer förbättrats i [-----]. Detta är inte logiskt utifrån att sjukdomen är progressiv (vilket innebär att sjukdomen förvärras över tid vid avsaknad av behandling). Förbättringar sågs hos cirka 14 procent av observationerna i dataunderlaget ([--] av [---] observationer). Företaget har angett att dessa förbättringar var små och kan förklaras av osäkerheter i mätförloppet. Dataunderlaget har justerats så att förbättringar inte är möjliga. Detta förefaller rimligt utifrån att sjukdomen är progressiv samtidigt som behovet av justeringen tyder på brister i dataunderlaget.

Den metod företaget använder för att modellera naturalförloppet ([-----]) är en typ av [-----]. Olika sätt att modellera kan ha stor påverkan på de hälsoekonomiska resultaten och det är därför viktigt att studera om modellens resultat är rimliga<sup>14</sup>. Företaget har i sin dialog med TLV framfört att det saknas andra studier av hur naturalförloppet utvecklas över tid. Företaget har hänvisat till en bedömning från en klinisk expert som gjort gällande att den tid som företagens grundscenario predicerar att patienter befinner sig i respektive hälsostadie i naturalförloppet är rimligt. TLV har dock inte vidare kunnat studera om det modellen predicerar gällande andelen som befinner sig i respektive hälsostadie över tid är rimligt. Företagets val av extrapoleringsfunktion baseras enbart på statistiska tester och visuella tester över den tid då underliggande studiedata finns tillgängligt. I andra fall, när mer data finns, är det vanligt att komplettera sådana tester med exempelvis registerdata eller data från tidigare studier för att se om det de olika extrapoleringsfunktionerna prognosticerar är rimligt. Detta görs för att se om externa data, från exempelvis tidigare studier, tyder på att exempelvis en viss sannolikhetsfördelning är bättre på att förutse sjukdomsprogression än en annan. Mot denna bakgrund är det relevant att i känslighetsanalyser även se till resultat då naturalförloppet extrapoleras med en [-----]. I dialogen med TLV:s kliniska experter framkommer att det är svårt att dra slutsatser om vilken av sannolikhetsfördelningarna som är mest rimlig att anta. TLV finner det, mot bakgrund av ovanstående diskussion, mycket svårt att bedöma rimligheten i företagens metod för att modellera naturalförloppet. Nedanstående figur visar antalet år genomsnittspatienten i naturalförloppet befinner sig i den hälsoekonomiska modellens olika hälsostadier i företagens grundscenario ([---] års tidshorisont).

<sup>14</sup> Se exempelvis: Williams C, Lewsey J, Mackay D, Briggs A. Estimation of Survival Probabilities for Use in Cost-effectiveness Analyses: A Comparison of a Multi-state Modeling Survival Analysis Approach with Partitioned Survival and Markov Decision-Analytic Modeling. Med Decis Making. 2017 May; 37(4): 427–439.

**Figur 9:** Antal år patienter befinner sig i respektive hälsostadie vid avsaknad av behandling med Luxturna (för BSC-armen) i företagets grundscenari (redovisas i tabell 11)



TLV anser att det, utifrån nuvarande kunskapsläge och med hänsyn tagen till de begränsningar som finns kring den naturalförloppsdata som modellen bygger på, inte förefaller rimligt att extrapolera resultat över [---] års tid (från [---] år till att patienterna som längst kan bli [---] år i företagets hälsoekonomiska grundscenari). Detta motiverar en kortare tidshorisont som i TLV:s grundscenari uppgår till 40 år. Olika antaganden om tidshorisont varierar i TLV:s känslighetsanalyser och en längre tidshorisont innebär en större osäkerhet.

Företaget har lyft att ett antagande om förkortad tidshorisont framförallt påverkar den tid genomsnittspatienten befinner sig i det sämsta hälsotillståndet i naturalförloppet. Med ett antagande om 40 års tidshorisont spenderar patienter i genomsnitt 11 år i det värsta hälsostadiet (kan jämföras med [---] år i företagets grundscenari med [---] års tidshorisont).

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att naturalförloppet i den hälsoekonomiska modellen är förknippad med så stora osäkerheter att det är mycket svårt att dra slutsatser utifrån dessa data om sjukdomsprogressionen över [---] års tid. TLV antar i sitt grundscenari en tidshorisonten på 40 år och som varierar i känslighetsanalyser.

### 2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Nyttovikter för de olika hälsostadierna baseras på data från en opublicerad studie [24]. I denna studie har [-----

-----]. Värdering av hälsotillstånden har gjorts med livskvalitetsinstrumenten HUI-3 och EQ-5D-5L. Svaren i EQ-5D-5L har omvandlats till EQ-5D-3L och därefter har brittiska tariffen från Dolan et al [25] använts för att ta fram nyttovikterna.

Företaget har även tagit fram nyttovikter som kan användas i modellen baserat på en studie av Brown et al [26]. Företaget har angett att denna studie har begränsad relevans eftersom den huvudsakligen studerar patienter med våt makuladegeneration som drabbar en äldre population (över 70 år) och där synskärpan är det primära symtomet.

**Tabell 8:** Nyttovikter i företagetshälsoekonomiska modell uppdelat på hälsostadie i företags modell.

Källa	HS1: [----- -----]	HS2: [----- -----]	HS3: [-----]	HS4: [---]	HS5: [-----]
[-----]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
[-----]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Brown et al	0,75	0,65	0,54	0,52	0,35

Företaget inkluderar även livskvalitetsförlust för anhöriga i sitt grundscenarie. Företaget antar en livskvalitetsförlust för föräldrar till barn/ungdomar upp till 18 års ålder som uppgår till [----]. Detta baseras på resultat från en systematisk litteratur översikt från [-----][27]. Företaget har angett att man i studien fann att föräldrar till barn med aktivitetsbegränsningar hade en [---] lägre nytto-vikt (enligt EQ-5D) än [-----]. För patienter över 18 års ålder antas en livskvalitetsförlust för anhöriga på [----] (motsvarande hälften av den livskvalitetsförlust som antas för barn/ungdomar under 18 års ålder).

Därutöver inkluderar företaget livskvalitetsförluster vid biverkningar som kan drabba patienter vid behandling med Luxturna. Företaget har inkluderat livskvalitetsförluster för katarakt, ögoninflammation och förhöjt intraokulärt tryck. Dessa livskvalitetsförluster har i modellen lagts in som en engångshändelse som inträffar under det första behandlingsåret. Durationen av biverkningarna (hur länge de antas pågå) och vilken livskvalitetsförlust dessa är förknippade med baseras på dokumentation från brittiska NICE (National Institute for Health and Care Excellence) [28] som avser patienter med åldersrelaterad makuladegenerering eftersom data för den nu aktuella patientgruppen saknas.

**Tabell 9:** Biverkningar i företags hälsoekonomiska modell vid behandling med Luxturna. Sannolikhet att drabbas baseras på data från de kliniska studierna 301/302. Livskvalitetsförlust och duration baseras på uppgifter som inhämtats från en rapport av brittiska NICE.

Biverkning	Livskvalitetsförlust per händelse	Duration (månader)	Sannolikhet
Katarakt	0,14	1,00	15%
Ögoninflammation	0,30	3,60	10%
Förhöjt intraokulärt tryck	0,10	1,00	20%

### TLV:s diskussion

TLV ser en osäkerhet kring om [-----] som tagits fram för att beskriva de olika hälsotillstånden fångar alla domäner av hälsa som påverkas i större eller mindre utsträckning av den aktuella sjukdomen. Livskvalitetsvikter som uppskattats direkt i de kliniska studierna med patienter är oftast att föredra. I detta fall saknas sådana livskvalitetsvikter och TLV har inte identifierat någon tidigare studie där livskvalitet hos den nu aktuella patientpopulationen uppskattats. TLV bedömer att det är rimligt att anta att patienters livskvalitet påverkas negativt av en högre synned-sättning, vilket också företags nyttovikter fångar. Behandling med Luxturna kan medföra att patienterna inte försämras i ledsyn och/eller förbättras i ledsyn vilket exempelvis kan ha gynnsam påverkan på patienternas möjligheter att orientera sig och utföra sina dagliga aktiviteter. De [-----] som tagits fram och som ligger till grund för skattningarna av patienters livskvalitet har även validerats av två svenska ögonläkare och patientorganisationen Synskadades Riksförbund.

TLV noterar att de livskvalitetsvikter som företaget har tagit fram förefaller mycket låga för de senare hälsostadierna (hälsostadie 4 och 5). Företaget har inte kommit in med data från litteraturen som ger stöd för så låga nyttovikter vid dessa hälsostadier. I exempelvis en studie från Brown (2000) som företaget hänvisat till var nyttovikten 0,4<sup>15</sup> för det sämsta hälsostadiet (vilket i den studien är CF/LP och motsvarar ungefär hälsostadie [--]) vid ålderrelaterad makuladegenerering.

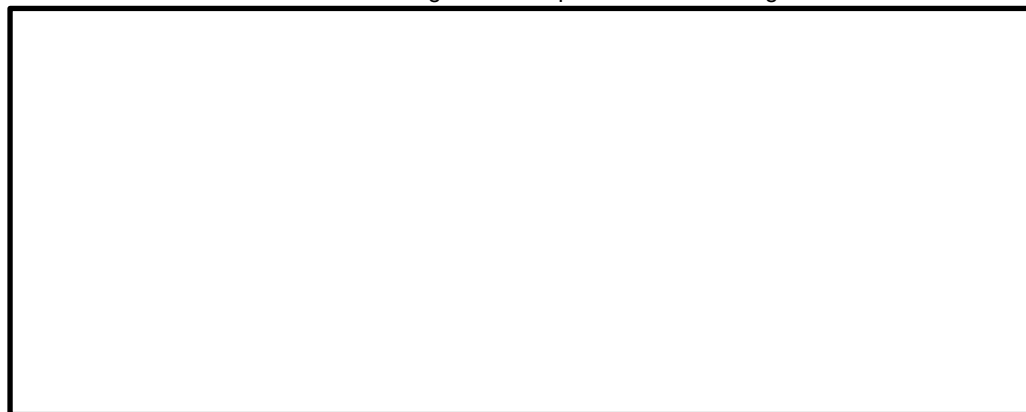
<sup>15</sup> Framtagen med TTO-metoden (time-trade-off).



En ytterligare aspekt som företagets modell inte tar hänsyn till är den anpassning som över tid kan ske till ett visst hälsotillstånd. Detta skulle exempelvis kunna ske genom inlärning och/eller träning vilket i sin tur kan påverka patienternas livskvalitet. Därutöver har TLV i sin dialog med företaget hänvisat till en studie [29] som hänvisar till statistiskt signifikanta skillnader i livskvalitet beroende på hur länge patienter haft synnedstättning (för den grupp patienter som inte kan uppfatta ljus, no light perception). I artikeln diskuteras att det kan tänkas att patienter anpassar sig till sin synnedstättning över tid. Denna aspekt hanteras inte i modellen och företaget har inte justerat för detta efter förfrågan från TLV. Företaget har i sin dialog med TLV hänvisat till en [-----]. I denna studie [-----] inkluderade [-----], varför nyttovikterna enligt företaget är konservativa. TLV har haft dialog med kliniska experter vars utlåtanden ger stöd åt de nyttovikter som företaget använder i sitt grundscenario. En av TLV:s kliniska experter har bland annat angett att patienter i hälsostadie 5 har en komplett synförlust och förlitar sig således på assistans och familj samt är begränsade i arbetslivet, sociala aktiviteter och i sportrelaterade aktiviteter. Den kliniska experten lyfter även att tillståndet kan medföra framtidsoro, isolering och depression.

Nedanstående figur 10 visar antalet kvalitetsjusterade levnadsår per år för behandlingsarmen och jämförelsearmen över tid. I efterföljande figur 11 har mortalitetsrisken tagits bort och ingen diskontering inkluderas. Denna figur illustrerar företagets antagande om att både effekt och livskvalitet är konstant över [---] års tid.

**Figur 10:** Årlig livskvalitetsvikt (QALY-vinst) över tid i företagets grundscenario (redovisas i tabell 11). Skillnaden mellan livskvalitet för de olika behandlingarna representerar den årliga QALY-vinsten för Luxturna relativt BSC.



**Figur 11:** Årlig livskvalitetsvikt över tid i företagets grundscenario. Skillnaden mellan livskvalitet för de olika behandlingarna representerar den årliga QALY-vinsten för Luxturna relativt BSC. I denna figur har effekten inte diskonterats och ingen mortalitetsdata inkluderas.



TLV har även i sin dialog med företaget framhåvt svårigheterna att tolka och förstå hur den [-----] livskvalitetsvikten för hälsostadie 5 baserat på instrumentet HUI kan tolkas. HUI är

ett allmänt använt och validerat instrument som till skillnad från EQ-5D fångar synförmåga, vilket också företaget framhåvt. Trots detta bedömer TLV att det i detta fall, givet svårigheterna att tolka de negativa nyttovikterna, inte är rimligt att använda detta instrument.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att de nyttovikter som används för att uppskatta hälsorelaterad livskvalitet i den hälsoekonomiska modellen är förknippade med mycket hög osäkerhet. TLV presenterar sitt grundscenariot över ett spann med nyttovikter från Brown et al och med EQ-5D-vikter [-----].

TLV inkluderar livskvalitetsförlust för anhöriga i känslighetsanalys, men inte i grundscenariot.

## 2.2 Kostnader och resursutnyttjande

### 2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Behandling med Luxturna kostar [-----] med företagets angivna pris för Luxturna per behandlat öga. Detta innebär att den totala läkemedelskostnaden med företagets angivna pris uppgår till [-----] vid behandling med Luxturna.

### 2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget inkluderar kostnader för behandling med immunomodulatorisk behandling före och efter exponering för Luxturna, kostnader för uppföljning, tester för att se om patienter uppfyller krav för att behandlas med Luxturna samt hantering av biverkningar.

#### Kostnad för immunomodulatorisk behandling före och efter Luxturna

Enligt produktresumén ska patienter behandlas med immunomodulatorisk behandling tre dagar före och efter operation (behandling med Luxturna). Dosering av prednison (Deltison) före och efter operation anges i tabellen nedan.

**Tabell 10:** Pre- och postoperativ immunomodulatorisk behandling för varje öga

Preoperativt	3 dagar 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/dygn (högst 20 mg/dygn)

Med ovan uppgifter kan den totala maximala dosen uppskattas till 440 mg.

Företaget har i sina beräkningar utgått ifrån läkemedlet Deltison som kostar 181,34 kronor AUP per förpackning.

#### Kostnader för uppföljning

Företaget antar i sina beräkningar att fyra uppföljningsbesök kommer att äga rum under det första året för Optisk koherenstomografi (OCT), Elektroretinogram (ERG), Full-field light sensitivity threshold (FST) och synskärpa (VA). Detta baserar företaget på information från kliniska experter. År två till fem antas ett OCT-test genomförs årligen. Enhetskostnader för uppföljningsbesök kommer från svenska prislistor [31][32].

#### Kostnad för test för att studera om en patient ska behandlas med Luxturna

Företaget inkluderar kostnader för att testa om patienter har mutation i *RPE65*-genen och kostnad för att studera om patienter har tillräckligt många viabla celler för behandling med

Luxturna. Företaget räknar med att 3,33 procent av de testade individerna har *RPE65* mutationer<sup>16</sup>. Kostnaden för att testa för *RPE65*-mutation uppgår till [-----] enligt företaget, baserat på expertbedömningar. Företaget räknat med en kostnad på [-----] i sin modell vilket motsvarar genomsnittskostnaden per patient. Företaget räknar därefter även med att 55 procent av patienterna som testas för *RPE65*-mutation har tillräckligt med viabla celler för att behandlas med Luxturna utifrån uppgifter från de kliniska studierna 301/302. Kostnaden för test med OCT och ERG i den hälsoekonomiska modellen har dividerats med 0,55 för att få en genomsnittskostnad per patient.

### Kostnad för hantering av biverkningar

Företaget har inkluderat kostnader för hantering av biverkningar från en svensk prislista [32]. Företaget inkluderade kostnader för katarakt, ögoninflammation och förhöjt intraokulärt tryck. Andelen som drabbas av biverkningar baseras på uppgifter från de kliniska fas III-studierna (301/302).

### TLV:s diskussion

Företaget har efter dialog med TLV korrigerat sina beräkningar för kostnad på immunomodulatorisk behandling. Detta beror på att den maximala rekommenderade dosen överstigs om beräkningarna utgår från läkemedlet Deltison som används i företagets grundscenario (som enbart finns i 50 mg tabletter). Justeringen har en mycket liten påverkan på de hälsoekonomiska resultaten (TLV utgår 159,49<sup>17</sup> kronor istället för 2 720,1 kronor i företagets grundscenario).

TLV illustrerar i känslighetsanalyser vad som händer om kostnaden för hantering av biverkningar ökar och om kostnaden för uppföljning efter år ett ökar. Sådana justeringar tycks ha en liten påverkan på resultaten, vilket beror på att kostnaderna i hög grad drivs av läkemedelskostnaden för Luxturna.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att de vårdkostnader företaget inkluderar i sin modell förefaller rimliga.

TLV har justerat kostnaden för immunomodulatorisk behandling, före och efter Luxturna.

### 2.2.3 Övriga direkta kostnader

Företaget har inte inkluderat några övriga direkta kostnader kopplade till exempelvis omhändertagandet av patienter med olika nivåer av synnedsättning. Detta skulle ha kunnat inkludera kostnad för olika hjälpmedel, assistanshjälp, talsyntes, anpassning av hem/skola och för hantering av olyckor som kan uppkomma till följd av synnedsättning. Företaget har angett att detta gör att de positiva effekter behandling kan ha på samhällskostnader kan vara underskattade i den hälsoekonomiska modellen. Företagets val att inte inkludera några övriga direkta kostnader motiveras av att robusta data saknas för kostnader kopplade till hälsostadierna i modellen.

[-----  
-----  
-----].

### TLV:s diskussion

Det kan vara rimligt att anta att olika nivåer av synnedsättning innebär olika behov av stödinsatser för omhändertagandet av patienter. Hälsostadierna i modellen beskriver olika nivåer av synnedsättning. Hur de olika nivåerna av synnedsättning som modellen inkluderar kan

<sup>16</sup> Företaget har hänvisat till EPAR för Luxturna som anger att 1/4000 har RP och av dessa har 3% mutationer i *RPE65* och 1/80 000 har LCA av vilka 10% har *RPE65*-mutation. Detta ger:  $3,33\% (=1/4000)*0,03+(1/80000)*0,1)/(1/4000+1/80000)$

<sup>17</sup> Företaget har i sin dialog med TLV angett att Prednison omvandlas i kroppen till prednisolon. Kostnaden för immunomodulatorisk behandling före- och efter exponering av Luxturna i TLV:s analyser bygger på uppgifter för Prednisolon Actavis, 100 tabletter.

kopplas till patientens behov av exempelvis vårdinsatser och hjälpmedel saknar TLV dock underlag för.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att företagets val att inte inkludera övriga direkta kostnader i den hälsoekonomiska modellen är rimligt utifrån nuvarande kunskapsläge.

#### **2.2.4 Indirekta kostnader**

Indirekta kostnader för exempelvis arbetsfrånvaro och förlorad fritid har inte inkluderats i företagets hälsoekonomiska modell.

## 3 Resultat

TLV uppskattar i sitt grundscenario kostnaden per vunnet QALY till mellan 1,8 och 3 miljoner kronor.

Spannet i TLV:s grundscenario beror på olika antaganden gällande hur *länge effekten kvarstår, sjukdomsprogression bortom tiden då effekten antas vara kvarstående* (konstant) och *nyttovikter*.

### 3.1 Företagets grundscenario

#### 3.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

De viktigaste antagandena i företagets grundscenario anges nedan:

- Effekten av Luxturna kvarstår över [---] år och livskvaliteten hos patienter som behandlas med Luxturna är konstant över [---] års tid.
- Efter [---] år antas patienter försämrade [---] procent långsammare i sin sjukdom än vid avsaknad av behandling.
- [---] års tidshorisont
- Naturalförloppet bygger på data från en registerstudie och i företagets grundscenario har sannolikhetsfördelningen [-----] använts för att extrapolera sjukdomsprogression över hela modellens tidshorisont.
- Nyttovikter i företagets grundscenario bygger på resultat från [-----].
- Livskvalitetsförlust för anhöriga inkluderas.
- Företaget inkluderar enbart kostnader kopplade till behandling med Luxturna i sin hälsoekonomiska modell.

Resterande viktiga antaganden diskuteras löpande i avsnitt 2. Hälsoekonomi Luxturna.

#### 3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Företaget har uppskattat kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka [-----] kronor. Resultaten drivs av den livskvalitetsvinst som antas och som bland annat beror på att behandlingens effekt antas vara konstant över [---] års tid.

Tabell 11: Resultat i företagets grundscenario

	Luxturna	BSC	Ökning/ Minskning
Läkemedelskostnader	[---]	[---]	[---]
Direkta kostnader	[---]	[---]	[---]
Indirekta kostnader	-	-	-
<b>Kostnader, totalt</b>	[---]	[---]	[---]
Levnadsår (odiskonterat)	[---]	[---]	[---]
Levnadsår	[---]	[---]	[---]
Kvalitetsjusterade levnadsår (qalys), odiskonterade	[---]	[---]	[---]
Kvalitetsjusterade levnadsår (qalys)	[---]	[---]	[---]
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			[-----] kr

#### 3.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Nedan visas ett urval av företagets känslighetsanalyser. I en majoritet av dessa uppgår kostnaden per vunnet QALY till runt [-----]. Resultaten drivs av livskvalitetsvinsten och är känsliga för den effektduration som antas samt diskonteringsräntan. Samtliga kostnader i

modellen infaller under de första åren (en majoritet i samband med administreringen av Luxturna), samtidigt som hälsovinster antas över hela modellens tidshorisont. Därför är modellen mycket känslig för hur effekten diskonteras.

**Tabell 12:** Känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser (grundscenariot)		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad /QALY
Effektduration	70 år	[-----]	[-----]	[-----]
	30 år	[-----]	[-----]	[-----]
Extrapoleringsfunktion naturalförloppet ([-----])	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Livskvalitetsvikter (EQ-5D [-----])	HUI[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Procent långsammare progression vid behandling med Luxturna efter period med kvarstående effekt ([--]%)	0 %	[-----]	[-----]	[-----]
	[--] %	[-----]	[-----]	[-----]
Diskontering	3,5 % kostnad och 1,5 % effekt	[-----]	[-----]	[-----]
	3 % kostnad och 0 % effekt	[-----]	[-----]	[-----]
	5 % per år	[-----]	[-----]	[-----]
	0 % per år	[-----]	[-----]	[-----]

### 3.2 TLV:s grundscenariot

TLV uppskattar i sitt grundscenariot kostnaden per vunnet QALY till mellan 1,8 och 3 miljoner kronor.

I TLV:s grundscenariot är kostnaden per vunnet QALY betydligt högre än i företagets grundscenariot. Detta beror på att TLV gör andra antaganden än företaget som påverkar den livskvalitetsvinst som uppskattas för Luxturna relativt BSC.

#### Viktiga antaganden i TLV:s grundscenariot:

Nedan anges de antaganden i TLV:s grundscenariot som skiljer sig från de som företaget antar.

- Livskvalitetsförlust för anhöriga inkluderas inte
- Läkemedelskostnaden för immunomodulatorisk behandling före och efter exponering av Luxturna har justerats (159,49 kronor i TLV:s grundscenariot istället för 2 720,1 kronor i företagets grundscenariot)
- 40 års tidshorisont
- TLV presenterar sina resultat över ett spann där följande parametrar varierar: *tid kvarstående (konstant) effekt, behandlingens påverkan på sjukdomsförloppet efter period med kvarstående effekt och livskvalitetsvikter*
  - TLV antar en kvarstående effekt (konstant) som varierar mellan 10 och 15 år istället för [---] år som företaget antar i sitt grundscenariot
  - TLV antar att patienter progredierar mellan 25 % och 50 % långsammare efter en tid med kvarstående (konstant) effekt än i naturalförloppet (patienter i jämförelsearmen)
  - TLV varierar livskvalitetsvikter mellan de som tagits fram [-----] (EQ-5D) till nyttovikter från Brown et al och som studerar livskvalitet kopplat till synskärpa

Utöver ovan justeringar gör TLV och företaget samma antaganden i grundscenariot. Kostnader och effekter har diskonterats tre procent årligen i både företagets och TLV:s grundscenariot.

### 3.2.1 Resultatet i TLV:s grundscenario

I TLV:s grundscenario varierar kostnaden per vunnet QALY mellan 1,8 miljoner kronor och 3 miljoner kronor. Nedan redovisas kostnaden per vunnet QALY i TLV:s övre och undre spann. TLV diskonterar kostnader och effekter 3 % årligen.

**Tabell 13:** Resultat i TLV:s grundscenario i det övre spannet

	Luxturna	BSC	Ökning/ Minskning
Läkemedelskostnader	[-----]	0 kr	[-----]
Direkta kostnader	[-----]	0 kr	[-----]
Indirekta kostnader	-	-	-
<b>Kostnader, totalt</b>	<b>7 794 363 kr</b>	<b>0</b>	<b>7 794 363 kr</b>
Levnadsår (odiskonterat)	38,60	38,60	0
Levnadsår	22,97	22,97	0
Kvalitetsjusterade levnadsår (qalys)	14,94	12,36	2,58
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			<b>3 017 482 kr</b>

**Tabell 14:** Resultat i TLV:s grundscenario i det undre spannet

	Luxturna	BSC	Ökning/ Minskning
Läkemedelskostnader	[-----]	0	[-----]
Direkta kostnader	[-----]	0	[-----]
Indirekta kostnader	-	-	-
<b>Kostnader, totalt</b>	<b>7 794 363 kr</b>	<b>0</b>	<b>7 794 363 kr</b>
Levnadsår (odiskonterat)	38,60	38,60	0
Levnadsår	22,97	22,97	0
Kvalitetsjusterade levnadsår (qalys)	14,43	10,11	4,32
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			<b>1 805 512 kr</b>

Nedanstående tabell sammanfattar resultat vid de olika antaganden som TLV varierar i sitt grundscenario.

**Tabell 15:** Kostnad per vunnet QALY i de olika scenarierna som utgör TLV:s grundscenario

Scenari	År kvarstående effekt	Procent långsammare progression än i naturalförloppet efter tid kvarstående effekt för Luxturna	Nyttovikter	Tidshorisont	QALY-vinst	Kostnad per QALY
1	10	25%	Brown et al	40	2,6	3 017 482 kr
2	10	25%	EQ-5D <sup>1</sup>	40	3,5	2 201 918 kr
3	10	50%	Brown et al	40	2,8	2 750 859 kr
4	10	50%	EQ-5D <sup>1</sup>	40	3,9	2 001 690 kr
5	15	25%	Brown et al	40	3,0	2 597 896 kr
6	15	25%	EQ-5D <sup>1</sup>	40	4,1	1 898 106 kr
7	15	50%	Brown et al	40	3,2	2 464 495 kr
8	15	50%	EQ-5D <sup>1</sup>	40	4,3	1 805 512 kr

<sup>1</sup>[-----]. Se även avsnitt 2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

### 3.2.2 TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser redovisas separat för scenariot som utgör det övre och det undre spannet i TLV:s grundscenario. Resultaten drivs av QALY-vinsten och är känsliga för olika antaganden om diskontering, kvarvarande effekt, tidshorisont, vilka livskvalitetsvikter som används i analysen, metod för modellering av naturalförloppet och distribution av patienter mellan

hälsostadierna i baslinjen. Känslighetsanalyserna visar att resultaten i liten utsträckning påverkas av olika antaganden om kostnader för hantering av biverkningar och uppföljning. Detta beror på att läkemedelskostnaden driver resultaten på kostnadssidan.

**Tabell 16:** Känslighetsanalyser i TLV:s övre spann

Känslighetsanalyser (antagande i grundscenariot)		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Tidshorisont (40 år, patienter kan som mest bli [---] år i modellen)	30 år	7 794 363 kr	2,1	3 746 942 kr
	50 år	7 794 363 kr	2,8	2 820 701 kr
	70 år	7 794 363 kr	2,8	2 810 781 kr
Baslinjedata (från klinisk studie)	Enligt naturalförloppsstudie	7 794 363 kr	2,2	3 477 691 kr
Livskvalitet (Brown et al)	EQ-5D [-----]	7 794 363 kr	3,5	2 201 918 kr
År kvarstående effekt (10 år)	5 år	7 794 363 kr	2,0	3 889 472 kr
	15 år	7 794 363 kr	3,0	2 597 896 kr
	40 år	7 794 363 kr	3,6	2 173 523 kr
Långsammare sjukdomsförlopp relativt naturalförlopp för Luxturna efter tid med kvarstående effekt (25%)	0 %	7 794 363 kr	2,4	3 278 671 kr
	50 %	7 794 363 kr	2,8	2 750 859 kr
	75 %	7 794 363 kr	3,2	2 470 167 kr
Genomsnittligt eller bäst seende öga (genomsnittligt)	Bäst seende	7 794 363 kr	2,5	3 102 842 kr
Cross-over data (inkluderat)	Inte inkluderat	7 794 363 kr	2,8	2 785 438 kr
Extrapoleringsfunktion ([-----])	[-----]	7 794 363 kr	2,3	3 328 760 kr
Kostnad uppföljning ([-----] kronor per år, från år 2 till 5)	200 % högre kostnader	7 812 678 kr	2,6	3 024 573 kr
Förflyttningar från hälsostadie 5 över den tid då data från den kliniska studien används direkt i modellen (i enlighet med förflyttningar från tidigare hälsostadie)	Patienter antas stanna kvar i hälsostadie 5	7 794 363 kr	2,5	3 077 710 kr
Kostnad hantering biverkningar (enligt företagets grundscenariot)	200 % högre kostnader	7 818 059 kr	2,6	3 026 656 kr
	300 % högre kostnader	7 841 754 kr	2,6	3 035 829 kr
Startålder ([---] år)	3 år*	7 794 363 kr	2,6	2 962 488 kr
	10 år*	7 794 363 kr	2,6	2 970 095 kr
Diskontering (3%)	5 %	7 792 066 kr	1,9	4 177 851 kr
	0 %	7 798 081 kr	4,6	1 685 945 kr
	3 % kostnad, 0% effekt	7 794 363 kr	4,6	1 685 141 kr

\*Även i dessa scenarier används en tidshorisont motsvarande 40 år vilket innebär att patienter som mest kan bli 43 år i modellen vid 3 års startålder och 50 år vid 10 års startålder. Vid en längre tidshorisont sjunker kostnaden per vunnet QALY.

**Tabell 17:** Känslighetsanalyser i TLV:s undre spann

Känslighetsanalyser (antagande i grundscenariot)		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Tidshorisont (40 år, patienter kan som mest bli [---] år i modellen)	30 år	7 794 363 kr	3,1	2 546 749 kr
	50 år	7 794 363 kr	5,0	1 572 311 kr
	70 år	7 794 363 kr	5,1	1 528 759 kr
Baslinjedata (från klinisk studie)	Enligt naturalförloppsdata av Chung et al	7 794 363 kr	4,1	1 911 973 kr
Livskvalitet (EQ-5D [-----])	Brown et al	7 794 363 kr	3,2	2 464 495 kr
År kvarstående effekt (15 år)	5 år	7 794 363 kr	3,2	2 401 134 kr
	10 år	7 794 363 kr	3,9	2 001 690 kr
	40 år	7 794 363 kr	4,8	1 624 629 kr
Långsammare sjukdomsförlopp relativt naturalförlopp för Luxturna efter tid med kvarstående effekt (50%)	0 %	7 794 363 kr	3,9	1 990 609 kr
	25 %	7 794 363 kr	4,1	1 898 106 kr
	75 %	7 794 363 kr	4,5	1 713 654 kr
Genomsnittligt eller bäst seende öga (genomsnittligt)	Bäst seende	7 794 363 kr	4,2	1 842 777 kr
Cross-over data (inkluderat)	Inte inkluderat	7 794 363 kr	4,5	1 728 773 kr
Extrapoleringsfunktion ([-----])	[-----]	7 794 363 kr	3,8	2 038 296 kr
Kostnad uppföljning ([-----] kronor per år, från år 2 till 5)	200 % högre kostnader	7 812 678 kr	4,3	1 809 754 kr

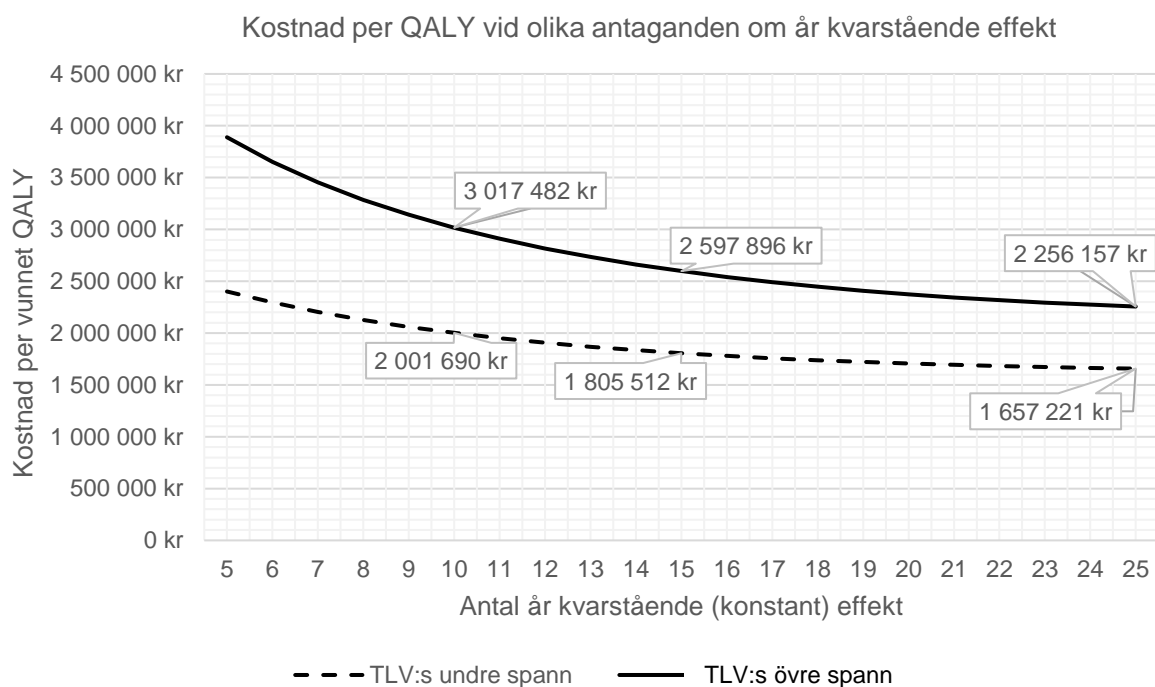


Förflyttningar från hälsostadie 5 över den tid då data från den kliniska studien används direkt i modellen (i enlighet med förflyttningar från tidigare hälsostadie)	Patienter antas stanna kvar i hälsostadie 5	7 794 363 kr	4,2	1 857 305 kr
Kostnad hantering biverkningar (enligt företagets grundscenario)	200 % högre kostnader	7 818 059 kr	4,3	1 811 000 kr
	300 % högre kostnader	7 841 754 kr	4,3	1 816 489 kr
Startålder ([---] år)	3 år*	7 794 363 kr	4,4	1 754 772 kr
	10 år*	7 794 363 kr	4,4	1 760 343 kr
Diskontering (3%)	5 %	7 792 066 kr	2,9	2 666 774 kr
	0 %	7 798 081 kr	8,5	915 254 kr
	3 % kostnad, 0% effekt	7 794 363 kr	8,5	914 817 kr

\*Även i dessa scenarier används en tidshorisont motsvarande 40 år vilket innebär att patienter som mest kan bli 43 år i modellen vid 3 års startålder och 50 år vid 10 års startålder. Vid en längre tidshorisont sjunker kostnaden per vunnet QALY.

Nedan figur visar hur kostnaden per vunnet QALY varierar beroende på hur lång kvarstående effekt som antas i TLV:s undre spann. I dessa analyser har den kvarstående effekten varierats mellan 5 och 25 år för att illustrera utfallet vid olika antaganden rörande kvarstående behandlingseffekt.

**Figur 12:** Kostnad per QALY vid olika antaganden om antal år av kvarstående (konstant) effekt

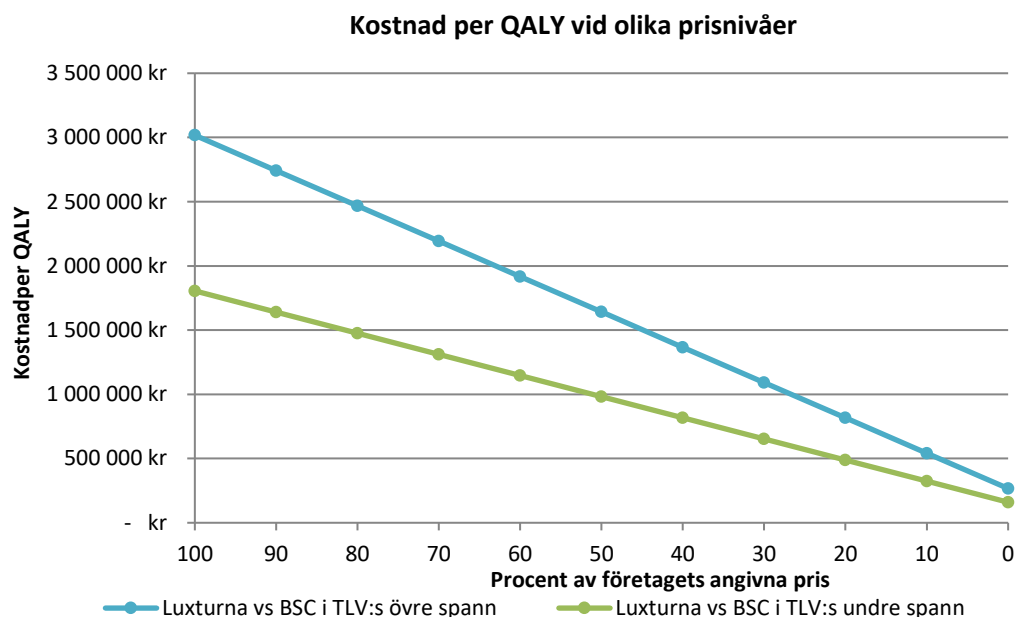


### 3.2.3 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

Nedanstående figur visar kostnaden per vunnet QALY för Luxturna jämfört med enbart BSC vid olika prisnivåer för Luxturna utifrån antaganden i TLV:s grundscenario. TLV presenterar sitt grundscenario över ett spann. Nedanstående figur redovisar därför två olika kurvor som representerar det övre och det undre spannet.

Med en prisminskning motsvarande 10% sjunker kostnaden per vunnet QALY med 275 000 kronor i det scenario som utgör det övre spannet i TLV:s grundscenario (blå kurva). Med en prisminskning motsvarande 10% sjunker kostnaden per vunnet QALY med 165 000 kronor i det scenario som utgör det undre spannet i TLV:s grundscenario (grön kurva).

Figur 13: Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer



### 3.2.4 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheterna i de hälsoekonomiska resultaten bedöms vara *mycket höga*. Osäkerheterna ligger främst i antaganden om behandlingseffekten över tid, modellering av naturalförloppet, tidshorisont och uppskattning av hälsorelaterad livskvalitet. Nedan beskrivs de parametrar som är förknippade med störst osäkerhet i företagets underlag, dessa diskuteras även löpande i avsnitt 2. Hälsoekonomi Luxturna. Den enskilda faktor som har störst påverkan är hur effekten diskonteras, vilket också framgår i TLV:s och företagets känslighetsanalyser.

#### - Behandlingseffekt

Det är i dagsläget oklart hur länge effekten av Luxturna kommer att kvarstå och olika antagande kring detta har en stor påverkan på de hälsoekonomiska resultaten. Utöver detta har det i dialog med både företaget och TLV:s kliniska experter framkommit att de mått som modellen huvudsakligen bygger på (synfält och synskärpa) inte adekvat fångar den förändring i ledsyn som behandling med Luxturna påverkar. Det mobilitetsmått som utgör det primära effektmåttet i den kliniska studien används inte i företagets hälsoekonomiska modell. Detta beror på att långsiktiga effektdata saknas för mobilitetsmålet (som behövs för att modellera naturalförloppet).

#### - Modellering av naturalförloppet

Företaget har utgått från registerdata över cirka 70 patienter för att modellera behandlingseffekt utifrån naturalförloppet över tid. Dataunderlaget bygger på få patienter i kombination med att patienter förbättrades i sin sjukdom i en stor andel av observationerna utifrån effektmåtten datan bygger på (cirka 14 procent av observationerna), trots att sjukdomen är progressiv. Modelleringen är därför modelleringen förknippad med mycket hög osäkerhet.

#### - Tidshorisont

Företaget antar i sitt grundscenario en [---] år lång tidshorisont. Det finns osäkerheter i företagets modellering av naturalförloppet i kombination med att stöd saknas gällande behandlingens effekt över hela tidshorisonten, varför den mycket långa tidshorisonten bedöms vara mycket osäker.

### - Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget har utgått från livskvalitetsvikter som bygger på [-----]. Huruvida företagets metod att uppskatta nyttovikter fångar livskvalitet över hela tidshorizonten och om de fångar alla dimensioner av hälsa för patienterna är för TLV oklart. Samtidigt kan tänkas att livskvalitetsvikterna från Brown et al har en begränsad relevans eftersom dessa avser en äldre patientgrupp med annan sjukdomsbild.

### 3.3 Budgetpåverkan

Företaget har angett att det finns cirka [---] patienter i Sverige med bekräftad biallelisk *RPE65*-mutation och av dessa bedöms [---] patienter vara kandidater för att kunna behandlas med Luxturna under 2019. Detta skulle motsvara en total försäljning till företagets angivna pris motsvarande cirka [-----] kronor under det första året.

Företaget har även angivit att [---] till [---] patienter förväntas diagnostiseras med *RPE65*-mutation eftersom arbetet för att identifiera patienter med gendefekten intensifieras. Samtidigt är det oklart hur många av dessa som är lämpade för behandling med Luxturna.

Företaget har därutöver estimerat att ungefär [---] nya patienter kommer att tillkomma vartannat år som kan vara kandidater för behandling med Luxturna.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att företagets uppskattning av antalet patienter är rimlig utifrån nuvarande kunskapsläge. Förmodligen kommer fler patienter behandlas under det första året då läkemedlet introducerats jämfört med det årliga antalet patienter på lång sikt. Med företagets uppskattning om att [---] patienter idag är aktuella för behandling uppgår total försäljning av Luxturna till cirka [-----] kronor under det första året.

TLV bedömer att antalet patienter som är aktuella för behandling med Luxturna uppgår till maximalt 1-2 per år. Detta skulle innebära en total försäljning av Luxturna per år på motsvarande [-----] kronor med företagets pris. Om fler patienter identifieras med *RPE65*-mutation kan antalet patienter komma att öka ytterligare.

### 3.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV uppskattar i sitt grundscenario kostnaden per vunnet QALY till mellan 1,8 och 3 miljoner kronor för Luxturna i jämförelse med BSC.

Spannet i TLV:s grundscenario beror på olika antaganden gällande hur länge effekten kvarstår (mellan 10 år till 15 år), sjukdomsprogression bortom tiden då effekten antas vara kvarstående (mellan 25 procent och 50 procent långsammare progression än vid avsaknad av behandling) och nyttovikter (från EQ-5D [-----] och från Brown et al).

De viktigaste antagandena i TLV:s grundscenario och som skiljer sig från de företaget antar redogörs för nedan:

- 40 års tidshorizont, istället för [---] år som företaget antar i sitt grundscenario
  - De naturalförloppsdata som företaget använder bygger på ett begränsat antal patienter och i mer än tio procent av observationerna har patienter förflyttats till högre hälsostadier (förbättrats i sin sjukdom) vilket inte borde vara möjligt med tanke på att sjukdomen är progressiv. Det bedöms inte rimligt att dra slutsatser om hur sjukdomen påverkar patientens livskvalitet över [---] år som företaget antar i sitt grundscenario. Därutöver finns osäkerheter kring livskvalitetsvikterna som antas och ett antagande om att dessa adekvat fångar patienternas hälsorelaterade livskvalitet över [---] års tid anser TLV inte vara rimligt.

- Kvarstående (konstant) effekt mellan 10 och 15 år, istället för [---] år som företaget antar i sitt grundscenario
  - Det saknas långtidsdata som ger stöd för en kvarstående (konstant) effekt över [--] års tid. Det finns publicerat stöd för 3 år i de kliniska studierna och ytterligare uppföljningsdata som tyder på att effekten kan tänkas kvarstå över [---] år.
- Patienter antas progrediera mellan 25 procent och 50 procent långsammare efter en tid med kvarstående effekt än i naturalförloppet (patienter i jämförelsearmen)
  - Det kan vara rimligt att anta att behandlingen har effekt över en lång period, dock saknas data för detta antagande varför denna parameter varierar i TLV:s grundscenario.
- Livskvalitetsvikter som varierar mellan de som företaget använder i sitt grundscenario baserat på (EQ-5D)[-----] till nyttovikter som tagits fram av Brown et al och som studerar livskvalitet kopplat till synskärpa
  - Företagets antagna nyttovikter bedöms vara förknippade med stora osäkerheter vilket främst beror på att det är osäkert om [-----]. Samtidigt kan det tänkas att nyttovikterna från Brown et al inte tar tillräcklig hänsyn till alla aspekter av en patients livskvalitet som sjukdomen innebär bland annat eftersom dessa primärt baseras på patienternas synskärpa.

Osäkerheterna i underlaget och de resultat som TLV presenterar bedöms vara mycket höga. Dessa osäkerheter bör dock förstås utifrån sjukdomens sällsynthet. Osäkerheterna ligger i de effektmått som används i den hälsoekonomiska modellen och hur väl dessa återspeglar hur sjukdomen utvecklas. Det krävs ytterligare kunskap kring behandlingsregimen för att förstå behandlingens effekt på lång sikt. Därutöver finns en stor osäkerhet i de nyttovikter som företaget använder i sitt grundscenario för att uppskatta hälsorelaterad livskvalitet. TLV bedömer dock att behandling med Luxturna kan innebära en förbättrad livskvalitet för patienterna vilket är till stor nytta för patienter.

## 4 Utvärdering från myndigheter i andra länder

---

TLV saknar uppgifter om Luxturna utvärderats av myndigheter i andra länder.

Företaget har angett att Sverige är det första landet i Europa som hälsoekonomiskt utvärderar Luxturna.

## 5 Den etiska plattformen

---

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

## 6 Referenser

---

- [1] S. Andréasson, "Voretigen neparvovec (Luxturna) vid ärftlig progredierande näthinnesjukdom (tidig form av retinitis pigmentosa, LCA) – tidig bedömningsrapport," Sveriges Kommuner och Landsting, 2018.
- [2] Ögonfonden och Synfrämjandets forskningsfond, "Retinitis pigmentosa," Available at: <https://ogonfonden.se/sjukdomar/retinis-pigmentosa>, Besökt: 2018-12-07.
- [3] "Nationella riktlinjer för diagnostik och behandling av ärftliga näthinnesjukdomar," State of the Art - Sveriges ögonläkarförbundet, 2006.
- [4] S. Andréasson, L. Eksandh, L. Gränse, S. Kjellström, U. Kjellström och V. Ponjavic, "Ärftliga näthinnesjukdomar," Internetmedicin – beslutstöd för läkare och sjuksköterskor med forskrivningsrätt, Available at: <https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=6411>. Besökt: 2018-12-07, 2018.
- [5] D. T. Hartong, E. L. Berson och T. P. Drya, "Retinitis Pigmentosa," *Lancet*, vol. 368, pp. 1795-1809, 2006.
- [6] Sweden - Novartis, "Dossier Luxturna (voretigen neparvovec) - Klinikläkemedelsuppdraget".
- [7] "EPAR Luxturna".
- [8] "Produktresumé Luxturna".
- [9] Socialstyrelsen, "Retinitis pigmentosa, tidig form," Socialstyrelsen, 2016.
- [10] EL, Berson; B, Rosner; MA, Sandberg; KC, BW, Nicholson; C, Weigel-DiFranco; al, et, "A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa," *Arch Ophthalmol*, vol. 111(6), pp. 761-772, 1993.
- [11] Brito-Garcia N, del Pino-Sedeño T, Trujillo-Martín MM, Coco RM, Rodríguez de la Rúa E, del Cura-González I et al, "Effectiveness and safety of nutritional supplements in the treatment of hereditary retinal dystrophies: a systematic review," *Eye*, vol. 31, pp. 273-285, 2017.
- [12] Eliot L. Berson, Carol Weigel-DiFranco, Bernard Rosner, Alexander R. Gaudio, Michael A. Sandberg, "Association of vitamin A supplementation with disease course in children with retinitis pigmentosa," *JAMA Ophthalmology*, pp. E1-E6, 2018.
- [13] S. Russell, J. Bennet, J. Wellman, D. Chung, C. Yu, A. Tillman och e. 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, 2017.
- [14] S. Russel, J. Bennett, A. M. Maguire och K. A. High, "Voretigene neparvovec-rzyl for the treatment of biallelic RPE65 mutation-associated retinal dystrophy," *Expert Opinion on Orphan Drugs*, vol. 8, nr 8, pp. 457-464, 2018.
- [15] D. C. Chung, M. Bertelsen, B. Lorenz, M. E. Pennesi, B. P. Leroy, C. P. Hamel, et al, "The natural history of inherited retinal dystrophy due to biallelic mutations in the RPE65 gene," *American Journal of Ophthalmology*, 2018.
- [16] D. C. Chung, S. McCague, Z. Yu, S. Thill, J. DiStefano-Pappas, J. Bennett, et al., "Novel Mobility test to assess functional vision in patients with inherited retinal dystrophies," *Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2017.
- [17] A. M. Maguire, K. A. High, A. Auricchio, J. Fraser 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, p. 1597-605, 2009.
- [18] J. Bennett, J. Wellman, K. A. Marshall, S. McCague, M. Ashtari, J. DiStefano-Pappas och e. 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, p. 661-72, 2016.

- [19] [-----  
-----  
-----  
-----]
- [20] S. Jeffrey och T. Sally, "Retinal pigment epithelial cell proliferation," *Experimental Biology and Medicine*, vol. 240, pp. 1079-1086, 2015.
- [21] Review - Institute for Clinical and Economic, "Final Evidence Report – Voretigene Neparvovec," 2018-02-02.
- [22] [-----  
-----  
-----  
-----]
- [23] Sweden Statistics, "Dödstal, per 1000 av medelfolkmängden efter ålder, kön och år.," Statistiska centralbyrån (SCB), downloaded on 21-03-2018.
- [24] [-----  
-----]
- [25] P. Dolan och e. al., "Modeling Valuations for EuroQol Health States," *Medical Care*, vol. 35, nr 11, pp. 1095-1108, 1997.
- [26] GC. Brown, "Vision and quality-of-life," *Transactions of the American Ophthalmological Society*, vol. 97, pp. 473-511, 1999.
- [27] [-----  
-----  
-----]
- [28] [NG82], NICE guideline, "Age-related macular degeneration (Appendix J)," National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018.
- [29] M. Brown, G. Brown, S. Sharma, J. Kistler, H. Hrown, "Utility values associated with blindness in an adult population," *Br J Ophthalmol*, vol. 85, nr 3, pp. 327-331, 2001.
- [30] [-----  
-----  
-----]
- [31] Södra regionvårdsnämnden, "Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2018," 2018.
- [32] Sankt Eriks ögonsjukhus, "Utomlänspriser," 2018.
- [33] A. Lloyd, B. Nafees, J. Narewska, S. Dewilde och J. Watkins, "Health state utilities for metastatic breast cancer," *Br J Cancer.*, vol. 18, nr 95, pp. 683-690, 2006.
- [34] J. Bainbridge, M. Mehat, V. Sundaram, S. Robbie, S. Barker, C. Ripamonti och e. al., "Long-term effect of gene therapy on Leber's congenital amaurosis," *N Engl J Med*, vol. 372, nr 20, pp. 1887-1897, 2015.
- [35] SG. Jacobson , AV. Cideciyan, AJ. Roman, A. Sumaroka, SB. Schwartz, E. Heon, et al, "Improvement and decline in vision with gene therapy in childhood blindness," *N Engl J Med*, vol. 372, nr 20, pp. 1920-, 2015.