

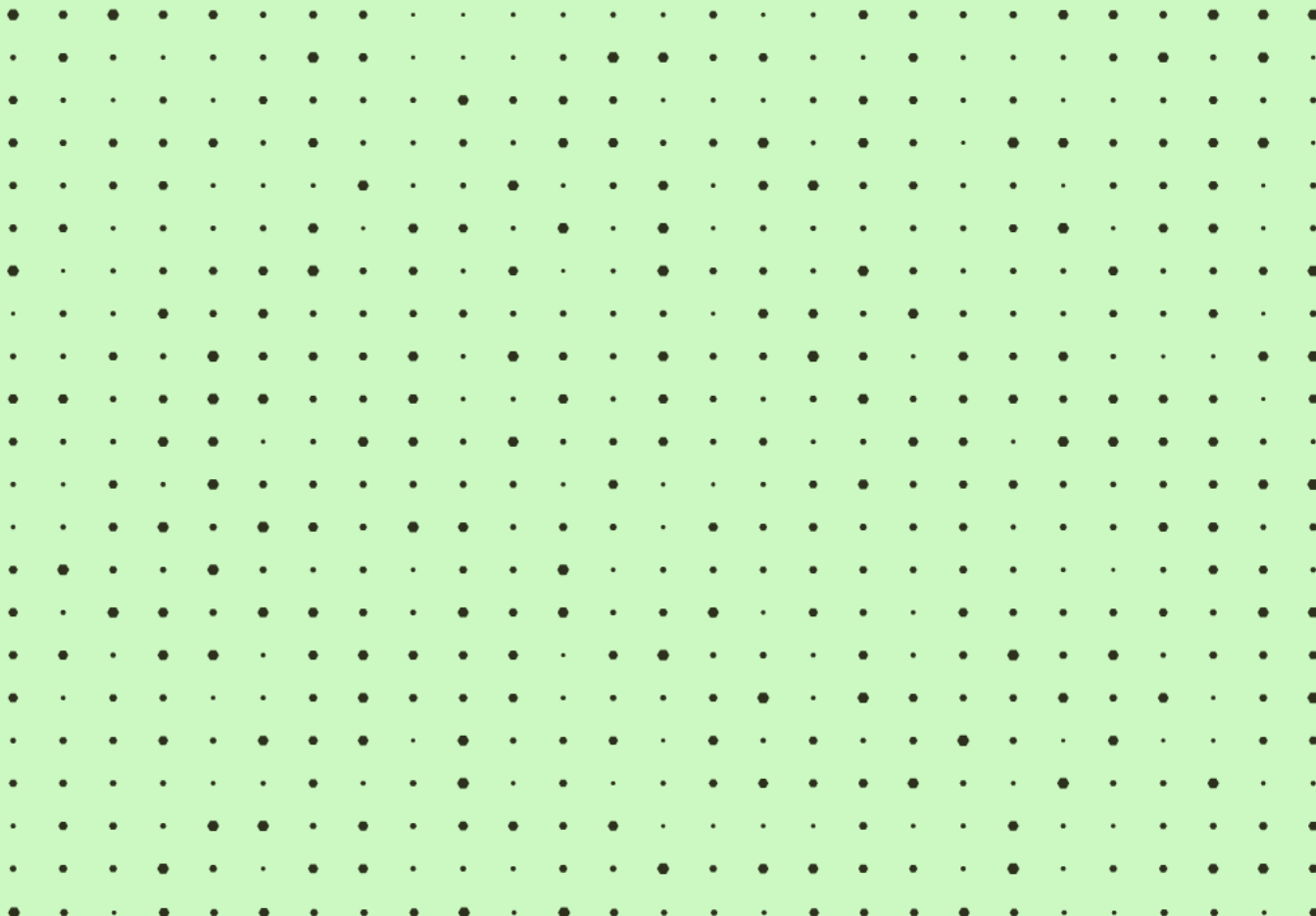
Revurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Voretigen neparvovek (Luxturna)

som genterapi til behandling av voksne og pediatriske pasienter med synstap pga. nedarvet retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske RPE65-mutasjoner, og som har tilstrekkelig med levedyktige retinale celler

ID2016_057

09.04.2025



Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider (www.nyemetoder.no)

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Vanligvis vurderer DMP prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet kvantitativt i sine metodevurderinger, med utgangspunkt i en helseøkonomisk modell legemiddelfirmaet har utarbeidet for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes. I en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse søker DMP å kvalitativt belyse prioriteringskriteriene ved bruk av det aktuelle legemiddelet.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se

[her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Oppsummering

Bakgrunn

DMP (tidligere Legemiddelverket) gjorde en metodevurdering av genterapien voretigen neparvovek (VN) Luxturna i 2019 (1). Beslutningsforum besluttet den 26.04.2021 å innføre VN til behandling av pasienter med nedarvet retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske *RPE65*-mutasjoner (2). Det var usikkerhet knyttet til langtidseffekten av VN, og behandlingen er svært kostbar. Et vilkår i beslutningen om innføring av VN var derfor at firma skulle levere en oppsummering av langtidsdata og ytterligere data som er samlet inn som grunnlag for en ny vurdering innen 4 år.

Ved metodevurderingen i 2019 forelå studiedata for 4 år etter behandling med genterapien VN. DMP har nå vurdert studiedata for inntil 10 år etter behandling med VN, med hensyn til effekt på funksjonelt syn og synsskarphet, samt sikkerhet og bivirkninger.

Oppdaterte data fra kliniske studier

DMP har analysert individuelle langtidsdata fra studie 301/302 som lå til grunn for den helseøkonomiske analysen i 2019. Analysene indikerer at bedringen i funksjonelt syn vedvarer i 10 år etter behandling med VN, og at synsskarpheten har holdt seg stabil. Det er fremdeles usikkerhet knyttet til langtidseffekt ettersom [REDACTED] av studiepasientene møtte ved hver studievisitt etter år 6.

Oppsummert foreligger det fremdeles ikke effektdata som kan si hvorvidt effekten blir opprettholdt i 15 år, slik DMP antok og la til grunn i den helseøkonomiske analysen i 2019, men de oppdaterte dataene er mer modne og reduserer derfor noe av usikkerheten rundt estimert langtidseffekt. DMP vurderer at de nye dataene ikke gir grunn til å endre effektestimaterne som lå til grunn for den helseøkonomiske analysen i 2019.

Forventede bivirkninger av VN og administrasjonsprosedyren er relativt uendret siden metodevurderingen i 2019, basert på innsendt materiale fra Novartis, oppdaterte vurderinger fra EMA, samt innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget.

Bruk av voretigen neparvovek i Norge etter innføring

I Norge ble første pasient behandlet med VN i mai 2021, og totalt 9 pasienter er behandlet med VN i Norge per mars 2025. Per mars 2025 er det ytterligere [REDACTED] pasienter som er aktuelle for behandling når pasienten/pårørende er klare for det. Deretter forventes om lag én ny pasient hvert fjerde år.

De rekrutterte medisinske fagekspertene forteller at erfaringene med VN er svært positive, både for pasientene, pårørende og helsepersonell. De medisinske fagekspertene kan fortelle at VN har fungert bedre enn forventet, ettersom man ser en bedring av synet og ikke bare stabilisering. De rekrutterte medisinske fagekspertene forventer effekt i lang tid, og de har ikke hørt at effekten avtar fra kollegaer i andre land med lengre erfaring i å behandle med VN. De medisinske fagekspertene forteller at VN gir en markant bedring i livskvalitet, for eksempel at flere av pasientene kan gå tilbake i arbeid, ikke lenger føler seg redde i mørket, og at de har sett stjerner for første gang i sitt liv.

De rekrutterte medisinske fagekspertene er veldig tydelige på at VN er noe de fortsatt ønsker å tilby pasienter med nedarvet retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske *RPE65*-mutasjoner.

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for Luxturna (voretigen neparvovek) som genterapi til behandling av nedarvet retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske RPE65-mutasjoner	22-11-2018
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	26-04-2021
Dokumentasjon mottatt hos DMP	05-11-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	06-12-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	14-11-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	15-01-2025
Rapport ferdigstilt	09-04-2025
Total tid hos DMP ¹	149 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	40
Saksbehandlingstid hos DMP²	109 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	31 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	9 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fagekspertter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Cecilie Bredrup	Haukeland universitetssykehus
Josephine Prener Holtan	Oslo universitetssykehus
<p>Medisinske fagekspertter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fagekspertter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten</p>	

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Christine Sommer-Jacobsen	Saksutreder	Seniorrådgiver
Kirsti Hjelme	Saksveileder/kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Anette Grøvan	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Beskrivelse
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
FST	Full-field Stimulus Test - Fullfelts lyssensitivitetsterskel
MLMT	Multiluminans mobilitetstest
MT	markedsføringstillatelse
VA	Visual acuity - synsskarphet
VF	Visual field - synssfelt
VN	Voretigene neparvovek

1. Kort om sykdommen og behandlingen

Arvelig retinal dystrofi, også kalt Lebers medfødte synstap og retinitis pigmentosa, er en arvelig netthinnesykdom hvor de lyssensitive cellene (fotoreseptorene) i netthinnen ødelegges gradvis over mange år (3). Sykdommen gir gradvis tap av perifert synsfelt, synsskarphet og elektoretinografisk aktivitet (4).

Alvorlighetsgraden og hvor raskt sykdommen utvikler seg varierer betydelig fra person til person og vil være avhengig av hvilken mutasjon som foreligger (3). Mutasjoner i *RPE65*-genet hindrer retinale pigmentepitelceller i å lage et enzym som er nødvendig for synet. Mennesker med mutasjon i *RPE65*-genet har nedsatt syn allerede ved fødsel og blir blinde i ung voksen alder.

Bialleliske *RPE65*-mutasjoner er svært sjeldne. Per metodevurderingen i 2019 var det identifisert 8 personer i Norge som var aktuelle for behandling med VN, og anslått 0,5-1 nye tilfeller per år.

En studie fra Sør-Korea viser at pasienter med retinal dystrofi rapporterer selvmordstanker i større grad enn kontrollen (39 % versus 13 %) (5). En nyere registerstudie fra Sør-Korea viste at menn i aldersgruppen 40-59 år med retinal dystrofi har 6,6 ganger høyere selvmordsrate sammenlignet med menn i samme aldersgruppe i den generelle befolkningen (6).

Behandling av arvelig retinal dystrofi

Før VN ble tilgjengelig for pasientgruppen var kun støttebehandling tilgjengelig. Per i dag er VN det eneste behandlingsalternativet med MT for pasienter med nedarvet retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske *RPE65*-mutasjoner.

Voretigen neparvovek

Virkestoffet i Luxturna er et modifisert virus som inneholder en normal kopi av *RPE65*-genet. VN gis som én enkeltdose i hvert øye (subretinal injeksjon). Etter injeksjon leverer viruset genet til cellene i netthinnen slik at den normale genkopien kan brukes til å produsere det manglende enzymet. Pasienten må ha tilstrekkelig med levedyktige netthinneceller for å kunne få behandling med VN (7).

Den injiserte genkopien legger seg som et episom i retinale pigmentepitelceller. Ved celledeling vil episomet gradvis tynnes ut. Retinale pigmentepitelceller er imidlertid et post-mitotisk terminalt differensiert vev (8), som betyr at vevet slutter å dele seg og endre seg når det når sin endelige form. Ifølge EMA pågår celleproliferasjon, eller økning av antall celler, i retinale pigmentepitelceller frem til 12 måneders alder, slik at intervensjon før dette kan gi en lavere effekt (9).

VN fikk betinget markedsføringstillatelse 22. November 2018, men har nå en standard MT. Firma er likevel forpliktet til å sende inn oppdaterte resultater årlig fra pågående kliniske studier til EMA.

2. Oppsummering av DMPs tidligere metodevurdering

DMP (tidligere Legemiddelverket) leverte 02.12.2019 en metodevurdering av Luxturna (VN) som genterapi ved nedarvet retinal dystrofi.

Formålet var å vurdere prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av VN i henhold til godkjent preparatomtale og bestilling ID2016_057. Vurderingen tok utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novartis Norge AS.

Om effekt konkluderte Legemiddelverket at studien 301/302 (n=31) viste at VN forbedret funksjonelt syn i minst 4 år, det vil si pasientens evne til å navigere gjennom ulike hindringer, særlig ved svak belysning. Legemiddelverket påpekte at kun den delen av netthinnen som blir behandlet med VN vil ha effekt, og at det var ukjent i hvilken grad pasienter behandlet med genterapien vil oppleve synstap på lang sikt. Legemiddelverket påpekte også at det manglet data på helserelatert livskvalitet for personer med synstap på grunn av *RPE65*-mutasjoner – på kort og lang sikt, og med og uten behandling med VN.

Om alvorlighet og helsetap konkluderte Legemiddelverket med at 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. Legemiddelverket mente at det var sannsynlig at livskvaliteten hos mange av pasientene ville øke igjen en tid etter synstap på grunn av adaptasjon til tilstanden, noe som ikke var tatt hensyn til i den helseøkonomiske modellen.

Legemiddelkostnaden per pasient for å behandle begge øyne med VN er NOK 7,1 millioner (maks AUP uten mva). I tillegg kommer kostnader for administreringen av VN (kirurgisk inngrep, sykehusinnleggelse).

Beregningene av kostnadseffektivitet ble vurdert som svært usikre. Med det tilgjengelige datagrunnlaget var det ikke mulig å vite hvor lenge VN ville bremse synstapet. Modellen levert av Novartis ga heller ikke en god beskrivelse av sykdomsforløpet for pasienter med *RPE65*-mutasjoner – med eller uten behandling med VN. I Legemiddelverkets hovedanalyse var merkostnaden for Luxturna 2,4 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) sammenlignet med beste støttebehandling, men med stor variasjon i ulike scenarioanalyser, se Tabell 1.

Legemiddelverket antok at budsjettkonsekvensen for sykehusene ved å ta i bruk Luxturna var om lag NOK 35 millioner i det første og andre budsjettåret, og i underkant av NOK 9 millioner årlig de påfølgende årene, basert på maksimal AUP inkl. mva.

Helseøkonomisk analyse

I den helseøkonomiske analysen la Legemiddelverket til grunn følgende antakelser som angitt i Tabell 1.

Hvor lenge forbedringen av synsfunksjonen vedvarer og holder seg stabil (stabiliseringsfase) etter behandling med VN, og hvor raskt synsfunksjonen deretter forverres (progresjonshastighet) var blant hovedkildene til stor usikkerhet i Legemiddelverkets analyser fra 2019. I denne revurderingen er det derfor sentralt å se på hvorvidt oppdaterte effektdata ser ut til å stemme med antagelsene for langtidseffekt som ble gjort i metodevurderingen. I Legemiddelverkets hovedanalyse fra 2019 var stabiliseringsfasen satt til 15 år, med en påfølgende 50 % langsommere progresjon enn naturlig sykdomsforløp. Legemiddelverket presiserte imidlertid at «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» (1). I metodevurderingen fra 2019 vurderte DMP at VN ville være mer kostnadseffektiv dersom effekten vedvarer og holder seg stabil i mange år, etterfulgt av en langsom progresjon av sykdommen.

Tabell 1. Oversikt over parametere i Legemiddelverkets hovedanalyse og scenarier fra metodevurderingen i 2019 av voretigen neparovvek.

	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

Oppsummert var viktige usikkerhetsmomenter i metodevurderingen i 2019 (1):

- Varighet av effekt av VN etter 4 år; varighet av stabiliseringsfase og progresjonshastighet
- Bivirkninger, spesielt forbundet med prosedyren for administrering
- Helserelatert livskvalitet på kort og lang sikt, og med og uten behandling med VN
- Helseøkonomisk modell ga ikke en god beskrivelse av sykdomsforløpet.

DMP har vurdert langtidsdata for effekt og sikkerhet i kapittel 3. Oppdaterte langtidsdata vil ikke redusere selve modellusikkerheten, siden denne var strukturell.

3. Oppdaterte data fra kliniske studier

Ifølge rammeavtale mellom Sykehusinnkjøp HF og Novartis, som ble inngått i forbindelse med midlertidig innføring av VN i 2021, skulle Novartis levere data om langtidseffekter på utfallene multiluminans mobilitetstesting (MLMT), fullfelts lyssensitivtetsraskel (FST), synsskarphet (visual acuity [VA]) (benyttet i helseøkonomisk modell i 2019) og synsfelt (visual field [VF]) (benyttet i helseøkonomisk modell i 2019).

I henhold til denne rammeavtalen, har Novartis levert en oppsummering av langtidsdata og ytterligere data som er samlet inn. Den innsendte oppsummeringen av langtidsdata er basert på studiene 101/102 og 301/302 av pasienter behandlet med genterapien VN. Dette er de samme studiene lå til grunn for metodevurderingen av VN i 2019. Novartis har i tillegg levert resultater fra registerstudien PERCEIVE, med en kortere oppfølgingstid enn 101/102 og 301/302.

De oppsummerte dataene innsendt av Novartis fra studien 301/302 er vanskelige å tolke ettersom få av studiedeltakerne hadde møtt ved visittene 6-9 år etter behandling med genterapien VN. På forespørsel fra DMP har Novartis levert langtidsresultater på individnivå fra studie 301/302, som DMP har analysert og benyttet for å vurdere langtidseffekt. Individdata fra studie 301/302 er fra datauttrekk november 2023, og inneholder opptil 11 års oppfølging (Tabell 2).

Studie 101/102 (n=11) var en fase 1 studie som testet ulike doseringer av VN og Novartis har levert oppdaterte data fra datauttrekk i oktober 2022. De fleste av deltakerne fikk en lavere dose av VN enn deltakerne i 301/302, og et tilstrekkelig antall levedyktige retinale celler var ikke et inklusjonskriterium i studie 101/102.

DMP har i denne revurderingen derfor valgt å kun legge frem resultater fra DMPs analyser av individdata fra studie 301/302 fra datakutt november 2023.

Tabell 2. Oversikt over innsendt datamateriale på effekt og sikkerhet ved voretigen neparvovek (VN) fra studie 301/302.

	Datakutt	Oppfølgingstid	Kommentar
Metodevurderingen i 2019	November 2018	4 år	Pasientene (n=31) ble rekruttert og randomisert fra november 2012-november 2013. Kontrollgruppen fikk behandling med VN et år etter intervensjonsgruppen.
Oppsummerte data, levert av Novartis oktober 2024	Oktober 2022	Opptil 9 år	Stor grad av manglende data, ■ pasienter hadde møtt til visitt ved år ■
Individdata forespurt av DMP, levert av Novartis januar 2025	November 2023	Opptil 11 år	Individdata for bedre vurdering av frafall ■ pasienter hadde møtt til visitt ved år ■ Kun effektdata.

Det er oppnevnt to medisinske fageksperter til revurdering av VN. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt erfaring med VN etter innføring i Norge. De har bidratt med oppdaterte pasientantall og nye tilfeller, innspill på hvilke effektmål som har størst betydning, erfaringer med effekt, livskvalitet og bivirkninger hos pasientene, samt forventede effekter av behandlingen på lang sikt.

3.1 Oppdaterte effektresultater

I januar 2025 mottok DMP data på individnivå fra 301/302 studien fra datauttrekk per november 2023. Datafiler for MLMT, FST og VA var i filformat .xlsx, og ble importert til statistikkprogrammet Stata SE18.

Datafilen for endepunktet VF var i filformat .txt med et oppsett som Stata ikke klarte å importere. DMP vurderte imidlertid at data for VF ikke var nødvendig for å gjøre vurderingen av langtidseffekt, ettersom det var et eksplorativt endepunkt og medisinske fageksperter forklarte at MLMT og FST er bedre egnet for å fange endringer av klinisk betydning hos pasienter med arvelig retinal dystrofi. DMP legger derfor mer vekt på MLMT og FST i vurderingen av langtidseffekt, selv om VA og VF lå til grunn for den helseøkonomiske modellen i 2019. DMP har derfor ikke bedt Novartis om å sende datafilen for VF på nytt i egnet format. Herunder presenteres derfor langtidsresultater for MLMT, FST og VA.

Metode

Studie 301/302 er en åpen, randomisert studie i fase III som sammenlignet genterapien 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. Gjennomsnittsalder ved baseline var 15 år (fra 4 til 44 år).

Primært utfallsmål i studie 301/302 var endring i skår på MLMT, fra baseline til 1 år etter administrering av genterapien VN. MLMT er utviklet av Spark Therapeutics i samarbeid med akademikere for å måle endringer i funksjonelt syn (10). 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. Bestått MLMT ved 1 lux gir høyest mulig skår, se Tabell 3. En skår på 6 er maksimal mulig forbedring av MLMT (måles for hvert øye og begge øyne sammen). Vi har brukt tall for begge øyne i analysene. En nedgang i MLMT indikerer forverring.

Tabell 3. Oversikt over skår gitt ved ulike lysstyrker ved multiluminans mobilitetstest.

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

FST var et sekundært endepunkt i studie 301/302 og måler lysfølsomheten i hele synsfeltet ved å presentere lysglimt med varierende intensiteter, ved hvitt, rødt og blått lys. Pasienten indikerer om de kan oppfatte lyset, og den minste detekterbare intensiteten registreres som dB, og omregnes til \log_{10} (cd.s/m²). FST har en rapportert test–retest variabilitet på $\pm 0,3 \log_{10}$ -enheter og en foreslått klinisk signifikansgrense på 1 \log_{10} -enhets endring (11). I denne rapporten viser vi resultater for et gjennomsnitt av begge øyne ved hvitt lys. En økning av FST indikerer forverring.

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 korleksjon i briller eller kontaktlinser. I denne rapporten vises VA som gjennomsnitt av begge øyne. En økning av VA indikerer forverring.

Statistikk

DMP har kun analysert pasienter som gjennomgikk behandling. Siden pasienter i placeboarmen fikk behandling med genterapien etter 1 år brukte vi måletidspunktet rett før behandling med VN som utgangspunkt i analysene. DMP har ikke tatt hensyn til om pasientene var randomisert til intervensjon- eller kontrollgruppe ettersom kontrollgruppen også fikk intervensjon, men et år senere enn intervensjonsgruppen.

Frafallsanalyse ble utført basert på tilgjengelige bakgrunnsvariabler kjønn, alder og etnisitet. Langtidseffekt ble analysert med blandede modeller regresjon (mixed models regression) med en tilfeldig effekt modell (random effects model). Tidspunkt for studievisitt (år) ble behandlet som en kategorisk forklaringsvariabel grunnet ikke-lineært forhold med utfallsvariablene. Hver enkelt person (id) var satt som en tilfeldig effekt (random effect). Det ble benyttet ustrukturert varians-kovariansstruktur av tilfeldig effekt, slik at hver varians og kovarians estimeres individuelt uten å anta en bestemt struktur, for å være konsistent med metoden i studiens hovedartikkel (12). Kovariater i den justerte analysen var alder, kjønn og etnisitet. Vi utførte interaksjonsanalyse for å se om alder ved behandling påvirket effekt (>10 år vs. ≤10 år). Det ble utført sensitivitetsanalyse uten år 11. Analyser er utført i Stata SE18. Se Appendiks 1 for syntaks og Appendiks 2 for diagnostikk av de statistiske modellene.

Resultater

Av de 31 randomiserte deltakerne ble én pasient trukket fra studien i intervensjonsarmen (utprøvers beslutning) og én pasient i kontroll-armen trakk seg. DMP har derfor vurdert langtidsresultater for de 29 pasientene som gjennomgikk behandling med genterapien VN.

Gjennomsnittsalder var 15 (range 4-44) år før behandling med VN, [redacted] av deltakerne var kvinner, og [redacted] var hvite. Det var ikke forskjell i alder, kjønn eller etnisitet på tvers av oppmøtetidspunktene.

Antall oppmøtte pasienter [redacted] etter behandling med VN.

[redacted] Før behandling med genterapien VN, var gjennomsnitt (standardavvik) for MLMT [redacted] FST for hvitt [redacted] og VA [redacted]

Resultatene fra DMP sine analyser av langtidsdata fra studie 301/302 er presentert i Tabell 4.

Tabell 4. Langtidseffekt fra studie 301/302 som viser endring i multiluminans mobilitetstest (MLMT), fullfelts lys sensitivitetsterskel (FST), og synsskarphet (VA) før og etter behandling med voretigen neparvovek.

År	MLMT (skår, begge øyne)			FST (log10, begge øyne, hvitt lys)			VA (logMAR, begge øyne)		
	n	Koeff. (95 % KI)	p	n	Koeff. (95 % KI)	p	n	Koeff. (95 % KI)	p
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Det var en vedvarende bedring i MLMT alle årene etter behandling med genterapien VN sammenlignet med før behandling. Før behandling var MLMT [redacted] poeng, sammenlignet med [redacted] poeng 10 år etter behandling ($p < 0,001$). Sammenlignet med beste målte MLMT 1 år etter behandling ([redacted] poeng) var MLMT statistisk signifikant lavere ved år 8 og 9 ([redacted] poeng), men dette er sannsynligvis ikke en klinisk relevant forverring.

Analysene av FST viste også en vedvarende bedring alle årene etter behandling med VN sammenlignet med før behandling. Før behandling var FST [redacted] sammenlignet med [redacted] 10 år etter behandling ($p < 0,001$). Det var en statistisk signifikant forverring av FST ved år 4 [redacted] år 9 [redacted] og 10 [redacted] sammenlignet med beste målte FST ved år 1 [redacted] men forverringen var ikke klinisk relevant [redacted]

VA etter behandling med VN var signifikant forbedret til og med år 3 sammenlignet med før behandling. Det var ingen signifikant forskjell i VA før behandling sammenlignet med 10 år etter behandling [redacted] [redacted] Sammenlignet med 1 år etter behandling var VA signifikant lavere ved år 7, 9, 10 og 11, men endringen er mindre enn det som anses som en klinisk relevant endring (0,3 logMAR) ved alle årene utenom år 11. Ved år 11 var det imidlertid [redacted] deltakere.

Justering for alder, kjønn og etnisitet endret ikke resultatene av betydning for noen av utfallene. Det var ikke forskjell i effekt blant deltakere med alder > 10 år ved behandling med VN sammenlignet med alder ≤ 10 år. En sensitivitetanalyse hvor år 11 var ekskludert fra analysen endret ikke resultatene av betydning for noen av utfallene.

DMPs vurdering av oppdaterte effektresultater

DMP sine analyser av oppdaterte effektdata viser en vedvarende og klinisk relevant forbedring av MLMT og FST sammenlignet med før behandling. VA har holdt seg stabil i 10 år etter behandling med genterapien VN, i samsvar med den modellerte stabiliseringsfasen fra den helseøkonomiske modellen fra 2019.

Referansepunkt for progresjonshastighet i den helseøkonomiske modellen i 2019 var basert på progresjon per år for endepunktet VA fra en studie av naturlig forløp hos pasienter med arvelig retinal dystrofi grunnet RPE65-mutasjoner (13). For ubehandlede pasienter var VA 0,80 logMAR hos 4-åringer, 1 logMAR hos 16-åringer, og 2 logMAR hos 35-åringer (13). Dette tilsvarer en progresjon på 0,02-0,05 logMAR per år, avhengig av alder. Ved vurdering av langtidsdata fant DMP ingen signifikant eller klinisk relevant endring av VA sammenlignet med før behandling med genterapien VN.

Sammenlignet med beste målte forbedring ved 1 år, kan det se ut til at synsfunksjonen avtar noe 6-10 år etter behandling med genterapien VN, men endringene er ikke store nok til å være av klinisk relevans, med unntak av ved 11 år for VA. Det er imidlertid svært få pasienter som informerer analysen ved år 11. Som følge av at kun 25 % av netthinnen behandles, er det forventet at ubehandlet område av netthinnen vil degenerere, og at kun det behandlede området vil bevare synsfunksjonen. Derfor er det forventet at effektmålene vil kunne forverre seg over tid. DMP antar derfor at den mulige tendensen til nedgang i funksjonelt syn over tid kan skyldes naturlig degenerasjon av de ubehandlede områdene i øyet, heller enn tap av effekt av VN i behandlede områder. DMP ønsker å understreke at sammenlignet med før behandling har det funksjonelle synet holdt seg forbedret opptil 11 år etter behandling med VN, og at VA har holdt seg stabil opptil 11 år etter behandling.

Omtrent [REDACTED] av studiepasientene har møtt ved de ulike visittene etter år 6. Det store frafallet av pasienter som informerer effektdata fra år 6 gir usikkerhet rundt effektstørrelsen og om pasientene som har møtt opp til kontroll er representative og «missing at random». Det var ingen forskjell i alder, kjønn eller etnisitet ved de ulike oppmøtetidspunktene. Det var heller ikke tegn til systematisk manglende data for pasienter med forverring. Majoriteten av pasientene har møtt til vurdering en eller flere ganger etter år 6, og dette bidrar til en bedre modellering av manglende verdier. Blandede modeller regresjon håndterer manglende data på en god måte fordi den ikke ekskluderer tilfeller med manglende data. Dersom en deltaker mangler verdier ved ulike visitter, vil modellen anta at de manglende punktene samsvarer med sammenhengen hos deltakerne som har data. Ved å inkludere tilfeldige effekter kan analysemetoden ta hensyn til variasjon på forskjellige nivåer (f.eks. innenfor-subjekt og mellom-subjekt variabilitet), som kan gi mer nøyaktige slutninger selv ved manglende data. På tross av manglende data, er det en styrke at [REDACTED] som informerer analysen. Det vil allikevel være utfordringer med ekstremverdier ved svært få datapunkter [REDACTED] DMP kan derfor ikke utelukke at det lave antallet oppmøtte pasienter etter år 6 kan påvirke effekttestimatene.

Diagnostikk av de statistiske modellene viste mulige utfordringer med normalitet av residualer for VA og mulig heteroskedastisitet for FST og VA. Dette kan medføre lavere presisjon av standardfeil og dermed 95 % konfidensintervall, men vil ikke ha innvirkning på beta-koeffisientene. Ettersom endringene fra beste forbedring ikke var klinisk relevante (med unntak av år 11 for VA hvor [REDACTED] pasienter informerte analysen), har DMP ikke utført robust regresjon for å etablere mer presise 95 % konfidensintervaller.

Oppsummert foreligger det fremdeles ikke effektdata som kan si hvorvidt effekten har blitt opprettholdt i 15 år, slik DMP antok i den helseøkonomiske analysen i 2019, men de oppdaterte dataene er mer modne og reduserer derfor noe av usikkerheten rundt estimert langtidseffekt. DMP vurderer at de nye dataene ikke gir grunn til å endre effekttestimatene som lå til grunn for den helseøkonomiske analysen i 2019.

3.2 Oppdaterte resultater på sikkerhet

EMA har gjort grundige vurderinger av sikkerheten av VN, og preparatomtalen ble oppdatert i 2024 (7) basert på årlige vurderinger av sikkerhetsdata. VN har ikke lengre en betinget MT. Bivirkninger forbundet med prosedyren for administrasjon er oppgitt i Tabell 5.

Korioretinal atrofi er rapportert som en bivirkning etter markedsføring. Hendelsene kom i forbindelse med behandling, og forekom i og utenfor det behandlede blæreområdet. I etterkant ble det derfor utført en retrospektiv gjennomgang av fundusfotografier hos 39 av 41 pasienter som var inkludert i de kliniske studiene. Retinal atrofi kan involvere fovea med mulige negative effekter på sentralsynet (7). Ifølge Novartis viser resultater fra PERCEIVE studien (en real world studie av VN) at korioretinal atrofi ikke har resultert i nedsatt syn sammenlignet med før behandling.

Tabell 5. Bivirkninger forbundet med prosedyren for administrering (hentet fra preparatomtalen (7)).

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Angst
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine, svimmelhet
Øyesykdommer	Svært vanlige	Konjunktival hyperemi, katarakt
	Vanlige	Netthinnerift, fortykning av hornhinnen, makulært hull, øyeinflammasjon, øyeirritasjon, øyesmerte, makulopati, koroideablødning, konjunktival cyste, øyesykdom, hevelse i øyet, følelse av fremmedlegeme i øyet, makuladegenerasjon, endoftalmitt, netthinneløsning, retinasykdom, retinablødning
	Ikke kjent	Uklarhet i glasslegemet, korioretinal atrofi*
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme, oppkast, øvre abdominalsmerter, leppesmerter
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett, hevelse i ansiktet
Undersøkelser	Svært vanlige	Økt intraokulært trykk
	Vanlige	T-bølgeinversjon på elektrokardiogram
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Vanlige	Komplikasjon ved endotrakeal intubasjon, sårdehiscens
*Inkluderer retinadegenerasjon, retinal depigmentering og atrofi på injeksjonsstedet		

Ifølge Novartis, følges totalt 41 pasienter og 81 øyer for registrering av bivirkninger knyttet til behandling med VN i studie 101/102 og studie 301/302. Det er ikke rapportert om ytterligere bivirkninger fra disse studiene knyttet til selve legemiddelet siden metodevurderingen i 2019. Ingen dødsfall knyttet til selve legemiddelet eller prosedyren for administrasjon er rapportert. [REDACTED] Ingen trakk seg fra studiene grunnet bivirkninger. Tre pasienter har opplevd alvorlige bivirkninger knyttet til administrasjonsprosedyren.

I Novartis sin registerstudie PERCEIVE (n=103) opplevde 35 pasienter (34 %) okulære behandlingsrelaterte bivirkninger, oftest relatert til korioretinal atrofi (n = 13), og 18 pasienter (17,5 %) okulære uønskede hendelser av spesiell interesse, inkludert intraokulær betennelse og/eller infeksjon relatert til prosedyren (n = 7) (14).

DMPs vurdering av oppdaterte resultater på sikkerhet

Basert på innsendt materiale fra Novartis, oppdaterte vurderinger fra EMA, samt innspill fra medisinske fagekspertur vurderer DMP at forventede bivirkninger av VN og administrasjonsprosedyren er relativt uendret siden metodevurderingen i 2019.

4. Bruk av voretigen neparvovek i Norge etter innføring

I Norge ble første pasient behandlet med VN i mai 2021 (snart 4 år siden), og totalt 9 pasienter er behandlet med VN i Norge per januar 2025. I metodevurderingen fra 2019 var det estimert ett nytt tilfelle annethvert år av nedarvet retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske *RPE65*-mutasjoner. De medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget forteller at det har vært cirka ■ nye tilfeller over en 20-årsperiode, med periodevis økning for eksempel dersom det kommer et søskenpar, slik at nye tilfeller sannsynligvis kan nedjusteres til ett hvert fjerde år.

Per januar 2025 er det ytterligere ■ pasienter i Norge som er aktuelle for behandling når pasienten/pårørende er klare for det.

Det er etablert kvalitetsregistre lokalt på Oslo universitetssykehus (OUS) og Haukeland universitetssykehus (HUS) for alle norske pasienter som mottar behandling med VN. I kvalitetsregistrene samles det inn data om synsfunksjon før og i årlige kontroller etter behandling med VN i minimum 15 år (Figur 1). Ved HUS er ikke barna registrert i kvalitetsregisteret enda, men følges tett poliklinisk. Hvilke variabler som samles inn varierer fra pasient til pasient, ut ifra alder og evne til å gjennomføre tester. Medisinske fagekspertene forteller at alle pasienter har godkjent registrering i pasientregister for oppfølging av deres øyesykdom og kommer til årlige kontroller. Det er ifølge de medisinske fagekspertene ikke noe frafall i registrene per i dag.

Hvis pasienten (eller pasientens foreldre) samtykker til det, registreres resultater også i Novartis sin registerstudie, PERCEIVE.

Effekt

Medisinske fagekspertene forteller at erfaringene med VN er svært positive, både for pasientene, pårørende og helsepersonell. De medisinske fagekspertene kan fortelle at VN har fungert bedre enn forventet, ettersom man ser en bedring av synet og ikke bare stabilisering.

Mange av pasientene er barn, hvor flere av synsfunksjonstestene som vanligvis utføres er utfordrende å få til. De medisinske fagekspertene forteller at selv en markant bedring ikke nødvendigvis er lett å måle med tilgjengelige validerte tester hos barn. De observerer imidlertid at barn går fra å være taktile hvor de må føle seg frem for å finne for eksempel leker, til å kunne bruke synet for å orientere seg i langt større grad enn før behandling med VN.

Ifølge medisinske fagekspertene er MLMT et veldig godt instrument for å måle effekt i denne pasientgruppen. MLMT er imidlertid ikke tilgjengelig i norsk klinisk praksis, og dernest ansees derfor FST, som korrelerer med MLMT, som et godt instrument for å måle effekt av genterapien. Det kan være en utfordring å få til gode synsmålinger hos barn, og det gjøres derfor tilpassede tester av effekt hvor man ser på evne til å orientere seg ved for eksempel lek med en bilbane ved forskjellige lysstyrker.

De medisinske fagekspertene forteller at de har 3-årsdata på egne pasienter, og de ser ingen nedgang i effekt i denne tidsperioden. Det er omtrent 25 % av netthinnen som behandles med VN, og resten av netthinnen degenereres. Områdene som degenereres er imidlertid ikke like viktige for funksjonelt syn, ettersom de viktigste områdene (sentrale skarpsyn og synsfelt) behandles og bevares. De medisinske fagekspertene forventer effekt i lang tid, og de har ikke hørt fra kollegaer i andre land, med lengre erfaring i å behandle med VN, at effekten avtar.

Sikkerhet

Ifølge medisinske fagekspert DMP har konsultert har [redacted] av 9 pasienter i norsk klinisk praksis opplevd uønskede hendelser knyttet til prosedyren for administrering (makulahull behandlet med ny operasjon) eller selve medikamentet (pigmentering rundt skarpsynområdet, utvikling stoppet, rapportert til DMP). Disse pasientene opplevde allikevel bedring av synsfunksjonen etter behandling sammenlignet med før. [redacted]

[redacted] ehov for lenger behandling med steroid øyedråper er også beskrevet hos andre pasienter, men ansees ikke som et problem.

Livskvalitet

De medisinske fagekspertene forteller at de ser en markant bedring i livskvalitet etter behandling med VN, både for pasienten og pårørende. Av de voksne pasientene som er behandlet med VN, forteller de medisinske fagekspertene at [redacted] har gått fra ikke å kunne arbeide til nå å kunne arbeide. Pasienter har fortalt at de ikke lenger føler seg redde i mørket, og at de har sett stjerner for første gang i sitt liv. Foreldre har fortalt at barna nå kan være ute i mørket og leke med vennene sine.

Alder ved behandling

I norsk klinisk praksis gjennomføres behandling så tidlig som mulig når barnet klarer å gjennomføre optisk koherenstomografi, gjerne i 4-årsalder. Medisinske fagekspertene forteller at resultatet blir bedre jo tidligere man behandler. Tidligere ventet man med å behandle til man så progresjon av sykdommen grunnet risiko ved inngrepet, men i dag behandler man så tidlig som mulig grunnet god erfaring.

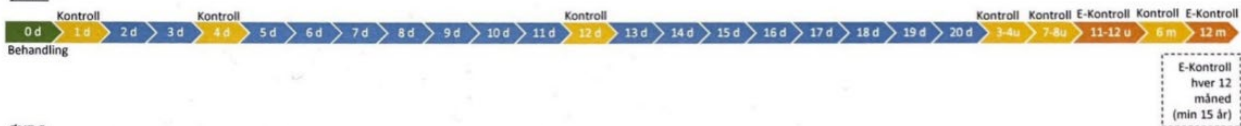
Pre- og post-intervensjonskontroller, genterapi Luxturna

Pre-operative undersøkelser: Inkluderer FST og fMRI

Kontroll tidslinje 1 år for et behandlet øye



ØYE 1



ØYE 2



- = Behandling
- = Klinisk kontroll (Dag 1, Dag 4-6, Dag 12-14, 1 uke etter endt prednisolonkur, 2 måneder, 3 måneder og 6 måneder)
- = Effektkontroll (E-Kontroll). Inkluderer FST (11-12 uker, 12 måneder, deretter en gang i året) og fMRI (baseline, 12 måneder og 3 år)

Forkortelser
 d: Dag u: Uke, m: Måned
 FST: Full-Field stimulus threshold
 fMRI: Funksjonell MRI

Mai 2021
 Josephine Premer Holtan, Øyevsdivisjonen, Oslo Universitetssykehus
 Ragnhildur Bragadóttir, Øyevsdivisjonen, Oslo Universitetssykehus

11. SEP. 2024
[Signature]

Figur 1. Flytskjema over pre- og post-intervensjonskontroller ved Oslo universitetssykehus for pasienter som har fått behandling med voretigen neparvovek.

Referanser

1. Statens legemiddelverk. ID2016_057 - Genterapi ved Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65 genet. Oslo: Statens legemiddelverk; 2019.
2. Nye metoder. ID2016_057 Voretigene Neparvovec (Luxturna)2021. Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/voretigene-neparvovec-luxturna/>.
3. HelseNorge. Retinitis pigmentosa (RP)2024 30.1.2025]. Available from: <https://www.helsenorge.no/sykdom/oyesykdommer/retinitis-pigmentosa-rp/>.
4. UpToDate. Retinitis pigmentosa: Clinical presentation and diagnosis2024 5.2.2025. Available from: https://www.uptodate.com/contents/retinitis-pigmentosa-clinical-presentation-and-diagnosis?search=rpe65&source=search_result&selectedTitle=1%7E4&usage_type=default&display_rank=1.
5. Kim S, Shin DW, An AR, Lee CH, Park JH, Park JH, et al. Mental health of people with retinitis pigmentosa. *Optom Vis Sci.* 2013;90(5):488-93.
6. Na KH, Kim HJ, Kim KH, Han S, Kim P, Hann HJ, et al. Prevalence, Age at Diagnosis, Mortality, and Cause of Death in Retinitis Pigmentosa in Korea-A Nationwide Population-based Study. *Am J Ophthalmol.* 2017;176:157-65.
7. EMA. Luxturna: EPAR - produktinformasjon2024 5. 2. 2025]. Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/luxturna-epar-product-information_no.pdf.
8. Lakkaraju A, Umapathy A, Tan LX, Daniele L, Philp NJ, Boesze-Battaglia K, et al. The cell biology of the retinal pigment epithelium. *Prog Retin Eye Res.* 2020:100846.
9. EMA. Luxturna: EPAR - public assessment report.2018 13.02.2025. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/luxturna-epar-public-assessment-report_en.pdf.
10. Chung DC, McCague S, Yu ZF, Thill S, DiStefano-Pappas J, Bennett J, et al. Novel mobility test to assess functional vision in patients with inherited retinal dystrophies. *Clin Exp Ophthalmol.* 2018;46(3):247-59.
11. Maguire AM, Russell S, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, et al. Efficacy, Safety, and Durability of Voretigene Neparvovec-rzyl in RPE65 Mutation-Associated Inherited Retinal Dystrophy: Results of Phase 1 and 3 Trials. *Ophthalmology.* 2019;126(9):1273-85.
12. Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10097):849-60.
13. 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. *Am J Ophthalmol.* 2019;199:58-70.
14. Fischer MD, Simonelli F, Sahni J, Holz FG, Maier R, Fasser C, et al. Real-World Safety and Effectiveness of Voretigene Neparvovec: Results up to 2 Years from the Prospective, Registry-Based PERCEIVE Study. *Biomolecules.* 2024;14(1).

Appendiks 1: Syntaks

Syntaks

****Lage alder >10 dummy

```
generate age_10 = (age>10)
```

*** MLMT

*** score for begge øyne, trt = tidspunkter fra før og etter behandling med VN (trt == 0 er kontrollperioden)

```
mixed botheye i.time ||id: if trt==1 , cov(unstructured)
```

*** for å teste om de er signifikant forskjellig fra beste målte bedring ved år 1

```
mixed botheye ib1.time ||id: if trt==1 , cov(unstructured)
```

*** justert for kjønn alder, rase

```
mixed botheye i.time sex age r1ce ||id: if trt==1 , cov(unstructured)
```

*** interaksjon med alder

```
mixed botheye i.time##i.age_10 ||id: if trt==1 , cov(unstructured)
```

*** sensitivitetsanalyse uten år 11

```
mixed botheye i.time ||id: if trt==1 & inrange(time, 0,10), cov(unstructured)
```

```
mixed botheye ib1.time ||id: if trt==1 & inrange(time, 0,10), cov(unstructured)
```

*** FST

*** both = FST begge øyne, col==0 er hvitt lys

```
mixed both i.time ||id: if trt==1 & col==0, cov(unstructured)
```

*** for å teste om de er signifikant forskjellig fra beste målte bedring ved år 2

```
mixed both ib2.time ||id: if trt==1 & col==0, cov(unstructured)
```

*** justert for kjønn alder, rase

```
mixed both i.time sex age r1ce ||id: if trt==1 & col==0, cov(unstructured)
```

*** interaksjon med alder

```
mixed both i.time##i.age_10 ||id: if trt==1 & col==0, cov(unstructured)
```

*** sensitivitetsanalyse uten år 11

```
mixed both i.time ||id: if trt==1 & col==0 & inrange(time, 0,10), cov(unstructured)
```

```
mixed both ib1.time ||id: if trt==1 & col==0 & inrange(time, 0,10), cov(unstructured)
```

*** VA

*** score for begge øyne, trt = tidspunkter fra før og etter behandling med VN (trt == 0 er kontrollperioden)

```
mixed both i.time ||id: if trt==1 , cov(unstructured)
```

*** for å teste om de er signifikant forskjellig fra beste målte bedring ved år 1

```
mixed both ib1.time ||id: if trt==1 , cov(unstructured)
```

*** justert for kjønn alder, rase

mixed both i.time sex age race ||id: if trt==1 , cov(unstructured)

*** interaksjon med alder

mixed both i.time##i.age_10 ||id: if trt==1 , cov(unstructured)

*** sensitivitetsanalyse uten år 11

mixed both i.time ||id: if trt==1 & inrange(time, 0,10), cov(unstructured)

mixed both ib1.time ||id: if trt==1 & inrange(time, 0,10), cov(unstructured)

*** diagnostikk av statistisk modell for MLMT, FST og VA

predict res, residuals

predict rstand, rstandard

predict rfit, fitted

*** normalitet av residualer

histogram rstand if trt==1, normal

qnorm rstand if trt==1

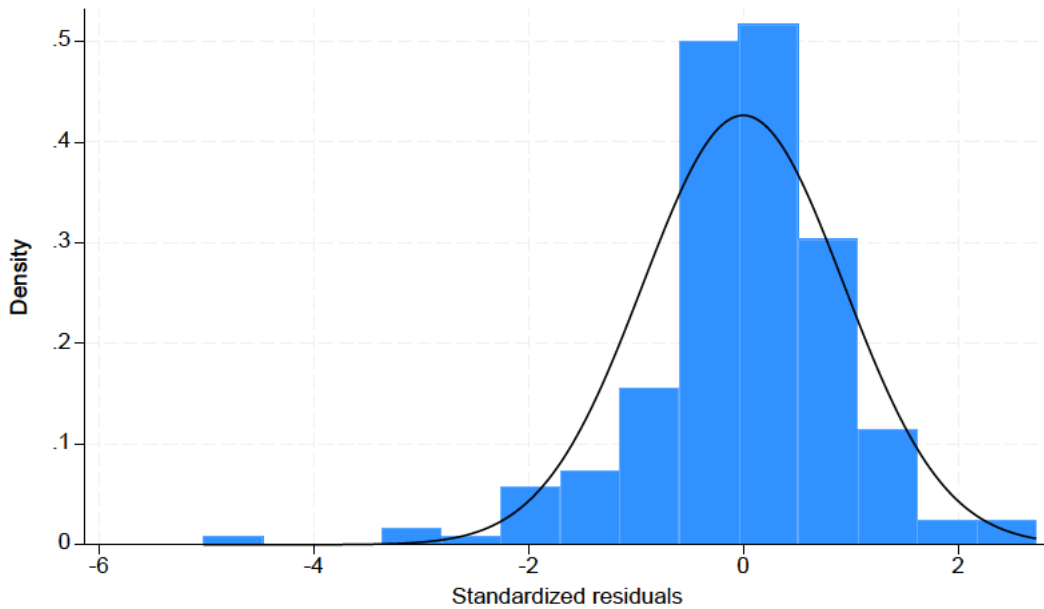
*** heteroskedastisitet

twoway (scatter rstand rfit if trt==1), yline(0)

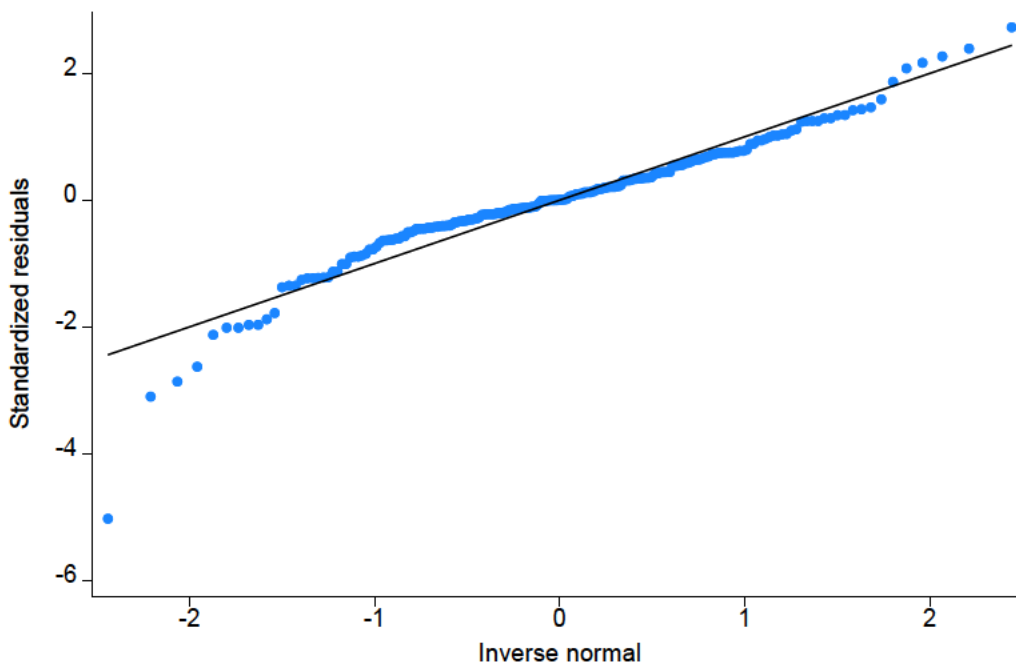
*** lineær sammenheng mellom utfall og tidsvariabel

twoway (scatter res time if trt ==1), yline(0)

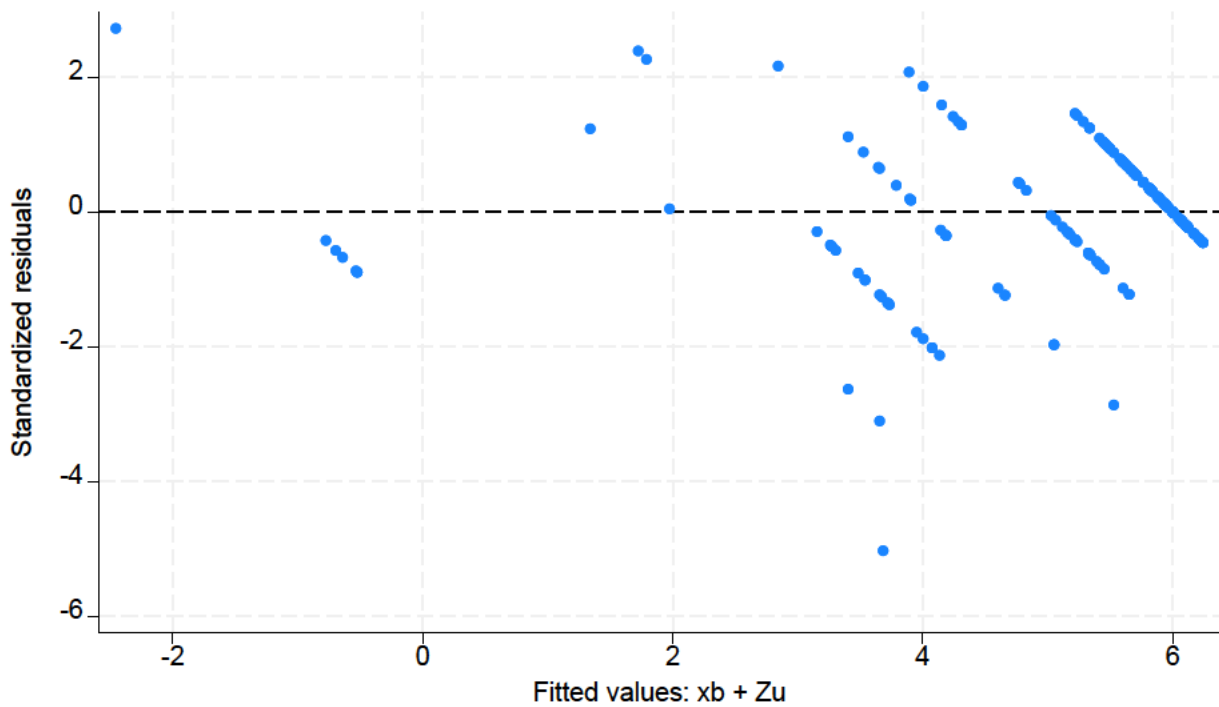
Appendiks 2: Diagnostikk av regresjonsanalysene for MLMT, FST og VA



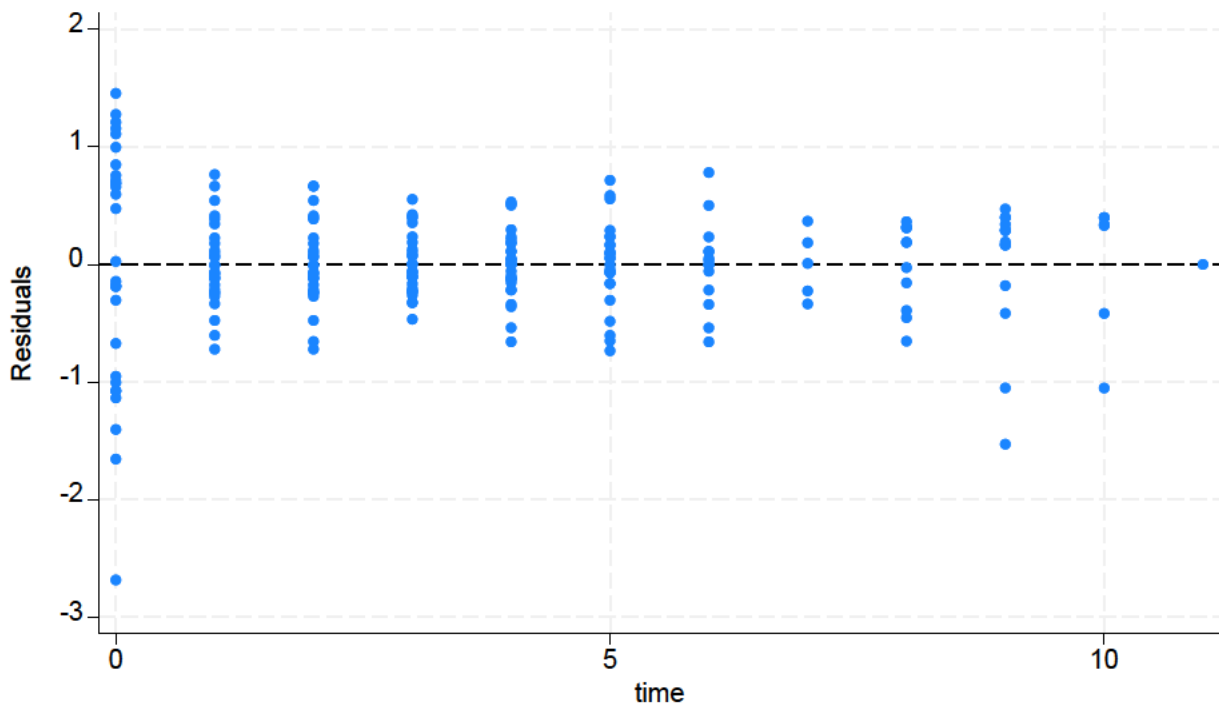
Figur 1. Test for normalitet. Histogrammet viser fordelingen av standardiserte residualer for regresjonsmodellen av MLMT. Streken indikerer perfekt normalfordelte data. Residualene ser ut til å være tilstrekkelig normalfordelt, med noen mindre avvik.



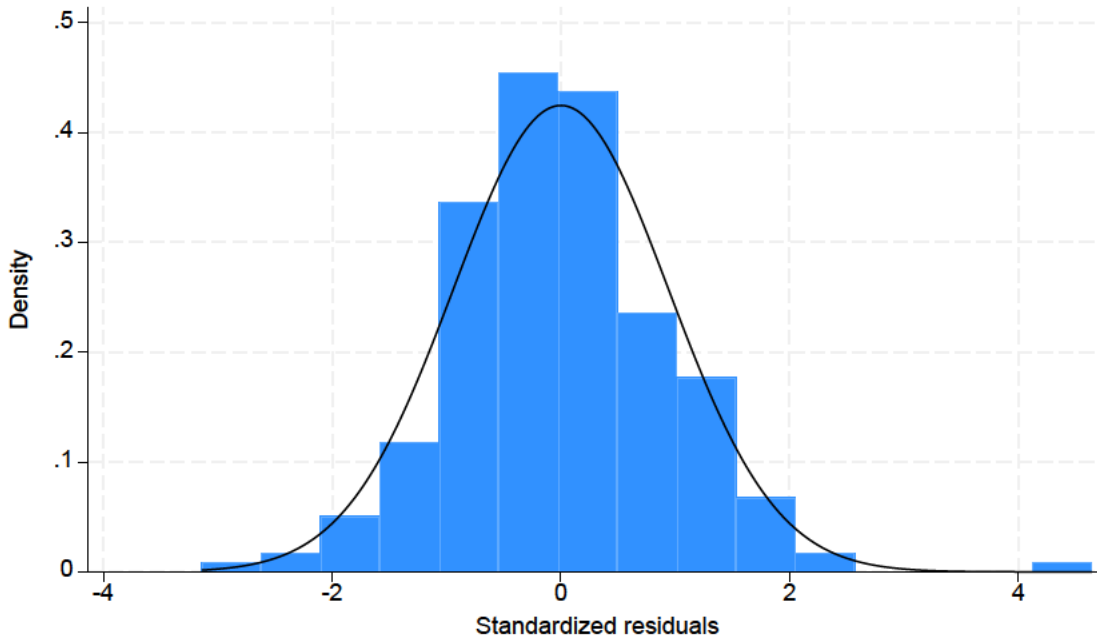
Figur 2. Test for normalitet. Q-Q plot av standardiserte residualer for regresjonsmodellen av MLMT. Residualene følger hovedsakelig linjen og indikerer at residualene er tilstrekkelig normalfordelte.



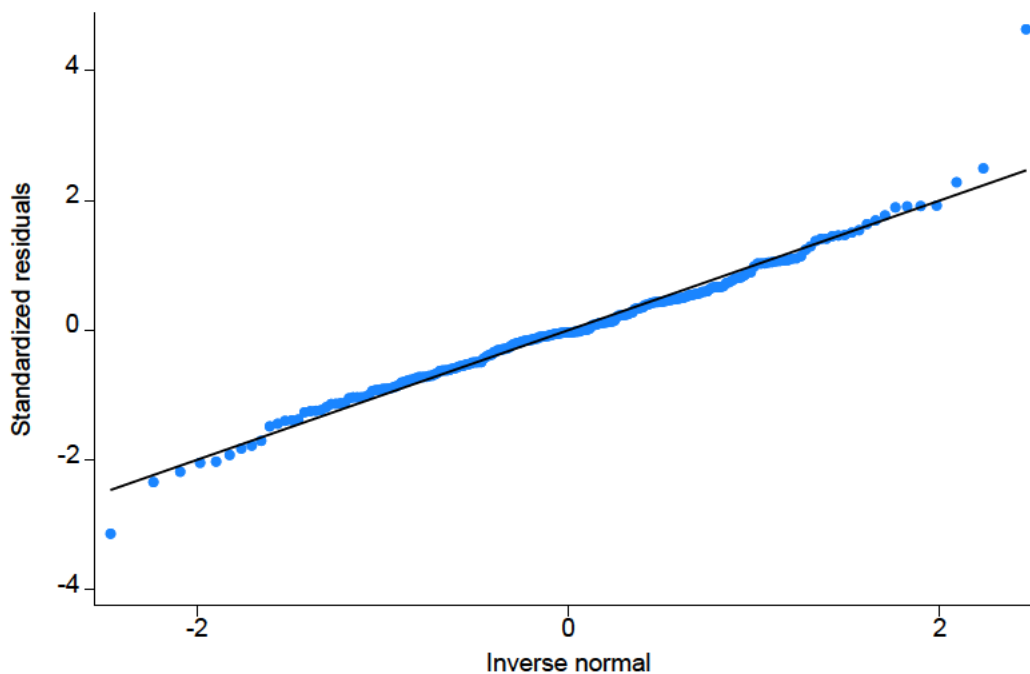
Figur 3. Test for heteroskedastisitet. Standardiserte residualer versus tilpassede (fitted) verdier for MLMT. Residualene er noe ujevnt fordelt over x-aksen, som indikerer at det kan være heteroskedastisitet.



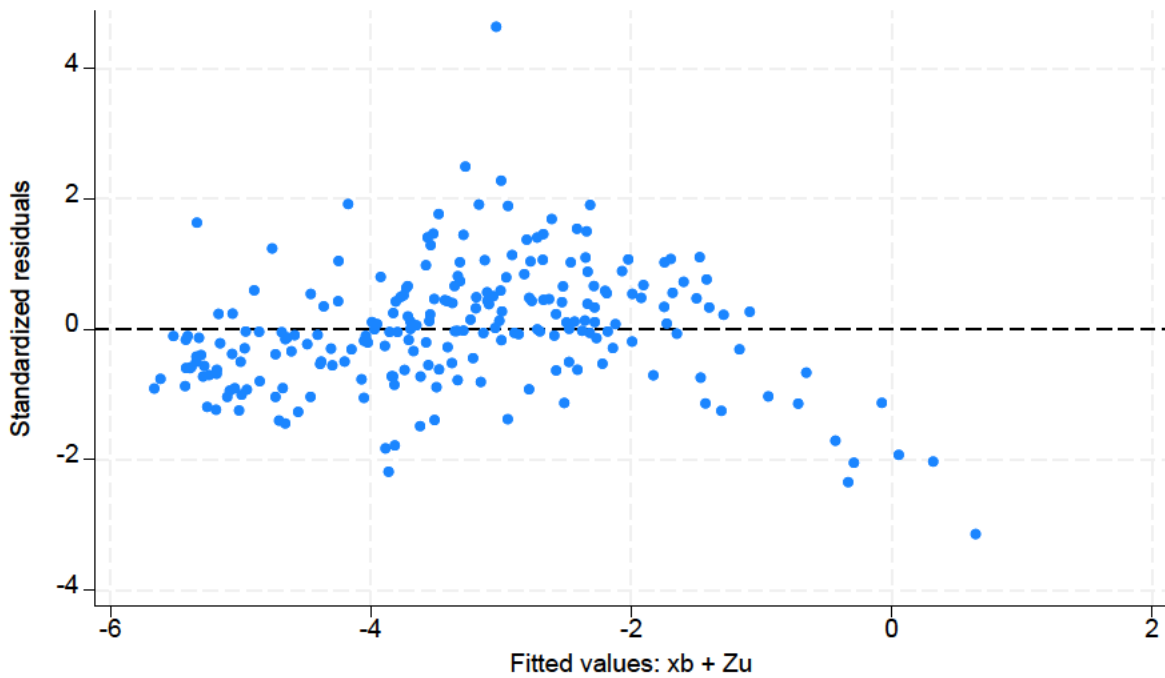
Figur 4. Test for linearitet. Residualer for regresjonsmodellen av MLMT versus tidsvariabelen. Residualene ser ut til å være fordelt rundt null uten et systematisk mønster, som indikerer at antakelsen om linearitet er oppfylt.



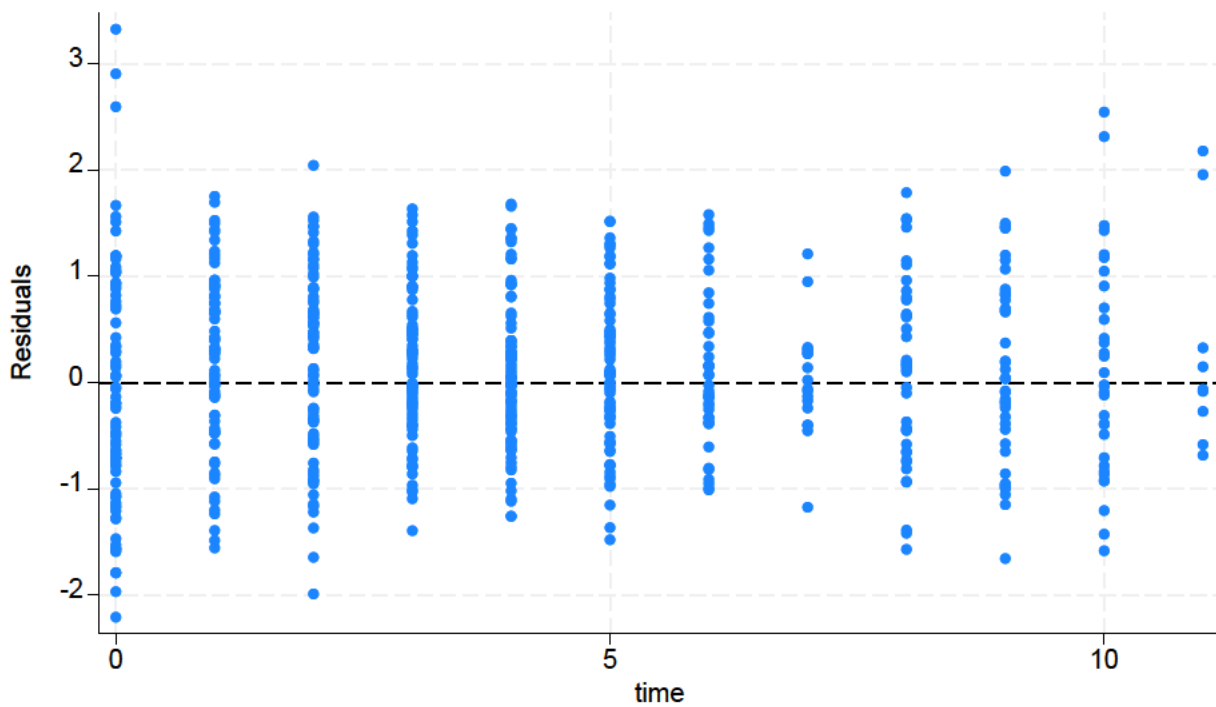
Figur 5. Test for normalitet. Histogrammet viser fordelingen av standardiserte residualer for regresjonsmodellen av FST. Streken indikerer perfekt normalfordelte data. Residualene ser ut til å være tilstrekkelig normalfordelt, med noen mindre avvik.



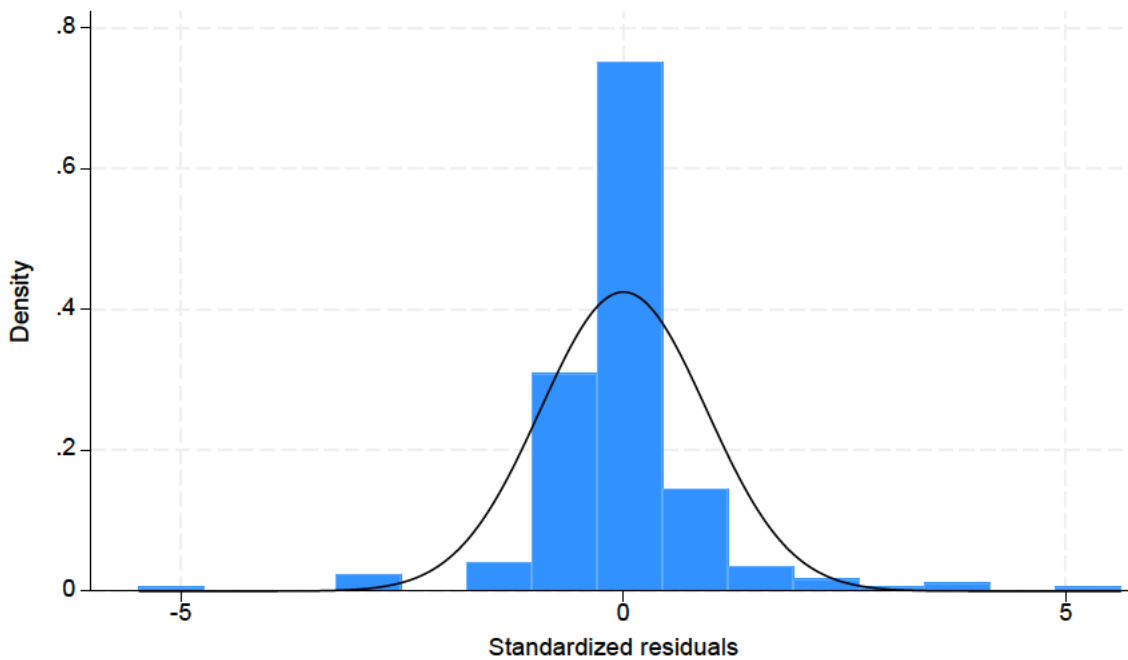
Figur 6. Test for normalitet. Q-Q plot av standardiserte residualer for regresjonsmodellen av FST. Residualene følger hovedsakelig linjen og indikerer at residualene er tilstrekkelig normalfordelte.



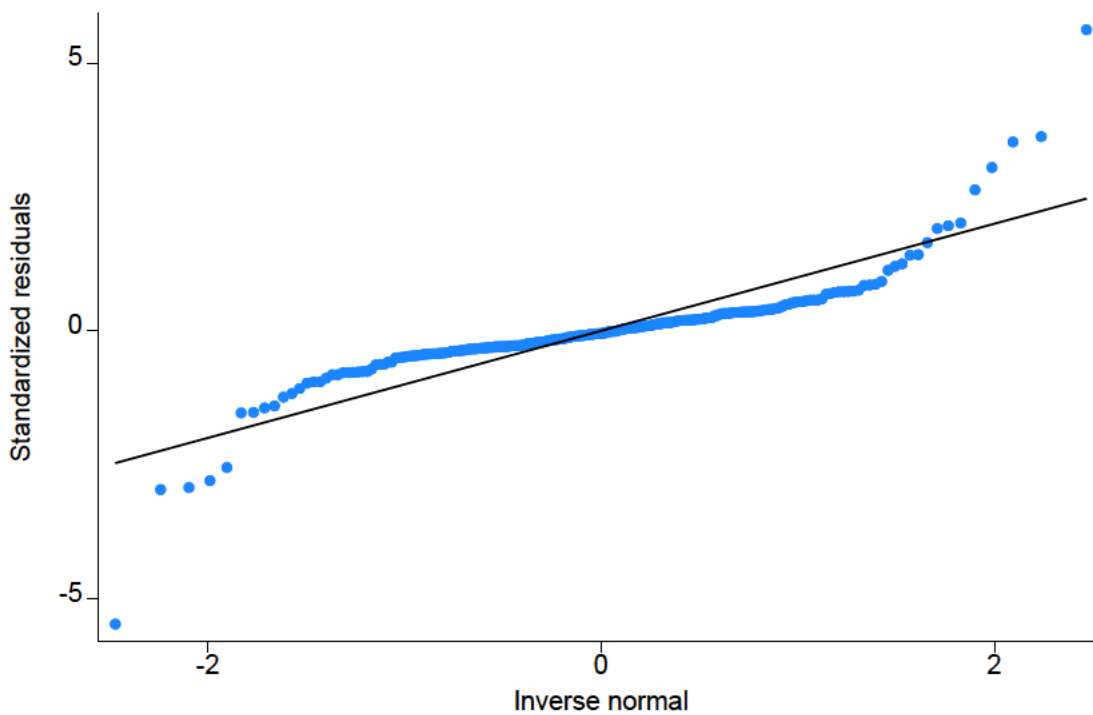
Figur 7. Test for heteroskedastisitet. Standardiserte residualer versus tilpassede (fitted) verdier for FST. Residualene er noe ujevnt fordelt over x-aksen, som kan indikere heteroskedastisitet.



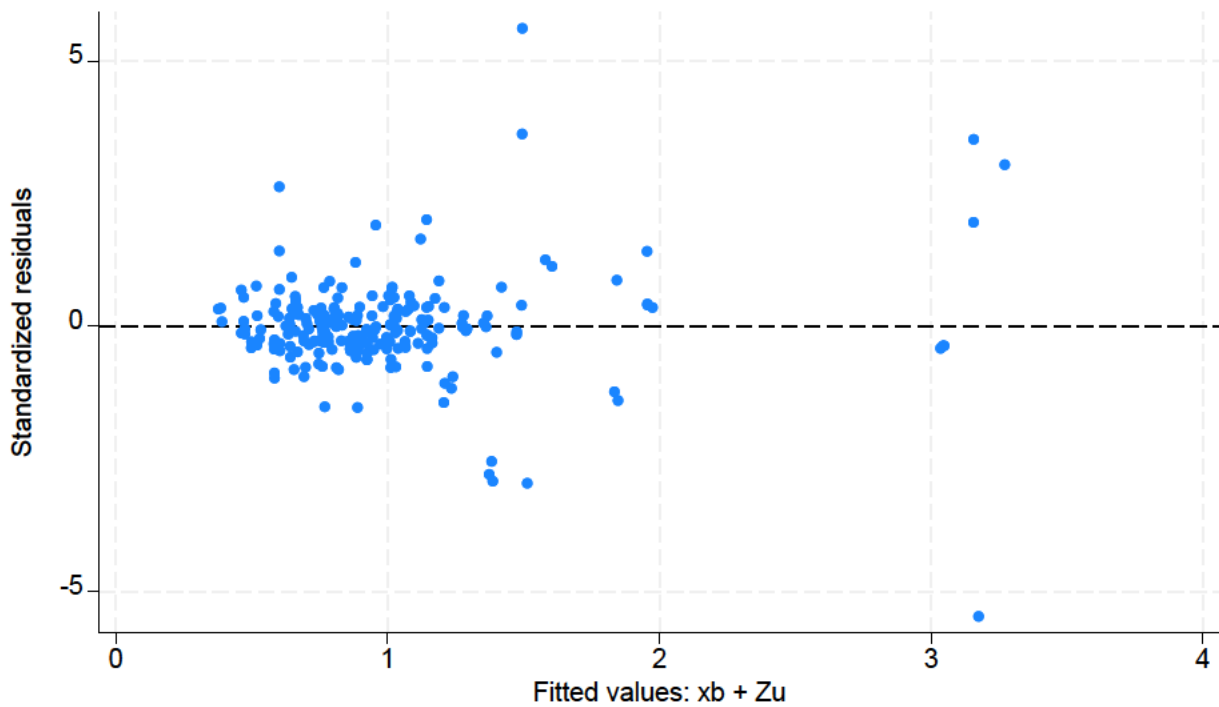
Figur 8. Test for linearitet. Residualer for regresjonsmodellen av FST versus tidsvariabelen. Residualene ser ut til å være fordelt rundt null uten et systematisk mønster, som indikerer at antakelsen om linearitet er oppfylt.



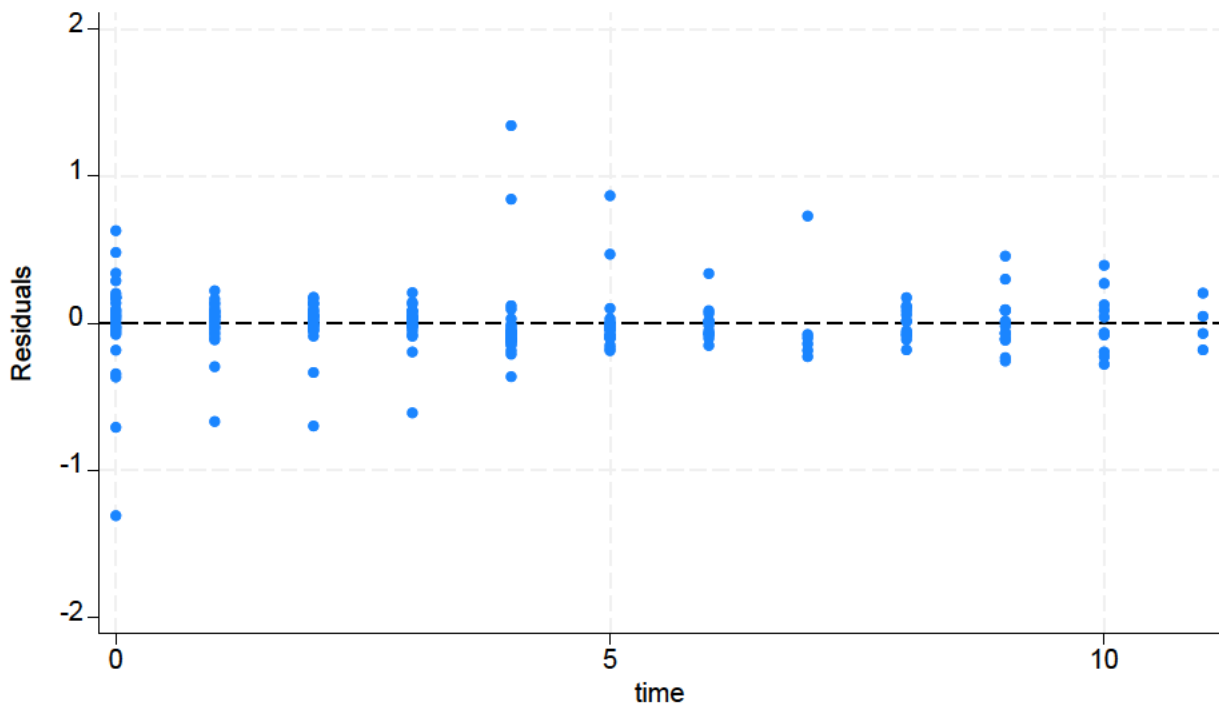
Figur 9. Test for normalitet. Histogrammet viser fordelingen av standardiserte residualer for regresjonsmodellen av VA. Streken indikerer perfekt normalfordelte data. Residualene har avvik fra normalfordeling. Fordelingen er ikke høyre eller venstreskjev, men har ekstremverdier i begge retninger.



Figur 10. Test for normalitet. Q-Q plot av standardiserte residualer for regresjonsmodellen av VA. Residualene avviker noe fra normalfordeling.



Figur 11. Test for heteroskedastisitet. Standardiserte residualer versus tilpassede (fitted) verdier for VA. Residualene er noe ujevnt fordelt over x-aksen, som kan indikere heteroskedastisitet.



Figur 12. Test for linearitet. Residualer for regresjonsmodellen av VA versus tidsvariabelen. Residualene ser ut til å være fordelt rundt null uten et systematisk mønster, som indikerer at antakelsen om linearitet er oppfylt.

Appendiks 3: Kommentarer fra produsent

Novartis takker for muligheten til å kommentere DMPs rapport om revurdering av Luxturna (voretigen neparvovek).

Luxturna er indisert for behandling av voksne, ungdom og barn med synstap pga. nedarvet retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske RPE65-mutasjoner, og som har tilstrekkelig med levedyktige retinale celler. Det er den første genterapien for arvelig retinal dystrofi, og første pasient i Norge fikk behandling i mai 2021.

Nedarvet retinal dystrofi er en sykdom med alvorlig påvirkning på pasienters livskvalitet. Uten behandling fører den til blindhet i ung voksen alder.

Usikkerheten i den tidligere beslutningen handlet om varighet av effekt, sikkerhet, behandlingens effekt på livskvalitet samt at den helseøkonomiske modellen ikke ga en god beskrivelse av sykdomsforløpet.

DMPs rapport beskriver at:

- Analyser av individuelle langtidsdata fra studie 301/302 for inntil 11 år har vist at behandlingen gir en vedvarende og klinisk relevant forbedring av funksjonelt syn, og at synsskarpheten holder seg stabil, i samsvar med den helseøkonomiske modellen som lå til grunn for beslutningen. Novartis erkjenner samtidig at det er et lite pasientunderlag, som det er for svært sjeldne tilstander.
- Luxturna har en relativt uendret sikkerhetsprofil siden metodevurderingen i 2019, hvor de fleste bivirkninger er relatert til det kirurgiske inngrepet.
- Data fra den virkelige verden og medisinske fageksperters rapporter om en betydelig forbedring i livskvaliteten hos behandlede pasienter og svært positiv erfaring hos pasienter, pårørende og helsepersonell.
- De medisinske ekspertene vurderer videre at Luxturna ikke bare stabiliserer synet, men at det også blir forbedret, og at det er et ønske om å ta i bruk behandlingen med en forventning om effekt i lang tid.

Novartis er således enig i den kliniske evalueringen av Luxturna med hensyn til effekt og sikkerhet og anser at tidligere identifiserte usikkerheter i stor grad er adressert. Vi er også enige i at antall pasienter kan reduseres til ca. en pasient hvert 4. år.

Basert på innsendte effekt- og sikkerhetsdata og den positive kliniske erfaringen fra behandlingen i Norge, evaluert i kombinasjon med den begrensede budsjetteffekten fremover, mener Novartis at balansen over effekt og sikkerhet over tid fortsatt er positiv og at det er grunnlag for en beslutning om fortsatt refusjon.