

Medicinrådets protokol
for vurdering af klinisk
merværdi for voretigene
neparvovec til
behandling af arvelig
RPE65-relateret
nethindedystrofi

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddels kliniske værdi. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som ansøger skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	30.01.19
Ikrafttrædelsesdato	30.01.19
Dokumentnummer	39982
Versionsnummer	1.0

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 30.01.2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser	4
3	Formål	5
4	Baggrund	5
4.1	Nuværende behandling	6
4.2	Voretigene neparvovec	6
5	Kliniske spørgsmål	7
5.1	Klinisk spørgsmål 1	7
5.2	Valg af effektmål	7
6	Litteratursøgning	11
7	Databehandling og analyse	12
8	Andre overvejelser	13
9	Referencer	14
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	15
11	Versionslog	16

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Luxturna
Generisk navn	Voretigene neparvovec
Firma	Novartis Healthcare A/S
ATC-kode	Der er endnu ikke tildelt en ATC-kode
Virkningsmekanisme	Voretigene neparvovec kan overføre arvemateriale, der koder for normalt RPE65-protein. Når lægemidlet bliver injiceret under nethinden (subretinalt), kan det blive optaget 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).
Administration/dosis	Én administration a 1,5 x 10 ¹¹ vector genom/ml pr. øje.
Forventet EMA-indikation	<i>Luxturna is indicated for the treatment of adult and paediatric patients with vision loss due to inherited retinal dystrophy caused by confirmed biallelic RPE65 mutations and who have sufficient viable retinal cells.</i>

2 Forkortelser

EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (European Medicines Agency)
EPAR:	European public assessment report
FST:	Fuldfeltslysfølsomhedstest
GRADE:	System til vurdering af evidens (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
ITT:	Intention-to-treat
MLMT:	Multi-luminans mobilitetstest
PICO:	Population, intervention, komparator og outcome
RPE:	Retinal pigment epithelium
SD:	Standardafvigelse (standard deviation)
SMD:	Standardized Mean Difference
VA:	Synsstyrke (visual acuity)
VFQ-25:	Visual function Questionnaire-25
Vg:	Vector genomes

Fagtermer

Biallel mutation:	Mutation i begge kopier af RPE65-genet.
Den gule plet:	Det centrale område af nethinden, hvor tætheden af tappe er størst.
Fotoreceptorer:	Lysfølsomme sanseceller.
Fovea centralis:	Grubeformet hulning i den gule plet, hvor synsstyrken er størst.
Pigmentepitel:	Pigmentcellelag beliggende under nethindens fotoreceptorer.
Retina:	Nethinde.
Stave:	Lysfølsomme sanseceller ansvarlige for nattesyn og orienteringssyn.
Tappe:	Lysfølsomme sanseceller ansvarlige for farvesynet og det skarpe syn omkring fikspunktet.

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af voretigene neparovec som mulig standardbehandling af patienter med synstab som følge af arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi. I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende voretigene neparovec modtaget den 7. november 2018.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af den kliniske merværdi af voretigene neparovec sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem voretigene neparovec og komparator af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

4 Baggrund

Nethinden

Nethinden er den struktur, der omdanner lys til nerveimpulser og foretager den primære bearbejdning af dette input, inden det bliver sendt gennem synsnerven til hjernen. Omdannelsen fra lys til nerveimpulser foregår i de lysfølsomme sanseceller (fotoreceptorer). Disse er opdelt i stave, der er ansvarlige for nattesyn og orienteringssyn, samt tappe der er ansvarlige for farvesynet og det skarpe syn omkring fiksationspunktet. De centrale områder af nethinden, hvor tætheden af tappe er størst, indeholder også et gulligt pigment (lutein), som har givet anledning til, at dette område bliver betegnet "den gule plet". Centralt i dette område, hvor synsstyrken er størst, har nethinden en grubeformet hulning (fovea centralis).

De lysfølsomme sanseceller har et højt stofskifte og er afhængige af en nær relation til det underliggende pigmentcellelag (pigmentepitelet). Visse stofskifteprocesser foregår i et direkte samspil mellem sanseceller og pigmentepitelceller. A-vitamin er substrat til synspigmentet, som indgår i en cyklus med inaktivering i de lysfølsomme sanseceller under synsprocessen og efterfølgende reaktivering i pigmentepitelcellerne. Denne reaktivering er afhængig af tilstedeværelsen af normalt RPE65-protein.

Arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi

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].

Ved debut af sygdommen i det første leveår udviser patienten lyssøgende adfærd, nystagmus (flakkende øjenbevægelser) og har besvær med at orientere sig i mørke. Ved senere debut oplever patienterne typisk initialt natteblindhed, herefter gradvis indskrænket synsfelt og senere også gradvis nedsat centralsyn [4,5]. Synet forværres væsentligt i barndommen, og mere end halvdelen er socialt blinde allerede ved 18-årsalderen. Ved social blindhed forstås en synsstyrke $\leq 0,1$ på det bedste øje, hvilket medfører problemer med at færdes socialt. Denne synsstyrke svarer til optagelseskriteriet i Dansk Blindesamfund, og der er således tale om en grundlæggende livsbegrænsende tilstand.

Ifølge fagudvalget 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. Fagudvalget forventer, at der vil tilkomme 0,5-1 patient per år med biallel RPE65-relateret nethindedystrofi.

4.1 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 [6,7]. Patienterne kan have brug for forskellige blindetekniske hjælpemidler, herunder en personlig støtteperson til skolegang for børn, hjemmepleje eller eventuelt en førerhund.

4.2 Voretigene neparvovec

Voretigene neparvovec er den første genterapi til behandling af arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi. Lægemidlet kan overføre arvemateriale, der koder for normalt RPE65-protein. Når det injiceres under nethinden (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).

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

Voretigene neparvovec skal administreres én gang i hvert øje. Dosis er på $1,5 \times 10^{11}$ vg/ml (vektor genom/milliliter). Lægemidlet bliver injiceret i en afstand fra fovea centralis. På baggrund heraf forventer fagudvalget, at det primære mål med behandlingen er at bremse tabet af levedygtige nethindestavceller og dermed også forhindre eller udsætte det ellers uundgåelige sekundære tab af tapceller, som fører til fuldstændig blindhed. Herved forventer fagudvalget, at voretigene neparvovec har en primær effekt på det perifere syn, hvilket fagudvalget vil lægge særligt vægt på i valg af effektmål.

I forbindelse med administrationen skal patienten sættes i immunmodulerende behandling fra tre dage før til femten dage efter injektionen. Dette består af systemisk prednison 1 mg/kg med en maksimal dosis på 40 mg dagligt.

Voretigene neparvovec skal opbevares ved højst -65°C og er stabilt i 4 timer ved stuetemperatur efter præparation. Sygehusapotekets personale skal være uddannet i klargøring af genterapi.

5 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål.

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken klinisk merværdi tilbyder voretigene neparvovec til voksne og børn med synstab som følge af arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi, sammenlignet med ingen aktiv behandling?

Population

Voksne og børn med synstab som følge af nedarvet nethindedystrofi, der skyldes biallele RPE65-mutationer. Patienterne skal have et tilstrækkeligt antal levedygtige nethindeceller.

Intervention

Voretigene neparvovec som beskrevet i afsnit 2.2.

Komparator

Ingen aktiv behandling, jf. afsnit 2.1.

Effektmål

Se tabel 1.

5.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningsskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko, odds ratio eller hazard ratio. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Table 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger).

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Funktionelt syn	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der kan gennemføre multi-luminans mobilitetstest (MLMT) med ét skalatrins reduktion i lysniveau. <i>eller</i> Gennemsnitlig ændring i gennemførelse af MLMT.	En forskel på 25 procentpoint. En forskel på ét skalatrins reduktion i lysniveau.
Synsfelt	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever en signifikant bedring i Humphrey perimetri bedømt med apparatets indbyggede statistiske algoritmer. Vurderingen af dette afhænger både af antallet af målepunkter, hvor der sker en ændring, samt hvor stor denne ændring er i hvert målepunkt.	En forskel på 25 procentpoint.
			Andel patienter, der oplever en bedring i Goldmann perimetri i form af en forskydning på mindst 1 isopter langs mindst 180 grader af synsfeltcircumferensen.	En forskel på 25 procentpoint.
Bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser som defineret nedenfor.	En forskel på 10 procentpoint.
			Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde.	Narrativ vurdering.
Synsstyrke	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter med synsstyrke mindre end 60 ETDRS bogstaver, der oplever en forbedring på minimum 15 ETDRS bogstaver.	En forskel på 10 procentpoint.
Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Kvalitativ opgørelse målrettet sygdommen og patientpopulationen.	Narrativ vurdering.

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

For alle effektmål, både for intervention og kontrol, ønsker fagudvalget data med længst mulig opfølgningstid. Fagudvalget ønsker at basere den samlede kliniske merværdi på en så lang opfølgningstid som muligt.

Kritiske effektmål

Funktionelt syn

Funktionelt syn måles ved hjælp af MLMT. MLMT er en test, der er konstrueret specielt til studiet af voretogene neparvovec i samarbejde med godkendelsen heraf af det amerikanske Food and Drug Administration (FDA) [8]. MLMT tester forsøgspersonens evne til at navigere gennem en labyrint ved 7 forskellige lysniveauer, som strækker sig fra, hvad der svarer til et oplyst kontormiljø (400 lux) til en måneløs sommernat (1 lux). Resultatet af MLMT scores fra 0 til 6, hvor 6 indikerer, at forsøgspersonen har gennemført testen ved 1 lux. Der er 12 forskellige standardopstillinger af labyrinten for at reducere en eventuel læringsbias.

Af tabellen nedenfor fremgår lysniveauskalaen med tilsvarende score. Selve størrelsen af trinene er baseret på variabiliteten af testen [8]. Ét skalatrins reduktion betyder, at man går fra ét lysniveau til et lavere lysniveau, eksempelvis 400 lux til 250 lux.

Tablet 2. Oversigt over lysniveau og tilhørende score i MLMT.

Lysniveauskala	1 lux <i>Måneløs sommernat</i>	4 lux	10 lux	50 lux	125 lux	250 lux	400 lux <i>Oplyst kontormiljø</i>
Score	6	5	4	3	2	1	0

Fagudvalget finder, at det funktionelle syn er et kritisk effektmål, da patienternes primære problem er manglende mobilitet i dårligt lys.

Baseret på klinisk erfaring forventer fagudvalget ikke, at patienter, der ikke modtager aktiv behandling, vil opnå forbedring i MLMT. Derudover finder fagudvalget, at der skal være en effekt af en hvis størrelse, før patienter skal undergå et indgreb ved behandling med voretigene neparvovec. Baseret på dette vurderer fagudvalget, at hvis 25 procent flere kan gennemføre testen med ét skalatrins reduktion i lysniveau efter behandling med voretigene neparvovec, er det klinisk relevant.

Hvis det ikke er muligt for ansøger at indsende data for andelen af patienter, der kan gennemføre MLMT med mindst ét skalatrins forbedring, ønsker fagudvalget en opgørelse over patienternes gennemsnitlige ændring i gennemførelse af MLMT. Med udgangspunkt i ovenstående finder fagudvalget, at den mindste klinisk relevante forskel er ét skalatrins reduktion i lysstyrke.

Synsfelt

Synsfeltet er et mål for patientens perifere syn og dermed for patientens orienteringsevne. Synsfeltet har dermed stor betydning for patienterne. Standardmetoden til at måle synsfelt er i dansk klinisk praksis Goldmann og Humphrey perimetri [9,10]. De to metoder supplerer hinanden.

Fagudvalget finder, at synsfeltet er et kritisk effektmål, da både klinikere og patienter igennem mange år har benyttet dette mål til at monitorere sygdomsprogression.

Baseret på klinisk erfaring forventer fagudvalget ikke, at patienter, der ikke modtager aktiv behandling, vil opnå forbedring i synsfelt. Derudover finder fagudvalget, at der skal være en effekt af en hvis størrelse, før patienter skal undergå et indgreb ved behandling med voretigene neparvovec.

Baseret på ovenstående vurderer fagudvalget, at hvis 25 procent flere oplever en signifikant forbedring i *Humphrey perimetri* ved behandling med voretigene neparvovec, er det klinisk relevant. Hvorvidt der er opnået en signifikant forbedring bliver bedømt med apparatets indbyggede statistiske algoritmer. Vurderingen afhænger både af antallet af målepunkter, hvor der sker en ændring, samt hvor stor denne ændring er i hvert målepunkt.

Derudover vurderer fagudvalget, at hvis 25 procent flere oplever en bedring i *Goldmann perimetri* i form af en forskydning på mindst 1 isopter langs mindst 180 grader af synsfeltcirkumferensen ved behandling med voretigene neparvovec, er det klinisk relevant.

Bivirkninger

Alvorlige uønskede hændelser

Fagudvalget finder, at andelen af patienter, som oplever en eller flere alvorlige uønskede hændelser, er særligt relevant for vurderingen, da voretigene neparvovec er en ny behandlingsmodalitet. Selvom fagudvalget vurderer, at risikoen for uønskede hændelser på *begge* øjne ikke er stor, er den potentielle konsekvens af uønskede hændelser på begge øjne særdeles alvorlig. Derfor finder fagudvalget, at uønskede hændelser er et kritisk effektmål.

Fagudvalget vurderer, at der er en forventet risiko ved selve det kirurgiske indgreb. Fagudvalget finder, at en forskel på 10 procentpoint i andelen af patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser, er klinisk relevant.

Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyper

Fagudvalget ønsker en kvalitativ gennemgang af de forskellige typer af uønskede hændelser med henblik på at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af hændelserne. Ansøger bedes derfor bidrage med en narrativ beskrivelse af bivirkningsprofilen for voretigene neparvovec baseret på produktresuméet.

Fagudvalget er særligt opmærksom på følgende bivirkninger, som er relateret til det kirurgiske indgreb:

- nethindeløsning
- udvikling af grå stær inden for det første år efter indgrebet
- postoperative infektioner i øjets indre.

Vigtige effektmål

Synsstyrke

Synsstyrken måles med Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-skalaen [11]. For patienter med en ikke kvantificerbar synsstyrke (dvs. patienter, der opfatter lyssans med og uden projektionssans, håndbevægelser, fingertælling), bliver synsstyrken beregnet ved en adapteret Holladay-skala [12].

Synsstyrken er et mål for centralsynet og dermed primært for tappenes funktion. Da tappenes funktion først bliver påvirket sent i sygdomsforløbet, er en påvirket synsstyrke et tegn på et fremskredent sygdomsforløb. Fagudvalget finder derfor, at synsstyrke er et vigtigt effektmål hos de patienter, der har en påvirket synsstyrke, dvs. en synsstyrke mindre end 60 ETDRS bogstaver. Opnår disse patienter en forbedret synsstyrke, er det tegn på en begrænsning af progressionen.

Fagudvalget forventer ikke, at patienter, der ikke modtager aktiv behandling, vil opnå forbedring i synsstyrke. Derfor vurderer fagudvalget, at hvis 10 procent flere patienter med en påvirket synsstyrke oplever en forbedring i synsstyrke på minimum 15 ETDRS bogstaver ved behandling med voretigene neparvovec, er det klinisk relevant. En ændring på 15 ETDRS er en anerkendt grænse i kliniske studier for, hvad der er klinisk relevant for patienten [11].

Livskvalitet

Fagudvalget har ikke kendskab til et valideret spørgeskema, der måler livskvalitet hos børn med nedsat syn. Derudover har fagudvalget ikke kendskab til et spørgeskema, der måler livskvalitet på baggrund af påvirkning af det perifere syn og orienteringssansen, som er det, der primært påvirkes ved nethindedystrofi. Fagudvalget ønsker derfor en kvalitativ belysning af patienternes livskvalitet i studiet. Fagudvalget vurderer, at dette er et vigtigt effektmål, da det er af særlig betydning, om patienternes livskvalitet stiger ved behandling med voretigene neparvovec.

Fagudvalget forventer ikke, at patienter, der ikke modtager aktiv behandling, vil opnå forbedring i livskvalitet. Fagudvalget kan ikke fastsætte den mindste klinisk relevante forskel, da fagudvalget vil vurdere effektmålet narrativt.

Mindre vigtige effektmål

Fuldfeltslysfølsomhedstest (FST)

FST er et mål for nethindens lysfølsomhed. FST måler den laveste lysstyrke, som kan opfattes over hele

synsfeltet. Hvidt lys FST måler den underliggende fysiologiske funktion af stavene, som bliver hårdest ramt ved sygdommen. Dette kommer til udtryk ved natteblindhed (nyktalopi).

Fagudvalget finder, at FST er et mindre vigtigt effektmål, da FST er tæt korreleret med MLMT. I klinisk praksis vil FST erstatte MLMT, da FST er nemmere at måle i klinikken. Fagudvalget vurderer dog, at MLMT er et bedre mål for patientens manglende mobilitet i dårligt lys, og MLMT er derfor valgt som et kritisk effektmål i stedet for FST.

Visual Function Questionnaire-25 (VFQ-25)

VFQ-25 er et spørgeskema til at måle livskvalitet hos patienter med hæmmet centralt syn. Fagudvalget vurderer, at VFQ-25 ikke dækker patientpopulationens primære synsge: det perifere syn.

6 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

Tabel 3. Søgetermer.

Lægemiddel		Indikation
[Voretigene neparvovec, Luxturna] <i>Termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i>	Blokkene til venstre og højre kombineres med AND	[inherited retinal dystrophy] <i>Termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</i>

I ansøgers foreløbige ansøgning er en direkte sammenligning mellem voretigene neparvovec og placebo beskrevet, hvilket stemmer overens med det kliniske spørgsmål. Fagudvalget finder det derfor ikke relevant at gennemføre en systematisk søgning på komparator.

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: Da det fremgår af ansøgers foreløbige ansøgning, at der findes et randomiseret kontrolleret studie, ekskluderes andre studiedesigns. Desuden ekskluderes studier med andre populationer, og studier som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

7 Databehandling og analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelse i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i

tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

8 Andre overvejelser

Fagudvalget forventer, at der i studierne af voretigene neparvovec primært vil indgå patienter med et fremskredent sygdomsforløb. Ifølge fagudvalget er det vigtigste hos disse patienter, om et nyt lægemiddel kan *forbedre* patienternes sygdomstilstand. Fagudvalget har i denne protokol derfor fokuseret på patienternes forbedring ved behandling med voretigene neparvovec. Ifølge fagudvalget vil det primære mål med behandling med voretigene neparvovec i en dansk klinisk praksis dog være at *undgå sygdomsforværring*. Dette vil dog kun være relevant for de patienter, hvor sygdomsforløbet endnu ikke er fremskredent. Ved fremskredent sygdomsforløb er synsfeltsresten mindre end 10 grader, og/eller synsstyrken er reduceret til 0,1 eller derunder. Fagudvalget forventer ikke, at denne patientpopulation vil indgå i studierne. Fagudvalget vil dog i vurderingen af voretigene neparvovec udtale sig om brugen af lægemidlet til patienter, hvor sygdomsforløbet endnu ikke er fremskredent, baseret på vurderingen af voretigene neparvovec til patienter med et fremskredent sygdomsforløb.

I forlængelse af ovenstående ønsker fagudvalget, at ansøger specificerer sværhedsgraden af sygdom bedømt ved synsfelt og synsstyrke hos patienter, der er inkluderet, samt hvilke kriterier, der er anvendt for at ekskludere patienter i studiet.

Fagudvalget fremhæver, at udover en kortvarig systemisk prednisonbehandling, skal patienten forvente fem kontrolbesøg det første år efter operationen. Disse kontroller kan foregå på lokale øjenafdelinger. Herudover må patienten forvente en årlig kontrol for effekt af voretigene neparvovec på en specialafdeling med specifikke apparater, der kan måle fuldfeltslysfølsomhedstesten (se s. 9).

Fagudvalget oplyser, at et center fordelt på to matrikler i Danmark aktuelt arbejder på at kunne opfylde arbejdsmiljømæssige krav for håndtering af genterapi på operationsstuer, opbevaring af lægemidler i en -80 grader frysekæde samt laboratoriespecifikke krav til at håndtere genetisk modificerede organismer.

Fagudvalget ser frem til at vurdere den kliniske merværdi af voretigene neparvovec, da det er en ny behandling til en helt særlig population: børn og unge, der bliver blinde, og som ikke har andre behandlingsalternativer.

9 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.* 2018;7(4).
2. Cai X, Conley SM, Naash MI. RPE65: Role in the visual cycle, human retinal disease, and gene therapy. *Ophthalmic Genet.* 2009;30(2):57–62.
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.* 2018;
4. Bek T, Øgard CG, Kjeldsen HC. Retinitis pigmentosa [internet]. *Lægehåndbogen.* 2018. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/oejne/sygdomme/nethinden/retinitis-pigmentosa/>
5. Weleber RG, Michaelides M, Trzuppek KM, Stover NB, Stone EM. The phenotype of severe early childhood onset retinal dystrophy (SECORD) from mutation of RPE65 and differentiation from Leber congenital amaurosis. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(1):292–302.
6. Duncan JL, Bernstein PS, Birch DG, Fishman GA, Heon E, Jacobson SG, et al. Clinical statement - Recommendations on Clinical Assessment of Patients With Inherited Retinal Degenerations. *American Acad Ophthalmol.* 2016;
7. De Nadai K, Romano M, Binotto A, Costagliola C, Sato G, Parmeggiani F. Clinical and Rehabilitative Management of Retinitis Pigmentosa:Up-to-Date. *Curr Genomics.* 2011;12(4):250–9.
8. 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.
9. Bittner AK, Iftikhar MH, Dagnelie G. Test-Retest , Within-Visit Variability of Goldmann Visual Fields in Retinitis Pigmentosa. 2011;8042–6.
10. Chauhan BC, Garway-Heath DF, Goni FJ, Rossetti L, Bengtsson B, Viswanathan AC, et al. Practical recommendations for measuring rates of visual field change in glaucoma. 2008;569–73.
11. Csaky KG, Richman EA, Ferris FL. Report from the NEI/FDA Ophthalmic Clinical Trial Design and Endpoints Symposium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [internet]. 2008;49(2):479–89. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18234989>
12. Holladay J. Visual acuity measurements. *J Cataract Refract Surg.* 2004;30(2):287–90.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende øjensygdomme

Formand	Indstillet af
Toke Bek, formand. Professor, overlæge, dr.med. HD(O)	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Chris Bath Afdelingslæge, lektor, ph.d.	Region Nordjylland
Anders Ivarsen Overlæge, lektor, ph.d.	Region Midtjylland
Jesper Pindbo Vestergaard Overlæge	Region Syddanmark
Torben Lykke Sørensen Professor, overlæge, dr.med.	Region Sjælland
Jørgen Villumsen Overlæge, lektor, dr.med.	Region Hovedstaden
Anne Fischer-Nielsen Overlæge, ph.d., Leder af Sektion for Stamceller og Celleterapi	Dansk Selskab for Klinisk Immunologi
Morten Dornonville de la Cour Klinikchef, professor	Indstillet af formanden
Mette Marie Hougaard Christensen Overlæge, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Philip Højrizi Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
En patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Nicoline Kerzel Duel (projekt- og metodeansvarlig) Jette Østergaard Rathe (projektgruppe) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgskoordinator) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgskoordinator) Tenna Bekker (teamleder)

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	30.01.2019	Godkendt af Medicinrådet.