



# Weesgeneesmiddelen-arrangement voretigene neparvovec (Luxturna®) bij de indicatie visusverlies door erfelijke retinale dystrofie met bi-allelische RPE65-mutaties

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg I  
Bewegingsapparaat &  
Neurologie

Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
[www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)  
[info@zinl.nl](mailto:info@zinl.nl)

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**  
mw. M.K. Schutte  
T +31 (0)6 200 232 47

**Datum**  
1 mei 2020

**Onze referentie**  
2020020578

Datum: januari 2021

Opgesteld door:

**Nederlands Oogheelkundig Genootschap (NOG)**

Contactpersoon:

Prof. R.O. Schlingemann, voorzitter Werkgroep Medische Retina (AUMC)  
Prof. Dr. C.J.F. Boon, secretaris Werkgroep Medische Retina (AUMC/LUMC)  
Prof. Dr. C.B. Hoyng, Werkgroep Medische Retina (Radboudumc)  
Dr. L.I. van den Born, Werkgroep Medische Retina (Het Oogziekenhuis  
Rotterdam

**Zorgverzekeraars Nederland (ZN)**

Contactpersoon: mevr. G. Steenberghe, cieBAG (Zorg en Zekerheid)

Contactpersoon: dhr. A. de Kwant, cieBAG (DSW)

**Zorginstituut Nederland (ZIN)**

Contactpersoon: mevr. K. Schutte, adviseur

Contactpersoon: Dr. L. Timmers, Secretaris Wetenschappelijke Adviesraad

## **Samenvatting:**

In dit document wordt beschreven welke maatregelen zijn genomen om een gepast gebruik in Nederland te borgen van voretigene neparvovec (Luxturna®). Achtergrondinformatie over het instrument weesgeneesmiddelarrangement is te vinden in het rapport 'Pakketbeheer weesgeneesmiddelen' dat het Zorginstituut eind 2015 heeft uitgebracht<sup>1</sup>.

Voretigene neparvovec (Luxturna®) is per 01-01-2021 opgenomen in het

<sup>1</sup> ZIN. Pakketbeheer weesgeneesmiddelen. 26-10-2015. Geraadpleegd November 2020 op:  
<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2015/10/26/pakketbeheer-weesgeneesmiddelen>

basispakket bij de indicatie visusverlies door erfelijke retinale dystrofie met bi-allelische RPE65-mutaties die voldoende levensvatbare retinacellen (netvliescellen) hebben. Voor patiënten met onvoldoende vitale retinacellen is voretigene neparvovec niet in het basispakket opgenomen. Deze afspraken zijn door het Zorginstituut vastgelegd samen met de beroepsgroep het Nederlands Oogheelkundig Genootschap (NOG) en zorgverzekeraars (cieBAG, Zorgverzekeraar Nederland). Ze gelden vanaf het moment van pakkettoelating.

Zorginstituut Nederland  
Zorg I  
Bewegingsapparaat &  
Neurologie

**Datum**  
1 mei 2020

**Onze referentie**  
2020020578

## Achtergrondinformatie

### De indicatie

Luxturna® is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten met visusverlies door erfelijke retinale dystrofie veroorzaakt door bevestigde bi-allelische mutaties in het *RPE65* gen én die nog voldoende levensvatbare retinacellen (netvliescellen) hebben. Slechts een zeer klein deel van erfelijke netvliesaanomeningen als retinitis pigmentosa en Leber congenitale amaurosis wordt door een genmutatie in het *RPE65*-gen veroorzaakt. De 1e symptomen ontstaan op zeer jonge leeftijd bij baby's van 2-3 maanden. De aandoening is progressief met concentrische vermindering van het gezichtsveld, nachtblindheid en nystagmus en leidt uiteindelijk op jong volwassen leeftijd tot blindheid. Zonder behandeling hebben patiënten een achteruitgang van hun visuele functie en zijn de meeste blind volgens de WHO definitie op de leeftijd van 40 jaar<sup>2</sup>.

### Wat doet Luxturna®

Luxturna® is een adeno-associated virus (AAV)-gebaseerde gentherapie waarbij een goede kopie van het *RPE65* gen wordt toegediend. Het wordt als een eenmalige gentherapie via een operatie onder narcose onder het netvlies in het oog geïnjecteerd. Luxturna® kan een gunstig effect hebben bij de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten met visusverlies door erfelijke retinale dystrofie veroorzaakt door bevestigde bi-allelische mutaties in het *RPE65* gen, mits deze nog voldoende levensvatbare retinacellen heeft om een goed eiwit product te garanderen en herstel van functie mogelijk te maken. Het gunstige effect bestaat uit een significante en relevante verbetering van het functioneel zichtvermogen gevonden bij patiënten met een slecht zicht. Er trad evenwel geen herstel richting een normale visus op. Ook is het nog onzeker hoe lang het gevonden effect aanhoudt en of verdere achteruitgang wordt tegengegaan.

### Advies ZIN over gepast gebruik en evaluatie Luxturna®

ZIN adviseerde in het pakketadvies (febr. 2020)<sup>3</sup> om mede vanwege de zeldzaamheid van de aandoening de behandeling met Luxturna® in 1 centrum te centraliseren.

Ook gaf ZIN aan bij instroom in het verzekerde pakket het gebruik van Luxturna® actief te gaan volgen en de minister hierover in 2025 te informeren. De basis hiervoor zijn de afspraken in dit weesgeneesmiddelenarrangement.

<sup>2</sup> Pierrache LHM, Ghafaryasl B, Khan MI, et al. LONGITUDINAL STUDY OF RPE65-ASSOCIATED INHERITED RETINAL DEGENERATIONS. *Retina* 2020; 40: 1812-28.

<sup>3</sup> ZIN. Pakketadvies sluisgeneesmiddel voretigene neparvovec (Luxturna®) bij de behandeling van visusverlies door erfelijke retinale dystrofie met bi-allelische RPE65-mutaties. 17-02-2020. Geraadpleegd November 2020 op: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/02/17/pakketadvies-voretigene-neparvovec-luxturna>

**Datum**

1 mei 2020

**Onze referentie**

2020020578

Expertisecentra voor erfelijke retinale dystrofie:

In Nederland zijn er 3 expertise centra voor zeldzame oogaandoeningen, die samenwerken in /vallen onder het European Reference Network on Rare Eye Diseases (ERN-EYE)<sup>4</sup>:

- Het Oogziekenhuis Rotterdam, expertisecentrum voor Zeldzame oogaandoeningen.
- Radboudumc, Expertisecentrum voor Erfelijke Blindheid.
- Amsterdam UMC, expertisecentrum voor Erfelijke Netvliesziekten. AUMC werkt samen met LUMC.

Over het RD5000 register

De klinische experts van erfelijke oogaandoeningen zijn in Nederland verenigd in het RD5000 consortium, een landelijk samenwerkingsverband tussen de universitaire ziekenhuizen, Bartimeus en Het Oogziekenhuis Rotterdam. RD5000 houdt registratie bij van alle erfelijke oogaandoeningen. Het is een CASTOR database. Er is nauwe samenwerking met ERN-EYE. ERN-EYE is opgericht in 2016 en heeft nog geen database. In december 2020 bevatte de registratie rond de 5.000 patiënten met een erfelijke oogaandoening. Hiervan zijn in Nederland 45 patiënten bekend met bi-allelische RPE65 mutaties, waarvan 3 al met voretigene neparvovec zijn behandeld<sup>5</sup>. Vier andere patiënten zijn in een fase 1-2 studie met een ander onderzoeksproduct behandeld.

Dit Nederlandse register zal een spelen rol bij gepast gebruik en evaluatie van voretigene neparvovec (Luxturna®).

De benodigde certificering van de behandelcentra voor Luxturna® door Novartis

Aan gentherapie en geavanceerde therapieën (ATMP), waar Luxturna® onder valt, zijn er op grond van de Europese wetgeving specifieke vereisten in verband met het opzetten van een risicomangementsysteem en het opstellen van een risk management plan (RMP). De achtergrond is om risico's voor patiënten en voor zorgverleners die betrokken zijn bij de bereiding en toediening van Luxturna® te beperken, evenals de milieurisico's van genetisch gemodificeerde organismen. Novartis heeft de eisen van het Europese medicijnagentschap EMA voor de behandelcentra geoperationaliseerd in de vorm van certificeringseisen en een certificeringsprogramma. (Bijlage B: document van Novartis over certificering)<sup>6</sup>.

Alleen in gecertificeerde centra mag met Luxturna® worden behandeld.

De criteria voor behandelcentra bevatten eisen over capaciteit, personeel, apotheek, opleiding, toegang tot faciliteiten en dataverzameling en rapportage. Onderstaand gaan we nader in op de opzet en duur van het certificeringsprogramma en op de dataverzameling en rapportage.

*A. Opzet en duur van het certificeringsprogramma*

Certificering wordt vastgelegd in het RMP repository en moet worden nageleefd door het gecertificeerde behandelcentrum. Voor het benodigde aantal behandelcentra in een land houdt Novartis de populatiegrootte aan; in Europa

<sup>4</sup> [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=nl&Expert=483519](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=nl&Expert=483519)

<sup>5</sup> Russell S, Bennett J, Wellman JA, 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. The Lancet 2017; 390: 849-60.

<sup>6</sup> Novartis. Certificering behandelcentra voor Luxturna. Niet gedateerd document. Deze documentatie over de certificering en het verplichte RMP programma m.b.t tot Luxturna heeft Novartis ZIN in november 2020 gestuurd.

varieert dit van 1 op 12 miljoen inwoners (België) tot 1 op 20 miljoen inwoners (Duitsland, Italië, UK). Het totale certificeringsprogramma duurt gemiddeld 6 maanden; incl. de chirurgeneducatie in het buitenland die op dit moment vertragingen oploopt door de COVID-19 crisis. In Nederland voldoen alle 3 expertise centra aan de selectiecriteria voor certificering. Novartis heeft voor het Oogziekenhuis Rotterdam het certificeringprogramma in gang gezet en hierde training en educatieprogramma afgerond. Amsterdam UMC en RadboudUMC kunnen op korte termijn door Novartis worden gecertificeerd.

Zorginstituut Nederland  
Zorg I  
Bewegingsapparaat &  
Neurologie

**Datum**  
1 mei 2020

**Onze referentie**  
2020020578

*B. Verplichte rapportage data aan Novartis, vastgelegd in de certificeringseisen.*  
De registerstudie verzamelt data over de veiligheid van Luxturna®, bijwerkingen, gebrek aan effectiviteit en verlies van effectiviteit over de tijd. Patiënten worden tenminste 5 jaar gevolgd. Novartis heeft deelname aan deze studie vastgelegd in de certificeringseisen van de behandelcentra. De verzameling van de data na toediening van de retinale gentherapie betreft:

- o Gezichtsveld
- o Gezichtsscherpte
- o Lichtgevoeligheid
- Data verzameling zoals verplicht volgens veiligheid register studie (CLTW888A12401, ook bekend als SPKRPE-EUPASS).

## Afspraken

Hieronder staan de afspraken met betrekking tot het weesgeneesmiddelenarrangement (indicatiecommissie, startcriteria, register en internationale samenwerking) uitgeschreven.

### **Behandeling in expertisecentra**

Behandeling in expertise centra is gewenst, en ook vereist door de EMA. De beroepsgroep heeft aangegeven de behandeling in 3 centra te willen uitvoeren; zie bijlage A: 'Kwaliteitsdocument voor een behandeling met Voretigene neparovec (Luxturna®) gentherapie binnen de oogheelkunde' Werkgroep Medische Retina van het NOG)

ZIN adviseerde in het Pakketadvies van 17-02-2020<sup>7</sup> om mede vanwege de zeldzaamheid van de aandoening de behandeling met Luxturna® in 1 centrum te centraliseren. Op moment van pakkettoelating is alleen het Oogziekenhuis Rotterdam door Novartis gecertificeerd voor de behandeling met Luxturna®. Amsterdam UMC en RadboudUMC worden waarschijnlijk op korte termijn door Novartis gecertificeerd.

De commissie beoordeling add-on geneesmiddelen (cieBAG) van Zorgverzekeraars Nederland (ZN) heeft in samenspraak met de beroepsgroep kwaliteitscriteria opgesteld voor de inkoop van Luxturna® door zorgverzekeraars in Nederland; zie bijlage C:

ZN-KC-2021-007: Kwaliteitscriteria voor een behandeling met voretigene neparovec (Luxturna®) gentherapie binnen de oogheelkunde; 6 januari 2021-finaal.

In de kwaliteitscriteria van de zorgverzekeraars is geen volumennorm opgenomen.

<sup>7</sup> ZIN. Pakketadvies sluisgeneesmiddel voretigene neparovec (Luxturna®) bij de behandeling van visusverlies door erfelijke retinale dystrofie met bi-allelische RPE65-mutaties. 17-02-2020. Geraadpleegd November 2020 op: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/02/17/pakketadvies-voretigene-neparovec-luxturna>



De 3 expertisecentra die voldoen aan de kwaliteitscriteria krijgen een positief contracteeradvies vanuit de cieBAG

Zorginstituut Nederland  
Zorg I  
Bewegingsapparaat &  
Neurologie

Afspraak:

- de 3 expertisecentra in Nederland werken samen bij de zorg voor, en het onderzoek naar de behandeling met Luxturna® voor patiënten in Nederland;
- de behandeling met Luxturna® zal plaatsvinden in gecertificeerde centra die voldoen aan de eisen van de EMA en de kwaliteitscriteria van de zorgverzekeraars (opgesteld door de cieBAG).

**Datum**

1 mei 2020

**Onze referentie**

2020020578

***Spillagereductie***

In het Pakketadvies van 17-02-2020 van het Zorginstituut is aangegeven dat de mogelijkheden onderzocht moeten worden voor spillagereductie. Het Zorginstituut heeft een advies geformuleerd op basis van aanvullende informatie (bijlage D). Het advies luidt: Er zijn te veel risico's en onzekerheden om over spillagereductie een afspraak hierover vast te leggen in het arrangement.

Afspraak:

- Er zijn te veel risico's en onzekerheden om over spillagereductie een afspraak vast te leggen in dit arrangement.

***Indicatiecommissie***

Vanuit de expertisecentra is een indicatiecommissie samengesteld; zie bijlage A. Voor de fase van introductie van gebruik zal de indicatiecommissie de eigen werkwijze van beslissing over triage in een protocol vastleggen.

De indicatiecommissie komt bijeen om:

- te bespreken of een nieuwe patiënt in aanmerking komt voor behandeling met Luxturna®;
- relevante zaken voor de uitvoering van de behandeling met Luxturna®;

Afspraak:

- de indicatiecommissie legt de werkwijze vast en deelt deze informatie met het Zorginstituut en de CieBAG;
- de indicatiecommissie heeft een onafhankelijk voorzitter, nl Prof. Dr. M.M. van Genderen, oogarts, UMC Utrecht / Bartiméus;
- alle patiënten worden besproken door de indicatiecommissie;
- de indicatiecommissie zorgt voor adequate verslaglegging van vergaderingen, besproken dossiers en afspraken.

***Startcriteria***

De indicatiecommissie handelt conform zelf opgestelde startcriteria, die zijn gebaseerd op de inclusiecriteria in de registratiestudie, NICE en het Duitse Oogheekundige Gezelschap; zie bijlage A.

Tussentijdse aanpassing van deze criteria is mogelijk. In geval de startcriteria tussentijds wijzigen ontvangt Het Zorginstituut tijdig een voorstel voor aanpassing hiervan met daarbij een onderbouwing, zodat het Zorginstituut kan bekijken of dit gevolgen heeft voor de vergoeding van Luxturna®.

Afspraak:

- starten volgens protocol als beschreven in het Kwaliteitsdocument NOG Luxturna® (bijlage A).
- Bij wijziging, informatie met onderbouwing naar het Zorginstituut.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg I  
Bewegingsapparaat &  
Neurologie

**Datum**  
1 mei 2020

**Onze referentie**  
2020020578

### **Monitoring via het register en (jaarlijkse) verslaglegging**

De beroepsgroep verzamelt data van alle patiënten met visusverlies door erfelijke retinale dystrofie met bi-allelische RPE65-mutaties. Dit doen zij in het eigen, onafhankelijke RD5000 register.

De oogartsen zullen de uitkomsten van Luxturna® bij de Nederlandse patiënten op de korte termijn maar ook op de langere termijn registreren in het RD5000 register. De oogartsen zullen de uitkomsten van de behandeling daarnaast verzamelen in een Europees verband in de PASS registratie van Novartis/Spark Therapeutics, waarvan Novartis de eigenaar is.

In de jaarlijkse Monitor weesgeneesmiddelen van het Zorginstituut rapporteert het Zorginstituut onder andere de stand van zaken met betrekking tot de lopende weesgeneesmiddelen-arrangementen.

In overleg is afgesproken dat voor de verslaglegging naar het Zorginstituut wordt aangesloten bij de gegevens die worden verzameld voor de PASS registratie. Daarnaast wordt gerapporteerd over de eigen werkwijze.

Ten minste de volgende gegevens worden verzameld en aan het Zorginstituut gerapporteerd:

#### *Aantallen patiënten:*

- Aantal patiënten (en aantal ogen) dat is/wordt behandeld met Luxturna®
- Aantal patiënten (en aantal ogen) dat (mogelijk) niet is/wordt behandeld met Luxturna® maar er wel voor in aanmerking leek te komen (bv afgewezen door de indicatiecommissie).
- Aantal patiënten (en aantal ogen) dat (mogelijk) nog in aanmerking komt voor behandeling

#### *Toediening:*

- Waren er afwijkingen van de geregistreerde dosering?
- Hoe vaak is de reservespuit gebruikt?

#### *Indicatiecommissie*

- Hoe vaak is de indicatiecommissie het afgelopen jaar bijeengekomen?
- Hoeveel patiënten zijn er in totaal besproken in de commissie?
- Wat zijn de ervaringen met het gebruik van een indicatiecommissie? Heeft dit meerwaarde voor de behandeling van patiënten zo ja, op welke manier? En zo nee, waarom niet?

#### *Registratie*

- Hoe verloopt de registratie? Wat gaat er goed en wat zijn aandachtspunten voor het vervolg van registratie?

### *Uitkomsten*

- FST (lichtgevoeligheid per oog en gemiddeld over beide ogen) na 1 maand en 1 jaar
- MLMT (gemeten bij een deel van de patiënten)
- Gezichtsscherpte
- Gezichtsveld
- OCT
- Hebben er serious adverse events plaatsgevonden (incl. overlijden)? Zo ja, welke en hoe vaak?
- Verder: De uitkomstdata die aan Novartis in het kader van de certificering moeten worden gerapporteerd (gezichtsveld, gezichtsscherpte en veiligheidsdata)

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg I  
Bewegingsapparaat &  
Neurologie

**Datum**  
1 mei 2020

**Onze referentie**  
2020020578

### Afspraak:

- **Uiterlijk 31 maart** van elk lopend onderzoekjaar ontvangt het Zorginstituut de afgesproken gegevens. Deze kunnen worden gepubliceerd, bijvoorbeeld in de Monitor weesgeneesmiddelen.

### **Evaluatie van de uitkomsten van behandeling**

De beroepsgroep evalueert de eigen werkwijze en de uitkomsten van de behandeling met Luxturna®.

De laatste rapportage voor afloop van het financieel arrangement dat de Minister met de fabrikant heeft afgesproken geeft inzicht in onderstaande inhoudelijke vragen:

- Wat is de gemiddelde (incl. spreiding) per groep (behandeld, niet behandeld), bij diagnose, verandering één maand, één, twee, drie en vier jaar na de behandeling ten opzichte van de uitgangswaarden per oog en van beide ogen?
  - \* FST
  - \* MLMT
- Daarbij wordt voor de FST gerapporteerd volgens de klinische relevantiegrenzen zoals gebruikt in de registratiestudie en bij de beoordeling van Luxturna door het Zorginstituut. (MICD: 1.0 log)
- Zijn er aanwijzingen in de data-analyse die zouden kunnen leiden tot aanpassing van de startcriteria, of die u nader zou willen onderzoeken?
- Zijn er relevante ontwikkelingen op basis waarvan startcriteria of de behandeling in den brede zal gaan veranderen? Zo ja, kunt u een inschatting maken op welke manier?

### Afspraak:

- **Uiterlijk 31 maart** van het jaar waarin het financiële arrangement afloopt laat de beroepsgroep aan het Zorginstituut weten welke conclusies de beroepsgroep trekt uit de evaluatie van (het gebruik van) Luxturna® en of dit tot wijzigingen in beleid heeft geleid of gaat leiden.