
VORETIGENE NEPARVOVEC (LUXTURNA)

ARVELIG RETINAL DYSTROFI

OPSUMMERING

Baggrund

Voretigene neparvovec (Luxturna) er indiceret til behandling af voksne og pædiatriske patienter med synstab som følge af nedarvet retinal dystrofi, der skyldes bekræftede biallele RPE65-mutationer, og som har et tilstrækkeligt antal levedygtige retinaceller. Fagudvalget vedrørende øjenssygdomme under Medicinrådet vurderer, at der vil være ca. 20 patienter i Danmark der vil have tilstrækkelig synsrest til at kunne blive behandlet med voretigene neparvovec (Luxturna) til den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumenter indsendt af Novartis Healthcare A/S.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med voretigene neparvovec (Luxturna) sammenlignet med ingen aktiv behandling til patienter med synstab som følge af nedarvet nethinde-dystrofi.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af voretigene neparvovec (Luxturna) sammenlignet med ingen aktiv behandling. De inkrementelle omkostninger er angivet i SAIP.

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for voretigene neparvovec (Luxturna) [REDACTED] sammenlignet med ingen aktiv behandling. Hvis analysen udføres på baggrund af AIP bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. 5.223.000 DKK.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af voretigene neparvovec (Luxturna) som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] første år, [REDACTED] andet og tredje år og [REDACTED] fjerde år. Fra år fem og fremefter vil budgetkonsekvenserne være [REDACTED] hvert andet år.

Konklusion

Behandling med voretigene neparvovec (Luxturna) er forbundet med ekstremt høje meromkostninger sammenlignet med ingen aktiv behandling. Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for voretigene neparvovec (Luxturna).

Amgros har i sin afrapportering haft flere kritikpunkter, men har valgt ikke at lave nogle ændringer i modellen, da det kun ville medføre minimale ændringer af analysens resultat, som udelukkende er drevet af den høje pris på voretigene neparvovec (Luxturna).

Analysen inkluderer udelukkende lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger og monitoreringsomkostninger, som beskrevet i Amgros afrapportering for voretigene neparvovec (Luxturna). Dermed kan omkostningerne til både intervention og komparator potentielt være underestimeret. Det har ikke været muligt hverken for virksomheden eller Amgros, at kvalificere yderligere omkostninger til f.eks. hjælpemidler, assistance og tilpasning af hjem/skole i forbindelse med synstab. Varigheden af den afledte effekt ved anvendelse af voretigene neparvovec (Luxturna) er usikker, mens det samtidig er det usikkert, hvor stor en forbedring af synet voretigene neparvovec (Luxturna) medfører, hvilket vanskeliggør en kvalificering af de yderligere omkostninger for både patienter, der modtager behandling med voretigene neparvovec (Luxturna) og for de patienter, som ikke modtager behandling.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser
vg/ml	Vektor genom/milliliter

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Nuværende behandling	6
1.4 Behandling med voretigene neparvovec (Luxturna)	6
1.4.1 Komparator	7
1.5 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	8
2.1.3 Omkostninger	8

3 Resultater	11
3.1 Ansøgers hovedanalyse	11

4 Budgetkonsekvenser	12
4.1 Ansøgers estimater	12
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	12
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	12

5 Diskussion	13
---------------------	-----------

6 referencer	14
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Novartis Healthcare A/S
Handelsnavn:	Luxturna
Generisk navn:	Voretigene neparovec
Indikation:	Luxturna er indiceret til behandling af voksne og pædiatriske patienter med synstap som følge af nedarvet retinal dystrofi, der skyldes bekræftede biallele RPE65-mutationer, og som har et tilstrækkeligt antal levedygtige retinaceller.
ATC-kode:	Der er endnu ikke tildelt en ATC-kode

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	08-03-2019
Endelig rapport færdig:	16-09-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	192 dage
Arbejdsgruppe:	Pernille Winther Johansen Line Brøns Jensen Lianna Geertsen Louise Greve Dal Mark Friborg

Priser
Denne rapport bygger på analyser udført på baggrund sygehusapotekernes indkøbspriser (SAIP). Enkelte steder er analysens resultat yderligere angivet på baggrund af listepreiser (AIP).

1 BAGGRUND

Voretigene neparvovec (Luxturna) er indiceret til behandling af voksne og pædiatriske patienter med synstab som følge af nedarvet retinal dystrofi, der skyldes bekræftede biallele RPE65-mutationer, og som har et tilstrækkeligt antal levedygtige retinaceller. Novartis Healthcaare A/S (herefter omtalt som ansøger) er markedsførings-tilladelsesindehaver af voretigene neparvovec (Luxturna) og har den 08.03.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af voretigene neparvovec (Luxturna) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af voretigene neparvovec (Luxturna) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med voretigene neparvovec (Luxturna) med behandling med ingen aktiv behandling.

1.2 Patientpopulation

Arvelige nethindedystrofier (retinale dystrofier) involverer oftest primært nethindens stavceller. Der er tale om en gruppe af alvorlige, sjældne og progressive øjensygdomme, der medfører tilbagegang af nattesynet og orienteringssynet og med tiden breder sig til at omfatte centralsynet med blindhed til følge. Sygdommen påvirker primært funktionen af de lysfølsomme sanseceller med heraf følgende degeneration af nethindens øvrige cellelag og karforsyning (1).

Arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi skyldes mutation i begge kopier af RPE65-genet (biallel mutation). Dette gen koder for et protein, der er essentielt for reaktiveringen af synspigmentet i pigmentepitelet og dermed for de lysfølsomme sansecellers funktion. Man kender ikke sammenhængen mellem RPE65-gendefekten og den måde, de lysfølsomme sanseceller går til grunde. De strukturelle konsekvenser af denne proces i nethinden er dog velbeskrevne, og når ca. 80 % af stavene er gået til grunde, vil tappene også begynde at gå til grunde. Patienten vil typisk få en af de kliniske diagnoser: Lebers kongenite amaurose eller retinitis pigmentosa (2). Debuttidspunktet for sygdommen varierer, men alle forløb er karakteriseret ved tab af synsfelt og dermed orienteringssansen, efterfulgt af tab af det centrale syn, det vil sige evnen til at læse, køre bil, lave håndarbejde etc. Patienterne bliver helt blinde, når de er i 30'erne (3). Ifølge fagudvalget vedrørende øjensygdomme er der i Danmark identificeret 29 patienter med biallel RPE65-relateret nethindedystrofi. Fagudvalget vurderer, at ca. 20 af disse patienter vil have tilstrækkelig synsrest til at kunne blive behandlet med voretigene neparvovec (Luxturna). Fagudvalget forventer, at der vil tilkomme 0,5-1 patient per år med biallel RPE65-relateret nethindedystrofi.

1.3 Nuværende behandling

Der findes på nuværende tidspunkt ingen farmakologisk behandling, som retter sig mod arvelige nethindedystrofier. Behandlingen består derfor af rehabilitering med psykologisk og praktisk støtte, herunder optiske, elektroniske og andre hjælpemidler (4,5). Patienterne kan have brug for forskellige blindetekniske hjælpemidler, herunder en personlig støtteperson til skolegang for børn, hjemmepleje eller eventuelt en førerhund.

1.4 Behandling med voretigene neparvovec (Luxturna)

Indikation

Voretigene neparvovec (Luxturna) er indiceret til behandling af voksne og pædiatriske patienter med synstab som følge af nedarvet retinal dystrofi, der skyldes bekræftede biallele RPE65-mutationer, og som har et tilstrækkeligt antal levedygtige retinaceller.

Behandlingen er indiceret til voksne og børn med synstab, som har et tilstrækkeligt antal levedygtige nethinde-celler (fagudvalget vedrørende øjensygdomme forventer, at en specifikation af dette vil fremgå af EPAR'en).

Virkningsmekanisme

Voretigene neparvovec (Luxturna) er den første geneterapi til behandling af arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi. Lægemidlet kan overføre arvemateriale, der koder for normalt RPE65-protein. Når det injiceres under net-hinden (subretinalt), kan det optages i nethindens pigmentepitelceller, som herefter kan danne normalt RPE65-protein. Herved kan der ske en normalisering af A-vitamin-cyklus, som er nødvendig for den normale funktion af nethindens lysfølsomme sanseceller (fotoreceptorer).

Dosering

Voretigene neparvovec (Luxturna) skal administreres én gang i hvert øje. Dosis er på 1,5 x 10¹¹ vg/ml (vektor genom/milliliter).

1.4.1 Komparator

Medicinrådet har defineret ingen aktiv behandling som komparator.

1.5 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af voretigene neparvovec (Luxturna) til behandling af voksne og børn med synstab som følge af nedarvet nethindedystrofi, der skyldes biallele RPE65-mutationer, sammenlignet med inden aktiv behandling. Patienterne skal have et tilstrækkeligt antal levedygtige nethindeceller.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af inkrementelle omkostninger per patient sammenlignes behandling med voretigene neparovec (Luxturna) med ingen aktiv behandling.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en simpel omkostningsanalyse der har til formål at estimere de inkrementelle omkostninger ved behandling med voretigene neparovec (Luxturna) sammenlignet med ingen aktiv behandling.

Analysen inkluderer lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger samt omkostninger relateret til bivirkninger. Ansøger har antaget at der ikke er nogle omkostninger forbundet med komparator (ingen aktiv behandling), men argumenterer at der vil være omkostninger for de patienter der ikke modtager aktiv behandling, som hovedsageligt forekommer i kommunalt regi. Ansøger har ikke fundet det muligt at kvalificere omkostningerne i kommunerne til patienter der ikke modtager aktiv behandling for deres sygdom.

Amgros' vurdering

Ansøger har ikke inkluderet patientomkostninger i analysen. Amgros har valgt at acceptere dette, da omkostningerne til lægemidlet alene er så høje at det vurderes at have minimal indflydelse på analysens resultat.

Ansøger har valgt at estimere omkostningerne til anvendelse af voretigene neparovec (Luxturna) ved brug af en meget begrænset omkostningsanalyse. Da der ikke inkluderes omkostninger for ingen aktiv behandling, vil disse omkostninger med alt sandsynlighed være underestimeret.

Amgros accepterer dog ansøgers tilgang, da der ikke foreligger data for omkostningerne til ingen aktiv behandling.

2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse med hospitalsperspektiv. Analysen har en tidshorizont på 1 år. Dette er valgt, da ansøger argumenterer, at der ikke forventes at være omkostninger efter et år.

Amgros' vurdering

Amgros accepterer ansøgers tilgang.

2.1.3 Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

Lægemiddelomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til lægemidler, se tabel 1.

I forbindelse med administrationen af voretigene neparovec (Luxturna) modtager patienten immunmodulerende behandling fra tre dage før til femten dage efter injektionen. Ansøger har derfor inkluderet omkostninger til denne behandling i form af lægemidlet prednison. Da prednison doseres efter patientens vægt, har ansøger anvendt den gennemsnitlige patientvægt fra 301 studiet til at estimere disse denne omkostning (6).

Tabel 1: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP.

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Voretigene neparovec (Luxturna)	5 x 10 ¹² vg/ml	1 hætteglas med koncentrat og 2 hætteglas med solvent	■	Ansøger
Prednison	5 mg	100 tabletter	■	Amgros

Amgros' vurdering

Amgros udskifter lægemiddelpriserne i analysen med SAIP. Derudover har ansøger angivet AIP prisen for prednison til en pakningspris på 93,10 DKK. Amgros kan ikke genfinde denne pris og ændre denne til 56,38 DKK per pakning, som angivet som AIP på Medicinpriser.dk.

Ansøgers tilgang accepteres.

Hospitalsomkostninger

Ansøger har inkluderet hospitalsomkostninger i indsendte analyse. Der er medtaget omkostninger til det operative indgreb i forbindelse med administrering af voretigene neparovec (Luxturna) samt behandlingsrelaterede bivirkninger.

Omkostningerne har ansøger estimeret ved brug af DRG-takster fra 2018, se tabel 2.

Udover omkostningerne til indgrebet, vil der også være omkostninger forbundet med brug af engangsisolator under operationen. Denne omkostning estimeres at være 18.000 DKK per operativt indgreb.

Tabel 2: hospitalsomkostninger ved behandling med voretigene neparovec (Luxturna).

	DRG-gruppe	Takst [DKK]
Store operationer, nethinde, årehinde og glaslegeme, u. generel anæstesi	02MP07	15.027
Øjenundersøgelse, mindre	02PR01	1.099

Amgros' vurdering

Ansøger har valgt en DRG-takst til at estimere omkostningerne ved det operative indgreb i forbindelse med administrationen af voretigene neparovec (Luxturna) der ikke inkluderer anæstesi, dette findes ikke realistisk, men da omkostningen til lægemidlet alene er så høj, har anvendelse af en anden takst ingen indflydelse på analysens resultat.

Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til behandlingsrelaterede bivirkninger ved brug af voretigene neparovec (Luxturna). Forekomsten af bivirkninger relateret til behandlingen stammer fra 301 studiet af Russell et al. (6). Ansøger har inkluderet omkostninger til tre behandlingsrelaterede bivirkninger som kan ses i tabel 3.

Tabel 3: Rapporterede bivirkningsfrekvenser ved behandling med voretigene neparovec (Luxturna).

	Voretigene neparovec (Luxturna)	DRG-gruppe	Takst [DKK]
Grå stær	15 %	02MP20	8.767
Inflammation i øjet	10 %	02PR01	1.099
Øget tryk i øjet	20 %	02PR01	1.099

Amgros' vurdering

Ansøger har inkluderet alle bivirkninger med en forekomst på >10 %, dog med undtagelse af rift i nethinden, som i 301 studiet er beskrevet at forekommer ved 10 % af administreringerne med voretigene neparovec (Luxturna).

Amgros accepterer ansøgers tilgang, da omkostningen forbundet med behandling af en rift i nethinden har minimal betydning i forhold den ekstremt høje lægemiddelpriis for voretigene neparovec (Luxturna).

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 4.

Ansøger estimerer i analysen de inkrementelle omkostninger per patient for voretigene neparvec (Luxturna) sammenlignet med ingen aktiv behandling til at være ca. [REDACTED].

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for voretigene neparvec (Luxturna) ca. 5.151.000 DKK, mens de total inkrementelle omkostninger bliver ca. 5.224.000 DKK per patient.

Tabel 4: Resultatet af ansøgers hovedanalyse, SAIP, DKK.

	Voretigene neparvec (Luxturna)	Ingen aktiv behandling	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	70.450	0	70.450
Omkostninger til bivirkninger	1.645	0	1.645
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at voretigene neparvovec (Luxturna) vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- voretigene neparvovec (Luxturna) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- voretigene neparvovec (Luxturna) bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøger har i ansøgningen redegjort for at der på nuværende tidspunkt er identificeret 29 patienter i Danmark med biallele RPE65-mutationer, hvoraf de 20 af disse patienter vil have tilstrækkelig synsrest til behandling med voretigene neparvovec (Luxturna). Ansøger forventer ved anbefaling som standardbehandling at kunne levere lægemidlet til at 4 patienter vil blive behandlet i 2019, 8 patienter i 2020, 8 patienter i 2021 og 2 patienter i 2022. Efter denne periode vil alle patienter der er diagnosticeret på nuværende tidspunkt være behandlet og kun nydiagnosticerede patienter vil herefter blive behandlet. Det estimeres at ca. 1 ny patient vil blive diagnosticeret hvert andet år efterfølgende.

Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

Ansøgers estimat af patientantal findes plausibelt

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen.

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af voretigene neparvovec (Luxturna) vil resultere i budgetkonsekvenser på [redacted] første år, [redacted] andet og tredje år og [redacted] fjerde år. Fra år fem og fremefter estimeres budgetkonsekvenserne at være [redacted] hvert andet år. Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 5.

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. 21 mio. DKK første år, ca. 42 mio. DKK andet og tredje år og 10 mio. DKK fjerde år. Fra år fem og fremefter estimeres budgetkonsekvenserne at være ca. 5 mio. DKK hvert andet år.

Tabel 5: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 6
Anbefales	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Anbefales ikke	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale budgetkonsekvenser	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Amgros' vurdering

Ansøgers estimater er i overensstemmelse med Amgros' metodevejledning og kan på baggrund heraf godtages.

5 DISKUSSION

Behandling med voretigene neparvovec (Luxturna) er forbundet med ekstremt høje meromkostninger sammenlignet med ingen aktiv behandling. Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for voretigene neparvovec (Luxturna).

Amgros har i sin afrapportering haft flere kritikpunkter, men har valgt ikke at lave nogle ændringer i modellen, da det kun ville medføre minimale ændringer af analysens resultat, som udelukkende er drevet af den høje pris på voretigene neparvovec (Luxturna).

Analysen inkluderer udelukkende lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger og monitoreringsomkostninger, som beskrevet i Amgros afrapportering for voretigene neparvovec (Luxturna). Dermed kan omkostningerne til både intervention og komparator potentielt være underestimeret. Det har ikke været muligt hverken for virksomheden eller Amgros, at kvalificere yderligere omkostninger til f.eks. hjælpemidler, assistance og tilpasning af hjem/skole i forbindelse med synstap. Varigheden af den afledte effekt ved anvendelse af voretigene neparvovec (Luxturna) er usikker, mens det samtidig er det usikkert, hvor stor en forbedring af synet voretigene neparvovec (Luxturna) medfører, hvilket vanskeliggør en kvalificering af de yderligere omkostninger for både patienter, der modtager behandling med voretigene neparvovec (Luxturna) og for de patienter, som ikke modtager behandling.

6 REFERENCER

1. Duncan JL, Pierce EA, Laster AM, Daiger SP, Birch DG, Ash JD, et al. Inherited Retinal Degenerations: Current Landscape and Knowledge Gaps. *Transl Vis Sci Technol* [Internet]. 2018 Jul 18 [cited 2019 Apr 12];7(4):6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30034950>
2. Cai X, Conley SM, Naash MI. RPE65: Role in the Visual Cycle, Human Retinal Disease, and Gene Therapy. *Ophthalmic Genet* [Internet]. 2009 Jan 8 [cited 2019 Apr 12];30(2):57–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19373675>
3. 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* [Internet]. 2019 Mar [cited 2019 Apr 12];199:58–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30268864>
4. Duncan JL, Bernstein PS, Birch DG, Fishman GA, Heon E, Jacobson SG et al. Recommendations on Clinical Assessment of Patients With Inherited Retinal Degenerations. *Doc Ophthalmol* [Internet]. 2016 Feb 14 [cited 2019 Apr 12];130(1):1–12. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10633-014-9473-7>
5. Parmeggiani F, Sato G, De Nadai K, Romano MR, Binotto A, Costagliola C. Clinical and Rehabilitative Management of Retinitis Pigmentosa: Up-to-Date. *Curr Genomics* [Internet]. 2011 Jun [cited 2019 Apr 12];12(4):250–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22131870>
6. 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* [Internet]. 2017;390(10097):849–60. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31868-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31868-8)

