

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2016_057 - Genterapi ved
Lebers medfødte synstap
knyttet til mutasjoner i *RPE65*
genet

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

02.12.2019

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Luxturna (voretigen neparvovek). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Luxturna i henhold til godkjent preparatomtale og bestilling ID2016_057. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novartis Norge AS.

Bakgrunn

Luxturna er et genterapiprodukt til behandling av synstap på grunn av arvelig retinal dystrofi som skyldes mutasjoner i *RPE65*-genet. Disse mutasjonene hindrer netthinnen i å lage et protein som er nødvendig for synet. Mennesker med mutasjon i *RPE65*-genet blir født med nedsatt syn og blir til slutt blinde. Virkestoffet i Luxturna er et modifisert virus som inneholder en normal kopi av *RPE65*-genet. Etter injeksjon leverer viruset genet til cellene i netthinnen slik at denne normale genkopien kan brukes til å produsere det manglende proteinet. Pasienten må ha tilstrekkelig med levedyktige netthinnceller for å kunne få behandling med Luxturna. Legemiddelkostnaden for å behandle en pasient med Luxturna er 7,1 millioner NOK for begge øyne (maks AUP uten moms). Det finnes ingen behandling som kan bremse synstapet ved arvelige retinal dystrofi i dag. Dagens tilbud er ulike synshjelpemidler og hjelp til mestring av synshandicap (best supportive care, BSC). Per i dag er det identifisert 8 personer med *RPE65*-mutasjoner i Norge, og deretter vil det være om lag 0,5-1 nye tilfeller hvert år.

Effekt

I en studie med 31 pasienter er det vist at Luxturna forbedrer funksjonelt syn, det vil si pasientens evne til å navigere gjennom ulike hindringer, særlig ved svak belysning. Denne forbedringen er vist å vedvare i minst 4 år. Det er imidlertid kun en liten del av netthinnen som blir behandlet med Luxturna, og det er ikke kjent i hvilken grad pasienter som er behandlet vil oppleve synstap på lang sikt. Vi mangler også data på helserelatert livskvalitet for personer med synstap på grunn av *RPE65*-mutasjoner – på kort og lang sikt, og med og uten behandling med Luxturna.

Alvorlighet og helsetap

Arvelig retinal dystrofi som skyldes mutasjoner i *RPE65*-genet er alvorlig. Mennesker med *RPE65*-mutasjoner er født svaksynte og blir blinde i ung voksen alder. Den innsendte helseøkonomiske modellen er imidlertid lite egnet til å gjøre en troverdig, kvantitativ beregning av alvorlighet.

Kostnadseffektivitet

Beregningene av kostnadseffektivitet er svært usikre. Med det tilgjengelige datagrunnlaget er det ikke mulig å vite hvor lenge Luxturna vil bremse synstapet. Modellen Novartis har utviklet gir heller ikke en god beskrivelse av sykdomsforløpet – med eller uten behandling med Luxturna – for pasienter med *RPE65*-mutasjoner. Legemiddelverket har gjort en analyse der merkostnaden for Luxturna er 2,4 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) sammenlignet med BSC. Dette resultatet er imidlertid svært usikkert, og i mange av scenarioanalysene er merkostnaden per QALY høyere.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Luxturna vil være om lag 35 millioner NOK inkl moms i det første og andre budsjettåret. I etterfølgende år vil det være en total årlig budsjettkonsekvens på i underkant av 9 millioner NOK inkl moms.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet voretigen neparvovek (VN, Luxturna). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av VN i henhold til godkjent preparatomtale og bestilling ID2016_057. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novartis Norge AS.

Bakgrunn

VN er et genterapiprodukt til behandling av pasienter med synstap på grunn av nedarvet retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske *RPE65*-mutasjoner, og som har tilstrekkelig med levedyktige retinale celler. Disse mutasjonene hindrer retina i å lage et protein som er nødvendig for synet, og fører dermed til at mennesker med mutasjon i *RPE65*-genet er født svaksynte og blir til slutt total blinde. VN er et modifisert virus (adenoassosiert virusvektor serotype 2, AAV2) som inneholder en funksjonell kopi av *RPE65*-genet. Etter en subretinal injeksjon leverer viruset *RPE65*-genet til retinale pigmentepitelceller. Med et funksjonelt *RPE65*-gen kan cellen begynne å produsere *RPE65*-proteinet og dermed gjenopprette den visuelle syklusen. VN gis som én enkeltdose i hvert øye.

Pasientgrunnlag i Norge

Per i dag er det identifisert 8 personer med bialleliske *RPE65*-mutasjoner i Norge som kan være kandidater for behandling med VN, og deretter vil det være om lag 0,5-1 nye tilfeller hvert år.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det finnes ingen behandling som kan bremse synstapet ved arvelige retinal dystrofi i dag. Dagens tilbud er optimalisering av synsrestfunksjon gjennom ulike synshjelpemidler og hjelp til mestring av synshandicap (best supportive care, BSC). BSC er komparator i metodevurderingen.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Arvelig retinal dystrofi som skyldes mutasjoner i *RPE65*-genet er alvorlig. Mennesker med *RPE65*-mutasjoner er født svaksynte og blir blinde i ung voksen alder. Den innsendte helseøkonomiske modellen er imidlertid lite egnet til å gjøre en troverdig, kvantitativ beregning av alvorlighet.

Effekt

Dokumentasjon for sikkerhet og effekt er i hovedsak basert på fase 3-studien 301/302. Dette er en åpen, randomisert studie som sammenlignet VN med ingen behandling/observasjon. Pasientene i komparatorarmen fikk behandling med VN etter 1 år (crossover). Studien inkluderte 31 pasienter med bialleliske *RPE65*-mutasjoner og betydelig synstap. Gjennomsnittsalderen var 15 år (fra 4 til 44 år).

Resultatene fra studie 301/302 viser at behandling med VN gir en klinisk relevant forbedring av funksjonelt syn på kort sikt. Varighet av effekten er imidlertid svært usikker. Studie 301/302 har foreløpig data fra 4 års oppfølging, og på gruppenivå ble effekten opprettholdt i denne perioden, selv om effekten ikke var stabil for alle pasientene. Det er biologisk plausibelt at retinale celler som er behandlet med VN fortsetter å uttrykke funksjonelt *RPE65* protein over lang tid. Dette kan gjøre at behandlede pasienter

bevarer sentralsynet lengre. Inntil 75 % av retina er imidlertid ubehandlet og vil fortsette å degenerere i takt med naturlig sykdomsforløp. Dette kan gjøre at behandlede pasienter får en gradvis innsnevring av synsfeltet.

Det finnes studiedata om relativ effekt av VN vs. BSC for kun 1 år. Utover dette er data om naturlig sykdomsforløp uten behandling hentet fra en retrospektiv studie hvor det er samlet inn kliniske data for 70 pasienter med bialleliske *RPE65*-mutasjoner (1).

Det mangler dokumentasjon om helserelatert livskvalitet for pasienter med *RPE65*-mediert retinal dystrofi, både på kort og lang sikt, og med og uten behandling med VN. Nyttvektene i Novartis basecase er basert på en vignettstudie, der seks kliniske eksperter har vurdert livskvaliteten til pasienter med synstap. I den helseøkonomiske analysen er det heller ikke tatt hensyn til at livskvaliteten for mange av pasientene vil øke igjen en tid etter synstap/blindhet på grunn av adaptasjon (2, 3).

Sikkerhet

De fleste bivirkningene er knyttet til prosedyren for administrering av VN, og ikke til legemidlet i seg selv. Bivirkninger forbundet med administreringen ble rapportert hos 69 % av pasientene, og de vanligste (forekomst ≥ 5 %) var konjunktival hyperemi, katarakt, økt intraokulært trykk, retinaperforasjon, fortykning av hornhinnen, makulært hull, subretinale avleiringer, øyeinflammasjon, øyeirritasjon, øyesmerter og foldedannelse på overflaten av makula. Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 3 av 41 pasienter (7 %). De alvorlige bivirkningene var permanent tap av foveafunksjon (n=1), retinaløsning (n=1) og økt intraokulært trykk som førte til optikusatrofi (n=1).

Kostnadseffektivitet

Beregningene av kostnadseffektivitet er svært usikre. Med det tilgjengelige datagrunnlaget er det ikke mulig å vite hvor lenge VN vil bremse synstapet. Modellen Novartis har utviklet gir heller ikke en god beskrivelse av sykdomsforløpet – med eller uten behandling med VN – for pasienter med *RPE65*-mutasjoner. Likevel har Legemiddelverket gjort en analyse der vi lagt til grunn de samme forutsetningene som Novartis, men har endret følgende:

- Livskvalitetsvektene for helsetilstandene er hentet fra Brown et al (4), og ikke fra vignettstudien
- Helsetap for pårørende er inkludert i alle de fem helsetilstandene, men kun for pårørende til barn
- Overgangssannsynligheter for VN-armen er beregnet ved å inkludere crossover-data i studie 301/302
- Naturlig sykdomsforløp er framskrevet med Gompertz funksjon, og ikke Weibull funksjon
- Langtidseffekt av VN er justert for å få bedre samsvar med en sannsynlig utvikling av synsfunksjon ved behandling med VN. Dette blir gjort ved å korte ned den tiden effekten av VN holdes konstant (endret fra 50 år til 15 år), men samtidig anta en langsommere progresjon av synstap i VN-armen enn det Novartis har gjort (endret fra 25 % til 50 % langsommere enn naturlig sykdomsforløp)
- Innleggelse på sykehus i forbindelse med VN-behandling er endret fra 4 til 6 dager (totalt begge øyne)

I denne analysen er merkostnad for VN sammenliknet med BSC, ved bruk av maksimal AUP uten moms 2,4 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY). Resultatet har høy usikkerhet, og i mange av scenarioanalysene er merkostnaden per QALY høyere.

Novartis basecase avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Merkostnad for VN sammenliknet med BSC ved bruk av maksimal AUP i Novartis basecase er 1,1 millioner NOK per vunnet QALY.

Legemiddelverket vil påpeke at kostnad-effekt ratioen er beregnet i modellen Novartis har utviklet for å belyse verdien av behandling med VN. Modellen er ikke godt egnet til dette. Vi mener verken Legemiddelverkets eller Novartis analyser gir sannsynlige utfall i norsk klinisk praksis. Vi mener likevel at Legemiddelverkets analyse er mer forenlig med et naturlig sykdomsforløp, at de valgte livskvalitetsvektene er mer plausible, og at antatt effektvarighet av VN i større grad er basert på den dokumentasjonen som er tilgjengelig per nå, enn i basecase fra Novartis.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har estimert at budsjettkonsekvensen for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ved å ta i bruk Luxturna (VN) vil være om lag 35 millioner NOK inkl. moms. i det første og andre budsjettåret. Etterfølgende år vil det være en total årlig budsjettkonsekvens på i underkant av 9 millioner NOK inkl. moms. Budsjettkonsekvensen for spesialisthelsetjenestens totale budsjett vil være marginalt høyere enn dette.

Det å bevare eller forbedre synsfunksjonen til pasienter, eventuelt utsette progresjon av synstap, kan redusere ressursbruk andre steder i helse- og omsorgstjenesten og i samfunnet for øvrig. Det er imidlertid vanskelig å estimere alle relevante kostnader samt å estimere hvilken påvirkning behandling med Luxturna (VN) vil ha på de ulike kostnaden i et slikt regnskap. Slike kostnader er derfor ikke inkludert i beregningene.

Legemiddelverkets vurdering

Bialleliske *RPE65*-mutasjoner forårsaker progredierende synstap og til slutt total blindhet, og det er et stort behov for effektiv behandling. VN er første genterapi til behandling av en arvelig retinasykdom. Det er vist at behandling med VN gir en klinisk relevant forbedring av funksjonelt syn på kort sikt. Studie 301/302 inkluderte imidlertid få pasienter (31 pasienter, hvorav 29 pasienter fikk VN), og oppfølgingstiden er relativt kort (4 år). Det er ikke kjent hvordan synsfunksjonen til pasienter som er behandlet med VN vil utvikle seg over tid. Antagelsen i Legemiddelverkets hovedanalyse om 15 års effektvarighet av VN, og deretter 50 % langsommere sykdomsprogresjon enn ved naturlig sykdomsforløp, er svært usikker. Ved en slik modellering antar Legemiddelverket en viss gjenværende effekt av VN gjennom hele modellens tidshorizont. Det finnes ikke empirisk dokumentasjon som kan støtte denne antagelsen. Ulike antagelser om effektvarighet – som også kan være plausible – er utforsket i scenarioanalyser. Studiedata om relativ effekt av VN vs. BSC finnes kun for 1 år. Utover dette er data om naturlig sykdomsforløp uten behandling hentet fra en retrospektiv studie. Det er en styrke at det er samlet inn kliniske data om naturlig sykdomsforløp for relativt mange pasienter ($n = 70$) med *RPE65*-mutasjoner, men det er vanskelig å validere om den metoden Novartis bruker for å modellere et naturlig sykdomsforløp er rimelig. Videre mangler det dokumentasjon om helserelatert livskvalitet for pasienter med *RPE65*-mediert retinal dystrofi, både på kort og lang sikt, og med og uten behandling med VN. Slik den helseøkonomiske modellen er bygget opp, kan den heller ikke ta hensyn til at livskvaliteten for mange av pasientene vil øke igjen en tid etter synstap/blindhet på grunn av adaptasjon (2, 3). VN er til behandling

av en liten pasientgruppe med alvorlig sykdom hvor det kan være vanskelig å gjennomføre en tradisjonell, randomisert kontrollert studie av effekt. Det kan derfor aksepteres et lavere krav til dokumentasjon.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDFORTEGNELSE	9
LOGG	11
ORDLISTE	12
1 BAKGRUNN.....	13
1.1 PROBLEMSTILLING.....	13
1.2 ARVELIG RETINAL DYSTROFI	13
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	14
1.4 BEHANDLING AV ARVELIG RETINAL DYSTROFI.....	15
1.4.1 <i>Behandling med VN (5)</i>	15
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	17
1.4.3 <i>Komparator</i>	17
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	18
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	18
2.2 STUDIER SOM PÅGÅR	22
3 PICO.....	23
3.1 PASIENTPOPULASJON	23
3.2 INTERVENSJON	26
3.3 KOMPARATOR	26
3.4 UTFALLSMÅL.....	27
3.4.1 <i>Effekt</i>	27
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	35
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	36
4 ØKONOMISK ANALYSE	45
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	45
4.1.1 <i>Modellbeskrivelse</i>	45

4.1.2	Overgangssannsynligheter	48
4.1.3	Modellering av naturlig sykdomsforløp	50
4.1.4	Analyseperspektiv	52
4.1.5	Kostnader (input data)	53
4.2	RESULTATER	56
4.2.1	Firmaets basecaseanalyse	56
4.2.2	Legemiddelverkets hovedanalyse	56
4.2.3	Sensitivitets- og scenarioanalyser	57
4.2.4	Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio	60
5	BUDSJETTKONSEKVENSER	61
6	OPPSUMMERING OG DISKUSJON	62
	REFERANSER	66
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	69
	APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER	73
	VEDLEGG 1 INNSPILL FRA BRUKERE (VEDLAGT SEPARAT)	78
	INNSPILL 1:	78
	INNSPILL 2:	80
	VEDLEGG 2 INNSPILL FRA NOVARTIS (VEDLAGT SEPARAT)	82

LOGG

Bestilling:	ID2016_057: Genterapi ved Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i <i>RPE65</i> genet
Forslagstiller:	Myndighet, Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Novartis Norge AS
Preparat:	Luxturna
Virkestoff:	Voretigen neparvovek
Indikasjon:	Behandling av voksne og pediatriske pasienter med synstap på grunn av nedarvet retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske <i>RPE65</i> -mutasjoner, og som har tilstrekkelig med levedyktige retinale celler.
ATC-nr:	S01 (ikke tildelt)
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	14-11-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	31-01-2019
Klinikere kontaktet for første gang	19-07-2019
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	14-03-2019
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	05-07-2019, 13-09-2019 og 08-11-2019
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	19-07-2019, 27-09-2019, 09-10-2019 og 27-11-2019
Rapport ferdigstilt:	02-12-2019
Saksbehandlingstid:	306 dager hvorav 59 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 247 dager.
Saksutredere:	Anette Grøvan Yvonne Anne Michel Heidi-Mirelle Eriksen Kirsti Hjelme
Kliniske eksperter:	Cecilie Bredrup, Haukeland universitetssykehus Ewa Spoz-Zboch, Sykehuset Innlandet
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). I arbeidet med rapporten har klinikere deltatt på møte med Legemiddelverket og hatt muntlig og skriftlig kommunikasjon med saksbehandlere. Ved ferdigstilling av rapporten har klinikere bekreftet sine utsagn som er brukt i rapporten. Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke hatt noen formell «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

ORDLISTE

AIC	Akaike's Information Criteria
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgpris
BCVA	Beste korrigerede skarpsyn
BIC	Bayesian Information Criteria
BSC	Best Supportive Care
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D-5L	EQ-5 dimensions 5 levels
ERG	Elektroretinogram
FST	Fullfelts lyssensitivitetsterskel
HR	Hazard ratio
HS	Helsetilstand/helsestadium
HUI	Health Utility Index
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITT	Intention to treat
LogMAR	Måleenhet for synsskarphet
MLMT	Multiluminans mobilitetstesting
MT	Markedsføringstillatelse
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
OCT	Optisk koherenstomografi
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RPE	Retinal pigment epitel
RPE65	Retinal pigment epithelium-specific 65 kDa protein
TLV	Tandvårds- og läkemedelsförmånsverket
VA	Skarpsyn (visual acuity)
VF	Synsfelt (visual field)
VFQ	Visual Function Questionnaire
VN	Voretigen neparvovek (Luxturna)

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

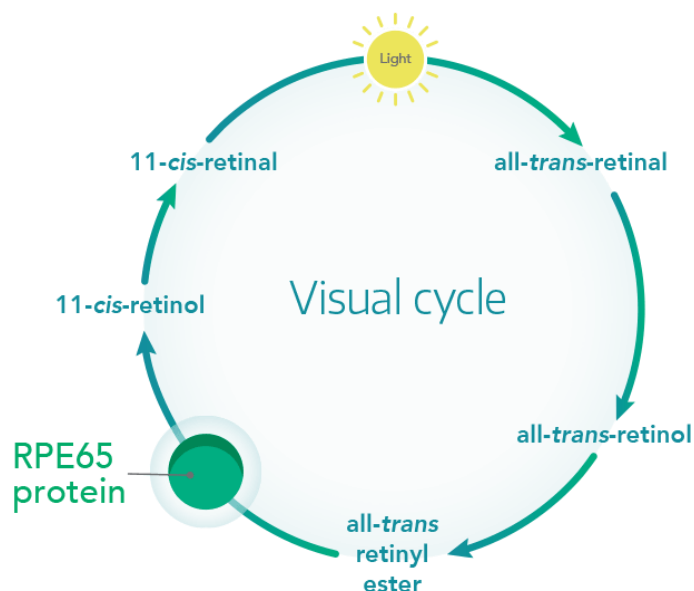
Denne rapporten er en *Hurtig metodevurdering* av voretigen neparvovek (VN, Luxturna) til behandling av voksne og barn med synstap på grunn av arvelig retinal dystrofi som skyldes mutasjoner i *RPE65*-genet. I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. VN er sammenlignet med best supportive care (BSC) i en kostnad per QALY-analyse.

1.2 ARVELIG RETINAL DYSTROFI

Arvelig retinal dystrofi er en gruppe sjeldne øyesykdommer der fotoreseptorene i retina (netthinnen) degenereres. Sykdommen karakteriseres av nedsatt evne til å se i svakt lys og mørke (nattblindhet), gradvis innsnevring av synsfeltet, tap av skarpsyn, tap av fargesyn og nystagmus (ufrivillige øyebevegelser). Alder ved diagnostisering, sykdomsprogresjon og klinisk uttrykk varierer, og en rekke ulike kliniske diagnoser er brukt for samme genotype, blant annet Lebers kongenitale amaurose og Retinitis pigmentosa. Noen bevarer godt sentralsyn hele livet, andre kan bli blinde i ung voksen alder.

Denne metodevurderingen gjelder pasienter med arvelig retinal dystrofi som skyldes mutasjoner i *RPE65*-genet. Disse pasientene har nedsatt syn ved fødsel, og blir blinde i ung voksen alder.

Genet *RPE65* er et av nærmere 300 gener hvor mutasjoner kan gi opphav til arvelig retinal dystrofi. Mutasjonen arves recessivt, det vil si at begge foreldre er bærere av mutasjonen (biallelisk). Aktiviteten til genet *RPE65* er nødvendig i kjeden av kjemiske reaksjoner som omdanner lys til elektriske signaler i den visuelle (retinoide) syklus, se figuren under. *RPE65*-genet lager *RPE65*-proteinet, som er et nødvendig enzym i denne syklusen. Mutasjoner i *RPE65*-genet fører til redusert eller manglende aktivitet av dette proteinet, noe som blokkerer den visuelle syklusen og resulterer i synstap. Avhengig av *RPE65*-mutasjonen, kan genet produsere avvikende proteiner, som kan bidra til at retinale pigmentepitelceller dør. Over tid fører akkumulering av toksiske retinale estere også til celledød.



Figur 1 Den visuelle syklus. Kilde: <https://luxturnahcp.com>

Barn med bialleliske *RPE65*-mutasjoner er født med nedsatt syn og nystagmus. Ifølge kliniske eksperter vil disse barna bli fanget opp ved nyfødtundersøkelsen eller ved 6-ukerskontroll på helsestasjonen. Utredningen gjøres i en øyeavdeling på sykehus, og en rekke undersøkelser er aktuelle, herunder elektroretinogram (ERG) og en grundig genetisk utredning. ERG-undersøkelsen gir et objektivt mål på retinafunksjonen og utføres alltid ved mistanke om retinal dystrofi siden den gir mulighet for å differensiere mellom ulike sykdommer i retina. ERG kan utføres hos små barn under narkose. Dagens gentesting identifiserer pasienter med bialleliske *RPE65*-mutasjoner.

Det finnes ikke et nasjonalt register for pasienter med arvelig retinal dystrofi. Ved Oslo universitetssykehus Ullevål finnes imidlertid et kvalitetsregister for arvelige retinasykdommer, som har klinisk og genetisk informasjon om over 900 pasienter i Helse Sør-Øst. Haukeland universitetssykehus gjør genetisk testing av pasienter med retinasykdommer i Helse Vest og Helse Midt-Norge, men har ikke et formelt register.

Det er per i dag identifisert 8 personer med retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske *RPE65*-mutasjoner i Norge. Norske kliniske eksperter antar at det vil være om lag 0,5 – 1 nye tilfeller hvert år.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Retinal dystrofi som skyldes mutasjoner i *RPE65*-genet er en alvorlig sykdom. Pasientene er født svaksynte og blir blinde i ung voksenalder.

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med arvelig retinal dystrofi. Beregninger gjort i innsendt modell fra Novartis, med forutsetningene i Legemiddelverkets hovedanalyse, tilsier et absolutt prognosetap på ca. 28 QALYs. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1.

Legemiddelverket mener imidlertid at absolutt prognosetap trolig er noe lavere enn dette. Beregningen av alvorlighet er avhengig av innsendt modell fra Novartis, og denne modellen tar ikke hensyn til at livskvaliteten for mange av pasientene vil øke igjen en tid etter synstap/blindhet på grunn av adaptasjon til den nye tilstanden. Adaptasjon til en livssituasjon med synstap/blindhet beskrives både av kliniske eksperter og i litteraturen (2, 3), se kapittel 3.4.3. I en eksplorativ analyse har Legemiddelverket forsøkt å ta hensyn til dette. Beregnet APT blir da ca. 18 QALYs, se Appendiks 1. Dette er imidlertid en usikker og forenklet analyse, men den er likevel egnet til å illustrere at inklusjon av adaptasjon har stor betydning for resultatet.

1.4 BEHANDLING AV ARVELIG RETINAL DYSTROFI

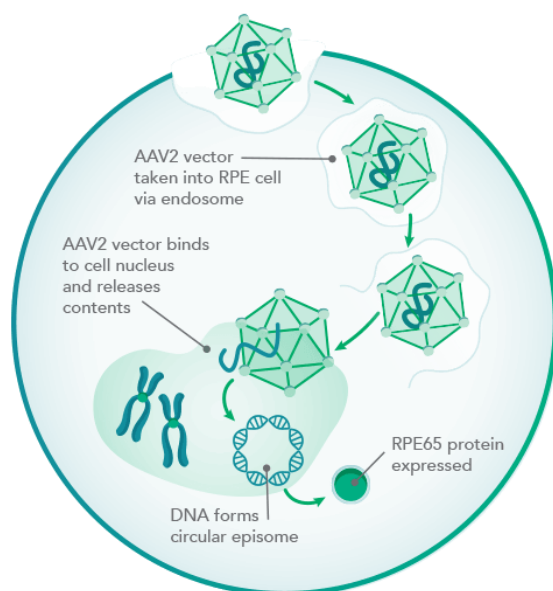
1.4.1 Behandling med VN (5)

Indikasjon

Behandling av voksne og pediatriske pasienter med synstap på grunn av nedarvet retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske *RPE65*-mutasjoner, og som har tilstrekkelig med levedyktige retinale celler.

Virkningsmekanisme

VN er en genterapi. VN er et modifisert virus (adenoassosiert virusvektor serotype 2, AAV2) som inneholder en funksjonell kopi av *RPE65*-genet. Etter injeksjon leverer viruset *RPE65*-genet til retinale pigmentepitelceller. Dette vil ikke reparere eller fjerne det defekte *RPE65*-genet, men vil gi cellen en normal kopi av genet. Det nye genet fungerer fysisk adskilt fra DNAet i cellen. Med et funksjonelt *RPE65*-gen kan cellen begynne å produsere *RPE65*-proteinet og dermed gjenopprette den visuelle syklusen.



Figur 2 Transfeksjon av retinal pigmentalcelle med VN, Kilde: <https://luxturnahcp.com>.

Dosering og administrering

En enkeltdose på $1,5 \times 10^{11}$ vg VN i hvert øye. Hver dose administreres inn i subretinalrommet i et totalt volum på 0,3 ml. Den enkelte prosedyren for administrering i hvert øye utføres på separate dager med et kort intervall, men ikke med færre enn 6 dager mellom hverandre.

Pasienten gis anestesi før prosedyren. Først utføres vitrektomi, dvs. at glasslegemet i øyet fjernes. Vitrektomi er en standard prosedyre som brukes ved flere intervensjoner i øyet. Etter at vitrektomien er fullført, injiseres VN som en subretinal injeksjon. Subretinal injeksjon er ikke en vanlig prosedyre, og bør gjennomføres av en retinakirurg med erfaring i å utføre makulakirurgi. Ryggleie initieres umiddelbart i den postoperative perioden, og bør opprettholdes av pasienten i 24 timer.

Immunmodulerende behandling med prednisolon gis pre- og postoperativt, med oppstart 3 dager før administrering av VN og i 14 dager etterpå.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene (forekomst $\geq 5\%$) forbundet med prosedyren for administrering var konjunktival hyperemi, katarakt, økt intraokulært trykk, retinaperforasjon, fortykning av hornhinnen, makulært hull, subretinale avleiringer, øyeinflammasjon, øyeirritasjon, øyesmerter og makulopati (foldedannelse på overflaten av makula).

For utfyllende omtale av VN, henvises det til preparatomtalen (5).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes i dag ingen behandling som kan bremse synstapet ved arvelige retinal dystrofi. Symptomatisk behandling med vitamin A ved retinitis pigmentosa kan kanskje forsinke sykdomsutviklingen, men risiko for bivirkninger (leverskade, fosterskade) foreligger (6). Dagens tilbud er optimalisering av synsrestfunksjon gjennom ulike synshjelpemidler og hjelp til mestring av synshandicap.

Etter diagnose blir pasientene regelmessig fulgt opp med konsultasjoner på øyeavdeling og av synspedagog eller lignende for å monitorere utviklingen av sykdommen og med tilpassede støttetiltak. Det blir lagt vekt på tilrettelegging av hverdagen med trening, hjelpemidler, tilpasset utdanning og arbeid for pasientene.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er Best Supportive Care (BSC), dvs. ulike synshjelpemidler og hjelp til mestring av synshandicap.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

VN fikk markedsføringstillatelse i Europa 22-11-2018 til behandling av voksne og pediatriske pasienter med synstap på grunn av nedarvet retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske *RPE65*-mutasjoner, og som har tilstrekkelig med levedyktige retinale celler.

Dokumentasjon for sikkerhet og effekt er basert på behandling av totalt 41 pasienter med VN i en fase 1 studie (studie 101/102) og en fase 3 studie (studie 301/302). Data fra studie 301/302 brukes i den økonomiske analysen. Videre er data om det naturlige sykdomsforløpet ved arvelig retinal dystrofi som skyldes mutasjoner i *RPE65*-genet hentet fra en historisk kontroll (1).

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER

Studie 101/102

Studiene 101 og 102 var åpne, ikke-kontrollerte fase 1 studier hos pasienter med klinisk diagnose Lebers kongenitale amaurose og bekreftede bialleliske *RPE65*-mutasjoner. Studie 101 inkluderte 12 pasienter som ble behandlet med VN i det ene øyet, enten med lav dose ($1,5 \times 10^{10}$ vg, 150 μ l, n=3), mellomdose ($4,8 \times 10^{10}$ vg, 150 μ l, n=6) eller høy dose ($1,5 \times 10^{11}$ vg, 300 μ l, n=3). Av disse ble 11 pasienter inkludert i studie 102, og ble behandlet med VN i det andre øyet. Disse fikk VN i dosering $1,5 \times 10^{11}$ vg, 300 μ l, samme dose og volum som senere ble brukt i fase 3-studien og som er anbefalt i preparatomtalen. Data fra studie 101/102 er ikke brukt i den helseøkonomiske analysen. Det er fra denne studien det finnes data med lengst oppfølgingstid (7,5 år).

Studie 301/302

Studie 301 var en åpen, randomisert, kontrollert studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av VN med ingen behandling/observasjon. Studien inkluderte 31 pasienter med klinisk diagnosen Lebers kongenitale amaurose og bekreftede bialleliske *RPE65*-mutasjoner. Av disse ble 21 pasienter randomisert til behandling med VN med en gang, og 10 pasienter ble randomisert til ingen behandling/observasjon. Ett år etter studiestart ble pasientene i kontrollgruppen behandlet med VN på samme måte som i intervensjonsgruppen (crossover, studie 302).

Tabell 1 Metode studie 301/302

	Studie 301/302
Design	Åpen, randomisert, fase 3 Stratifisert på alder (\geq / $<$ 10 år) og MLMT (bestått \geq / $<$ 125 lux) Utført ved 2 senter i USA, totalt fem kirurger Hovedanalyse 1 år etter behandling. Pasientene vil bli fulgt opp i 15 år
Pasienter	Bialleliske RPE65-mutasjoner \geq 3 år VA \leq 20/60 og/eller VF \leq 20 grader i meridianverdi for begge øyne Tilstrekkelig med levedyktige retinale celler: <ul style="list-style-type: none"> - OCT viser retinatykkelse $>$ 100 μm i bakre pol - \geq3 papillediameter retina uten atrofi eller pigmentdegenrasjon i bakre pol - Gjenværende synsfelt $>$ 30 grader (fiksert) I stand til å gjennomføre MLMT. Ekskludert pasienter med tilnærmet normalt funksjonelt syn (MLMT bestått ved 1 lux) og pasienter med omfattende synstap (MLMT ikke bestått ved 400 lux). N=31
Intervensjon	VN Subretinal injeksjon av $1,5 \times 10^{11}$ vg i et totalt subretinalt volum på 0,3 ml Det andre øyet ble injisert 6-18 dager etter det første øyet n=21 (1 pasient fikk ikke studiemedisin)
Komparator	Ingen behandling/observasjon. Kontrollgruppen fikk behandling med VN etter ett år (crossover). N=10 (1 pasient fikk ikke studiemedisin)
Primært utfallsmål	MLMT
Noen sekundære utfallsmål	FST VA
Noen eksplorative utfallsmål	VF VFQ

FST: fullfelts lyssensitivitetsterskel. MLMT: multiluminans mobilitetstesting. OCT: optisk koherenstomografi. VA: skarpsyn. VF: synsfelt. VFQ: visual field questionnaire

Primært utfallsmål var endring i skår på MLMT (multiluminans mobilitetstesting), fra baseline til 1 år etter administrering av VN. MLMT er utviklet av firma, og er utformet for å måle endringer i funksjonelt syn. Deltagerens evne til å bevege seg gjennom en standardisert løype med 15 hindringer av ulik størrelse, form og farge ved forskjellige nivåer av belysning måles. Denne evnen avhenger av deltagerens skarpsyn, synsfelt og grad av nyktalopi (nedsatt evne til å oppfatte og/eller se i svakt lys). Dette er funksjoner som blir påvirket ved retinal dystrofi. Det er laget 12 standardiserte løyper for å redusere effekten av læring. I studie 301/302 ble det brukt sju belysningsnivå, fra 400 lux (tilsvarende et godt opplyst kontor) til 1 lux (tilsvarende en måneløs sommernatt). Testingen av hver deltager ble filmet og vurdert av uavhengige bedømmere. Deltagerne fikk «bestått» eller «ikke bestått» avhengig av nøyaktighet i navigering (3 feil tillatt) og tid ($<$ 180 sekund tillatt). En positiv endring i skår betyr at MLMT ble bestått på et lavere lysnivå, og en skår på 6 er maksimal mulig forbedring av MLMT. Bestått MLMT ved 1 lux gir høyest mulig skår, se tabell.

Tabell 2 Sammenheng lysnivå og MLMT-skår

Lysnivå	1 lux	4 lux	10 lux	50 lux	125 lux	250 lux	400 lux	>400 lux
MLMT-skår	6	5	4	3	2	1	0	-1

Sekundære utfallsmål var bl.a. FST (fullfelts lyssensitivitetsterskel) og VA (skarpsyn), fra baseline til 1 år etter administrering av VN. Synsfelt (VF) var et eksplorativt utfallsmål. FST, VA og VF ble målt som gjennomsnitt for begge øyne.

VA ble målt ved bruk av tavler med bokstaver (ETDRS) hos voksne og med symboler (HOTV) hos barn. VA oppgis i LogMAR-enheter. En endring av LogMAR $\geq 0,3$ er klinisk relevant. VA måles med beste korreksjon i briller eller kontaktlinser.

VF ble målt bl.a. ved Goldmann kinetisk perimetri. Ved denne metoden sitter pasienten og ser inn i en halvkule og fokuserer på et punkt rett fram. Lyspunkt med varierende styrke tennes på ulike steder i synsfeltet, og pasienten trykker på en knapp når han oppfatter lyspunkter. Resultatet vises som et synsfeltkart der de områdene hvor pasienten har nedsatt syn er markert. Ved normalt syn gir begge øyne til sammen et synsfelt på ca. 180 grader til siden, 50 grader opp og 80 grader ned. En endring av VF $\geq 20\%$ er klinisk relevant.

Effekt ble vurdert på dag 30, 90, 180 og 365 etter andre administrering av VN. Primæranalyse av effektdata er 1 år etter administrering. Legemiddelverket har fått tilgang på data etter 4 års oppfølging. Pasientene vil bli fulgt opp i 15 år.

Historisk kontroll (naturlig sykdomsforløp)

Chung et al 2018 er en retrospektiv studie hvor det er samlet inn kliniske data for pasienter født i perioden 1963 – 2010 med bialleliske RPE65-mutasjoner fra 7 senter i 6 land (1). Data for 70 pasienter er inkludert i studien, og gjennomsnittlig observasjonstid var 7,3 år (median 4,5 år). Pasientens alder ved første synstest varierte fra 1 år til 43 år (gjennomsnitt 15 år). Parametere som primært ble analysert var VA, Goldmann VF og OCT. Endringer i disse parameterne over tid er analysert. I analysene er alder brukt som proxy for tid. En rekke andre kliniske data ble også samlet inn, bl.a. ERG.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Studie 301/302

Studie 301/302 er en randomisert, kontrollert fase 3 studie. Det er en styrke at studien har en relevant kontrollgruppe, og dermed data om relativ effekt av VN vs. BSC for det første året etter administrering. Analyser av data fra studien er basert på ITT (intention-to-treat) populasjon, dvs. at alle randomiserte pasienter var inkludert i analysen.

Primært utfallsmål er MLMT, som måler funksjonelt syn. De kliniske ekspertene mener at dette er et relevant utfallsmål ettersom orienteringevne er en viktig, men vanskelig målbar del av funksjonelt syn. MLMT er imidlertid ikke et verktøy som brukes i klinisk praksis. EMA påpeker også noen svakheter ved MLMT (7). Verktøyet har en betydelig takeffekt, dvs. målingene klarer ikke å differensiere mellom de pasientene som har høyeste funksjonsnivå, noe som kan begrense egnetheten til å måle endringer over

tid. Videre viste pasienter i kontrollgruppen endringer i MLMT-skår +/- 1 poeng etter et år. Det betyr at endringer i MLMT-skår må være større enn dette for å være klinisk relevante. MLMT-resultatene er ikke brukt i den helseøkonomiske analysen.

Utfallsmålene VA (sekundært utfallsmål) og VF (eksplorativt utfallsmål) er brukt til å modellere effekt av VN og BSC i den helseøkonomiske analysen. Dette er relevante utfallsmål, men har noen begrensninger. Det er vist naturlig variasjon i VA mellom målinger for denne populasjonen. Pålitelige målinger av VF med Goldmann-perimetri krever at pasienten har tilstrekkelig syn og kan fiksure. Dette kan være utfordrende for noen pasienter med retinal dystrofi pga. nystagmus. Måling av VA og VF krever også at pasienten har evne og motivasjon til å samarbeide med helsepersonellet under gjennomføring av undersøkelsene, noe som kan være krevende for små barn. Disse utfallsmålene fanger heller ikke opp karakteristiske kjennetegn ved sykdommen, som nedsatt evne til å orientere seg i dårlig lys.

Flere av studiedeltagerne var barn som utviklet seg motorisk og kognitivt mens studien pågikk. Dette kan ha påvirket resultatene for de subjektive utfallsmålene. Ved slutten av studien var barna blitt ett år eldre slik at målingene kan ha blitt bedre også på grunn av naturlig utvikling og ikke bare som en følge av behandling med VN.

Legemiddelverket har etterspurt objektive utfallsmål fra de kliniske studiene. Elektroretinografi (ERG) gir et objektivt mål på retinafunksjonen, og fullfelts ERG var et av utfallsmålene i studie 101. Novartis viser til at fullfelts ERG var flat hos noen pasienter i denne studien, selv om de hadde målbare endringer i VA, VF og FST. ERG ble derfor vurdert å ikke være et egnet utfallsmål, og ble ikke evaluert i de påfølgende studiene. Norske kliniske eksperter bekrefter at det er utfordringer med fullfelts ERG hos denne pasientgruppen. Hos de fleste pasienter med bialleliske *RPE65*-mutasjoner er ERG flat ved 10 årsalder, gjerne før. Videre forstyrres målingene av nystagmus, og jo dårligere synsfunksjon jo mer nystagmus. De kliniske ekspertene nevner imidlertid andre objektive målinger som kunne vært egnet, som multifokal ERG (som vil være nødvendig å gjøre i narkose pga. nystagmus), og i en studiesammenheng eventuelt også dynamisk MR. Legemiddelverket er ikke kjent med at disse utfallsmålene har vært brukt i de kliniske studiene av VN. Legemiddelverket har fått ettersendt resultater fra OCT-målinger fra studie 301/302. Novartis mener at OCT-resultatene ikke speiler effekten av VN-behandlingen på pasientenes synsfunksjon.

Legemiddelverket vurderer at studie 301/302 er egnet for denne metodevurderingen, men vil påpeke:

- Studien har åpent studiedesign. Dette skyldes at det ikke ville vært etisk forsvarlig å gi en subretinal shaminjeksjon til kontrollgruppen, særlig fordi studiepopulasjonen er barn. For å redusere risiko for bias ble det primære utfallsmålet (MLMT) vurdert av uavhengige bedømmere, som var blindet. Det kan imidlertid ikke utelukkes at utfallsmålene VA og VF, som er brukt i den økonomiske analysen, er påvirket av åpent studiedesign. Det er en svakhet ved dokumentasjonen at effekten kun er basert på subjektive utfallsmål og ikke er støttet av objektive utfallsmål.
- Studien inkluderer få pasienter (31 pasienter, hvorav 29 pasienter fikk VN). Dette må imidlertid ses i sammenheng med at sykdommen er sjelden.

- Oppfølgingstiden er foreløpig relativt kort. Den randomiserte, kontrollerte studiefasen er kun 1 år og total oppfølgingstid er foreløpig 4 år. Det betyr at det finnes studiedata om relativ effekt av VN vs. BSC for kun 1 år. Genterapi med VN representerer et nytt behandlingsprinsipp, og det er en særlig usikkerhet om effekt og sikkerhet på lang sikt.

Historisk kontroll (naturlig sykdomsforløp) – Chung et al (1)

Siden det mangler studiedata om relativ effekt av VN vs. BSC utover 1 år, er det av verdi at det finnes kliniske data om naturlig sykdomsforløp i relevant pasientpopulasjon, dvs. pasienter med arvelig retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske *RPE65*-mutasjoner. Data for 70 pasienter er samlet inn i studien til Chung et al (1), og dette er forholdsvis mange pasienter med tanke på at sykdommen er sjelden. Det er imidlertid noen metodologiske svakheter med studien. Eksempelvis er kliniske data samlet inn retrospektivt, datainnsamlingen var ikke standardisert og bildeteknologien har utviklet seg i observasjonsperioden. Valg av studiedesign må imidlertid ses i sammenheng med at dette er en sjelden sykdom som utvikler seg over flere år. Likevel er oppfølgingstiden kort med tanke på at dette er en livsvarig sykdom.

2.2 STUDIER SOM PÅGÅR

Pasienter som fikk VN i det kliniske studieprogrammet vil bli fulgt opp i 15 år for å evaluere langtidseffekt og sikkerhet (5). I tillegg vil det bli gjennomført en ikke-intervensjonsstudie av sikkerhet etter markedsføring basert på et europeisk sykdomsregister (5). Denne registerstudien vil følge pasientene i 5 år etter behandling med VN, og minimum 40 pasienter vil bli inkludert.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Pasienter med biallelisk *RPE65* mutasjon fanges opp kort tid etter fødsel, se kapittel 1.2. Kliniske eksperter antar at det vil være om lag 0,5 – 1 nye tilfeller hvert år i Norge. Disse barna er født med nedsatt syn, men i de første leveårene vil synet likevel kunne forbedre seg eller være stabilt på grunn av generell modning og utvikling av synsfunksjonen. Etter en tid vil denne utviklingen snu og synsfunksjonen blir gradvis forverret. Dette kan skje rundt 10-årsalder. Norske kliniske eksperter som Legemiddelverket har konsultert ser for seg at de barna som diagnostiseres med bialleliske *RPE65*-mutasjoner følges opp med halvårlige kontroller av synsfunksjon, og at man venter med å behandle med VN til det tidspunktet der forverring av synsfunksjonen starter. Kliniske eksperter peker på risiko knyttet til selve inngrepet og begrenset erfaring og kunnskap om langtidseffekt som argumenter for å vente med behandling. Med mer erfaring kan det bli aktuelt å behandle med VN på et tidligere tidspunkt.

Det er svært viktig at pasienten har tilstrekkelig med levedyktige retinale celler ved behandlingstidspunktet. Behandlingen kan derfor ikke vente for lenge. Det vil ifølge kliniske eksperter ikke være aktuelt å behandle pasienter med langtkommet synstap. Da er det risiko for at de siste levedyktige retinacellene skades ved selve administrasjonsprosedyren, og dermed at siste rest av synsfunksjon ødelegges (wipeout).

Ifølge preparatomtalen må pasienten ha «tilstrekkelig med levedyktige retinale celler» for å være indisert for behandling med VN. Det er imidlertid ikke spesifisert hvordan dette kan måles og bestemmes i klinisk praksis. I studie 301/302 var tilstrekkelig med levedyktige retinale celler definert som:

- OCT viser retinatykkelse > 100 µm i bakre pol
- ≥3 papillediameter retina uten atrofi eller pigmentdegenrasjon i bakre pol
- Gjenværende synsfelt > 30 grader (fiksert)

Kliniske eksperter viser til at det i Frankrike er satt kriterier for hvem som tilbys behandling med VN. Det er tatt utgangspunkt i at pasienten må ha tilstrekkelig med levedyktige retinale celler. Klinikerne refererer at kriteriene er: Tilstrekkelige resultater fra OCT, gjenværende minimum 3 papillediameter med frisk retina, synsfelt over 30 grader og alder under 20 år.

Kliniske eksperter sier det er ønskelig å opprette et skandinavisk nettverk av kliniske eksperter der behandling av enkeltpasienter kan drøftes.

Det er per i dag identifisert 8 personer med biallelisk *RPE65* mutasjon i Norge, som kan være aktuelle for behandling med VN.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Innsendt klinisk dokumentasjon

I studie 301/302 ble totalt 36 pasienter screenet, 31 pasienter ble randomisert (ITT populasjon) og 29 pasienter fikk behandling med VN (mITT populasjon). To pasienter gikk ut av studien før behandling, én i intervensjonsarmen (legens beslutning) og én i kontrollarmen (pasientens beslutning). De to pasientene var ikke kjent med hvilken gruppe de var randomisert til før de gikk ut av studien.

Alle inkluderte pasienter hadde bekreftet mutasjon i *RPE65*-genet, og en rekke ulike mutasjoner var representert. Ulike punktmutasjoner i *RPE65*-genet kan forårsake ulike mangler i *RPE65*-funksjon og kan dermed gi den heterogeniteten som er observert i fenotype ved retinal dystrofi.

Randomiserte pasienter var fra 4 år til 44 år, med gjennomsnittsalder 15,1 år. Det ble ikke inkludert pasienter under 4 år, selv om pasienter ned til 3 år kunne vært inkludert ifølge protokollen. Det finnes derfor ingen tilgjengelige data om sikkerhet og effekt av VN hos barn under 4 år.

Alle pasientene hadde nystagmus og skade på retina ved studiestart. Synsskarphet (gjennomsnitt begge øyne) var alvorlig svekket, gjennomsnittlig logMAR var 1,18 i intervensjonsarmen og 1,29 i kontrollarmen, og alle inkluderte pasienter hadde svakt syn ($\geq 0,6$ logMAR, tilsvarende $\geq 20/80$). Det var forskjeller mellom behandlingsarmene ved baseline i MLMT, VA og VF; det var flere pasienter som bestod MLMT ved 4 lux i VN-armen (19 %) enn i kontrollarmen (10 %), men VA og VF var bedre i kontrollarmen. Skjeling var rapportert hos 8 (38 %) pasienter i intervensjonsarmen og 5 (50 %) pasienter i kontrollarmen.

Tabell 3 Baseline pasientkarakteristika i studie 301/302 (ITT populasjon)

	Intervensjon (n=21)	Kontroll (n=10)	Totalt (n=31)
Alder (år)			
Gjennomsnitt	14,7	15,9	15,1
Median	11	14	11
Min – maks	4-44	4-31	4-44
<10 år	9 (43 %)	4 (40 %)	13 (42 %)
≥ 10 år	12 (57 %)	6 (60 %)	18 (58 %)
Kjønn			
Kvinne	12 (57 %)	6 (60 %)	18 (58 %)
Mann	9 (43 %)	4 (40 %)	13 (42 %)
MLMT nivå bestått			
<125 lux	12 (57 %)	4 (40 %)	16 (52 %)
≥ 125 lux	9 (43 %)	6 (60 %)	15 (48 %)

I historisk kontroll var alder til inkluderte pasienter fra 1 år til 43 år (gjennomsnitt 15 år) ved første synstest (1). For de 70 inkluderte pasientene var det rapportert totalt 78 kliniske diagnoser og 56 unike *RPE65*-mutasjoner, men uten noen tydelig sammenheng mellom genotype og fenotype. Den vanligste diagnosen var Lebers kongenitale amaurose (47 %).

Innsendt helseøkonomisk modell

Baseline pasientkarakteristika i innsendt modell er hentet fra studie 301/302. Alder ved modellstart er satt til 15 år. I modellen blir pasientene fordelt i ulike helsetilstander (HS) etter grad av synstap.

Fordelingen ved modellstart er hentet fra studie 301/302 i basecase til Novartis, og er vist i tabellen under. Fordelingen fra historisk kontroll kan også velges i modellen (1).

Tabell 4 Fordeling av pasienter ved modellstart

	HS1	HS2	HS3	HS4	HS5
Studie 301/302 (basecase)	23 %	32 %	23 %	19 %	3 %
Historisk kontroll (1)	52 %	35 %	8 %	3 %	3 %

Helsetilstand 1 (HS1): Moderat synstap, HS2: Alvorlig synstap, HS3: Svært alvorlig synstap, HS4: Fingertelling, HS5: Håndbevegelse, lyssans, ingen lyssans

Legemiddelverkets vurdering

Studie 301/302 inkluderte pasienter med betydelig synstap ($VA \leq 20/60$ og/eller $VF \leq 20$ grader meridianverdi for begge øyne) og redusert funksjonelt syn. Norske kliniske eksperter sier at pasientene vil bli behandlet med VN på et tidligere sykdomsstadium enn dette i klinisk praksis, dvs. de vil ha bedre synsfunksjon ved behandlingstidspunktet enn studiepopulasjonen. En forutsetning for at VN skal virke, er at det finnes tilstrekkelig med levedyktige retinale celler. Selv om studiedata ikke gir informasjon om effekt hos pasienter uten særlig synstap, er det derfor svært sannsynlig at disse pasientene vil ha effekt av VN siden de har flere levedyktige retinale celler. Preparatomtalen setter heller ikke begrensninger for bruk av VN basert på grad av synstap. Mange av de 8 identifiserte norske pasientene har trolig et betydelig synstap og samsvarer med studiepopulasjonen.

Gjennomsnittsalder til de 8 identifiserte pasientene i Norge er 15 år, og samsvarer med gjennomsnittsalder til pasientene studie 301/302. Kliniske eksperter forventer at nye pasienter som kommer til i norsk klinisk praksis, vil kunne være noe yngre enn dette ved behandlingstidspunktet, rundt 10-årsalder.

I egen hovedanalyse bruker Legemiddelverket samme alder og fordeling av pasienter i helsetilstander ved modellstart som Novartis, dvs. basert på studie 301/302. Dette fordi effektdata i modellen er basert på denne studiepopulasjonen. Det vil gi usikkerhet i analysen å modellere effekt av VN på en populasjon som i stor grad skiller seg fra den populasjonen som er opphav til kliniske data.

I en scenarioanalyse har Legemiddelverket satt alder til 10 år, og at alle pasientene er i HS1 ved modellstart, se kapittel 4.2.3. Dette antas å bedre representere pasienter som vil bli behandlet med VN i norsk klinisk praksis fremover. I innsendt modell fra Novartis er det imidlertid ikke mulig å anta at pasientene har bedre synsfunksjon enn HS1 ved modellstart. Det er heller ikke mulig å modellere en forbedring i synsfunksjon for pasienter som er i HS1 ved modellstart, kun en stabilisering av synsfunksjonen. Scenarioanalysen er dermed lite troverdig og potensielt konservativ.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det antas at VN vil administreres og doseres i tråd med anbefalingene i preparatomtalen, se kapittel 1.4.1.

Behandling bør startes opp og administreres av en retinakirurg med erfaring i å utføre makulakirurgi for å redusere risiko assosiert med administrasjon og/eller administrasjonsprosedyren (økt intraokulært trykk, retinaperforasjon, makulalidelser, katarakt, intraokulær inflammasjon og/eller infeksjon relatert til prosedyren og retinaløsning, tredjeparts transmisjon).

Ifølge kliniske eksperter har alle universitetssykehus i Norge retinakirurger som er kvalifisert til å gjøre denne typen behandling. I første omgang mener klinikerne at det bør være minst to behandlingssenter i Norge. Det skal være 3 kvalifiserte retinakirurger tilgjengelig ved hver VN-administrasjon. Helsepersonell som er involvert i håndtering, klargjøring og administrasjon av VN gjennomgår trening før behandlingen.

Innsendt klinisk dokumentasjon

I studie 301/302 ble VN administrert og dosert i tråd med det som nå er anbefalingene i preparatomtalen, se kapittel 1.4.1. VN skal administreres én gang i hvert øye.

Pasientene ble først behandlet med en injeksjon i det ene øyet. Tid til injeksjon i det andre øyet var i gjennomsnitt $8,4 \pm 2,3$ dager (fra 7 til 14 dager) i studie 301/302. Studieprotokollen definerte et intervall på 6 – 18 dager mellom injeksjonene. Dette skulle gi mulighet for å oppdage komplikasjoner etter det første kirurgiske inngrepet, og samtidig redusere risiko for at det skulle oppstå en skadelig immunrespons før neste inngrep.

Innsendt helseøkonomisk modell

Intervensjon i modellen er to subretinale injeksjoner med VN (en i hvert øye).

Legemiddelverkets vurdering

Dosering av VN i klinisk dokumentasjon og innsendt modell er representativt for slik behandlingen vil bli brukt i klinisk praksis.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Best Supportive Care (BSC), dvs. ulike synshjelpemidler og hjelp til mestring av synshandicap, er relevant komparator i norsk klinisk praksis, se kapittel 1.4.3.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Studie 301 har en kontrollarm med pasienter som ikke får aktiv behandling, og som følges opp i 1 år. Det finnes derfor studiedata om relativ effekt av VN vs. BSC for det første året etter administrering. Utover dette er data om naturlig sykdomsforløp uten aktiv behandling basert på en historisk kontroll (1). Resultatene fra den historiske kontrollen er presentert i kapittel 3.4.1.

Innsendt helseøkonomisk modell

Komparator i modellen er BSC. Data fra studie 301 er brukt til å modellere sykdomsforløpet i komparatorarmen det første året i den helseøkonomiske analysen, og for resten av tidshorizonten har Novartis brukt data fra historisk kontroll (1), se kapittel 3.4.1.

Legemiddelverkets vurdering

Komparator i studie 301 (første år) og i innsendt modell er i samsvar med relevant komparator i norsk klinisk praksis.

Det er en viktig begrensning ved dokumentasjonen at sykdomsutvikling i komparatorarmen er basert på historisk kontroll og ekstrapolering av data etter det første året. Se modellering av naturlig sykdomsforløp i kapittel 4.1.3.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

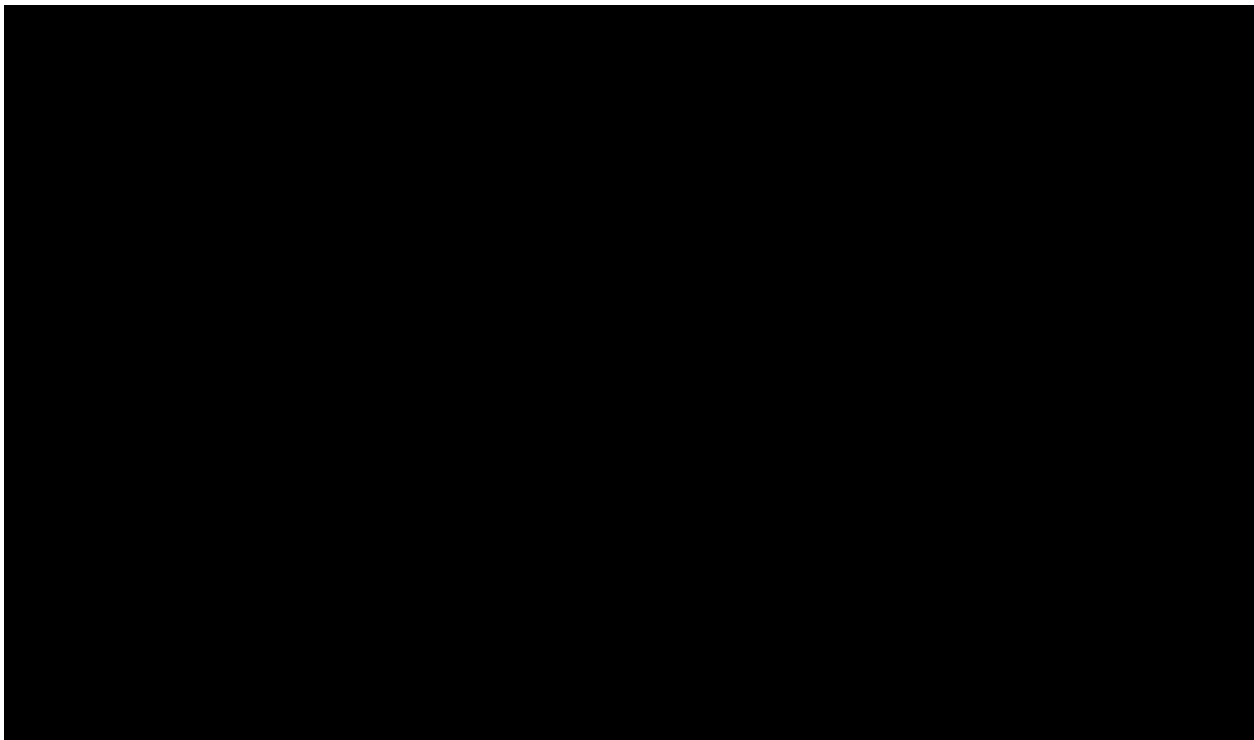
Studie 301/302

MLMT-skår (primært utfallsmål):

Resultatene fra studie 301/302 viser at VN forbedrer funksjonelt syn hos pasienter med *RPE65*-mediert nedarvet retinal dystrofi. Endring i MLMT-skår (begge øyne) fra baseline til år 1 i ITT-populasjonen var 1,8 (standardavvik 1,1) i intervensjonsgruppen og 0,2 (1,0) i kontrollgruppen, en forskjell på 1,6 (95 % KI 0,72 – 2,41, $p=0,0013$).

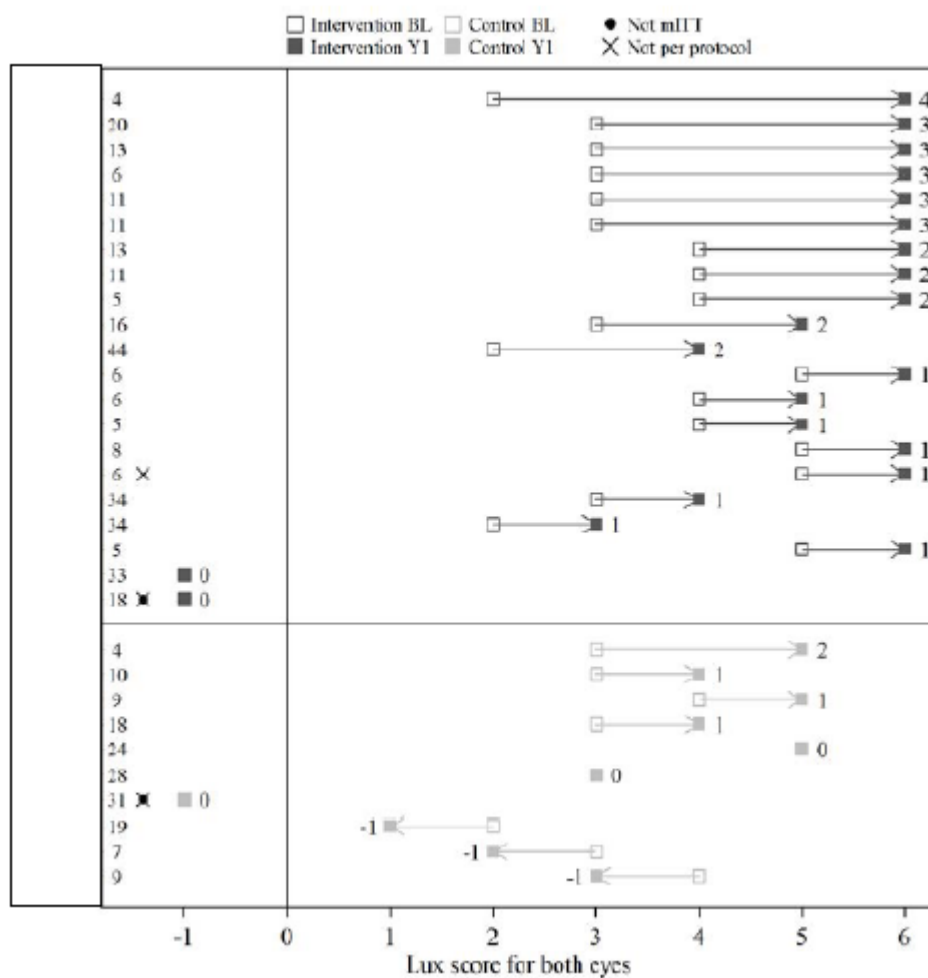
Figuren under viser endring i MLMT-skår over en fireårsperiode i studie 301/302. Det ble vist en signifikant forbedring i MLMT-skår i intervensjonsarmen ved dag 30 etter administrering av VN. Denne forbedringen ble opprettholdt i oppfølgingsperioden på 4 år. Kontrollgruppen viste en tilsvarende respons etter å ha krysset over til å få VN etter 1 år.

Av de totalt 20 pasientene som fikk behandling i opprinnelig intervensjonsarm, var funksjonelt syn målt med MLMT uendret fra år 1 til år 4 etter behandling hos 14 (70 %) av pasientene, redusert med ett lysnivå hos 5 (25 %) av pasientene og økt med ett lysnivå hos 1 (5 %) pasient. Det var ingen av pasientene som hadde fått funksjonelt syn redusert til under baseline-nivå ved år 4. Det var en pasient som hadde netthinneløsning ved år 4.



Figur 3 Studie 301/302. MLMT-skår over tid.

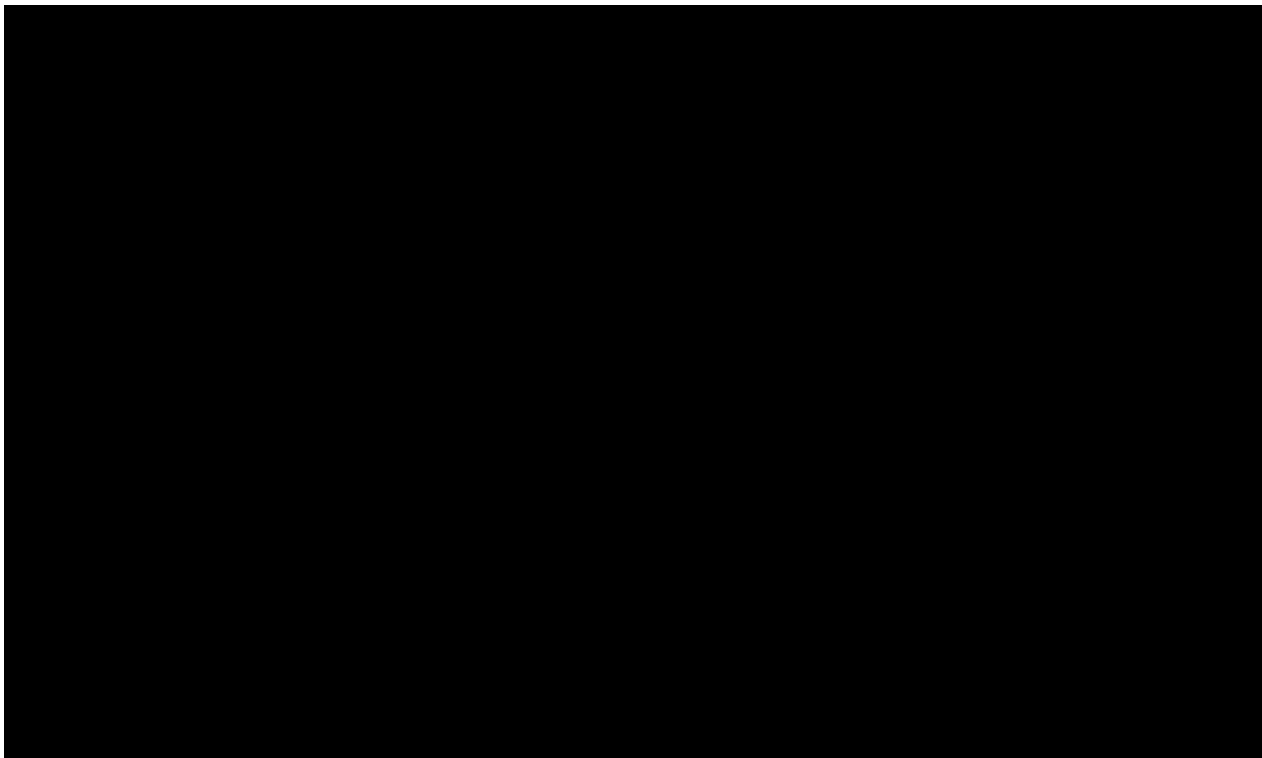
Pasienter i kontrollgruppen viste en endring på ± 1 poeng i MLMT-skår det første året. En endring i MLMT-skår må derfor være større enn dette for å være klinisk relevant. Det ble ikke vist en klinisk effekt hos alle pasienter, se figur under. Det ikke funnet prediktorer for respons/ikke-respons, som alder, kjønn, VA- eller VF-status ved baseline eller spesifikke genmutasjoner. Et tilstrekkelig antall levedyktige retinale celler ser imidlertid ut til å være avgjørende for effekten.



Figur 4 Studie 301/302. MLMT-skår ved baseline og år 1 per studiedeltager (ITT populasjon). Pasientens alder ved randomisering i venstre kolonne.

VA - Skarpsyn

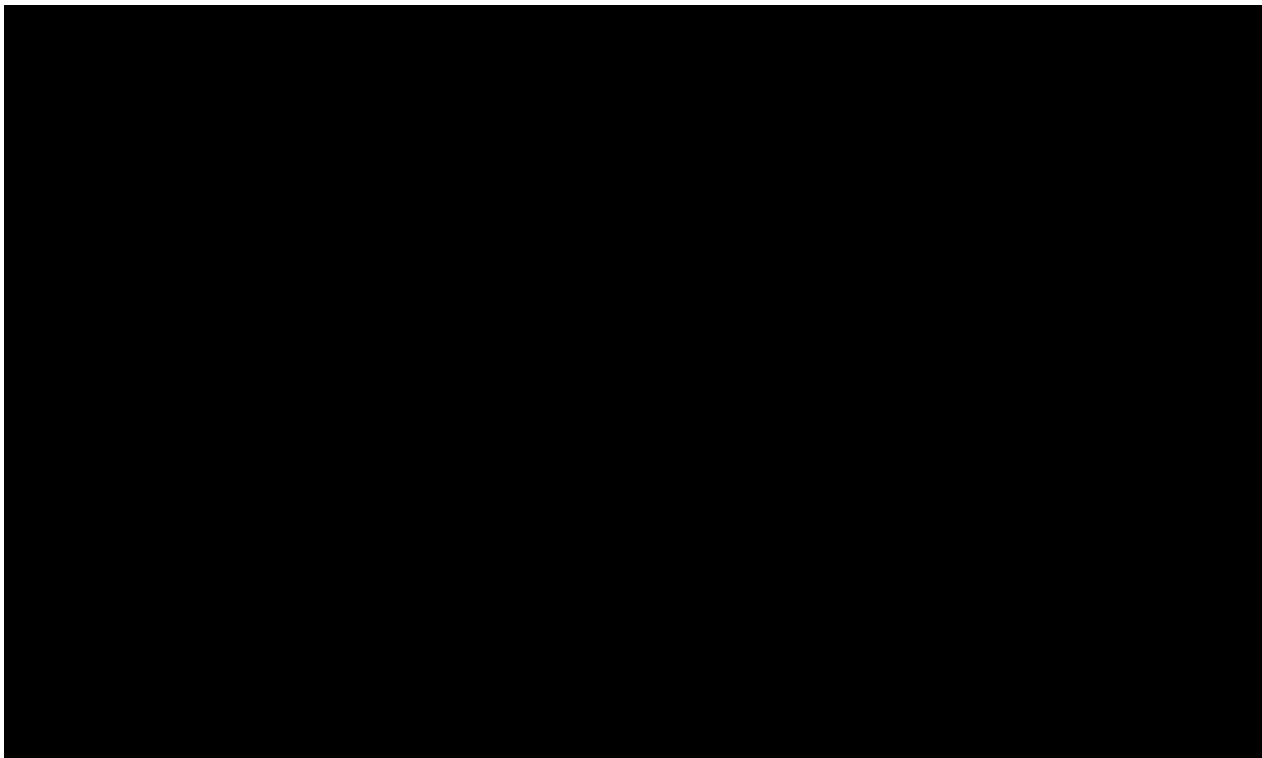
Ved bruk av Holladay-skalaen for å måle VA viste intervensjonsgruppen en gjennomsnittlig forbedring på 8,1 bokstaver fra baseline til år 1, sammenliknet med en forbedring på 1,6 bokstaver i kontrollgruppen. Forskjellen var ikke statistisk signifikant. Figuren under viser gjennomsnittlig VA over tid for intervensjonsgruppen og kontrollgruppen.



Figur 5 Studie 301/302. Gjennomsnittlig VA over tid (begge øyne).

Synsfelt - VF

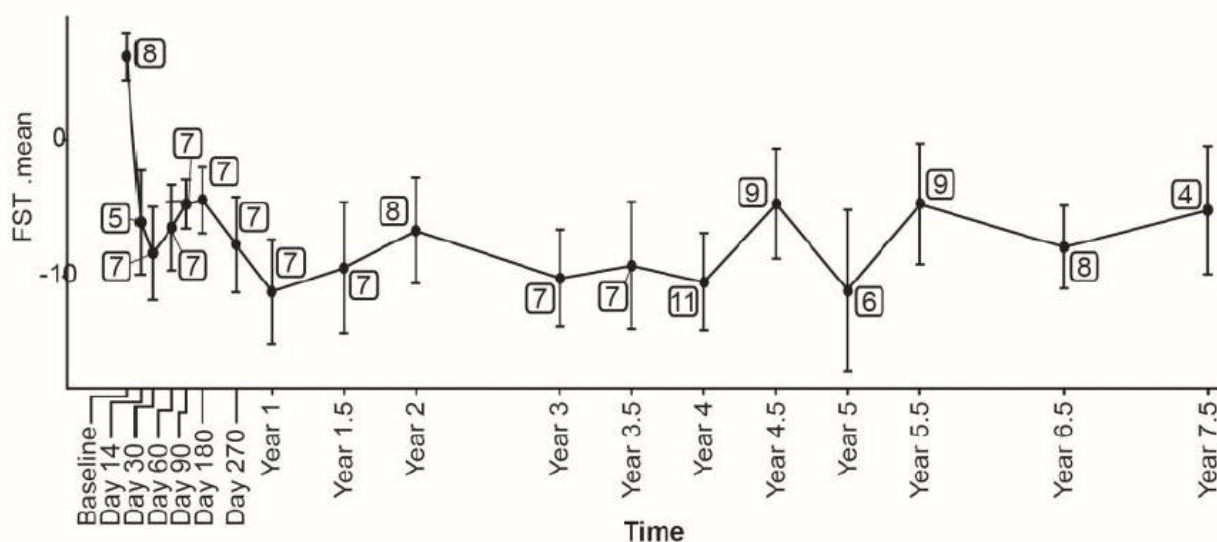
VF vurdert ved bruk av Goldmann (III4e) viste en forbedring i VN-armen etter 1 år (fra 332,9 til 673,9, sum totale grader), mens det var en numerisk reduksjon i BSC-armen (fra 427,1 til 397,8). Forskjellen mellom armene var statistisk signifikant. Forbedringen ble vist 30 dager etter administrasjon av VN og ble opprettholdt i oppfølgingsperioden på 4 år. Kontrollgruppen viste en tilsvarende respons etter å ha krysset over til å få VN etter 1 år.



Figur 6 Gjennomsnittlig Goldmann VF III4e over tid

Studie 101/102

Data med lengst oppfølgingstid finnes fra studie 101. Novartis har presentert FST-data etter 7,5 års oppfølging. Det var 12 pasienter inkludert i studie 101, men FST ble ikke målt for alle pasientene. Av de pasientene hvor det finnes FST-data, var det 57 % som viste en klinisk relevant forbedring av FST ifølge Novartis. Novartis viser til figuren under, og bruker disse resultatene til å hevde at effekten av VN vedvarer i 7,5 år. Oppfølgingsdata er imidlertid tilgjengelig kun for et mindretall av pasientene (4 pasienter ved 7,5 år).



Note: The numbers within the boxes represent the number of patients at each time point; time points with less than three observations and without baseline data were excluded from the analysis

Figur 7 Gjennomsnittlig (+/-) FST over tid i det første injiserte øyet (de tre dosene sammenslått).

Historisk kontroll (naturlig sykdomsforløp)

Historisk kontroll viser en signifikant sammenheng mellom alder og forverring av VA og Goldmann VF (1). Hvor raskt synstapet utviklet seg, varierte mellom pasientene.

Et generelt mønster var imidlertid en tydelig synssvekkelse, men forholdsvis stabil VA det første tiåret av livet, deretter en gradvis forverring fra 15-20 årsalder, og så en rask økning av VA-tap etter 20 år. Det var ingen pasienter som opplevde spontan forbedring av VA, selv om noen pasienter viste en svak økning i VA tidlig i sykdomsforløpet. Dette kan forklares med bedre evne til å utføre testingen over tid hos barna på grunn av generell modning og utvikling.

VF ble også redusert med økende alder. Reduksjonen av VF så ut til å skje mer gradvis og lineært over flere tiår, enn tapet av VA.

OCT-data viste ingen signifikant endring av retinatykkelse med økende alder, selv om det er forventet at retinatykkelsen vil avta med tiden hos denne pasientpopulasjonen. At dette ikke ble observert i studien er forklart med at det fantes OCT-data kun for et begrenset antall pasienter og målinger, og at det var kort tid mellom første og siste måling.

Ingen av pasientene hadde normale resultater på ERG. Ved flertallet av målingene var ERG flat. Gjennomsnittsalder for pasientene med restaktivitet på ERG var om lag 10 år.

Innsendt helseøkonomisk modell

Utfallsmålene VA og VF fra studie 301/302 er brukt til å modellere effekt av VN og BSC det første året i den helseøkonomiske analysen. Se kapittel 4.1.2 om overgangssannsynligheter. MLMT, som er det primære utfallsmålet i studie 301/302, brukes ikke i den helseøkonomiske analysen. Novartis begrunner dette med at det ikke finnes data som kan knytte dette utfallsmålet til kostnader og helserelevant livskvalitet.

Behandlingseffekten av VN, som er basert på resultatene 1 år etter behandling, er i Novartis basecase antatt å vedvare i 50 år. Etter 50 år er det antatt en sykdomsprogresjon som er 25 % langsommere enn ved naturlig sykdomsforløp. Novartis begrunner dette med at det er om lag 25 % av retina som behandles med VN, og de har derfor redusert raten for forverring tilsvarende.

For BSC er det antatt et naturlig sykdomsforløp, basert på data fra historisk kontroll (1), etter det første året i modellen. Se kapittel 4.1.3 om modellering av naturlig sykdomsforløp.

Legemiddelverkets vurdering

Resultatene fra studie 301/302 viser at behandling med VN gir en klinisk relevant forbedring av funksjonelt syn på kort sikt.

Flere av studiedeltagerne var barn som utviklet seg motorisk og kognitivt mens studien pågikk. Dette kan ha påvirket resultatene for alle de subjektive utfallsmålene. Ved primæranalysen var barna blitt et år eldre, og målingene kan ha blitt bedre også av andre grunner enn behandling med VN, som motorisk og kognitiv utvikling. Figur 4 viser at barn i placebogruppen også har forbedring i MLMT-målingene etter et år.

Varighet av effekt etter administrering av VN er svært usikker. Studie 301/302 har foreløpig data fra 4 års oppfølging. På gruppenivå ble effekten opprettholdt i denne oppfølgingsperioden. Funksjonelt syn målt med MLMT var ikke redusert til under baseline-nivå ved år 4 hos noen av pasientene. Det var likevel 5 av de 20 pasientene (25 %) hvor MLMT var redusert med ett lysnivå. Hos 1 pasient var MLMT økt med ett lysnivå. Dette kan indikere at synsfunksjonen taper seg over tid også hos pasienter som er behandlet med VN.

Fra studie 101 finnes det FST-data etter 7,5 års oppfølging for 4 pasienter. Det er vanskelig å trekke noen konklusjon om effektvarighet av VN basert på disse resultatene. Vi mangler opplysninger om FST ved baseline for disse pasientene, og vi mangler FST-resultater for de øvrige 8 pasientene som fikk behandling med VN i studie 101. Første kliniske behandling med VN ble rapportert i 2008 (8), dvs. for 11 år siden. Legemiddelverket har etterspurt mer langtidsdata fra studie 101/102, både etter lengre oppfølgingstid og for flere utfallsmål. Med unntak av en pasientvideo, som Legemiddelverket har fått tilsendt, svarer Novartis at dette ikke er tilgjengelig. Differensiering og celledeling av retinale pigmentepitelceller skjer svært tidlig i livet, og deretter deler disse cellene seg normalt ikke. Det forventes derfor at de funksjonelle kopiene av *RPE65*-genet som er administrert med VN ikke vil fortynnes ved celledeling. Dette taler for at retinale celler, som er behandlet, kan fortsette å uttrykke funksjonelt *RPE65*-protein over lang tid.

Det er imidlertid kun de retinale cellene som ligger i nærheten av injeksjonsstedet som blir behandlet med VN, dvs. kun 1/4 – 1/3 av retina. Forbedring i synsfelt er vist å korrelere med området av retina som er behandlet (9). Retinale celler som ligger utenfor det behandlede området vil fortsette å degenerere i takt med sykdommens naturlige forløp. Det betyr at selv om effekten vedvarer i de delene av retina som er behandlet, er det sannsynlig at degenerering av de ubehandlede områdene av retina vil gi synstap hos pasienten over tid. Dette gjelder inntil 75 % av retina. På bakgrunn av dette forventer kliniske eksperter at behandlede pasienter vil få en gradvis innsnevring av synsfeltet, og at dette kan utvikle seg til tunnelsyn. De påpeker samtidig at det er av stor verdi for pasienten å bevare sentralsynet. Det har også verdi å bevare noe av synsfunksjonen lenger, selv om vi ikke vet hvor lenge. Eksempelvis at synet bevares gjennom skoleløp og utdanning, noe som gir et godt utgangspunkt for resten av livet.

Et annet moment er at pasientene fortsatt har det defekte *RPE65*-genet, og avhengig av *RPE65*-mutasjonen kan dette genet fortsette å produsere avvikende proteiner parallelt med at de normale kopiene av *RPE65*-genet produserer funksjonelle proteiner. De avvikende proteinene antas å kunne bidra til at retinale pigmentepitelceller dør. Det er derfor mulig at degenerasjonen fortsetter også i de behandlede cellene selv om effekten av genterapien vedvarer.

I den helseøkonomiske analysen antar Novartis at den synsfunksjonen pasienten har oppnådd 1 år etter behandling med VN, vedvarer (er konstant) i 50 år. I innsendt teknisk rapport fra Novartis er det imidlertid beskrevet at varighet av behandlingseffekt er satt til 30 år i basecase, med følgende begrunnelse: *“The duration of treatment effect is therefore expected to lie between the maximum available follow-up (7.5 years) and the remaining lifetime of patients (~70 years); a 30-year treatment effect was assumed to represent a reasonable midpoint between these upper and lower bounds”*. I innsendt modell til NICE² i England har Novartis satt at effekten av VN vedvarer i 40 år (10), og i Frankrike har Novartis satt at effekten av VN vedvarer i 20 år (11). Dette er basert på de samme kliniske dataene som Legemiddelverket har tilgang på, dvs. 7,5 års oppfølging fra studie 101/102 og 4 års oppfølging fra studie 301/302. Legemiddelverket har bedt Novartis om å begrunne hvorfor varighet av behandlingseffekt er satt til 50 år i innsendt modell til Norge. Legemiddelverket mener at Novartis ikke har besvart dette tilstrekkelig. Novartis viser til at retinale celler normalt ikke deler seg og at det forventes at *RPE65*-genet vil forbli aktivt i hele retinacellens levetid. Videre viser de til samtaler med seks kliniske eksperter i UK, som mener at det er biologisk og klinisk plausibelt av VN har en langvarig behandlingseffekt. TLV³ i Sverige har i sin helseøkonomiske vurdering av VN satt at behandlingseffekten vedvarer (er konstant) mellom 10 og 15 år, og at sykdomsprogresjonen deretter er 25 % til 50 % langsommere enn ved naturlig sykdomsforløp (12). Ved en slik modellering antar TLV en viss gjenværende effekt av VN gjennom hele modellens tidshorisont.

Etter 50 år har Novartis antatt at pasienter som er behandlet med VN har en sykdomsprogresjon som er 25 % langsommere enn ved naturlig sykdomsforløp. Dette begrunner Novartis med at det kun er om lag 25 % av retina som blir behandlet. Det finnes ikke kliniske data som støtter denne antagelsen. Det retinaområdet som behandles har imidlertid en høyere tetthet av staver og tapper og er særlig viktig for

² NICE: The National Institute for Health and Care Excellence:

³ Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket: <https://tlv.se/>

pasientens synsfunksjon. Legemiddelverket mener derfor at det kan være grunnlag for å modellere en langsommere sykdomsprogresjon enn det Novartis har gjort.

Oppsummert

Det er ikke kjent hvordan synsfunksjonen til pasienter som er behandlet med VN vil utvikle seg over tid. Legemiddelverket er enig i at det er biologisk plausibelt at retinale celler som er behandlet med VN fortsetter å uttrykke funksjonelt *RPE65* protein over lang tid. Dette kan gjøre at behandlede pasienter bevarer sentrale deler av synet lengre. Legemiddelverket mener imidlertid at Novartis sin antagelse om konstant effektvarighet av VN i 50 år i modellen ikke tar hensyn til at inntil 75 % av retina er ubehandlet og vil fortsette å degenerere i takt med naturlig sykdomsforløp. Dette kan gjøre at behandlede pasienter får en gradvis innsnevring av synsfeltet. Innsendt modell fra Novartis er ikke egnet til å modellere et slikt sykdomsforløp. Legemiddelverket har likevel forsøkt å justere for dette, ved å korte ned den tiden effekten av VN holdes konstant, men samtidig anta en langsommere progresjon av synstap i VN-armen enn det Novartis har gjort. I egen hovedanalyse har Legemiddelverket satt at effekten av VN vedvarer i 15 år. Etter 15 år har vi antatt en progresjon av synstap som er 50 % langsommere enn ved naturlig sykdomsforløp. Ved en slik modellering antar Legemiddelverket en viss gjenværende effekt av VN gjennom hele modellens tidshorisont.

Antagelsen om at synsfunksjonen er konstant i 15 år i VN-armen er svært usikker, og det finnes ikke empirisk dokumentasjon som kan støtte denne antagelsen. Ulike antagelser om effektvarighet – som også kan være plausible – er utforsket i scenarioanalyser, se kapittel 4.2.3.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

I de kliniske studiene har 81 øyne hos 41 individer blitt behandlet med VN (studie 101/102 og studie 301/302).

Bivirkninger som ble vurdert å være relatert til selve legemidlet ble rapportert hos 3 av 41 pasienter (7 %). Dette var symptomfrie avleiringer nedenfor injeksjonsstedet 1-6 dager etter injeksjon. Ingen av tilfellene var alvorlige, og alle gikk over av seg selv innen 8 uker.

Bivirkninger relatert til selve prosedyren for administrering ble rapportert hos 69 % av pasientene. De vanligste bivirkningene (forekomst ≥ 5 %) forbundet med administreringen var konjunktival hyperemi, katarakt, økt intraokulært trykk, retinaperforasjon, fortykning av hornhinnen, makulært hull, subretinale avleiringer, øyeinflammasjon, øyeirritasjon, øyesmerter og makulopati (foldedannelse på overflaten av makula).

Alvorlige bivirkninger forbundet med prosedyren for administrering ble rapportert hos 3 av 41 pasienter (7 %). De alvorlige bivirkningene var permanent tap av foveafunksjon (n=1), retinaløsning (n=1) og økt intraokulært trykk som førte til optikusatrofi (n=1). Økt intraokulært trykk hos denne pasienten oppstod sekundært til administrering av depotsteroid til behandling mot endoftalmitt.

Kliniske inflammatoriske reaksjoner på VN er ikke observert i de kliniske studiene.

Innsendt helseøkonomisk modell

Kostnader for behandling av bivirkninger (se kapittel 4.1.2) og tap av helse relatert livskvalitet (nyttetap) ved bivirkninger (se kapittel 3.4.3), som er observert i det første året etter behandling med VN, er inkludert i modellen.

Novartis har inkludert bivirkninger fra intervensjonsarmen i studie 301, som er vurdert å være relatert til enten legemidlet eller til administreringen, som ble rapportert hos mer enn én pasient og som er antatt å påvirke kostnader og/eller helsenytte. Modellerte bivirkninger er katarakt, øyeinflammasjon og økt intraokulært trykk.

Legemiddelverkets vurdering

De fleste bivirkningene er knyttet til prosedyren for administrering av VN, og ikke til legemidlet i seg selv. Det ble rapportert bivirkninger relatert til prosedyren for administrering hos en betydelig andel av pasientene (69 %). Det var totalt 5 kirurger ved to senter i USA som deltok i de kliniske studiene. Risikoen for bivirkninger vil være påvirket av ferdighetene til kirurgen som utfører den subretinale injeksjonen, og bivirkningsdata fra de kliniske studiene kan av den grunn ikke direkte overføres til klinisk praksis. I klinisk praksis vil opplæring og kirurgisk trening være viktig for å redusere risikoen assosiert med administrasjonsprosedyren.

Tre pasienter (7 %) opplevde alvorlige bivirkninger knyttet til administreringen; permanent tap av foveafunksjon, retinaløsning og økt intraokulært trykk med optikusatrofi. Disse bivirkningene er ikke direkte inkludert i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket mener det er en svakhet siden dette er bivirkninger som antas å kunne redusere pasientens synsfunksjon og livskvalitet over tid, og det vil også kunne være kostnader knyttet til håndtering av disse bivirkningene (eksempelvis ressursbruk til kirurgiske inngrep ved retinaløsning). Legemiddelverket har bedt Novartis avklare hvordan de alvorlige bivirkningene har påvirket synsfunksjonen til de aktuelle pasientene, og i hvilken grad dette er fanget opp i hhv. effektdata fra studiene og i den helseøkonomiske analysen. Novartis svarer at i tilfellet med permanent tap av foveafunksjon ble pasientens skarpsyn påvirket. Dette er fanget opp i effektdata fra studien og dermed i den helseøkonomiske analysen. I tilfellet med økt intraokulært trykk er det ikke beskrevet at pasientens funksjonelle syn er påvirket. Tilfellet med retinaløsning skjedde i løpet av år 4 og er ikke fanget opp i den helseøkonomiske modellen.

Risiko for bivirkninger er en av årsakene til at norske kliniske eksperter ønsker å vente med behandling til det tidspunktet der en tydelig forverring av pasientens synsfunksjon starter, vanligvis rundt 10-årsalder. Se kapittel 3.1.

3.4.3 Helsenytte/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Synstap gir tap av helse relatert livskvalitet (13, 14). Utover direkte følger av tap av synsfunksjon vil ofte pasientens psykiske helse være negativt påvirket ved alvorlig synstap (15, 16). Det er derfor svært relevant å fange opp livskvalitetstap i en metodevurdering av et legemiddel til pasienter med synstap.

I studie 301/302 ble helsenytten målt med modified visual function questionnaire (VFQ-25) hos pasientene og deres foreldre. Spørreskjemaet ble modifisert til å fokusere mer på «functional vision» og

mindre på om pasientene kan kjøre og hvordan deres generelle livskvalitet er. På forespørsel har Legemiddelverket fått tilsendt VFQ-25 resultatene fra Novartis som viser en forskjell på 2,4 (95 % KI 1,0 – 3,8, $p = 0,001$) i skår mellom intervensjonsgruppen ($n=21$) og kontrollgruppen ($n=10$) ett år etter pasientene i intervensjonsgruppen ble behandlet med VN. Novartis mener at disse dataene ikke kan brukes i modellen, siden de ikke kan mappes til EQ-5D, og siden den modifiserte varianten av VFQ-25 ikke er validert. I studie 301/302 ble det i tillegg samlet inn kvalitative data om hvordan pasientene kan orientere seg hjemme og hvor mobile de er. Disse dataene ble heller ikke brukt i modellen.

Det er utført to systematiske litteratursøk etter studier som rapporterer helserelatert livskvalitet hhv. for pasienter med *RPE65*-mediert retinal dystrofi og for pasienter med alle typer synstap. Det ble ikke funnet livskvalitetsdata for pasienter med *RPE65*-mediert retinal dystrofi, men det ble funnet 44 studier som rapporterte livskvalitet ved andre typer synstap. Fra litteratursøket har Novartis brukt data fra en studie av Brown et al 1999 (4). Denne studien rapporterer nyttevekter ved ulike VA-nivå som er basert på time trade-off (TTO)-metoden. Resultatene er basert på intervju av 325 pasienter med synstap av ulike årsaker. Gjennomsnittsalder var 68 år (fra 28 til 87 år), og de vanligste årsakene til synstap var aldersrelatert makuladegenerasjon og diabetisk retinopati.

Novartis argumenterer for at nyttevektene fra litteraturen ikke kan brukes i den helseøkonomiske modellen fordi sykdomsbildet til pasientene i disse studiene er forskjellig fra pasienter med *RPE65*-mediert retinal dystrofi, og fordi pasientene er eldre (68 år i gjennomsnitt i Brown (4)) enn de med *RPE65*-mediert retinal dystrofi (15 år i gjennomsnitt i studie 301/302).

Acaster Lloyd Consulting har derfor utført en vignettstudie for å estimere nyttevekter for helsetilstandene i den helseøkonomiske modellen på oppdrag fra Spark Pharmaceuticals (MT-innehaver for Luxturna i USA). Disse nyttevektene er brukt som et mål på pasientenes livskvalitet. Studien er utført i to trinn. I første trinn ble det laget en vignett for hver helsetilstand, dvs. en beskrivelse av hvordan synstapet påvirker livskvalitet og fungering til pasientene i hver av de fem helsetilstandene. Vignettene ble laget basert på bakgrunnsdokumentasjon, et ekspertpanel med 12 øyespesialister og kvalitative intervjuer med 6 eksperter i rehabilitering av pasienter med synstap. Pasienter/omsorgspersoner ble deretter intervjuet for å teste validiteten av vignettene for helsetilstanden «moderat» og for den helsetilstanden pasienten selv var i. En klinisk ekspert validerte de tre alvorligste helsetilstandene.

I trinn to av studien har seks retinaspesialister, basert på beskrivelsen av helsetilstandene i vignettene, besvart to generiske preferanse-baserte livskvalitetsinstrumenter, EQ-5D-5L og Health Utility Index (HUI3).

Innsendt helseøkonomisk modell

Helsetilstander

Nyttevekter for helsetilstandene i basecase til Novartis er EQ-5D-5L verdiene fra vignettstudien. Data fra EQ-5D-5L er konvertert til EQ-5D-3L etter metoden til van Hout et al (17), og nyttevekter ble estimert ved bruk av britiske befolkningsbaserte tariffier (18). Det er gjort scenarionalyser med HUI3 verdiene fra vignettstudien og fra studien av Brown et al 1999 (4), som ble identifisert i litteratursøket.

Tabell 5 Livskvalitetsvekter for helsetilstandene i innsendt helseøkonomisk modell

Helsetilstand	Basecase	Scenarioanalyser	
	Vignettstudie (EQ-5D-5L)	Vignettstudie (HUI3)	Brown et al (4)
HS1: Moderat synstap	0,71	0,52	0,75
HS2: Alvorlig synstap	0,62	0,36	0,65
HS3: Svært alvorlig synstap	0,52	0,22	0,54
HS4: Fingertelling	0,35	0,14	0,52
HS5: Håndbevegelse, lyssans, ingen lyssans	0,15	-0,04	0,35

Bivirkninger

Tap av helse relatert livskvalitet (nyttetap) ved bivirkningene katarakt, øyeinflammasjon og økt intraokulært trykk er inkludert i modellens intervensjonsarm. Andel pasienter som får disse bivirkningene er hentet fra studie 301/302. Varighet og nyttetap knyttet til bivirkningene er basert på en retningslinje for aldersrelatert makuladegenerasjon fra NICE i England (19). Nyttetapet er lagt inn som en engangshendelse det første behandlingsåret, og utgjør totalt 0,012 QALY for pasienter som får behandling med VN.

Pårørende

Et helsetap for pårørende er inkludert ved de fire alvorligste helsetilstandene, -0,08 for pasienter under 18 år og -0,04 for pasienter over 18 år. Kilde er en systematisk oversikt av Wittenberg et al som fant at foreldre til barn med aktivitetsbegrensninger har 0,08 lavere EQ-5D-skår enn foreldre til barn uten slike begrensninger (20). For pårørende til voksne med RPE65-mediert IRD har Novartis antatt at helsetapet er halvparten av dette (0,04).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at måten Novartis har modellert helse relatert livskvalitet i innsendt modell ikke gir et godt bilde av hvordan behandling med VN vil påvirke livskvaliteten hos pasienter med RPE65-mediert retinal dystrofi. Legemiddelverket har derfor valgt andre vekter for livskvalitet i egen hovedanalyse. Dette er begrunnet nærmere under.

Novartis bruk av data fra vignettstudie

Det er uheldig at Novartis i innsendt dokumentasjon ikke informerte om at VFQ-25 var et utfallsmål i studie 301/302, dvs. at helsenytt ble målt i studien, men at disse dataene ikke ble brukt i den helseøkonomiske analysen. På forespørsel fikk Legemiddelverket ettersendt VFQ-25 resultatene. Legemiddelverket savner imidlertid en solid begrunnelse for hvorfor det ble brukt en modifisert variant av VFQ-25 i studie 301/302, og ikke den originale varianten. Novartis har heller ikke beskrevet hvordan de har modifisert VFQ-25. Det er derfor ikke mulig å tolke resultatene eller å vurdere om den observerte forskjellen er av klinisk betydning.

Legemiddelverket ser at det kan være utfordrende å estimere nyttevekter i en pasientgruppe som er veldig liten. Likevel ville det vært av verdi å få et bedre inntrykk av hva pasientene selv synes om sin livskvalitet. Videre kan det være en utfordring at pasientene er ganske unge. De identifiserte pasientene med biallelisk *RPE65*-mutasjon i Norge og pasientene i studie 301/302 er i gjennomsnitt 15 år gamle. Disse er gamle nok til å bli spurt om sin helserelaterte livskvalitet. Det finnes instrumenter som kan brukes til å måle livskvalitet i unge pasientgrupper (21). EQ-5D er anbefalt fra 12 år, mens EQ-5D-Y kan fylles ut av barn fra 8 år (22). Det kan diskuteres om EQ-5D er egnet til å måle livskvalitet relatert til synstap. Flere av de generiske preferanse-baserte instrumentene er lite sensitive når det gjelder forandringer i livskvalitet som er relatert til synstap (23). Instrumenter som Health Utility Index (HUI) eller 15D, som begge har spørsmål om syn, kunne ha vært en mulighet.

Novartis valgte å sette i gang en egen vignettstudie for å estimere nyttevekter i stedet for å bruke nyttevekter fra studie 301/302 eller fra litteratursøket. Selv om det er utfordringer med å måle livskvalitet i denne pasientgruppen direkte, så ville slike målinger likevel ha vært mer informative enn hvordan de seks kliniske ekspertene i vignettstudien har verdsatt pasientens helse. Det er problematisk å estimere livskvalitet ved hjelp av kliniske eksperter istedenfor å spørre pasientene direkte. Nyttvekter skal gjenspeile hvordan pasienter selv opplever sin livskvalitet knyttet til den helsetilstanden de er i. Å spørre kliniske eksperter gjør at nyttevektene ikke representerer det de skal representere: pasient-rapportert livskvalitet. Flere publikasjoner viser at det er betydelig forskjell i hvordan klinikere og pasienter verdsetter pasienters livskvalitet i en gitt helsetilstand (24-28). Det er fortsatt uenighet om helsepersonell og pårørende generelt over- eller underestimerer pasienters livskvalitet (29).

Vurderingene av de hypotetiske helsetilstandene i vignettstudien ble gjort av personer som har god synsfunksjon og som vanskelig kan sette seg inn i hvordan det er å leve med et synstap over tid. Dette kan ha ført til at nyttevektene fra vignettstudien ikke tar hensyn til adaptasjon (2, 3, 30). De kliniske ekspertene som Legemiddelverket har vært i kontakt med, bekrefter at mange opplever alvorlig krise og redsel for å bli blinde ved pågående synstap. I en periode er den opplevde livskvaliteten lav og noen pasienter kan ha selvmordstanker. Men for de fleste mennesker som lever med synstap, vil livskvaliteten øke igjen, og de vil heller leve enn å dø. Dette ble spontant beskrevet av de kliniske ekspertene. Klinikene beskriver videre at de har pasienter som, selv om de ikke får behandling per i dag, lever meningsfylte liv. Ved enkle litteratursøk finner Legemiddelverket også en systematisk oversikt (2) og en særlig relevant langtidsstudie (3) som viser adaptasjon for pasienter med alvorlig synstap. Etter en akutfase som vanligvis fører til en nedgang i livskvalitet, følger det en adaptasjonsfase, der pasienter mobiliserer interne og eksterne ressurser for å tilpasse seg den nye helsetilstanden (2).

Vignettstudier er ofte lite standardiserte og det finnes sjelden eksterne kilder å validere mot. Videre er verdsetting av helsetilstander, og vignettstudier spesielt, ofte påvirket av bias, f.eks. «focusing bias», «selection bias» og «order effects» (31):

- **Selection bias:** Hvorfor ble disse kliniske ekspertene valgt til å delta i vignettstudien? Legemiddelverket mangler informasjon om hvordan de kliniske ekspertene ble rekruttert. Det er sannsynlig at det finnes seleksjonsbias siden det er rimelig å anta at det ikke er tilfeldig hvilke kliniske eksperter som takket ja til å være med i studien. Det er sannsynlig at disse klinikerne ønsker at deres

pasienter får tilgang til det nye legemiddelet. Dette kan ha påvirket deres vurdering av nytte på vegne av pasientene. Generaliserbarheten fra et utvalg av 6 kliniske eksperter er begrenset.

- Focusing bias (32): Det er sannsynlig at retinaspesialister, som blir bedt om å vurdere helsetap for pasienter med synstap, fokuserer sin vurdering på pasientens synsrelaterede livskvalitet. Det finnes imidlertid flere aspekter som bør spille inn i en helhetlig vurdering av pasienters livskvalitet.
- Ordering bias (33): Hvilke instruksjoner har de kliniske ekspertene fått for å besvare verdsetningsoppgavene? Det er uklart for Legemiddelverket om klinikerne skulle anta at de selv var i disse helsetilstander (hypotetisk verdsetting) eller om de skulle svare på vegne av sine pasienter (proxy verdsetting). De kliniske ekspertene, som Legemiddelverket har vært i kontakt med, bekrefter at det er stor variasjon i livskvalitet mellom pasientene. Dette er en utfordring for de som skal verdsette helsetilstander på vegne av pasientene. Videre ble helsetilstandene presentert i en rekkefølge som muligens «predefinerte» nyttevektene. Den beste helsetilstanden ble presentert først og den verste helsetilstanden sist. Det er mulig å se for seg at nyttevektene ville blitt annerledes, sannsynlig høyere og ikke negative, hvis den verste helsetilstanden ble presentert først. Dette ble det ikke kontrollert for i vignettstudien. En slik «ordering bias» kan ikke utelukkes med det studiedesignet som firmaet valgte.

Legemiddelverket er bekymret for at nyttevektene fra vignettstudien synes å være svært lave. Dette gjelder særlig den mest alvorlige tilstanden. Det er ingen av de 44 studiene funnet i litteratursøket som rapporterer en tilsvarende lav livskvalitet ved alvorlig synstap. I en oppsummering av nyttevekter assosiert med det å være blind, ligger nyttevektene mellom 0,26 and 0,55 (10). Nyttevekten for den mest alvorlige helsetilstanden i Novartis' modell ligger på -0,04 (med HUI3) og 0,15 (med EQ-5D). Det betyr at denne helsetilstanden oppleves som verre enn å være død, målt med HUI3. Legemiddelverket har ikke vurdert HUI3 nyttevektene fra vignettstudien nærmere. Grunnene til det er at Novartis selv ikke har valgt å bruke disse nyttevektene i sitt basecase, og at HUI3 nyttevektene er enda lavere, og derfor har enda mindre face validity enn EQ-5D nyttevektene fra vignettstudien. Hvis man hadde brukt nyttevektene fra HUI3, så ville det bety at pasientene i HS5 ville foretrekke å være død framfor å være i live. I vurderingen til NICE av VN (10), har kliniske eksperter også bekreftet at -0.04 er en for lav nyttevekt som ikke er representativ for hele livet til en pasient med synstap. At nyttevektene fra vignettstudien mangler face validity er en viktig årsak til at Legemiddelverket velger å bruke andre nyttevekter i egen hovedanalyse.

Modellering av nytte i et livsløpsperspektiv

Legemiddelverket mener det er nødvendig å endre nyttevektene i modellen slik at de i større grad gjenspeiler det antatte sykdomsforløpet som kliniske eksperter beskriver. Dette innebærer:

- 1) Å bruke en høyere nyttevekt til den alvorligste helsetilstanden

Begrunnelse: Få bedre samsvar med hva kliniske eksperter antar er et realistisk estimat av livskvalitet for pasienter i den alvorligste helsetilstanden. I komparatorarmen har pasientene en nyttevekt så lav som 0,15 i flere tiår i basecase til Novartis. Dette er svært urealistisk, både basert på uttalelser fra kliniske eksperter, og pasientene selv. Legemiddelverket har sett på nyttevekter brukt i tidligere metodevurderinger, og til sammenligning var nyttevektene for de mest alvorlige helsetilstandene for pasienter med amyotrofisk lateralsklerose (ALS) og for pasienter med spinal

muskelatrofi (SMA), hhv. 0,27 og 0,17. Begge disse sykdommene har dødelig utfall. Disse pasientene vil i denne helsetilstanden være i slutfasen av livet og være fullstendig pleietrengende, ikke kunne delta i daglig aktiviteter og ha svært redusert evne til å uttrykke seg. Mennesker med synstap vil med tilrettelegging ha mulighet til å delta i daglige aktiviteter og ha evne til å uttrykke seg.

2) Å gjenspeile adaptasjon i nyttevektene

Begrunnelse: Det er svært lite plausibelt at pasientene har så lav livskvalitet i så lang tid som antatt i modellen til Novartis. De kliniske ekspertene som Legemiddelverket har vært i kontakt med, bekrefter at pasientene opplever alvorlig krise ved pågående synstap. Men for de fleste vil det være en tydelig adaptasjonseffekt, og livskvaliteten øker igjen etter en tid (noen år). De kliniske ekspertene forklarte at mange voksne med alvorlig synstap lever gode liv og har livskvalitet som ved baseline. Dette støttes av resultater fra systematiske oversikter (2) og langtidsstudier (3) som viser adaptasjonseffekter for pasienter med alvorlig synstap. Etter en akutfase som vanligvis fører til en nedgang av livskvalitet, følger det en adaptasjonsfase, der pasienter mobiliserer interne og eksterne ressurser for å tilpasse seg den nye helsetilstanden (2).

3) Å differensiere nyttevekter i den alvorligste helsetilstanden, dvs. knytte ulike nyttevekter til synshemming tilsvarende hhv. håndbevegelse, lyssans og ingen lyssans.

Begrunnelse: Etter de kliniske ekspertenes oppfatning er det stor forskjell i livskvalitet knyttet til om pasienten fortsatt kan se håndbevegelse, har lyssans, eller ingen lyssans igjen. Dette er også støttet av en studie fra Brown et al (34) som finner en nyttevekt på 0,26 knyttet til ingen lyssans, mens nyttevekten knyttet til kategorien lyssans/håndbevegelse er 0,2 høyere, nemlig 0,47. En hovedforskjell mellom disse stadiene er at pasienter med lyssans i større grad vil kunne opprettholde naturlig døgnrytme. Å kunne opprettholde synsfunksjon svarende til håndbevegelse vil være viktig for orienteringsevne og selvstendighet.

Mens den førstnevnte justeringen ble gjennomført i Legemiddelverkets hovedanalyse, så var det ikke mulig å gjennomføre justeringene 2) og 3) i modellen. Dette fordi nyttevektene for personer med nedsatt synsfunksjon er knyttet til helsetilstandene i modellen. Pasientene har samme nyttevekt så lenge de er i en helsetilstand. Adaptasjon er ikke tatt hensyn til, selv om litteraturen, kliniker- og pasientutsagn taler for at pasienter opplever adaptasjon. I litteraturen er det diskutert om nyttevekter varierer med tid siden blindhet (2, 3, 34). Brown et al (34) fant forskjellige nyttevekter for pasienter som har vært blinde mindre enn ett år sammenlignet med pasienter som har vært blinde i mer enn ett år. I deres utvalg var disse forskjellene ikke signifikante, noe de mener skyldes at utvalget var for lite. I tillegg kan det hende at ett år siden pasientene ble blinde er for kort tid for adaptasjon.

Modellstrukturen i innsendt modell fra Novartis tillater ikke å bruke tidsbaserte nyttevekter, ei heller å dele helsetilstander i akutfase og adaptasjonsfase, noe som ville være nødvendig for å inkludere adaptasjonseffekten i analysene. Det er svært uheldig. For å kunne illustrere den betydelige effekten som denne justeringen ville ha på IKER, presenterer Legemiddelverket en eksplorativ scenarioanalyse, der det

knyttet to ulike nyttevekter til HS5: en for akuttfasen og en for adaptasjonsfasen (se scenarioanalyser i 4.2.3). På grunn av begrensningene i modellstrukturen er imidlertid denne analysen forenklet og usikker.

Legemiddelverkets valg av nyttevekter er basert på resultater fra litteraturen

Legemiddelverket er svært kritisk til den innsendte vignettstudien som danner grunnlag for nyttevektene i Novartis basecase. Legemiddelverket har derfor nærmere vurdert to kilder fra litteraturen for bruk i egen hovedanalyse: Artikkelen fra Brown et al (4), som Novartis brukte i en scenarioanalyse, og en studie fra Rentz et al (35), som NICE brukte i sin vurdering av VN (10).

Brown et al (4) har samlet inn nyttevekter fra 325 pasienter med synstap ved bruk av time trade-off (TTO) og standard gamble (SG) som verdsettingsmetode (se høyre kolonne i Tabell 5). Pasientene har synstap fra 20/40 til ikke lyssans i minst ett øye. Pasientenes alder er mellom 28 og 87 år, median er 70 år, og gjennomsnittlig alder er 68 år.

Nyttevektene fra Brown et al (4) skiller seg fra den aktuelle populasjonen på følgende områder:

- Nyttevektene er bare basert på VA, ikke på både VF og VA
- Pasientene er eldre
- Pasientene hadde andre øyesykdommer som førte til synstap

Rentz et al har samlet inn nyttevekter fra 607 voksne medlemmer av den generelle befolkningen i fire land (Australia, Canada, England og USA). Respondentenes gjennomsnittsalder varierte mellom 36 og 52 år i de ulike landene og studiedeltakerne var friskere og hadde høyere utdanning enn landets befolkningen ellers (35). Studien tar utgangspunkt i National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25. Seks dimensjoner (near vision activities, distance vision activities, vision-specific social functioning, role difficulties, dependency, and mental health) ble valgt for å beskrive helsetilstandene som ble verdsatt. Åtte helsetilstander ble verdsatt ved bruk av TTO. Helsetilstandene beskriver synstap i begge øynene.

Nyttevektene basert på Rentz et al tilsvarer ikke antakelsene i modellen på følgende område:

- Helsetilstandene er ulike

Begge disse kildene har svakheter. En svakhet ved begge studiene er at de benytter et sykdomsspesifikt instrument som ikke ble mappet til et generisk instrument, som EQ-5D. Studien fra Rentz et al er på mange måter metodisk godt gjennomført. Det som gjør at den er vanskelig å bruke i den helseøkonomiske modellen er at helsetilstandene i studien ikke tilsvarer helsetilstandene som er brukt i modellen. I studien fra Brown (4) passer helsetilstandene til de som er brukt i modellen, selv om de er basert kun på VA og ikke på både VA og VF. Hovedutfordringen med nyttevektene fra Brown (4) er at pasientene er mye eldre enn i pasientpopulasjonen som er aktuell for behandling med VN. Det er uklart om nyttevekter til de eldre pasientene er lavere eller høyere enn nytten som antas i populasjonen som kan bli behandlet med VN. De kliniske ekspertene Legemiddelverket har kontaktet, mener det kan være vanskeligere å miste synet som ung enn som gammel. De unge skal ta utdanning, få jobb og skape seg et liv. På den annen side kan man argumentere med at eldre har flere komorbiditeter som kan føre til lavere nyttevekter. Brown et al (4) har ikke funnet signifikante forskjeller i nyttevektene til den yngste

aldersgruppen i studien (gjennomsnittsalder på 46 år) og den eldste gruppen som inneholdt individer eldre enn 80 år.

Nyttevektene fra de kildene som er omtalt er oppsummert i Tabell 6. Den største forskjellen mellom nyttevektene fra vignettstudien og de øvrige kildene er nyttevekten for den alvorligste helsetilstanden (HS5). Nyttvektene i denne helsetilstanden har stor betydning i modellen ettersom pasientene i komparatorarmen oppholder seg lenge i HS5. Nyttvekten knyttet til den alvorligste helsetilstanden er 0,343 basert på Rentz (35) og 0,35 basert på Brown (4). Legemiddelverket belyser forskjellen mellom å velge Rentz eller Brown nyttevekter i en senarioanalyse (se 4.2.3). Siden nyttevektene knyttet til HS5 er ganske like for Rentz og Brown, er forskjellen i IKER liten mellom disse scenarioene.

Tabell 6 Ulike kilder til nyttevekter

Helsetilstand	Novartis	Novartis		Tilleggsskilde
	Basecase Vignettstudie (EQ-5D-5L)	Vignettstudie (HUI3)	Brown et al (4)	Rentz et al (18)
HS1: Moderat synstap	0,71	0,52	0,75	0,71
HS2: Alvorlig synstap	0,62	0,36	0,65	0,62
HS3: Svært alvorlig synstap	0,52	0,22	0,54	0,53
HS4: Fingertelling	0,35	0,14	0,52	0,44
HS5: Håndbevegelse, lyssans, ingen lyssans	0,15	-0,04	0,35	0,34

Legemiddelverket har valgt Brown (4) som kilde til nyttevekter i vår hovedanalyse. Valget mellom Brown og Rentz har liten betydning for resultatet. Ingen av de to studiene samsvarer spesielt godt med antakelsene i modellen eller pasientpopulasjonen, men begge gir et potensielt mer troverdig nivå på pasientens livskvalitet, særlig i de siste fasene av sykdommen, enn vignettstudien.

Pårørende

Novartis har inkludert et helsetap for pårørende ved de fire alvorligste helsetilstandene (HS2 – HS5), men ikke i HS1. I egen hovedanalyse har Legemiddelverket inkludert helsetap for pårørende til pasienter <18 år også i HS1. Dette begrunner vi med at pasienter i HS1 allerede har betydelig nedsatt synsfunksjon, og at de kliniske ekspertene uttaler at foreldre til barn med bialleliske *RPE65*-mutasjoner opplever alvorlig krise ved diagnostidspunktet og ved pågående synstap hos barnet.

For å tallfeste helsetap for pårørende, viser Novartis til en systematisk oversikt av Wittenberg et al (20). Fra denne systematiske oversikten henter Novartis EQ-5D-data fra en studie av Kuhlthau et al (36), som undersøkte helserelatert livskvalitet hos foreldre til barn med aktivitetsbegrensninger, sammenlignet med foreldre til barn uten slike begrensninger. Studien er fra USA, og er basert på analyse av data fra Medical Expenditure Panel Survey (MEPS)⁴ fra 2001. Barna ble ansett å ha aktivitetsbegrensninger hvis de

⁴ <http://www.meps.ahrq.gov/mepsweb/index.jsp>

rapporterte begrensninger på skole, i lek eller sosiale aktiviteter. Det er metodologiske svakheter ved denne studien og usikkert om resultatene er overførbare til Norge, som har andre velferdstjenester enn USA, og om de er overførbare til foreldre til barn med *RPE65*-mediert retinal dystrofi. Legemiddelverket anerkjenner imidlertid at det er god grunn til å forvente et vesentlig helsetap for pårørende til barn med *RPE65*-mediert retinal dystrofi, og har inkludert samme nyttetap som Novartis i egen hovedanalyse. Resultatene uten inklusjon av de pårørendes livskvalitet er presentert i en scenarioanalyse, se kapittel 4.2.3.

Novartis har antatt et helsetap også for pårørende til voksne med *RPE65*-mediert retinal dystrofi i sitt basecase. Det mangler dokumentasjon som kan tallfeste dette helsetapet, og i egen hovedanalyse har Legemiddelverket derfor ikke inkludert helsetap for pårørende til voksne.

Bivirkninger

Tap av helserelatert livskvalitet (nyttetap) ved bivirkninger betyr lite for resultatet av den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket har derfor ikke vurdert de anslagene Novartis har gjort nærmere, men bruker de samme anslagene i egen hovedanalyse.

4 ØKONOMISK ANALYSE

I denne delen av rapporten presenteres et sammendrag av den økonomiske dokumentasjonen som Novartis har levert inn for VN i behandling av synstap på grunn av nedarvet retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske *RPE65*-mutasjoner, og Legemiddelverkets vurdering av denne dokumentasjonen. Basert på denne vurderingen har Legemiddelverket laget en hovedanalyse som representerer det scenario Legemiddelverket finner nærmest VN norsk klinisk praksis innenfor den rammen av modellens struktur og mulige parametervalg. Det presiseres at begrensningene i modellen gjør at analysen som representerer Legemiddelverkets hovedscenario likevel ikke til det fulle vil kunne representere sannsynlig utfall i norsk klinisk praksis.

I den innleverte økonomiske analysen sammenlignes VN med BSC. Analysen er en kostnad per QALY-analyse. Nyttien av VN vs. BSC estimeres i QALY. Sammenligningen av ressursbruk for behandling med VN vs. BSC inkluderer kostnader for legemiddelbehandling, håndtering av bivirkninger samt oppfølging og monitorering av sykdommen. Novartis oppgir at de indirekte kostnadene ved sykdommen er betydelige, men på grunn av manglende dokumentasjon for disse kostnadene, er de ikke inkludert i analysen.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

4.1.1 Modellbeskrivelse

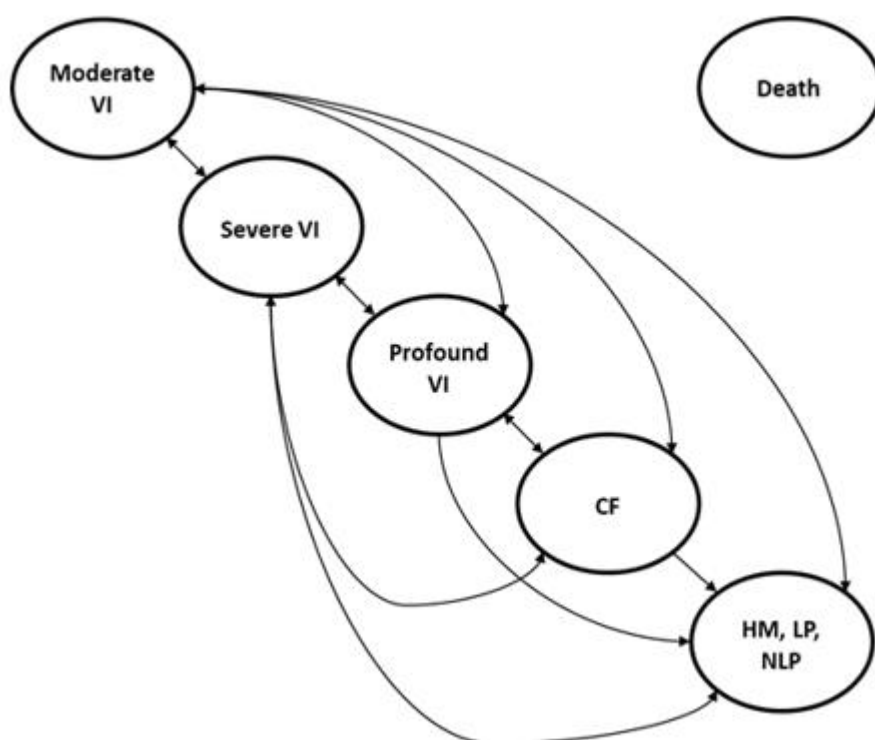
Den økonomiske modellen er en kohort-basert Markovmodell. Pasientene beveger seg i grupper gjennom modellen i seks helsetilstander, hvorav fem har ulike grader av synstap/synshemming målt i VA og VF. Den sjettede helsetilstanden er den absorberende tilstanden «død». Pasientene tillegges ulike verdier av helserelatert livskvalitet (se kapittel 3.4.3) og ressursbruk (se kapittel 4.1.5) knyttet til hvilken av de ulike tilstandene de oppholder seg i.

Tabell 7 Helsetilstander i den økonomiske modellen

Helsetilstand	Grad av synshemming	Skarpsyn VA (LogMar)	Synsfelt VF (grader)
HS1	Moderat	bedre enn 1,0	eller > 240
HS2	Alvorlig	1,0 – 1,4	eller ≤ 240 og > 144
HS3	Svært alvorlig	1,4 – 1,8	eller ≤ 144 og > 48
HS4	Fingertelling	1,8 – 3,0	eller ≤ 48
HS5	Håndbevegelse, lyssans, ingen lyssans	Verre enn 3,0 eller en indikasjon på håndbevegelse, lyssans eller ingen lyssans	-
HS6	Død		

Fordelingen av pasientene i de ulike helsetilstandene ved baseline er basert på data fra studie 301/302, se kapittel 3.1. Hverken den aktuelle sykdommen eller behandlingen med VN antas å påvirke pasientenes livslengde. Tilstanden «død» modelleres derfor basert på naturlig dødelighet i den norske befolkningen. Sannsynligheten for overgang mellom helsetilstandene i modellen bestemmes av data fra studie 301/302

(se kapittel 4.1.2) samt klinisk informasjon om sykdommens naturlige forløp fra en historisk kontroll (1) (se kapittel 4.1.3). Man kan i modellen velge om man vil benytte overgangssannsynligheter som tar utgangspunkt i data for pasientenes beste øye, eller for det gjennomsnittlige øye. I Novartis basecase benyttes gjennomsnittet.



Figur 8 Modellstruktur.

Modellen har en sykluslengde på 1 år, med en halvsykluskorreksjon for første syklus.

Videre er modellen delt inn i tre ulike etterfølgende faser. Tabellen under gir en beskrivelse av fasene.

Tabell 8: Modellfaser

Modellfase	Varighet	Beskrivelse
Initial fase	Første syklus (1 år)	Perioden fra behandlingsstart og det første året etterpå. Basert på data fra studie 301/302 for både VN og BSC.
Stabiliseringsfase	VN: 50 år BSC: ingen	Effekten av VN som er oppnådd første år antas å bli opprettholdt i hele denne stabiliseringsfasen. I Novartis basecase blir effekten opprettholdt i 50 år for pasienter som har fått behandling med VN.
Langtidsfase/utvaskingsfase	VN: etter 51 år BSC: etter 1 år	Denne fasen starter når man antar at behandlingseffekten av VN ikke lenger er stabil, men at sykdommen begynner å progrediere. I BSC-armen starter fasen etter det første året. Bevegelsen av pasientene til helsetilstander med dårligere syn modelleres basert på historisk kontroll (naturlig sykdomsforløp). I VN-armen er sykdomsprogresjonen 25 % langsommere enn ved naturlig sykdomsforløp ettersom det er 25% av retina som har blitt behandlet med VN

Novartis har levert inn scenarioer i modellen der det er mulig å endre varighetene av stabiliseringsfasen (fasen der effekten av VN behandlingen er stabil) til både 30 år og 85 år. Novartis har valgt 50 års effektvarighet i sitt basecase. Videre antas pasientene å være 15 år når de går inn i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Novartis har laget en Markovmodell med seks helsetilstander for å beregne gjennomsnittlig nytte og kostnader per pasient med nedarvet retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske *RPE65*-mutasjoner som behandles med VN. Markovmodeller har en fordel ved at det er mulig å følge pasientene i ulike tilstander over tid. Legemiddelverket mener imidlertid at den innleverte modellen har svært mange helsetilstander og er noe komplisert tatt i betraktning at den er bygget opp basert på få observasjoner gjort over relativt kort tid. Det er få pasienter i studie 301/302 og det finnes ikke kliniske data som kan informere alle helsetilstandene i modellen, noe som gir usikkerhet i de estimerte overgangssannsynlighetene. I tillegg har Novartis vært nødt til å definere livskvalitetsvekter til hver av helsetilstandene basert på eksterne kilder, da de ikke har slike data direkte fra den kliniske studien. Med så sparsomme data ville det vært mer hensiktsmessig og mer transparent med en enklere og mer oversiktlig modell med færre helsetilstander.

Tidligere i rapporten har Legemiddelverket også pekt på følgende utfordringer i modellen:

- Modellen gir ikke en god beskrivelse av sykdomsforløpet for pasienter med bialleliske *RPE65*-mutasjoner. Modellen er ikke egnet til å modellere en mulig effekt av VN der sentralsynet bevares, mens de ubehandlede områdene av retina degenererer i takt med naturlig sykdomsforløp slik at synsfeltet gradvis innsnevres. Se kapittel 3.4.1.
- Modellen ivaretar ikke at livskvaliteten for mange av pasientene vil øke igjen en tid etter synstap/blindhet på grunn av adaptasjon (2, 3). Se kapittel 3.4.3.

- Modellen er ikke egnet til å analysere VN-behandling av fremtidige pasienter i norsk klinisk praksis, som vil ha bedre synsfunksjon ved behandlingstidspunktet enn modellert populasjon. Pasientene kan ikke ha bedre synsfunksjon enn HS1 ved modellstart, og det er heller ikke mulig å modellere en forbedring i synsfunksjon for pasienter som er i HS1 ved modellstart, kun en stabilisering. Se kapittel 3.1.

Legemiddelverket anerkjenner at det er en sjelden og komplisert sykdom som skal modelleres. Det kan være vanskelig å inkludere store pasientantall i en studie og det kan være vanskelig å modellere denne sykdommen på en enkel og transparent måte og samtidig skulle fange tilstrekkelig med resultater i modellen. Legemiddelverket aksepterer derfor innsendt modell, selv om den har store svakheter og resultatet av den økonomiske analysen blir usikkert. Analysen som representerer Legemiddelverkets hovedscenario vil ikke til det fulle kunne representere sannsynlig utfall i norsk klinisk praksis.

4.1.2 Overgangssannsynligheter

Overgangssannsynligheter beskriver hvordan pasienter beveger seg mellom de ulike helsetilstandene i modellen, og er beregnet basert på observasjoner ved baseline og ved 1 års oppfølging i studie 301/302. Data var tilgjengelig for 20 pasienter i VN-armen og for 9 pasienter i komparator-armen.

Overgangssannsynligheter for VN-armen er beregnet med eller uten å inkludere crossover-data for pasientene i komparatorarmen som fikk behandling med VN etter 1 år. I Novartis basecase er crossover-data ikke inkludert. Det finnes ikke studiedata for helsetilstand 5. I basecase har Novartis antatt samme overgangssannsynlighet fra helsetilstand 5 som fra helsetilstand 4.

Tabell 9 Overgangssannsynligheter første år i VN-arm

		Helsetilstand ved 1 år				
		HS1	HS2	HS3	HS4	HS5
Helsetilstand ved baseline	HS1	100 %	0 %	0 %	0 %	0 %
	HS2	83 %	17 %	0 %	0 %	0 %
	HS3	50 %	50 %	0 %	0 %	0 %
	HS4	50 %	0 %	25 %	25 %	0 %
	HS5	0 %	50 %	0 %	25 %	25 %

Tabell 10 Overgangssannsynligheter første år i BSC-arm

		Helsetilstand ved 1 år				
		HS1	HS2	HS3	HS4	HS5
Helsetilstand ved baseline	HS1	100 %	0 %	0 %	0 %	0 %
	HS2	25 %	50 %	0 %	25 %	0 %
	HS3	0 %	0 %	100 %	0 %	0 %
	HS4	0 %	0 %	100 %	0 %	0 %
	HS5	0 %	0 %	0 %	100 %	0 %

Novartis påpeker at når overgangssannsynlighetene beregnes basert på studiedata, vil noen overganger ha null sannsynlighet selv om slike overganger mellom helsetilstandene er teoretisk mulige i klinisk praksis. Dette skyldes det lave antallet pasienter i studie 301/302. Eksempelvis vil 50 % av pasientene i helsetilstand 4 bevege seg til helsetilstand 1, mens ingen av pasientene beveger seg til helsetilstand 2 etter behandling med VN

For å håndtere dette har Novartis fremlagt to scenarier med ulike teknikker for å kompensere for manglende kliniske data til å beregne overgangssannsynligheter.

1. Overgangssannsynligheter med manglende kliniske data modelleres slik at effekten er tilsvarende som for pasienter i den nærmeste helsetilstanden der det eksisterer kliniske data for effekten. For eksempel finnes det ingen data for pasienter som befinner seg i HS5. Imidlertid finnes det data for pasienter i HS4. For pasienter i HS4 viste de kliniske data at det for pasienter som fikk VN var 50% sannsynlighet for å forflytte seg til HS1 (en forbedring på tre helsetilstander). Pasienter som fikk VN og var i HS5 ved baseline ble derfor antatt å ha 50 % sannsynlighet for å forflytte seg til HS2 (en forbedring på 3 helsetilstander). Denne metoden kaller Novartis «Exact TP approach», og er den metoden som benyttes i innsendt basecase. Med denne metoden får mulige pasienter i alle helsetilstandene tildelt en sannsynlighet for å bevege seg i modellen. Ved bruk av «Exact TP approach» var det likevel slik at noen overganger mellom de ulike helsetilstandene ikke ble foretatt av noen pasienter i modellen fordi det ikke var noen kliniske data å ta utgangspunkt i for akkurat den overgangen, til tross for at de aktuelle overgangene var teoretisk mulig i klinisk praksis. For eksempel var det ikke noen pasienter som gikk fra HS4 til HS2 selv om dette er en forbedring man kunne tenke seg mulig i klinisk praksis.
2. For å løse utfordringen beskrevet over ble det satt opp en sannsynlighetsfordeling for å finnes seg i de ulike helsetilstandene basert på de observerte andelene forbedringer, forverringer og uendrede observasjoner fra studien og fra bruk av «Exact TP approach», som ble fordelt utover slik at alle biologisk sannsynlige overganger ble dekket. Dette scenario utforsket Novartis i en sensitivitetsanalyse kalt «Adjusted TP approach».

Legemiddelverkets vurdering

Som beskrevet i kapittel 4.1.1 mener Legemiddelverket at det er en svakhet ved innsendt modellen at man har laget så mange helsetilstander at det ikke finnes kliniske data for pasienter som befinner seg i alle helsetilstandene, ei heller data for alle de biologisk mulige overgangene mellom helsetilstandene. Overgangssannsynlighetene blir dermed basert på udokumenterte forutsetninger, uansett hvilken metode man velger for å modellere de kliniske data. Dette bidrar til høy usikkerhet i resultatet av den økonomiske analysen.

Legemiddelverket velger å benytte «Exact TP approach» i egen hovedanalyse siden det er denne metoden som i størst grad er basert på data fra den kliniske studien 301/302, som modellen bygger på. Dette er samme metode som Novartis benytter i sitt basecase. Legemiddelverket vurderer at «Adjusted TP approach» trolig er nærmere det vi kan forvente i klinisk praksis, og har undersøkt overgangssannsynligheter basert på denne metoden i en scenarioanalyse, se kapittel 4.2.3.

Videre velger Legemiddelverket å inkludere crossover-data i beregningen av overgangssannsynligheter i VN-armen, dvs. å inkludere data for pasientene i kontrollarmen som fikk behandling med VN etter 1 år. Det skal i utgangspunktet ikke være noen forskjeller mellom intervensjonsarmen og komparatorarmen når det gjelder inkluderte pasienter eller oppfølging, utover at pasientene i komparatorarmen fikk behandling med VN 1 år senere. For å øke antall observasjoner inkluderer derfor Legemiddelverket crossover-data. Novartis inkluderte ikke crossover-data i sitt basecase.

4.1.3 Modellering av naturlig sykdomsforløp

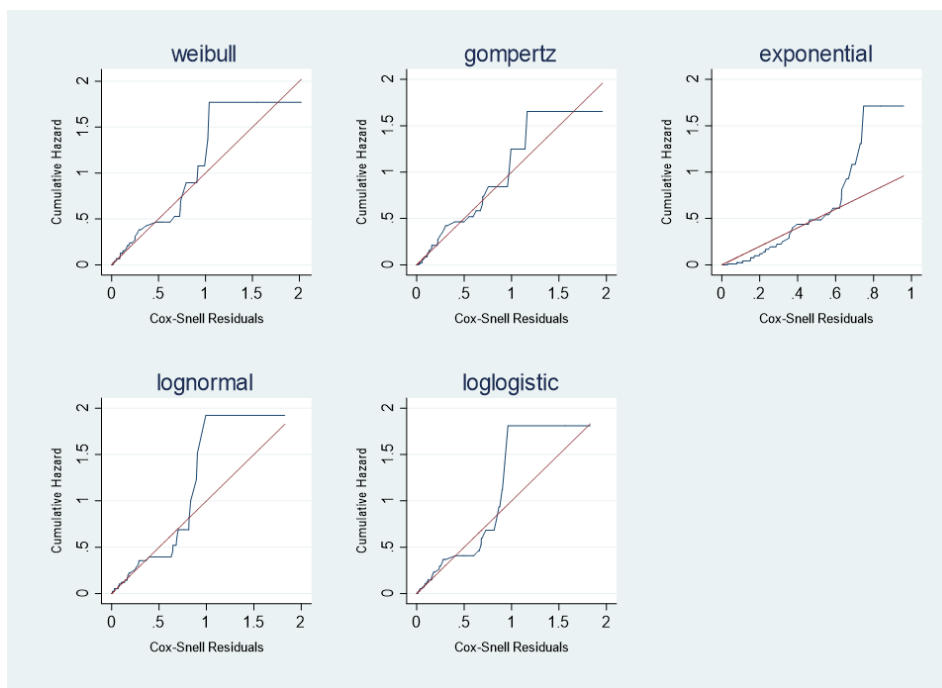
Novartis har brukt en multistate Markov modell til å parametrisere risiko for overganger mellom helsetilstandene basert på individuelle pasientdata fra historisk kontroll (1). Det var prespesifisert at det ikke kunne være overgang til en bedre helsetilstand. Seks parametriske fordelinger ble testet: eksponentiell, Weibull, Gompertz, log-logistisk, log-normal, generalisert gamma. Tilpasning mellom parametriske funksjon og kliniske data er testet ved Akaike's Information Criteria (AIC), Bayesian Information Criteria (BIC) og Cox-Snell residuals.

AIC og BIC viste best statistisk tilpasning for log-normal, log-logistisk og Weibull, se tabell under.

Tabell 11 Statistisk tilpasning (AIC og BIC) av parametriske funksjoner til kliniske data

Model	ll(null)	ll(model)	Df	AIC	BIC
Weibull	-71.4	-49.4	11	120.8	158.9
Gompertz	-73.6	-51.2	11	124.5	162.5
Exponential	-79.4	-57.3	10	134.6	169.2
Log-normal	-71.4	-49.1	11	120.1	158.2
Log-logistic	-71.3	-49.3	11	120.6	158.7

Cox-Snell residuals viste best visuell tilpasning for Weibull og Gompertz, se figur under.



Figur 9 Visuell tilpasning (Cox-Snell residuals) av parametriske funksjoner til kliniske data

Novartis har valgt Weibull funksjon i oppdatert basecase av 09-10-2019 (endret fra Gompertz i opprinnelig innsendt dokumentasjon). Andre funksjoner kan også velges i innsendt modell.

Legemiddelverkets vurdering

Både Weibull funksjon og Gompertz funksjon viste god visuell tilpasning (Cox-Snell residuals) til kliniske data, men Weibull har noe bedre statistisk tilpasning (AIC og BIC) enn Gompertz. Det er imidlertid viktig at den ekstrapolerte delen er klinisk og biologisk plausibel. Dette er ikke omtalt i innsendt dokumentasjon fra Novartis.

Tabellen under viser fordelingen av pasienter i de ulike helsetilstandene ved 5, 10, 20, 30, 40 og 50 år etter modellstart. Bruk av Gompertz funksjon gir en raskere progresjon av synstap enn bruk av Weibull funksjon.

Tabell 12 Fordeling av pasienter i ulike helsetilstander (HS) over tid med hhv. Gompertz funksjon og Weibull funksjon

	År	HS1	HS2	HS3	HS4	HS5	Død
Gompertz funksjon (Novartis basecase)	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 %	35,4 %	42,9 %	11,6 %	0,7 %
	30	0,0 %	0,0 %	4,7 %	37,8 %	56,1 %	1,4 %
	40	0,0 %	0,0 %	0,0 %	2,1 %	94,5 %	3,4 %
	50	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	91,6 %	8,4 %
Weibull	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	4,5 %	8,1 %	37,0 %	38,4 %	11,3 %	0,7 %
	30	0,7 %	1,8 %	21,5 %	45,5 %	29,0 %	1,4 %
	40	0,1 %	0,2 %	8,5 %	37,7 %	50,2 %	3,4 %
	50	0,0 %	0,0 %	2,4 %	23,5 %	65,6 %	8,4 %

Ved modellering av et naturlig sykdomsforløp med Gompertz funksjon, vil en "gjennomsnittspasient" med biallelisk *RPE65*-mutasjon ha moderat synshemming (HS1) fra alder 15 år til 20 år, alvorlig synshemming (HS2) fra 20 år, uttalt synshemming (HS3) fra 23 år, fingertelling (HS4) fra 33 år og håndbevegelse/lyssans/ingen lyssans (HS5) fra 44 år og resten av livet. Norske kliniske eksperter påpeker at disse pasientene er født svaksynte, og at en modellering med Gompertz funksjon kan gi et rimelig estimat på sykdomsutvikling for en «gjennomsnittspasient» i klinisk praksis, noe som også støttes av litteraturen (1). Ved bruk av Weibull vil en andel pasienter fortsatt bevare noe synsfunksjon livet ut, og dette er ikke sannsynlig for mennesker med biallelisk *RPE65*-mutasjon.

I egen hovedanalyse velger Legemiddelverket derfor Gompertz funksjon for modellering av naturlig sykdomsforløp, og ikke Weibull funksjon som Novartis har valgt.

4.1.4 Analyseperspektiv

Analysen har et begrenset helsetjenesteperspektiv, der kostnader for spesialisthelsetjenesten (betaler) er inkludert, men ikke indirekte helsetjenestekostnader som tilfaller andre deler av helsevesenet eller andre deler av sosialsystemet. Merverdiavgift er ikke inkludert.

Analysen har livstidsperspektiv. Nytte og kostnader er diskontert med en rate på 4 % per år i basecase til Novartis. Novartis påpeker at en slik diskontering er urimelig i denne saken siden hoveddelen av kostnadene påløper det første året hvor behandlingen skjer, mens behandlingseffekten ifølge Novartis varer hele pasientens levetid.

Legemiddelverkets vurdering

Analyseperspektiv og diskonteringsrate på 4 % er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer (37). Retningslinjene vil om kort tid bli endret til at diskonteringsrate for nytte og kostnader skal være 4 % per år i de første 40 år i analysen, 3 % per år i år 40-75 og deretter 2 % per år, som beskrevet i Rundskriv R-109-2014 fra Finansdepartementet (38). Legemiddelverket har endret diskonteringsraten i den økonomiske modellen slik at det samsvarer med anbefalingene i rundskrivet fra Finansdepartementet.

4.1.5 Kostnader (input data)

Innsendt dokumentasjon

VN administrasjon og oppfølging:

Novartis tar utgangspunkt i at begge øyne behandles hos hver pasient. Novartis inkludert kostnader for legemiddelet, for nødvendig kirurgisk inngrep ved administrering, for sykehusinnleggelse i forbindelse med administrering i tillegg til legemiddelkostnader for behandling med prednisolon før og etter administrering av VN. Når begge øyne behandles gis det også prednisolon mellom injeksjonen i de to øynene. Innleggelse berregnes av Novartis til 2 dager per øye, operasjonsdagen og 1 dag post-operativ observasjon, se Tabell 1313.

Pasienter som behandles med VN vil ifølge norske kliniske eksperter Novartis har konsultert få livslang oppfølging. I løpet av det første året vil det være 11 konsultasjoner, og de påfølgende årene to konsultasjoner årlig.

Tabell 13 Kostnader i Novartis basecase. Per pasient. Behandling av begge øyne.

	Enhet per pasient	Kostnad i NOK	Kilde
VN administrasjon	Legemiddelkostnad, to injeksjoner med VN	7 108 878	Maks AUP uten moms
	Kirurgi narkose, to inngrep	129 854	Helsedirektoratet: DRG kode 36E
	Legemiddelkostnad Prednisolon 5mg 100 tabletter to pakker	173	Felleskatalogen 2017
	Innleggelse i forbindelse med kirurgi, gjennomsnittlig 4 dager	18 988	Helsedirektoratet (2018a)
Oppfølging	Kostnad for en poliklinisk konsultasjon	1 206	Helsedirektoratet: DRG kode 9020

Bivirkninger:

Novartis har inkludert kostnader for behandling av bivirkningene katarakt, øyeinflammasjon og økt intraokulært trykk. Andel pasienter som får disse bivirkningene er hentet fra studie 301/302.

Enhetskostnadene er basert på DRG-koder. Kostnadene er lagt inn som en engangskostnad det første behandlingsåret, kun for pasienter som får VN behandling, og utgjør totalt 15 182 NOK for pasienter som får behandling med VN.

Tabell 14 Bivirkningskostnader i innsendt helseøkonomisk modell

Adverse event in VN arm	Cost per event	Probability
Cataract	Kr 40 724,45 (ISF 2019, DRG-code 39)	15 %
Eye inflammation	Kr 70 464,01 (ISF 2019, DRG-code 44)	10 %
Increased intraocular pressure	Kr 10 136,46 (ISF 2019, DRG-code 36S)	20 %

Andre helsetjenestekostnader

Novartis legger til grunn at det tilkommer en rekke andre helsetjenestekostnader for pasienter som er rammet av arvelig retinal dystrofi som skyldes mutasjoner i *RPE65*-genet. Andre helsetjenestekostnader knyttet til sykdommen som inkluderes i den økonomiske modellen er kostnader for sykehusinnleggelse, bruk av oftalmologiske tjenester, teknisk assistanse (hjelpstønad) og behandling av depresjon. Kostnadene modelleres inn i de ulike helsetilstandene, uavhengig av om pasienten har mottatt VN-behandling eller ikke. Helsetilstandene med sterkest grad av synshemming er de som benytter flest helsetjenester og dermed genererer størst kostnader. Ifølge Novartis er de inkluderte helsetjenestekostnadene for lave sammenlignet med kostnadene som helsevesenet og samfunnet for øvrig har i forbindelse med sykdommen. Det mangler data som kan brukes til å lage et fullstendig kostnadsbilde.

Tabell 15 Andre helsetjenestekostnader

Navn på kostnad	Kostnad i NOK per år	Beskrivelse	Benyttet i den økonomiske modellen i helsetilstand (HS)
Sykehusinnleggelse	8 332	Gjennomsnittlig kostnad innleggelse sykehus	HS2-HS5
Generelle oftalmologiske hjelpetjenester	1 206	Poliklinisk øyekonsultasjon	HS1-HS5
Teknisk assistanse (hjelpstønad)*	14 748 (58 992*)	Hjelpstønad (utvidet hjelpstønad)	HS4-HS5
Depresjon	1 741	Psykoterapi	HS3-HS5

*Under 19 år gis utvidet hjelpstønad, voksne over 19 år får kun vanlig hjelpstønad

Legemiddelverkets vurdering

VN administrasjon og oppfølging:

I forbindelse med det kirurgiske inngrepet som utføres ved administrasjon av VN-behandlingen estimerer Novartis 4 døgn innleggelse totalt for begge øyne. Legemiddelverket mener dette er noe kort, og har justert dette til totalt 6 dager, 3 dager per øye, i egen hovedanalyse. Pasientene vil vanligvis bli innlagt på sykehuset en dag før inngrepet for pre-operative forberedelser, en dag for operasjon og en dag post-operativt for ryggeleie og observasjon. De kliniske ekspertene Legemiddelverket har vært i kontakt med, støtter dette.

Legemiddelverket har justert legemiddelkostnaden i Novartis basecase til gjeldende maks AUP eks. moms.

De øvrige kostnadene som faller inn under administrasjon og oppfølging har ikke blitt vurdert spesielt av Legemiddelverket, men blir stående i Legemiddelverkets hovedscenario slik Novartis har satt dem opp. Disse kostnadene er små og har liten påvirkning på IKER.

Ifølge kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med er det ikke behov for nytt utstyr for håndtering, klargjøring og administrasjon av VN i norske sykehus.

Bivirkninger:

Tre pasienter (7 %) opplevde alvorlige bivirkninger knyttet til administreringen av VN; permanent tap av foveafunksjon, retinaløsning og økt intraokulært trykk med optikusatrofi. Disse bivirkningene er ikke direkte inkludert i den helseøkonomiske analysen selv om de trolig påvirker både livskvalitet og kostnader. Dette er en svakhet i modelleringen som trolig leder til at IKER-resultatet er lavere enn om disse bivirkningene hadde vært inkludert, se kapittel 3.4.2.

Øvrige kostnader i helse- og omsorgstjenesten:

Ifølge Novartis er det store indirekte kostnadsbesparelser ved å forsinke sykdomsutviklingen og eventuelt unngå blindhet for disse pasientene, som ikke direkte blir fanget i modellen. De aktuelle pasientene er født svaksynte og vil ha behov for tilrettelegging uavhengig av behandling med VN. Etter hvert som sykdommen utvikler seg vil pasienten utvikle tunnelsyn, sannsynligvis også de pasientene som er behandlet med VN, og dette vil medføre økt behov for tilrettelegging. Det er likevel sannsynlig at utgifter til tilrettelegging i hjem og skole/arbeid etc. kan reduseres noe ved å forsinke progresjon av sykdommen og bevare deler av synsfunksjonen. Dette støttes også av de kliniske ekspertene Legemiddelverket har vært i kontakt med. Legemiddelverket stiller seg derfor undrende til at Novartis ikke har forsøkt å belyse denne verdien av behandling med VN tydeligere enn kun via hjelpestønad. For å utforske dette forsøkte Legemiddelverket å øke andre helsetjenestekostnader med 100 % i HS4 og HS5, men dette påvirket ikke IKER, se kapittel 4.2.3. Dette kan indikere at øvrige kostnader i helse- og omsorgstjenesten har liten betydning for kostnadseffektiviteten, ettersom det er den høye legemiddelprisen for VN som påvirker kostnadseffektiviteten mest. Det er sannsynlig at en eventuell reduksjonen av kostnader i helse- og omsorgstjenesten for disse pasientene når de behandles med VN, ikke kan veie opp for den høye legemiddelkostnaden.

Legemiddelverket mener at kostnader i helse- og omsorgstjenesten bare i svært begrenset omfang er tatt med i den økonomiske modellen, og det er usikkert i hvilken grad dette kan påvirke IKER.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets basecaseanalyse

Resultater fra Novartis basecase er vist i tabellene under, med dagens maksimalpris (maks AUP, eks. moms.) for VN i Tabell 16.

Tabell 16 Kostnad per vunnet kvalitetsjustert leveår (QALY). Basert på maks AUP uten moms. Per pasient. Diskonterte tall.

	VN	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	7 463 836	468 191	6 995 695
Totale QALYs	15,6	9,3	6,3
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 109 132

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Legemiddelverket vil påpeke at resultatet er beregnet i modellen Novartis har utviklet for å belyse verdien av behandling med VN. Modellen er ikke godt egnet til dette. Vi mener verken Legemiddelverkets eller Novartis analyser gir sannsynlige utfall i norsk klinisk praksis. Resultatet fra Legemiddelverkets hovedanalyse kan være optimistisk, fordi modellen ikke tar høyde for økning i livskvalitet på grunn av adaptasjon en tid etter synstap/blindhet, og heller ikke at ubehandlede områder av retina vil degenerere i takt med naturlig sykdomsforløp hos pasienter som er behandlet med VN. Imidlertid kan resultatet også være konservativt om det skulle vise seg at behandling med VN bevarer deler av synsfunksjonen i lang tid utover de 15 årene som Legemiddelverket har lagt til grunn i sin hovedanalyse. Resultatet kan også være konservativt fordi eventuelle reduserte kostnader i helse- og omsorgstjenesten ved å forsinke synstap bare i begrenset grad er tatt med i analysen. Vi mener likevel at Legemiddelverkets hovedanalyse er mer forenlig med et naturlig sykdomsforløp, at de valgte livskvalitetsvektene er mer plausible, og at antatt effektvarighet av VN i større grad er basert på tilgjengelige kliniske data, enn i basecase fra Novartis. Likevel er usikkerheten i resultatet høy.

Forutsetningene i Legemiddelverkets hovedanalyse er som i Novartis basecase bortsett fra følgende:

- Livskvalitetsvektene for helsetilstandene er hentet fra Brown et al (4), og ikke fra vignettstudien
- Helsetap for pårørende er inkludert i alle de fem helsetilstandene, men kun for pårørende til barn
- Overgangssannsynligheter for VN-armen er beregnet ved å inkludere crossover-data i studie 301/302
- Naturlig sykdomsforløp er framskrevet med Gompertz funksjon, og ikke Weibull funksjon
- Langtidseffekt av VN er justert for å få bedre samsvar med en sannsynlig utvikling av synsfunksjon ved behandling med VN. Dette blir gjort ved å korte ned den tiden effekten av VN holdes konstant (endret fra 50 år til 15 år), men samtidig anta en langsommere progresjon av synstap i VN-armen enn det Novartis har gjort (endret fra 25 % til 50 % langsommere enn naturlig sykdomsforløp)
- Innleggelse på sykehus i forbindelse med VN-behandling er endret fra 4 til 6 dager (totalt begge øyne).

Legemiddelverket har benyttet maksimal AUP uten moms for VN i sin hovedanalyse.

Tabell 17 Kostnad per vunnet kvalitetsjustert leveår (QALY). Basert på maks AUP uten moms. Per pasient. Diskonterte tall

	VN	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	7 599 521	481 833	7 117 688
Totale QALYs	15,2	12,2	3,0
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			2 374 253

4.2.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Det er to hovedkilder til usikkerhet i modellen: modellstrukturen og flere parametere hvor det er vanskelig å estimere en realistisk verdi fordi det mangler kliniske data. Når det gjelder parameterne i modellen synes den største usikkerhet i varighet på effekten av VN, og valget av livskvalitetsvekter.

Legemiddelverket har laget alternative scenarier ved å endre variabler enkeltvis samt gjort forsøk med enkle endringer i modellen for å utforske usikkerheten. Se tabellen under.

Tabell 18 Scenarioanalyser

	Parameter	Legemiddelverkets hovedanalyse	Scenario	IKER (NOK)
	Legemiddelverkets hovedanalyse	Se endringer i kapittel 4.2.2	-	2 374 253
1	Stabiliseringsfase VN	15 år	4 år	3 655 356
			10 år	2 778 374
			20 år	2 108 854
			40 år	1 630 946
			50 år	1 555 654
			85 år	1 517 265
2	Stabiliseringsfase og progresjonshastighet VN	Stabiliseringsfase 15 år, så 50 % langsommere progresjon enn naturlig sykdomsforløp	Stabiliseringsfase 0 år, så 75 % langsommere progresjon enn naturlig sykdomsforløp	3 320 772
3	Parametrisering av naturlig sykdomsforløp	Gompertz funksjon	Weibull funksjon	2 355 831
4	Livskvalitetsvekter for helsetilstandene	Brown et al (4)	Vignettstudie (EQ-5D)	1 746 562
			Rentz et al (35)	2 434 355
5	Adapsjon	Ikke inkludert	Inkludert	4 187 428
6	Livskvalitetstap for pårørende	Kun for barn	For barn og voksne	2 128 481
7	Overgangssannsynligheter	Exact TP approach	Adjusted TP approach State independent	2 268 292
		Crossover-data inkludert	Uten crossover data	2 215 278
8	Pasientpopulasjon	Alder (15 år) og fordeling i helsetilstander basert på studie 301/302	Alder 10 år Alle starter i HS1	3 170 446
9	Andre helsetjenestekostnader		Doblet i HS4 og HS5	2 301 957

Beskrivelse av utvalgte scenarioanalyser:

Scenario 2:

Modellen er ikke egnet til å modellere en mulig effekt av VN der sentralsynet bevares, mens de ubehandlede områdene av retina degenererer i takt med naturlig sykdomsforløp slik at synsfeltet gradvis innsnevres. I en eksplorativ analyse har Legemiddelverket modellert effekten av VN slik at pasientene i intervensjonsarmen går direkte inn i progresjon, men at progresjonshastigheten er langsommere. Det er usikkert om dette tar tilstrekkelig hensyn til at en del av retina ikke degenererer, men er stabil som resultat av VN behandlingen. Det er også vanskelig å bestemme hva som er sannsynlig hastighet på reduksjon av synsfunksjon for pasienter behandlet med VN. Legemiddelverket mener dermed at heller ikke denne analysen vil være troverdig.

Scenario 5 – adapsjon:

Legemiddelverket har gjort en alternativ analyse for å utforske hvordan inklusjon av adapsjon kan påvirke resultatet. Vi har brukt innsendt modell, med forutsetningene i Legemiddelverkets hovedanalyse, og

funnet hvor mange år (diskontert) pasientene i gjennomsnitt er i hver helsetilstand i hhv. VN-armen og komparatorarmen, se tabellen under.

Tabell 19 Gjennomsnittlig antall år (diskontert) i hver helsetilstand

	HS1	HS2	HS3	HS4	HS5
VN	9,9 år	5,4 år	2,9 år	2,7 år	3,6 år
BSC	2,8 år	2,2 år	6,4 år	5,0 år	8,2 år

Årene i HS5 har vi deretter fordelt i en akutfase med lav nyttevekt (0,35. Kilde: Brown (4)), og en lengre adaptasjonsfase med høyere nyttevekt (0,65, Legemiddelverkets antagelse). Flere studier finner at mange pasienter med synstap opplever adaptasjon til sin helsetilstand (2, 3). Dette stemmer også med erfaringen til de kliniske ekspertene Legemiddelverket har konferert. For de øvrige helsetilstandene har vi brukt samme nyttevekter som i hovedanalysen. Deretter er inkrementell kostnad hentet fra Legemiddelverkets hovedanalyse, og IKER er beregnet. Kostnadene er altså ikke justert i adaptasjonsfasen, men dette antas å ha liten påvirkning på resultatet.

I en slik eksplorativ analyse blir IKER over 4 millioner NOK per QALY.

Dette er en usikker og forenklet analyse, men den er likevel egnet til å illustrere at inklusjon av adaptasjonseffekt har stor betydning for resultatet. Legemiddelverket mener at innsendt modell genererer et for stort nyttetap for pasienter med synstap. Dette tilsier at IKER trolig er høyere enn det som er beregnet i Legemiddelverkets hovedanalyse.

Scenario 8:

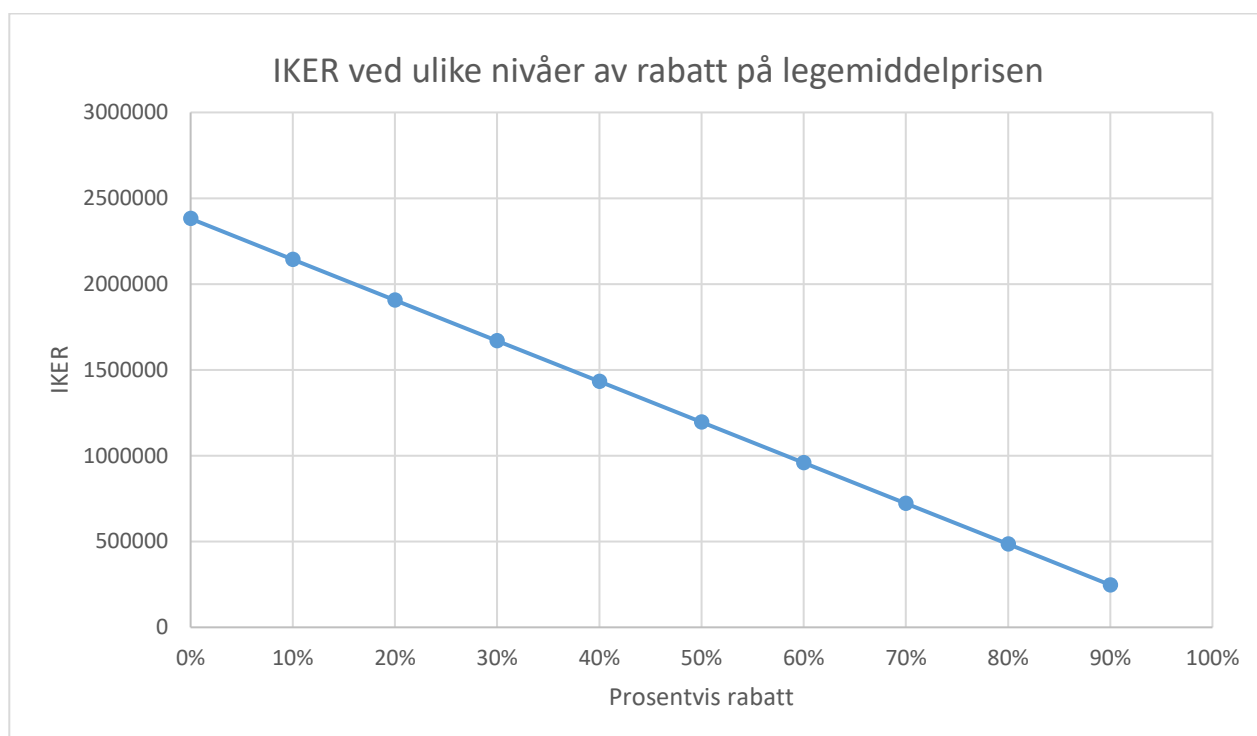
Kliniske eksperter sier at fremtidige norske pasienter vil ha bedre synsfunksjon og være yngre ved behandlingstidspunktet enn studiepopulasjonen i 301/302, se kapittel 3.1. Legemiddelverket har derfor undersøkt et scenario der alle pasientene er 10 år og i helsetilstanden HS1 ved det tidspunktet de behandles med VN. Det er imidlertid ikke mulig å modellere en forbedring i synsfunksjon fra HS1, kun stabilisering. Denne analysen er dermed potensielt konservativ. I den innleverte modellen er det dermed ikke mulig å modellere en troverdig effekt av VN for fremtidig norske pasienter.

Scenario 9:

Legemiddelverket mener at kostnader i helse- og omsorgstjenesten bare i svært begrenset omfang er tatt med i den økonomiske modellen, og dette kan gjøre at IKER i klinisk virkelighet er noe lavere. For å utforske dette gjorde Legemiddelverket en analyse der andre helsetjenestekostnader ble økt med 100 % i HS4 og HS5. Dette påvirker ikke IKER. I modellen skyldes nok dette at disse kostnadene er små sammenlignet med legemiddelkostnaden for VN.

På tross av stor usikkerhet i modellstruktur og parametere, er det legemiddelprisen som påvirker kostnadseffektiviteten mest. Novartis har valgt å prise VN svært høyt, og det resulterer i en høy kostnad-effekt ratio (IKER).

For å vise hvilken effekt prisen på VN har på kostnad per vunnet QALY, har Legemiddelverket gjort analyser med ulike nivå av legemiddelprisen for VN, se figurene under.



Figur 10 IKER ved forskjellige nivåer av legemiddelpris for VN. Legemiddelverkets hovedanalyse.

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er merkostnad for VN sammenlignet med BSC 2,4 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP eks. moms).

Legemiddelverket vil påpeke at kostnad-effekt ratioen er beregnet i modellen Novartis har utviklet for å belyse verdien av behandling med VN. Modellen er ikke godt egnet til dette. Vi mener verken Legemiddelverkets eller Novartis analyser gir sannsynlige utfall i norsk klinisk praksis. Vi mener likevel at Legemiddelverkets hovedanalyse er mer forenlig med et naturlig sykdomsforløp, at de valgte livskvalitetsvektene er mer plausible, og at antatt effektvarighet av VN i større grad er basert på den dokumentasjonen som er tilgjengelig per nå, enn i basecase fra Novartis.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet.

En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se appendiks 4 Budsjettberegninger.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Luxturna (VN) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 35 millioner NOK (maks AUP inkl moms) i det første og andre budsjettåret. Etterfølgende år vil det være en total årlig budsjettkonsekvens på i underkant av 9 millioner NOK inkl. moms. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Luxturna (VN) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 36 millioner NOK inkl moms i det i det første og andre budsjettåret. Etterfølgende år vil det være en total årlig budsjettkonsekvens på i underkant av 9 millioner NOK inkl. moms. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet:

Ved å bevare eller forbedre synsfunksjonen til pasienter, eventuelt utsette progresjon i øyesykdom, kan det, selv om legemiddelkostnaden er høy, være at behandling med Luxturna (VN) vil redusere ressursbruk andre steder i helse- og omsorgstjenesten og i samfunnet for øvrig. Det er imidlertid vanskelig å estimere alle relevante kostnader samt å estimere hvilke påvirkning Luxturna (VN) behandlingen vil ha på de ulike kostnaden i et slikt regnskap.

6 OPPSUMMERING OG DISKUSJON

Legemiddelverket vil påpeke at kostnad-effekt ratioen er beregnet i modellen Novartis har utviklet for å belyse verdien av behandling med VN. Modellen er ikke godt egnet til dette. Vi mener verken Legemiddelverkets eller Novartis analyser gir sannsynlige utfall i norsk klinisk praksis. Resultatet fra Legemiddelverkets hovedanalyse kan være optimistisk, fordi modellen ikke tar høyde for økning i livskvalitet på grunn av adaptasjon en tid etter synstap/blindhet, og heller ikke at ubehandlede områder av retina vil degenerere i takt med naturlig sykdomsforløp hos pasienter som er behandlet med VN. Imidlertid kan resultatet også være konservativt om det skulle vise seg at behandling med VN bevarer deler av synsfunksjonen i lang tid utover de 15 årene som Legemiddelverket har lagt til grunn i sin hovedanalyse. Vi mener likevel at Legemiddelverkets hovedanalyse er mer forenlig med et naturlig sykdomsforløp, at de valgte livskvalitetsvektene er mer plausible, og at antatt effektvarighet av VN i større grad er basert på den dokumentasjonen som er tilgjengelig per nå, enn i basecase fra Novartis.

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Bialleliske *RPE65*-mutasjoner forårsaker progredierende synstap og til slutt total blindhet, og det er et stort behov for effektiv behandling. VN er første genterapi til behandling av en arvelig retinasykdom.

Dokumentasjon for sikkerhet og effekt er i hovedsak basert på fase 3-studien 301/302. Dette er en åpen, randomisert studie som sammenlignet VN med ingen behandling/observasjon. Pasientene i komparatorarmen fikk behandling med VN etter 1 år. Studien inkluderte 31 pasienter med bialleliske *RPE65*-mutasjoner og betydelig synstap. Gjennomsnittsalderen var 15 år (fra 4 til 44 år). Kliniske eksperter sier at de fremtidige pasientene i norsk klinisk praksis vil være yngre (rundt 10-årsalder) og ha bedre synsfunksjon ved behandlingstidspunktet enn studiepopulasjonen.

Resultatene fra studie 301/302 viser at behandling med VN gir en klinisk relevant forbedring av funksjonelt syn på kort sikt.

Varighet av effekten er imidlertid svært usikker. Studie 301/302 har foreløpig data fra 4 års oppfølging. På gruppenivå ble effekten opprettholdt i denne oppfølgingsperioden. Det er biologisk plausibelt at retinale celler som er behandlet med VN fortsetter å uttrykke funksjonelt *RPE65* protein over lang tid. Dette kan gjøre at behandlede pasienter bevarer sentralsynet lengre. Inntil 75 % av retina er imidlertid ubehandlet og vil fortsette å degenerere i takt med naturlig sykdomsforløp. Dette kan gjøre at behandlede pasienter får en gradvis innsnevring av synsfeltet. Innsendt helseøkonomiske modell fra Novartis er ikke egnet til å modellere en slik effekt av VN. Legemiddelverket har forsøkt å justere for dette ved å korte ned den tiden effekten av VN holdes konstant, men samtidig anta en langsommere progresjon av synstap i VN-armen enn det Novartis har gjort. I hovedanalysen har Legemiddelverket antatt at effekten av VN vedvarer i 15 år (ikke i 50 år som i basecase til Novartis), og deretter at sykdomsprogresjonen er 50 % langsommere enn ved naturlig sykdomsforløp (ikke 25 % langsommere som i basecase til Novartis). Ved en slik modellering antar Legemiddelverket en viss gjenværende effekt av VN gjennom hele modellens tidshorisont.

Pasienten må ha tilstrekkelig med levedyktige retinale celler for å være indisert for behandling med VN. I preparatomtalen er det ikke spesifisert hvordan dette kan måles og bestemmes i klinisk praksis. Kliniske

eksperter sier det er ønskelig å opprettet et skandinavisk nettverk der behandling av enkeltpasienter kan diskuteres. Det vil ifølge kliniske eksperter ikke være aktuelt å behandle pasienter med langtkommet synstap på grunn av risiko for å ødelegge siste rest av synsfunksjon ved selve administrasjonsprosedyren.

Det ble rapportert bivirkninger relatert til selve prosedyren for administrering hos en betydelig andel av pasientene (69 %). Tre pasienter (7 %) opplevde alvorlige bivirkninger; permanent tap av foveafunksjon, retinaløsning og økt intraokulært trykk med optikusatrofi. Risiko for bivirkninger er en av årsakene til at norske kliniske eksperter ønsker å vente med behandling til det tidspunktet der en tydelig forverring av pasientens synsfunksjon starter, vanligvis rundt 10-årsalder.

I Legemiddelverkets hovedanalyse, var gjennomsnittlig mereffekt av VN sammenlignet med BSC 3 QALYs per pasient.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for VN er den klart viktigste kostnaden i den helseøkonomiske analysen. Pris for VN per pasient er 7,1 millioner NOK (maks AUP uten moms), dvs. 3,5 millioner NOK per øye.

Kostnaden for legemiddel, administrasjon og bivirkninger er høyere i intervensjonsarmen, mens andre helsetjenestekostnader (f.eks. hjelpestønad) er lavere. Ulike synshjelpemidler og hjelp til mestring av synshandicap krever store ressurser, og disse kostnadene er bare i begrenset grad tatt med. Det er usikkert i hvilken grad dette kan påvirke IKER.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Arvelig retinal dystrofi som skyldes mutasjoner i *RPE65*-genet er alvorlig. Mennesker med *RPE65*-mutasjoner er født svaksynte og blir blinde i ung voksen alder. Den innsendte helseøkonomiske modellen er imidlertid lite egnet til å gjøre en troverdig, kvantitativ beregning av alvorlighet.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

VN er til behandling av en liten pasientgruppe med alvorlig sykdom hvor det kan være vanskelig å gjennomføre en tradisjonell, randomisert kontrollert studie av effekt. Det kan derfor aksepteres et lavere krav til dokumentasjon (39).

Samlet usikkerhet i analysen er høy. Legemiddelverket mener det er knyttet usikkerhet til følgende momenter:

- *Åpen klinisk studie med få pasienter, kort oppfølgingstid og subjektive utfallsmål*

Studie 301/302 inkluderte få pasienter (31 pasienter, hvorav 29 pasienter fikk VN), og oppfølgingstiden er relativt kort (4 år). Studien hadde åpent studiedesign, og det kan ikke utelukkes at resultatene for utfallsmålene VA (sekundært utfallsmål) og VF (eksplorativt utfallsmål), som er brukt i den økonomiske analysen, er påvirket av dette. Disse utfallsmålene fanger heller ikke opp karakteristiske kjennetegn ved sykdommen, som nedsatt evne til å orientere seg i dårlig lys. Det er en svakhet ved dokumentasjonen at resultatene kun er basert på subjektive utfallsmål, og ikke er støttet av objektive utfallsmål.

- *Modellering av naturlig sykdomsforløp er vanskelig å validere*

Den randomiserte, kontrollerte fasen i studie 301/302 er kun 1 år. Det betyr at det finnes studiedata om relativ effekt av VN vs. BSC for kun 1 år. Utover dette er data om naturlig sykdomsforløp uten behandling hentet fra en retrospektiv studie hvor det er samlet inn kliniske data for 70 pasienter med bialleliske RPE65-mutasjoner. Det er vanskelig å validere om den metoden Novartis bruker for å modellere et naturlig sykdomsforløp gir en rimelig fordeling av pasientene i de ulike helsetilstandene over tid.

- *Effektvarighet av VN er ikke kjent*

Det er ikke kjent hvordan synsfunksjonen til pasienter som er behandlet med VN vil utvikle seg over tid. Antagelsen om at den synsfunksjonen pasienten har oppnådd 1 år etter behandling med VN, vedvarer (er konstant) i 15 år i Legemiddelverkets hovedanalyse er svært usikker, og det finnes ikke empirisk dokumentasjon som kan støtte denne antagelsen.. Ulike antagelser om effektvarighet – som også kan være plausible – er utforsket i scenarioanalyser, se kapittel 4.2.3.

- *Mangler dokumentasjon om helserelatert livskvalitet*

Data om helserelatert livskvalitet er hentet fra litteraturen. Det er usikkert i hvilken grad disse dataene er overførbare til pasienter med RPE65-mediert retinal dystrofi og til pasienter som er behandlet med VN. I den helseøkonomiske analysen er det heller ikke tatt hensyn til at livskvaliteten for mange av pasientene vil øke igjen en tid etter synstap/blindhet på grunn av adaptasjon. Dette er et moment som kan bidra til at kostnadseffektiviteten er dårligere enn beregnet.

- *Modellstrukturen har begrensninger*

Den helseøkonomiske modellen Novartis har utviklet gir ikke en god beskrivelse av sykdomsforløpet for pasienter med bialleliske RPE65-mutasjoner. Modellen er ikke egnet til å modellere en mulig effekt av VN der sentralsynet bevarer, mens de ubehandlede områdene av retina degenererer i takt med naturlig sykdomsforløp slik at synsfeltet gradvis innsnevres. Modellen ivaretar heller ikke at livskvaliteten for mange av pasientene vil øke igjen en tid etter synstap/blindhet på grunn av adaptasjon (2, 3). På grunn av få pasienter i studie 301/302 finnes det heller ikke kliniske data som kan informere alle helsetilstandene i modellen, noe som gir usikkerhet i de estimerte overgangssannsynlighetene.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk VN vil være om lag 35 millioner NOK (maks AUP inkl. moms) det første og andre budsjettåret. I etterfølgende år vil det være en total årlig budsjettkonsekvens på i underkant av 9 millioner NOK inkl. moms.

Ordning for legemidler til særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand:

Prioriteringsmeldingen sier at det ved metodevurdering av legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand kan aksepteres et lavere krav til dokumentasjon og en høyere ressursbruk sammenliknet med andre tiltak (39).

Det er tre veiledende kriterier for vurdering av om legemiddelet er til behandling av en særskilt liten pasientgruppe med svært alvorlig tilstand (40). Disse er som følger:

1. Særskilt liten pasientgruppe:

- a) *Mindre enn ca. 1 pasient per 100 000 innbyggere på verdensbasis per legemiddel (prevalens på verdensbasis).*
- b) *Mindre enn ca. 50 pasienter i Norge per legemiddel (steady state prevalens i Norge).*
2. *Svært alvorlig tilstand: Alvorlighetsgrad målt ved absolutt prognosetap tilsvarer minimum ca.30 tapte gode leveår.*
3. *Stor forventet nytte av legemiddel: Forventet nytte av den aktuelle behandlingen er betydelig og minimum ca. 2 vunnet gode leveår sammenlignet med standard behandling.*

I denne metodevurderingen er forventet nytte av behandling med VN stor (3 QALYs vunnet i Legemiddelverkets hovedanalyse) og pasientgruppen er særskilt liten (8 identifiserte pasienter, deretter om lag 0,5 – 1 pasient årlig i Norge). Nedarvet retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske RPE65-mutasjoner er en alvorlig tilstand. Den innsendte helseøkonomiske modellen er imidlertid lite egnet til å gjøre en troverdig, kvantitativ beregning av alvorlighet. Beregninger gjort i innsendt modell fra Novartis, med forutsetningene i Legemiddelverkets hovedanalyse, tilsier et absolutt prognosetap på ca. 28 QALYs. Denne beregningen tar imidlertid ikke hensyn til at livskvaliteten for mange av pasientene vil øke igjen en tid etter synstap/blindhet på grunn av adaptasjon (2, 3). I en eksplorativ analyse der Legemiddelverket har forsøkt å ta hensyn til adaptasjon, er beregnet APT ca. 18 QALYs.

Statens legemiddelverk, 02-12-2019

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Anette Grøvan
Yvonne Anne Michel
Heidi-Mirelle Eriksen
Kirsti Hjelme
saksutredere

REFERANSER

1. Chung DC, Bertelsen M, Lorenz B, Pennesi ME, Leroy BP, Hamel CP, et al. The Natural History of Inherited Retinal Dystrophy Due to Biallelic Mutations in the RPE65 Gene. *American Journal of Ophthalmology*. 2019;199:58-70.
2. Taylor DJ, Hobby AE, Binns AM, Crabb DP. How does age-related macular degeneration affect real-world visual ability and quality of life? A systematic review. 2016;6(12):e011504.
3. Schilling OK, Wahl H-WJP, Aging. Modeling late-life adaptation in affective well-being under a severe chronic health condition: The case of age-related macular degeneration. 2006;21(4):703.
4. Brown GC. Vision and quality-of-life. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1999;97:473-511.
5. Preparatortale Luxturna [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/luxturna-epar-product-information_no.pdf.
6. Nasjonal kvalitetshåndbok for oftalmologi: Norsk oftalmologisk forening; 2017 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/oftalmologi/retina/retinitis-pigmentosa-og-choroidale-dystrofier>.
7. Luxturna: EPAR - Public assessment report: European Medicines Agency; 2018 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/luxturna-epar-public-assessment-report_en.pdf.
8. Metodevarsel - Genterapi (AAV2-hRPE65v2) ved Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65 genet 2016 [Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2016_057_Metodevarsel.pdf.
9. Maguire AM, High KA, Auricchio A, Wright JF, Pierce EA, Testa F, et al. Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*. 2009;374(9701):1597-605.
10. Voretigene neparvovec for treating inherited retinal dystrophies caused by RPE65 gene mutations [ID1054]: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst11/evidence/committee-papers-pdf-6908685661>.
11. Cariou C, Baba J, Gherardi A, Roze S, Viriato D. CC3: COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF VORETIGENE NEPARVOVEC VERSUS BEST SUPPORTIVE CARE IN PATIENTS WITH RPE65-MEDIATED INHERITED RETINAL DYSTROPHY- A FRENCH HEALTHCARE SYSTEM PERSPECTIVE: ISPOR 2019 - Copenhagen; 2019 [Available from: https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2019/paper971093.pdf?sfvrsn=2939b06f_0.
12. Luxturna (voretigen neparvovec) - Underlag för beslut i regionerna: Tandvårds- Läkemedelförmånsverket; 2019 [Available from: https://tlv.se/download/18.2e325bfb16afd0e62b5285d1/1559141988196/bes190506_underlag_luxturna.pdf.
13. Ishtiaq R, Chaudhary MH, Rana MA, Jamil ARJPjoms. Psychosocial implications of blindness and low vision in students of a school for children with blindness. 2016;32(2):431.
14. Mojon-Azzi S, Sousa-Poza A, Mojon DSJO. Impact of low vision on well-being in 10 European countries. 2008;222(3):205-12.

15. Bhuvanewari M, Selvaraj CI, Selvaraj B, Srinivasan TJJop, sciences b. Assessment of psychological and psycho-physiological problems among visually impaired adolescents. 2016;10(1).
16. Bolat N, Dogangun B, Yavuz M, Demir T, Kayaalp LJTJoP. Depression and anxiety levels and self-concept characteristics of adolescents with congenital complete visual impairment. 2011;22(2):77-82.
17. van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2012;15(5):708-15.
18. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.
19. NICE guideline [NG82] - Age-related macular degeneration: The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng82/resources>].
20. Wittenberg E, Prosser LA. Disutility of illness for caregivers and families: a systematic review of the literature. Pharmacoeconomics. 2013;31(6):489-500.
21. Chen G, Flynn T, Stevens K, Brazier J, Huynh E, Sawyer M, et al. Assessing the health-related quality of life of Australian adolescents: an empirical comparison of the child health utility 9D and EQ-5D-Y instruments. 2015;18(4):432-8.
22. Wille N, Badia X, Bonsel G, Burström K, Cavrini G, Devlin N, et al. Development of the EQ-5D-Y: a child-friendly version of the EQ-5D. 2010;19(6):875-86.
23. Finch AP, Brazier JE, Mukuria CJTEJoHE. What is the evidence for the performance of generic preference-based measures? A systematic overview of reviews. 2018;19(4):557-70.
24. Stephens RJ, Hopwood P, Girling DJ, Machin DJQoLR. Randomized trials with quality of life endpoints: Are doctors' ratings of patients' physical symptoms interchangeable with patients' self-ratings? 1997;6(3):0-.
25. Slevin ML, Plant H, Lynch D, Drinkwater J, Gregory WM. Who should measure quality of life, the doctor or the patient? British Journal of Cancer. 1988;57(1):109-12.
26. Rothwell PM, McDowell Z, Wong C, Dorman PJB. Doctors and patients don't agree: cross sectional study of patients' and doctors' perceptions and assessments of disability in multiple sclerosis. 1997;314(7094):1580.
27. Lunde IM. Patients' perceptions: A shift in medical perspective. J Scandinavian journal of primary health care. 1993;11(2):98-104.
28. Brown GC, Brown MM, Sharma S. Difference between ophthalmologists' and patients' perceptions of quality of life associated with age-related macular degeneration. J Canadian Journal of Ophthalmology/Journal Canadien d'Ophtalmologie. 2000;35(3):127-33.
29. Janse A, Gemke R, Uiterwaal C, Van Der Tweel I, Kimpfen J, Sinnema GJJoc. Quality of life: patients and doctors don't always agree: a meta-analysis. 2004;57(7):653-61.
30. Damschroder LJ, Zikmund-Fisher BJ, Ubel PAJSs, medicine. The impact of considering adaptation in health state valuation. 2005;61(2):267-77.
31. Ternent L, Tsuchiya AJMDM. A note on the expected biases in conventional iterative health state valuation protocols. 2013;33(4):544-6.

32. Schkade DA, Kahneman DJPS. Does living in California make people happy? A focusing illusion in judgments of life satisfaction. 1998;9(5):340-6.
33. Augestad LA, Stavem K, Kristiansen IS, Samuelsen CH, Rand-Hendriksen KJQoLR. Influenced from the start: anchoring bias in time trade-off valuations. 2016;25(9):2179-91.
34. Brown MM, Brown GC, Sharma S, Kistler J, Brown HBJJoO. Utility values associated with blindness in an adult population. 2001;85(3):327-31.
35. Rentz AM, Kowalski JW, Walt JG, Hays RD, Brazier JE, Yu R, et al. Development of a Preference-Based Index From the National Eye Institute Visual Function Questionnaire—25. 2014;132(3):310-8.
36. Kuhlthau K, Kahn R, Hill KS, Gnanasekaran S, Ettner SLJM, Journal CH. The Well-Being of Parental Caregivers of Children with Activity Limitations. 2010;14(2):155-63.
37. Legemiddelverk S. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2018 [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%20151018.pdf>].
38. Regjeringe F. Rundskriv R-109-2014 Finansdepartementet 2014 [Available from: https://www.regjeringen.no/globalassets/upload/fin/vedlegg/okstyring/rundskriv/faste/r_109_2014.pdf].
39. Meld. St. 34 (2015–2016). Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering 2016 [Available from: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/meld.-st.-34-20152016/id2502758/>].
40. Notat 13.12.2017 - Ordning for hurtig metodevurdering av legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand: Statens legemiddelverk; [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/notat%20om%20ordning%20av%20særskilt%20små%20pasientgrupper-.pdf>].

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling. Ettersom det ikke finnes noen annen sykdomsmodifiserende behandling ved retinal dystrofi som skyldes mutasjoner i *RPE65*-genet, tas det her utgangspunkt i alvorligheten av sykdommen med den oppfølgingen pasientene får i dag.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilde for alder er gjennomsnittlig alder i studie 301/302, som stemmer godt overens med den gjennomsnittlige alderen til de 8 pasientene med *RPE65*-mediert retinal dystrofi som er identifisert i Norge.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY_A. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2017) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁵. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)⁶ og Burström et al (2001)⁷. Tabell 22 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

⁵ SSB. Dødelighetstabeller, 2017 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

⁶ Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

⁷ Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research*. 2001;10(7):621-35.

Tabell 20 Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	15
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	56
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	27,8
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	28,2

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 28 QALYs.

Beregningen av absolutt prognosetap er gjort i innsendt modell fra Novartis. Modellen ivaretar ikke at livskvaliteten for mange av pasientene vil øke igjen en tid etter synstap/blindhet på grunn av adaptasjon (2, 3). Legemiddelverket har gjort en alternativ analyse for å utforske hvordan inklusjon av adaptasjon kan påvirke resultatet. Vi har brukt innsendt modell, med forutsetningene i Legemiddelverkets hovedanalyse, og funnet hvor mange år (udiskontert) pasientene i gjennomsnitt er i hver helsetilstand i komparatorarmen, se tabellen under.

Tabell 21 Gjennomsnittlig antall år (udiskontert) i hver helsetilstand

	HS1	HS2	HS3	HS4	HS5
BSC	3,6 år	3,1 år	10,1 år	10,5 år	35,3 år

Årene i HS5 har vi deretter fordelt i en akutfase med lav nyttevekt (0,35. Kilde: Brown (4)), og en lengre adaptasjonsfase med høyere nyttevekt (0,65, Legemiddelverkets antagelse). For de øvrige helsetilstandene har vi brukt samme nyttevekter som i hovedanalysen. Prognosen blir dermed 38 gjenværende QALYs (udiskontert).

I en slik eksplorativ analyse blir APT ca. 18 QALY.

Dette er en usikker og forenklet analyse, men den er likevel egnet til å illustrere at inklusjon av adaptasjon har stor betydning for resultatet.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2017) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)⁸.

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (2012), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke livskvalitetsvekter for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (2001). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldergruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

⁸ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 22: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	69,1	0,89	36	38,0	0,85	72	11,3	0,8
1	68,3	0,89	37	37,2	0,85	73	10,7	0,8
2	67,5	0,89	38	36,3	0,85	74	10,1	0,76
3	66,6	0,89	39	35,5	0,85	75	9,5	0,76
4	65,7	0,89	40	34,7	0,85	76	9,0	0,76
5	64,8	0,89	41	33,8	0,85	77	8,5	0,76
6	63,9	0,89	42	33,0	0,85	78	8,0	0,76
7	63,1	0,89	43	32,2	0,85	79	7,5	0,76
8	62,2	0,89	44	31,4	0,85	80	7,0	0,76
9	61,3	0,89	45	30,6	0,82	81	6,5	0,76
10	60,4	0,89	46	29,8	0,82	82	6,1	0,76
11	59,5	0,89	47	29,0	0,82	83	5,6	0,76
12	58,6	0,89	48	28,2	0,82	84	5,2	0,76
13	57,7	0,89	49	27,4	0,82	85	4,8	0,76
14	56,8	0,89	50	26,7	0,82	86	4,4	0,76
15	56,0	0,89	51	25,9	0,82	87	4,1	0,76
16	55,1	0,89	52	25,1	0,82	88	3,7	0,76
17	54,2	0,89	53	24,4	0,82	89	3,4	0,72
18	53,3	0,89	54	23,6	0,82	90	3,1	0,72
19	52,4	0,89	55	22,9	0,8	91	2,9	0,72
20	51,6	0,89	56	22,1	0,8	92	2,7	0,72
21	50,7	0,87	57	21,4	0,8	93	2,5	0,72
22	49,9	0,87	58	20,7	0,8	94	2,3	0,72
23	49,0	0,87	59	20,0	0,8	95	2,1	0,72
24	48,2	0,87	60	19,3	0,8	96	2,0	0,72
25	47,3	0,87	61	18,6	0,8	97	1,9	0,72
26	46,5	0,87	62	17,9	0,8	98	1,8	0,72
27	45,6	0,87	63	17,2	0,8	99	1,6	0,72
28	44,8	0,87	64	16,5	0,8	100	1,5	0,72
29	43,9	0,87	65	15,8	0,8	101	1,5	0,72
30	43,1	0,87	66	15,1	0,8	102	1,5	0,72
31	42,2	0,87	67	14,5	0,8	103	1,3	0,72
32	41,4	0,87	68	13,8	0,8	104	1,1	0,72
33	40,5	0,87	69	13,2	0,8	105	0,8	0,72
34	39,7	0,87	70	12,5	0,8			
35	38,8	0,85	71	11,9	0,8			

APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER

Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Luxturna (VN) i de første fem årene er presentert i Tabell 23. Dette gjelder for situasjonen der Luxturna (VN) besluttes å tas i bruk. Dersom Luxturna (VN) ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 24.

Det er per i dag identifisert 8 personer med retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske *RPE65*-mutasjoner i Norge, se kapittel 1.2. Ifølge preparatomtalen må pasienten ha «tilstrekkelig med levedyktige retinale celler» for å være indisert for behandling med VN. Det er imidlertid ikke spesifisert hvordan dette kan måles og bestemmes i klinisk praksis. Pasientantallet kan derfor avhenge noe av hvilke av de norske pasientene som oppfyller dette kriteriet på det tidspunktet behandlingen eventuelt skal gis, se kapittel 3.1. Det antas ikke å være pasienter som er aktuelle for behandling som ikke er registrert.

Tabell 23 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Luxturna over den neste femårs-perioden – dersom Luxturna tas i bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Luxturna (VN) (legemidlet vi vurderer)	4	4	1	1	1

Tabell 24 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Luxturna den neste femårs-perioden – dersom Luxturna IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Luxturna (VN)	0	0	0	0	0

Estimat av legemiddelkostnad

Legemiddelkostnaden per pasient for en behandling i hvert øye, slik Luxturna (VN) ble gitt i studien og i samsvar med preparatomtalen, vil være på 8 886 098 NOK (maks AUP inkl. moms).

Tabell 25 Legemiddelutgifter (NOK) per år og akkumulert – dersom Luxturna (VN) blir tatt i bruk (maks AUP inkl. moms)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Luxturna (VN) legemiddelutgift for kohorten per år	35 544 391	35 544 391	8 886 098	8 886 098	8 886 098

Akkumulerte kostnader 5 første år	35 544 391	71 088 782	79 974 880	88 860 978	97 747 076
--------------------------------------	------------	------------	------------	------------	------------

Tabell 26 Legemiddelutgifter per år – dersom Luxturna (VN) IKKE blir tatt i bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Luxturna (VN) legemiddelutgift for kohorten per år	0	0	0	0	0

Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i Tabell 27.

Tabell 27 Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon oppgitt i NOK (maks AUP, inkludert moms)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Luxturna (VN) (legemidlet vi vurderer) blir tatt i bruk/får refusjon	35 544 391	35 5044 391	8 886 098	8 886 098	8 886 098
Luxturna (VN) (legemidlet vi vurderer) blir ikke tatt i bruk/ikke refundert	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	35 544 391	35 544 391	8 886 098	8 886 098	8 886 098
Akkumulerte kostnader 5 første år	35 544 391	71 088 782	79 974 880	88 860 978	97 747 076

De største legemiddelkostnadene ved å ta i bruk Luxturna (VN) vil komme de første to årene da ventende pasienter antas å bli behandlet.

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Luxturna (VN) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 35 millioner NOK (maks AUP inkl. moms) i det første og andre året. De påfølgende årene antas det å være en insidens på gjennomsnittlig en pasient per år og en årlig kostnad på i underkant av 9 millioner NOK (maks AUP inkl. moms). Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Estimat av utgifter per pasient for spesialisthelsetjenesten

Budsjettkonsekvensene totalt for spesialisthelsetjenesten inkluderer konsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, som ble beregnet i foregående avsnitt. Under vises

beregningen av budsjettkonsekvensene av virkningene på andre relaterte kostnader utover legemiddelkostnadene til spesialisthelsetjenesten.

Det vil tilkomme kostnader for spesialisthelsetjenesten i forbindelse med administrering av Luxturna (VN) og oppfølging av behandlingen. Disse kostnadene er beskrevet i kapittel 4.1.5. Totalt vil dette utgjøre ca. 177 500 NOK per pasient i behandlingsåret. Videre tilkommer det generelle kostnader for oppfølging av sykdommen, som konsultasjon hos oftalmolog, behandling av depresjon og sykehusinnleggelse, som trolig vil kunne falle inn under spesialisthelsetjenestens budsjett. Dette er estimer til en årlig kostnad per pasient på ca. 1 206 NOK for pasienter med minst synshemming og opptil 11 279 NOK for pasienter med mest synshemming.

Tabell 28 Utgifter per år (NOK) etter kostnadskomponent (andre relaterte kostnadskomponenter enn legemiddelutgifter for spesialisthelsetjenesten) – dersom Luxturna (VN) blir tatt i.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kostnader for 4 pasienter i år 1 og 2, deretter 1 pasient per år	709 852	709 852	177 463	177 463	177 463

Tabell 29 Utgifter per år (NOK) etter kostnadskomponent (andre relaterte kostnadskomponenter enn legemiddelutgifter for spesialisthelsetjenesten) – dersom Luxturna (VN) IKKE blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kostnader for 8 pasienter i år 1 og 2, deretter pluss en pasient per år	90 236	90 236	101 515	112 795	124 074

Budsjettvirkninger totalt for spesialisthelsetjenesten

Tabell 30 Forventet budsjettvirkning totalt for spesialisthelsetjenesten dersom Luxturna (VN) tas i bruk til aktuell indikasjon, oppgitt i NOK, maks AUP inkl moms.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Legemidlet vi metodevurderer:	36 254 243	36 254 243	9 063 561	9 063 561	9 063 561
Hvorav: Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten	35 544 391	35 544 391	8 886 098	8 886 098	8 886 098
Hvorav: Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten	709 852	709 852	177 463	177 463	177 463
Minus: Legemidlet vi metodevurderer tas ikke i bruk	90 236	90 236	101 515	112 795	124 074
Hvorav: Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten	0	0	0	0	0

Hvorav: Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten	90 236	90 236	101 515	112 795	124 074
= Budsjettvirkning av anbefaling	36 164 008	36 164 008	8 784 583	8 950 766	8 939 487

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Det vil være noen administrasjon- og oppfølgingskostnader for spesialisthelsetjenesten ved behandling med Luxturna (VN). Sett i forhold til legemiddelkostnaden er de øvrige kostnadene for spesialisthelsetjenesten imidlertid minimale, både for pasienter som får behandling med Luxturna og for pasienter som ikke får dette.

- Konklusjon budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle pasienter med Luxturna (VN) vil gi en budsjetteffekt for spesialisthelsetjenesten på om lag 36 millioner NOK de to første årene, og i underkant av 9 millioner NOK i år 3, 4 og 5.

Budsjettkonsekvenser totalt for helse- og omsorgstjenesten

Budsjettkonsekvensene for helse- og omsorgstjenesten samlet inkluderer konsekvensene totalt for spesialisthelsetjenesten, som ble beregnet i foregående avsnitt, samt andre kostnader som påløper helse- og omsorgstjenesten i forbindelse med behandling og oppfølging av den aktuelle sykdommen.

Mange mennesker som lever med synstap har behov for støttetiltak og tilrettelegging i hverdagen. Behovet variere til dels med grad av synshemming. Helse- og omsorgstjenesten betaler for og yter ulike typer støtte og tilrettelegging. Blant annet kan det være behov for tilrettelegging på skole- og arbeidsplass, i hjemmet samt ved transport. Eksempler på slike tiltak kan være belysning, PC og nettbrett, lydur, lydbøker, førerhund og assistenter med mer. Flere eksempler kan finnes på nettsidene til Norges Blindeforbund⁹. Ved å bevare eller forbedre synsfunksjonen til pasienter, eventuelt utsette progresjon av synstap, kan det være at behandling med Luxturna (VN) vil redusere ressursbruk andre steder i helse- og omsorgstjenesten og i samfunnet for øvrig. Det er imidlertid vanskelig å estimere alle relevante kostnader samt å estimere hvilke påvirkning Luxturna (VN) behandlingen vil ha på de ulike kostnaden i et slikt regnskap. Mennesker med mutasjon i RPE65-genet er født svaksynte og vil trolig trenge noen grad av tilrettelegging både med og uten behandling. Novartis har inkludert hjelpestønad i de helseøkonomiske beregningene, men har utover dette ikke levert inn noe budsjett der øvrige kostnader i helse- og omsorgstjenesten er forsøkt beskrevet og estimert.

⁹ Norges Blindeforbund, Hjelpemidler og produkter: https://www.blindeforbundet.no/hjelpemidler-og-produkter?utm_source=TargetCircle&utm_medium=Outsearching.com%20-%20Elisabeth&utm_campaign=affiliate.

VEDLEGG 1 INNSPILL FRA BRUKERE (VEDLAGT SEPARAT)

INNSPILL 1:

Legemiddelnavn:	Luxturna (voretigene neparvovec)
Navn på avsender av dette innspillet:	Pasient (kvinne)

1. Forhold til pasientorganisasjon
Medlem av blindeforbundet og RP foreningen
2. Kilder til informasjon i innspill
Personlig erfaring og opplevelse samt samtale med egen lege
3. Sykdomserfaring
<p>Diagnostisert med arvelig retinal dystrofi grunnet biallelisk mutasjon i RPE 65 som 4 åring. Barndom ikke opplevd som preget av sykdommen. Ved overgang til ungdom og voksen alder økende grad av frustrasjon, tanker og opplevelser av hindringer i hverdagen som skyldes sykdommen. Valg av utdanning og studier opplevdes vanskelig og var preget av fokus på begrensninger og manglende muligheter, samt uro for fremtiden. Stadige episoder med fall og gradvis økende problemer med å se i mørke. Gjennomførte likevel utdanning, og har blitt mor. Har under hele sykdomsforløpet vært i aktivitet og blant annet hatt ulike jobber. Ettersom sykdommen progredierer oppleves økende angst for å skade seg, skade andre, og ikke minst bekymring for det å ikke kunne ta seg av egne barn samt ikke kunne bidra i samfunnet. Har et sterkt ønske om å ikke være en byrde for familie og samfunn. I den senere tid er nedsatt mørkesyn blitt et stort handikapp i seg selv, er også blitt mer lyssky, men kompenserer med å bruke solbriller også på regnværsdager. Skarpsynet har endret seg, opplever en større utfordring i hverdagen. Dette gir økende angst for omfanget av hva som kan komme. «I voksen alder er det som gjør mest vondt angsten og panikkfølelse på at jeg blir mindre og mindre. Jeg føler jeg er et timeglass som sanden renner sakte ut av. Jeg går rundt og kjenner på at jeg ikke kommer til å ha et langt liv, for dette kan jeg ikke leve med.»</p>
4. Erfaring med dagens behandlingsalternativer
Det finnes ingen tilgjengelig sykdomsmodifiserende behandling.
5. Forventet effekt – forbedringer med ny behandling
Det kjennes som å ha vunnet i Lotto at det nå er kommet en behandling. Et håp om en behandling som kan «redde meg». Det forventes at behandlingen vil bremse og stoppe

opp den negative utviklingen. Altså at behandlingen stopper utviklingen mot blindhet. Det er også påvist at i flere tilfeller har pasientene opplevd noe bedre syn etter behandlingen.

6. Erfaring med det aktuelle legemidlet?

Ingen erfaring med det aktuelle legemiddelet.

7. Annet?

Habilitet - vi ber om at du opplyser om eventuelle interessekonflikter

Ingen

INNSPILL 2:

Legemiddelnavn:	Luxturna (voretigene neparvovec)
Navn på avsender av dette innspillet:	Pasient (mann)

1. Forhold til pasientorganisasjon

Retinitis Pigmentosa Foreningen i Norge (medlem og styremedlem)
Norges Blindforbund (medlem og ansatt)

2. Kilder til informasjon i innspill

Personlig erfaring og opplevelser. Nyheter, kongresser og forskning på området som er samlet inn av personlig interesse og som del av jobben som ansatt i blindforbundet.

3. Sykdomserfaring

Diagnostisert med retinitis pigmentosa i begynnelsen av 20 årene. Var da midt i studier og gikk «fullstendig i kjelleren» da diagnosen ble gitt. Det tok da 6 år før lystene til å leve kom tilbake og hjelp til å komme videre ble tatt imot. De årene var tøffe og preget av angst, depresjon, virkelighetsflukt (rusmisbruk) og bitterhet. Var i en irrasjonell tilstand, og så ikke muligheter i livet. Studiene ble avbrutt (og aldri fullført). Hadde ikke konkretet selvmords planer, men hadde tenkt ut hvordan man ved behov kan ende livet. Var emosjonelt ustabil og deprimert, og lot sinne og sorg få utløp ovenfor nærpersionene. Flere personlige relasjoner ble misligholdt og brutt. Enkelte nærpersioner, venner og familie, gav ikke opp og forsøkte å hjelpe. Etter disse tunge årene kom livsgleden tilbake, med god hjelp fra mange hold opplevdes etter hvert at kontrollen over eget liv ble reetablert. Kjenner på taknemlighet ovenfor de som har hjulpet til i prosessen. Etter hvert fått gode kontakter i blindforbundet og RP-foreningen, finner god motivasjon i å møte andre med samme synsevne som mestrer og «får til ting». Kjenner imidlertid flere som aldri har klart å komme seg opp igjen fra kjelleren, men som fortsatt lever livet sitt isolert og er bitter på alt og alle.

For mange er synet allerede ganske svekket på diagnose tidspunktet, og det oppleves traumatisk å få beskjeden «du har noe som heter RP, du vil gradvis bli blind, vi har ingen behandling som kan hjelpe deg, lykke til». Diagnosetidspunktet er for de fleste preget av sjokk og tunge tanker. For pasienter med LCA pga RPE65-mutasjoner som LUXTURNA vil kunne behandle, er jo sykdomsutviklingen rask og fører til totalt blindhet i ungdomsårene/tidlig voksen alder. Her opplever jeg en mer sakte progredierende variant, og har fremdeles noe syn igjen. Det er fortsatt langt fra ukomplisert å leve med lite syn, og det er en stadig usikkerhet å leve uten å vite hvordan synet vil være til neste år eller om fem år etc. Kanskje beholdes en liten glugge ut til verden resten av livet? Har akseptert både kognitivt og emosjonelt realitetene og tilpasset seg til faktum i stedet for å

være bitter for at ting ikke er annerledes. Nødvendige hjelpemidler og støtteordninger er skaffet til veie, og det gjør det mulig å leve et selvstendig og noenlunde aktivt liv på egenhånd, er blant annet i jobb og føler at jeg bidrar i samfunnet og er en ressursperson. Husker imidlertid godt hvor ille det var å føler seg hjelpeløs uten tro på fremtiden.

4. Erfaring med dagens behandlingsalternativer

Det er ingen behandling tilgjengelig i dag.

5. Forventet effekt – forbedringer med ny behandling

Forventningene til LUXTURNA er at behandlingen skal stanse sykdomsutviklingen og hindre ytterligere synstap. Det er også en viss forventning om forbedring av synsfelt og visus, men slik jeg har forstått det vil man ikke kunne forvente å få tilbake fullt syn dersom man allerede har mistet mye syn.

Det er også en forventning om at dette er en enkelt behandling som skal vare livet ut. Personlig tenker jeg at det kan man umulig vite ennå, siden man ikke har hatt mulighet til å følge pasienter livet ut etter behandling med LUXTURNA. Vet at det er enkelte pasienter som ble behandlet for 11 år siden som har effekt ennå.

Dersom sykdommen oppdages tidlig, f.eks gjennom genetisk screening ved mistanke pga tilfeller i nær familie, er det min oppfatning og forventning at man vil kunne behandle pasienten med LUXTURNA og dermed hindre synstap i å oppstå i det hele tatt.

6. Erfaring med det aktuelle legemidlet?

Ingen personlig erfaring med bruk av Luxturna.

7. Annet?

Habilitet - vi ber om at du opplyser om eventuelle interessekonflikter

Har ikke mottatt hjelp/bidrag fra andre aktører til innspillet. Er ansatt i Blindeforbundet og er vanlig lønsmottager der.

VEDLEGG 2 INNSPILL FRA NOVARTIS (VEDLAGT SEPARAT)

Novartis takker for muligheten til å kommentere Legemiddelverkets rapport i forbindelse med hurtig metodevurdering av Luxturna (voretigen neparvovec) til behandling av pasienter med mutasjon i RPE65 genet. Legemiddelverket har utarbeidet en grundig rapport. Vurderingen har tatt lang tid (dokumentasjon innsendt 31. januar 2019), men dette må sees i sammenheng med stor arbeidsmengde hos Legemiddelverket samt kompleksiteten rundt den aktuelle metoden. Novartis har hatt god dialog med Legemiddelverket i saken, og ønsker med dette notatet å kommentere enkelte aspekter ved rapporten som bør tas til etterretning i den videre beslutningsprosessen.

Langtidsdata og effektvarighet

Mutasjoner i RPE65 genet forekommer svært sjeldent. Det er identifisert åtte pasienter i Norge per i dag, og fremtidig insidens antas å være 0,5 – 1 nye pasienter i året. Til tross for sykdommens sjeldne art, ligger det to randomiserte kontrollerte studier til grunn for utviklingen av Luxturna. På nåværende tidspunkt finnes det tilgjengelig langtidsdata på 7,5 år (fase I studie) og 4 år (fase III studie).

Novartis har forståelse for at det er utfordrende å fremskrive effektvarigheten til legemidler som gis som en engangsbehandling. I denne sammenheng er det likevel viktig å påpeke at det ikke er noe i tilgjengelige langtidsdata som tilsier at effekten skal ta slutt eller at sikkerhetsprofilen vil endre seg over tid. Novartis mener Legemiddelverkets antakelser om effektvarighet basert på tilgjengelig langtidsdata er konservativ sett i lys av at det er ansett som biologisk plausibelt at effekten kan vare over dobbelt så lenge som hva Legemiddelverket legger til grunn i sin hovedanalyse. Dette eksemplifiseres av NICEs aksept for antakelse om 40 års effektvarighet i den endelige refusjonsanbefalingen i England.

Diskonteringsrate

For genterapier som Luxturna, forekommer majoriteten av kostnadene i begynnelsen av den modellerte perioden. Nyttens opprettholdes derimot over en lengre tid. Denne egenarten ved engangsbehandlinger gjør at sluttresultatet (IKER) er svært avhengig av hvilken diskonteringsrate som legges til grunn. Dagens retningslinjer fra Legemiddelverket (4% diskonteringsrate) tar ikke tilstrekkelig høyde for denne skjevheten i forekomst av nytte og kostnader. Til tross for at Legemiddelverket har lagt til grunn oppdaterte diskonteringsrater i sin hovedanalyse av Luxturna (4% frem til år 40, 3% fra år frem til år 75 og 2% for den gjenværende tidshorisonten), mener Novartis at dette ikke er en tilstrekkelig kompensasjon for den underliggende skjevheten som følger av engangsbehandlinger.

Andre helseøkonomiske instanser, som NICE i England, har opprettet et separat rammeverk for behandlinger som Luxturna for å imøtekomme slike spesielle karakteristikk. Novartis mener norske myndigheter er tjent med å revurdere rammeverket for slike spesielle behandlinger for å på en bedre måte sikre at metodevurderinger gjenspeiler den faktiske verdien Luxturna og lignende behandlingsprinsipp bringer med seg. Tabell 1 illustrerer forskjellen i IKER mellom de to diskonteringsstrategiene i Legemiddelverkets hovedanalyse, alt annet holdes likt.

Tabell 1: Betydningen av diskonteringsrate for Luxturna

Retningslinje	Diskonteringsrate	IKER
Norske retningslinjer, alle metodevurderinger	4% frem til år 40, 3% år 40-75 og 2% fra år 75 og utover	NOK 2 374 253
Engelske retningslinjer, tilrettelagt for metoder som genterapi	1,5%	NOK 1 382 226

Alvorlighetsberegning

Legemiddelverket legger til grunn et absolutt prognosetap (APT) på 28 QALYs i sin hovedanalyse (18 QALYs i eksplorativ analyse). Dette er basert på pasientpopulasjonens gjennomsnittsalder i klinisk studie som også samsvarer med nåværende gjennomsnittsalder i Norge, 15 år. Dette er også lagt til grunn av Novartis i innsendt hovedanalyse. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med hevder derimot at fremtidige pasienter som kommer til i norsk klinisk praksis vil kunne være rundt 10 år ved behandling. Aldersforskjellen på nåværende og fremtidig pasientpopulasjon er relatert til at det ikke har eksistert målrettet behandling for denne pasientpopulasjonen tidligere.

I lys av nye opplysninger fra Legemiddelverkets klinikere mener Novartis det vil gi et mer realistisk bilde av fremtidig klinisk praksis å legge til grunn insidenstall fremfor prevalenstall i utregningen av APT. Tabell 2 viser den aktuelle utregningen, med utgangspunkt i Legemiddelverkets hovedanalyse.

Tabell 2: Alvorlighetsberegninger gitt pasientpopulasjonens gjennomsnittsalder lik 10 år

Parameter	APT basert på Legemiddelverkets hovedanalyse	APT basert på Legemiddelverkets eksplorative analyse
A	10	10
QALY _{sA}	60,4	60,4
P _A	27,8	38
APT	32,6	22,4

Utregningene i Tabell 2 viser en forskjell i APT på 10,2 QALY. Scenarioet som baseres på Legemiddelverkets hovedanalyse gir et APT lik 32,6 QALY. Legemiddelverkets eksplorative analyse skal ta høyde for adaptasjon til helsetilstand en stund etter blindhet har oppstått hos pasientene i komparatorarmen, og viser til to studier^{1,2} fra litteraturen samt kliniske eksperters mening. Litteraturen som legges til grunn er basert på pasienter med våt aldersrelatert makuladegenerasjon. Dette er en sykdom som rammer en langt eldre pasientgruppe (høyest forekomst etter 50 års alder³) som er i en senere livsfase enn pasienter med mutasjon i RPE65 genet. Novartis mener det er en klar svakhet i Legemiddelverkets analyse å anta at adaptasjon til helsetilstand skjer på lik linje i en yngre befolkning som i en eldre befolkning. Konsekvensene av synstap i en tidlig livsfase vil i større grad påvirke mulighetene for utdanning, jobb og etablering av sosiale nettverk⁴.

Medisinsk behov

Luxturna er det eneste målrettede behandlingsalternativet tilgjengelig for pasienter med mutasjoner i RPE65 genet. Ved tidlig behandling, vil Luxturna kunne bidra med å forskyve sykdomsutviklingen og ivareta pasientenes funksjonelle syn over en lengre tidsperiode. I fravær av slik behandling vil pasientene

oppleve irreversibel blindhet. Dette vil kunne skje i en relativt tidlig fase av livet sammenlignet med andre øyesykdommer som i større grad er relatert til pasienters høye alder.

Novartis er kjent med at det eksisterer åtte pasienter i Norge som er aktuelle for Luxturna-behandling.

Legemiddelverkets rapport viser at rammeverket for vurdering av legemidler ikke er ideelt for å anslå den reelle verdien av genterapier som Luxturna, spesielt hva gjelder effektvarighet og diskontering. Novartis mener det bør utøves mer fleksibilitet gitt genterapi som nytt behandlingsprinsipp. I den grad det eksisterer usikkerhet, bør det tas høyde for dette i en refusjon- eller innkjøpsavtale. Novartis er åpne for å diskutere slike løsninger.

¹ Taylor DJ, Hobby AE, Binns AM, Crabb DP. How does age-related macular degeneration affect real-world visual ability and quality of life? A systematic review. 2018;8(12):e0111504.

² Schilling OK, Wahl H-WJP. Aging. Modeling late-life adaptation in affective well-being under a severe chronic health condition: The case of age-related macular degeneration. 2008;21(4):703.

³ Berg K, Jørstad, ØK. Aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD). Nasjonal kvalitets håndbok for oftalmologi. 2016. Internett. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/oftalmologi/reina/aldersrelatert-makuladegenerasjon-amd>

⁴ Haugen, O., Bredrup, C., & Røhdal, E. (2016). Nedsatt syn hos barn og unge i Norge. Tidsskriftet den norske legeforening(11). doi:10.4045/tidsskr.15.1243