

Baggrund for
Medicinrådets anbefaling
vedrørende voretigene
neparvovec som mulig
standardbehandling 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 mulig 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 anbefalingen

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om omkostningerne ved behandling med lægemidlet er rimelige i forhold til lægemidlets kliniske værdi.

Lægemidlet vurderes efter Metodehåndbog for Medicinrådets arbejde med at udarbejde fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi – version 1. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	25. september 2019
Ikrafttrædelsesdato	25. september 2019
Dokumentnummer	58196
Versionsnummer	1.0

© 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, 25. september 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Medicinrådets anbefaling.....	3
3	Formål.....	4
4	Baggrund.....	4
4.1	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
5	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi	4
6	Høring.....	4
7	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag	5
8	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	6
10	Versionslog	7
11	Bilag.....	8

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 $1,5 \times 10^{11}$ vector genom i et volumen på 0,3 ml i hvert øje.
EMA-indikation	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.

2 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler ikke** voretigene neparvovec som mulig standardbehandling til patienter med arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi.

Medicinrådet vurderer, at prisen på voretigene neparvovec er urimeligt høj. Medicinrådet lægger i forbindelse med vurderingen af prisen vægt på, at der er væsentlig usikkerhed om langtidseffekt og eventuelle langtidsbivirkninger ved behandlingen.

Medicinrådet har overvejet alvorlighedsprincippet, men selv dette princip kan ikke legitimerer den meget høje pris.

Det kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er som følger:

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

3 Formål

Formålet med baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende voretigene neparvovec som mulig standardbehandling til patienter med arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi er at skabe gennemsigtighed om det materiale, der ligger til grund for Medicinrådets anbefaling.

4 Baggrund

Behandlingen er indiceret til voksne og børn med synstab, som har et tilstrækkeligt antal levedygtige nethindeceller. EMA anbefaler, at det er den behandlende læge, der klinisk vurderer, hvorvidt en patient har et tilstrækkeligt antal levedygtige celler.

Yderligere information findes i ”Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for voretigene neparvovec til behandling af arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi”.

4.1 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 7. november 2018. Protokollen blev godkendt af Medicinrådet og sendt til ansøger den 30. januar 2019.

Det endelige datagrundlag for Medicinrådets vurdering blev modtaget den 8. marts 2019. Medicinrådet vurderede den kliniske merværdi på rådsmødet den 15. maj 2019.

Vurderingen har været underlagt et fagligt clock-stop fra 19. juni til 8. august 2019.

Medicinrådet har gennemført vurderingen på 21 uger og 4 dage (150 dage).

5 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at voretigene neparvovec til behandling af patienter med synstab som følge af arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi giver en:

- **Vigtig klinisk merværdi** til patienter med synstab med tilstrækkeligt antal levedygtige nethindeceller som følge af arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi sammenlignet med ingen aktiv behandling. Evidensens kvalitet er meget lav.

Vurderingen af klinisk merværdi er foretaget på baggrund af data med maksimalt tre års opfølgning. Medicinrådet konstaterer på den baggrund, at der er usikkerhed om langtidseffekt og eventuelle langtidsbivirkninger.

6 Høring

Novartis har den 21. maj 2019 indsendt et høringssvar. Høringssvaret har ikke medført ændringer i kategoriseringen af klinisk merværdi, men en enkelt tabel er præciseret i Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for voretigene neparvovec til behandling af arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi version 1.1 efter høringssvar. Høringssvar er vedlagt som bilag 3.

7 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Ansøger sætter prisen for voretigene neparvovec urimeligt højt. Medicinrådet anbefaler derfor ikke voretigene neparvovec som mulig standardbehandling til patienter med arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi. Den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer udelukkende lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger og monitoreringsomkostninger. Dermed kan omkostningerne til både voretigene neparvovec og ingen aktiv behandling potentielt være underestimeret. Det har ikke været muligt for virksomheden eller Amgros at kvalificere omkostninger i den kommunale sektor i forbindelse med synstab.

Indenfor Medicinrådets rammer er det ikke muligt at inddrage omkostninger vedrørende tabt arbejdsfortjeneste i en sundhedsøkonomisk analyse.

8 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet finder alvorlighedsprincippet vigtigt og relevant for vurderingen af voretigene neparvovec, men selv fuld anvendelse af dette perspektiv på sygdommen og behandlingen kan ikke legitimere den meget høje pris.

9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende øjensygdomme

Formand	Indstillet af
Toke Bek 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
Mette Marie Hougaard Christensen Overlæge, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Philip Højrizi Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Susanne Tarp Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
<i>En patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Morten Dornonville de la Cour Klinikchef, professor	Indstillet af formanden

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Pernille Koefod Arrevad (projekt- og metodeansvarlig) Jette Østergaard Rathe (projektgruppe) Hjalte Holm Andersen (projektgruppe) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgs koordinator) Diana Odrobináková (biostatistiker) Tenna Bekker (teamleder)

10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	25. september 2019	Godkendt af Medicinrådet.

11 Bilag

Bilagsliste:

- Amgros' beslutningsgrundlag for voretigene neparvovec
- Amgros' sundhedsøkonomiske analyse for voretigene neparvovec
- Høringssvar fra ansøger vedr. voretigene neparvovec
- Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for voretigene neparvovec til behandling af arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi – version 1.1
- Ansøgers endelige ansøgning vedr. voretigene neparvovec
- Medicinrådets protokol for vurdering af voretigene neparvovec til behandling af arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi – version 1.0

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' vurdering af voretigene neparvovec (Luxturna) som mulig standardbehandling til patienter med synstab som følge af nedarvet retinal dystrofi, der skyldes bekræftede biallele RPE65-mutationer, og som har et tilstrækkeligt antal levedygtige retinaceller. Vurderingen er baseret på lægemidlets gennemsnitlige inkrementelle omkostninger (baseret på SAIP) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	25-09-2019
Firma	Novartis Healthcare A/S (ansøger)
Lægemiddel	Voretigene neparvovec (Luxturna)
Indikation	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.

Amgros' vurdering

- Amgros vurderer at der **ikke** er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for voretigene neparvovec (Luxturna) som mulig standardbehandling til patienter med synstab som følge af nedarvet retinal dystrofi, der skyldes bekræftede biallele RPE65-mutationer, og som har et tilstrækkeligt antal levedygtige retinaceller.

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at voretigene neparvovec (Luxturna) sammenlignet med ingen aktiv behandling giver **vigtig klinisk merværdi**.

Behandling med voretigene neparvovec (Luxturna) er forbundet med ekstremt høje meromkostninger sammenlignet med ingen aktiv behandling til nævnte indikation. Amgros vurderer, at der **ikke** er rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi for voretigene neparvovec sammenlignet med komparator Meromkostninger drives næsten udelukkende af prisen på voretigene neparvovec (Luxturna).

Andre overvejelser

Amgros har indgået en aftale med Novartis om at indkøbe lægemidlet til en pris lavere end AIP. Aftalen er gældende fra 25-09-2019. Analysens konklusion er baseret på aftaleprisen.

I overensstemmelse med Amgros metodevejledning for nye lægemidler og indikationsudvidelser inkluderer den økonomiske analyse ikke tabt arbejdsfortjeneste, da denne type omkostninger ligger uden for et begrænset samfundsperspektiv. Allerede ved Medicinrådet etablering blev det besluttet af Danske Regioners bestyrelse, at der ikke skulle være forskelsbehandling af personer i arbejde og uden for arbejdsmarkedet. Dette er i overensstemmelse med Folketingets 7 principper, hvorfor tabt arbejdsfortjeneste ikke må indgå i de økonomiske analyser.

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 usikkert, hvor stor en forbedring af synet voretigene neparvovec (Luxturna) medfører. Dette 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.

Der vil være engangsomkostninger i forbindelse med opstart af behandlingen ved ibrugtagning af voretigene neparvovec (Luxturna). Disse omkostninger er ikke inkluderet i analysen da de vurderes at være af ubetydelig størrelse set i forhold til lægemiddelomkostning.

Konklusion for populationen

Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' vurdering (baseret på SAIP)

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi
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	Voretigene neparvovec (Luxturna)	Vigtig klinisk merværdi	Meget lav evidens kvalitet	Ikke rimeligt

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Resultatet fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen på <http://www.amgros.dk>.

Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient

Behandling med voretigene neparovec (Luxturna) er forbundet med ekstremt høje meromkostninger sammenlignet med behandling med komparator. I tabel 2 ses de inkrementelle omkostninger for voretigene neparovec (Luxturna).

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for voretigene neparovec (Luxturna) sammenlignet med ingen aktiv behandling på [REDACTED].

Tabel 2: Resultat af Amgros hovedanalyse for voretigene neparovec (Luxturna) sammenlignet med ingen aktiv behandling, DKK, SAIP

Omkostningselement	Voretigene neparovec (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]

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver de inkrementelle omkostninger per patient for voretigene neparovec (Luxturna) sammenlignet med ingen aktiv behandling ca. 5.223.000 DKK.

Lægemiddelomkostningerne for voretigene neparovec (Luxturna) er 5.151.000 DKK i AIP.

Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser

Amgros vurderer, at anbefaling af voretigene neparovec (Luxturna) som mulig standardbehandling, vil resultere i budgetkonsekvenser på [REDACTED] første år, [REDACTED] andet og tredje år og [REDACTED] fjerde år. Fra år fem og fremefter vil budgetkonsekvenserne være [REDACTED] hvert andet år.

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.

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 synstab 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 Friberg

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 genterapi 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 lægemiddelpri 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)

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

Den 21. maj 2019

Høringssvar til Medicinrådet vedrørende vurderingen af Luxturna (voretigen neparvovec) til behandling af arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi

Kære Medicinråd,

Vi har den 15. maj 2019 modtaget Medicinrådets endelige vurdering af klinisk merværdi for voretigen neparvovec til behandling af arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi og ønsker hermed at complimentere Medicinrådet og Fagudvalget for en gennearbejdet og grundig vurderingsrapport.

Novartis er overordnet enig med Medicinrådet i vurderingen af voretigen neparvovec og den deraf følgende **vigtige merværdi** sammenlignet med ingen behandling.

Metodemæssige udfordringer ved vurdering af voretigen neparvovec

Som det anføres i vurderingsrapporten er der tale om en meget sjælden sygdom, og fase 3 studiet er udført i en patientpopulation på 31 patienter, hvilket overordnet svarer til det totale antal danske patienter med biallel RPE65 associeret retinal dystrofi.

Med fase 1 og fase 3 studierne med voretigen neparvovec vurderer vi, at der – i forhold til mange andre sjældne sygdomme – er et relativt godt datagrundlag for voretigen neparvovec, når den markante effekt på det primære effektmål tages i betragtning. Novartis gør opmærksom på, at resultaterne for det kritiske endepunkt MLMT er så stærke på punktestimatet, at det kunne have ført til ”stor merværdi”, hvis studiet havde inkluderet dobbelt så mange patienter, og responsraten havde været den samme. Et studie af denne størrelsesorden er dog næppe realistisk i så lille en patient population, og ville yderligere have forsinket udviklingen af voretigen neparvovec med adskillige år.

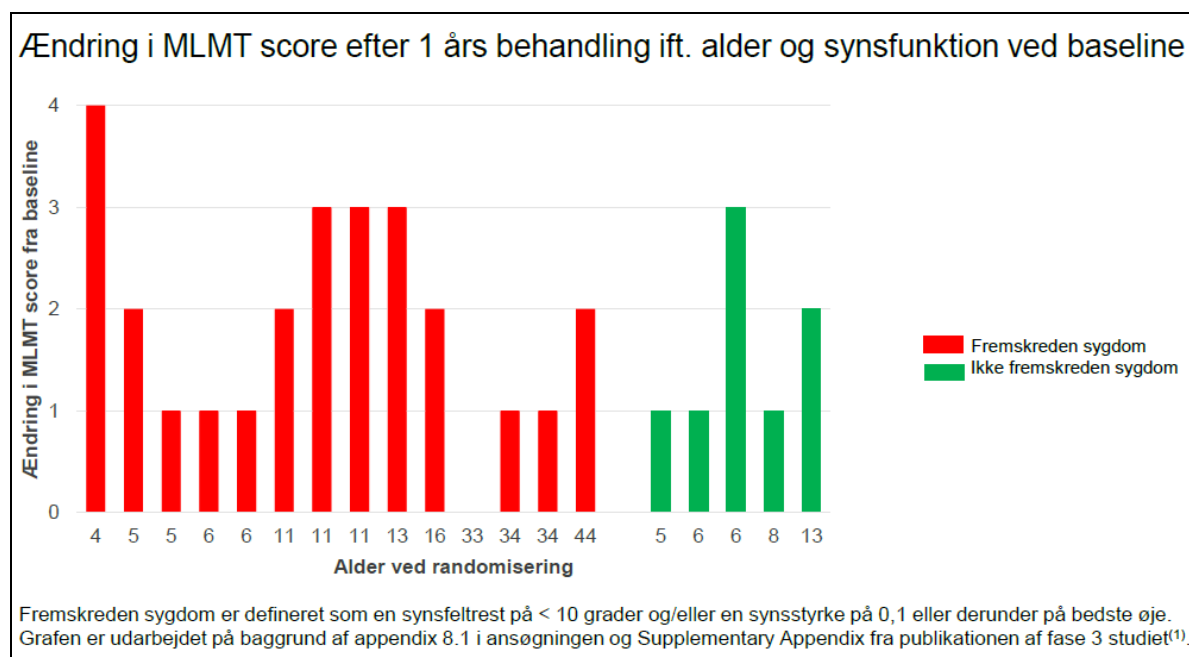
Medicinrådets metodik medfører visse udfordringer i forbindelse med vurdering af lægemidler til sjældne sygdomme. Medicinrådet har i et vist omfang taget højde for de metodemæssige udfordringer ved vurdering af voretigen neparvovec, men som det anføres i vurderingsrapporten, betyder det lave patienttal, at hændelsesraten for flere effektmål i observationsgruppen er 0, hvilket resulterer i meget brede konfidensintervaller for flere kritiske effektestimater. Dette fører til, at selv store forskelle i punktestimater nedgraderes, når vurderingen alene baseres på konfidensintervallet.

I Sundhedsstyrelsens ”National Strategi for Sjældne Sygdomme” fra 2014 adresseres problematikken med vurdering af nye behandlinger til sjældne sygdomme, og der gives følgende anbefaling: ”I relation til disse vanskeligheder bør der derfor ved vurdering af effekten af behandlingsmodaliteter lægges vægt på evt. at inddrage en bredde af forskellige videnskabelige metoder og tilgange.”

Patienter egnet til behandling med voretigen neparvovec

I vurderingsrapporten på side 7 vurderer Fagudvalget, at ca. 20 patienter i Danmark vil være egnet til behandling med voretigen neparvovec. Senere i vurderingsrapporten fremgår det, at ”Fagudvalget skønner, at ca. 4 patienter i Danmark vurderes at være sammenlignelige med populationen i fase III studiet, og ved de seneste undersøgelser er der ca. 12 patienter i Danmark, der ser bedre end patientpopulationen i fase III studiet.”

Vi vil i den forbindelse gøre opmærksom på, at der i fase 3 studiet ikke sås nogen sammenhæng mellem synsrest, alder ved baseline og respons i MLMT i fase 3 studiet – se nedenstående figur ⁽¹⁾.



I studiet opnåede den ældste forsøgspatient på 44 år eksempelvis en fremgang på 2 lys niveauer. Vi er således enige med European Medicines Agency, når de – som nævnt i vurderingsrapporten på side 7 – anbefaler, at det er den behandlende læge, der klinisk bør vurdere, hvorvidt en patient har tilstrækkelige levedygtige nethindeceller og synsrest.

Langtidseffekt af voretigen neparvovec

Vedrørende langtidseffekten af voretigen neparvovec hæfter Fagudvalget sig ved, at effekten efter 3 år ser ud til at være stabil for effektmålene MLMT, synsfelt og synsstyrke.

Vi benytter lejligheden til at oplyse, at der i 2019 er præsenteret 7,5 års data fra fase 1 studiet og 4 års data fra fase 3 studierne på internationale kongresser ^(2,3). Disse data findes således kun i abstract format. Vi er bekendt med, at data, som ikke er peer-reviewed, ikke kan indgå i Medicinrådets vurdering, men vi forestiller os, at de alligevel kan have Medicinrådets interesse. Disse nye langtidsdata bekræfter den vedvarende effekt af voretigen neparvovec, som er beskrevet i Medicinrådets vurderingsrapport.

Sundhedsøkonomisk analyse (cost per QALY)

Afslutningsvis gør vi opmærksom på, at der er udført en omkostningseffektivitetsanalyse, selvom ”cost per QALY” analyser ikke indgår i Medicinrådets beslutningsgrundlag. Til information viser omkostningseffektivitetsanalysen, at behandling med voretigene neparvovec er omkostningseffektivt, hvis en uformel tærskelværdi på kr. 1 mio. benyttes. Omkostningen for voretigen neparvovec pr. kvalitetsjusteret leveår (cost per QALY) er på knapt 835.000 kr, hvis de af Novartis inkluderede forudsætninger accepteres.

En lille præcisering

Vi gør opmærksom på, at vurderingsrapportens Tabel 1. Baselinekarakteristika for ”Median alder (år)” viser det interkvartile interval (IQR), og ikke det faktiske aldersspænd – jf. publikationen ⁽¹⁾.

Alvorlighedsprincippet

Vi har noteret os, at Medicinrådet i ganske særlige tilfælde kan vælge at inddrage alvorlighed i sit beslutningsgrundlag (jf. Medicinrådets notat om alvorlighedsprincippet af 14.9.2017), hvis nedenstående kriterier er gældende.

- Behandlingen er rettet mod børn og unge personer (0-25 år)
 - Medicinrådet anfører: ” ... at der med voretigen neparvovec er tale om en ny behandling til en helt særlig population: børn og unge, der bliver blinde ...”.
- Behandlingen vedrører sygdom med ualmindeligt tidlig død
 - Ikke aktuelt for voretigen neparvovec.
- Behandlingen kurerer, forebygger eller modificerer kronisk invaliditet eller andre symptomer, der er grundlæggende livsbegrænsende
 - Medicinrådet anfører: ”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.”

- Behandlingen er rettet mod alvorlige og særligt smitsomme sygdomme
 - Medicinrådet anfører: *”Patienterne bliver helt blinde, når de er i 30’erne”*. Vi vurderer således, at der er tale om en alvorlig sygdom.
- Behandlingen er eneste reelle sygdomsmodificerende eller kurative behandling
 - Medicinrådet anfører: *”Der findes på nuværende tidspunkt ingen farmakologisk behandling, som retter sig mod arvelige nethindedystrofier.”*
 - Kliniske data viser, at voretigen neparvovec som minimum bremser udviklingen mod blindhed og potentielt kan vise sig at være kurativ.

Vi håber på baggrund af ovennævnte, at Medicinrådet vil anvende alvorlighedsprincippet i den endelige vurdering af voretigen neparvovec, da behandlingen umiddelbart opfylder hovedparten af de kriterier, som alvorlighedsprincippet omfatter.

Vi ser frem til Medicinrådets endelige beslutning om ibrugtagning af voretigen neparvovec den 19. juni 2019.

Med venlig hilsen,
Novartis Healthcare A/S


Pia Krosgaard Villadsen
Head of Market Access

Referencer

1. 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. Lancet 2017; 390(10097):849–860. Supplement.
2. Chung D, Lee K, Reape K et al. Long-term effect of voretigene neparvovec on the full-field light sensitivity threshold test of patients with RPE65 mutation-associated inherited retinal dystrophy: post-hoc analysis of Phase I trial data. Abstr. Accept. ARVO Annu. Meeting 2019.
3. Drack A. How long does gene therapy last? 4 Year follow-up of Phase 3 Voretigene Neparvovec Trial in RPE65-Associated LCA/Inherited Retinal Disease. Abstr. Accept. AAPOS 45th Annu. Meet. 2019.

Medicinrådets 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 mulig 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 vurderingen af klinisk merværdi

Vurderingen af klinisk merværdi er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter.

Vurderingen af klinisk merværdi indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	15. maj 2019
Ikrafttrædelsesdato	15. maj 2019
Dokumentnummer	50554
Versionsnummer	1.1

© 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, 19. juni 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi	4
3	Forkortelser.....	5
4	Formål.....	6
5	Baggrund	6
6	Metode.....	7
7	Litteratursøgning	8
8	Databehandling.....	9
9	Klinisk merværdi	10
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål	10
9.1.1	Gennemgang af studier	10
9.1.2	Resultater og vurdering	13
9.1.3	Evidensens kvalitet	23
9.1.4	Samlet konklusion for det kliniske spørgsmål	23
10	Andre overvejelser.....	24
11	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	25
12	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	25
13	Relation til eksisterende behandlingsvejledning	25
14	Referencer.....	26
15	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	28
16	Versionslog.....	29
17	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler	29
17.1	Cochrane Risk of Bias	29
17.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af voretigene neparvovec.....	30
18	Bilag 2: supplerende beregning af risk ratio.....	31

1 Lægemiddelinformationer

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 $1,5 \times 10^{11}$ vector genom/ml pr. øje.
EMA-indikation	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.

2 Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at voretigene neparvovec til behandling af arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med observation. Evidensens kvalitet er meget lav.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

3 Forkortelser

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

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 fiksationspunktet.

4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af voretigene neparvovec til behandling af arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til observation hos den samme patientgruppe.

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om voretigene neparvovec anbefales som mulig standardbehandling.

5 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].

Debutfunktionspunktet 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 med videre. 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.

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.

Anvendelse af det nye lægemiddel

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. En *scientific discussion* i Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) under EMA har ført til, at EMA anbefaler, at det er den behandlende læge, der klinisk vurderer, hvorvidt en patient har tilstrækkelige levedygtige celler [8].

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 har lagt 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.

6 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

Ansøger har anvendt den præspecificerede metode, jf. protokol som blev godkendt i Medicinrådet 30. januar 2019. Dog er enkelte af effektmålene belyst på andre måder end beskrevet i protokollen, se afsnit 8.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis pr. effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen pr. effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne ”mindste klinisk relevante forskel”. Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

7 Litteratursøgning

Ansøgers litteratursøgninger opfylder Medicinrådets præspecificerede kriterier. Ansøger har jf. protokollen foretaget en systematisk søgning efter kliniske studier, der tillader en sammenligning af voretigene neparvovec med observation.

Ansøger har identificeret tre studier med voretigene neparvovec i patienter med arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi; ét randomiseret, kontrolleret fase 3-studie, ét fase 1 ”dose-finding”-studie samt ét opfølgende follow-on studie til fase 1-studiet. I alt har ansøger identificeret fire peer-reviewed publikationer [9–12]:

- Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2_hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. Russel S. et al, Lancet 2017 [9].
- Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber’s congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. Maguire AM et al, Lancet 2009 [10].
- Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by RPE65 mutations: a follow-on phase 1 trial. Bennett et al, Lancet 2016 [11].
- Voretigene neparvovec-rzyl for the treatment of biallelic RPE65 mutation associated retinal dystrophy. Russell et al, Expert Opinion on Orphan Drugs, 2018 [12].

Derudover har ansøger identificeret tre abstracts (to med 3-års og 4-års opfølgning af patienterne i fase 3-studiet og ét med en post-hoc analyse for fase 1-studiet [13–15]).

Data fra det randomiserede fase 3-studie anvendes hovedsageligt til vurdering af effektmålene. Data fra fase 1-studierne samt data fra EMAs EPAR (European Public Assessment Report) anvendes til vurdering af effektmålet bivirkninger. Data fra opfølgning efter 3 år [12] anvendes ikke direkte til besvarelse af det

kliniske spørgsmål, men resultaterne kommenteres med henblik på at vurdere en længere tids effekt (3 år) end resultaterne fra hovedpublikationen (1 år) giver mulighed for.

Data fra abstracts, som ansøger har inkluderet, er ekskluderet af sekretariatet og inddrages dermed ikke i vurderingen, jf. forbehold ved anvendelse af peer-reviewed data anført i protokollen.

8 Databehandling

Til besvarelse af det kliniske spørgsmål, hvor voretigene neparvovec sammenlignes med observation foreligger data fra en direkte sammenligning.

Analysen indeholder data fra den kontrollerede del (svarende til det første år) af fase 3-studiet på effekt-målene: funktionelt syn, synsfelt, synsstyrke samt livskvalitet. Til belysning af effektmålet bivirkninger refereres til fase 3-studiet for uønskede hændelser [9] og til den kvalitative gennemgang af bivirkningstyper refereres til EPAR'en for voretigene neparvovec [8], gældende for fase 1-studiet, follow-on studiet til fase 1-studiet samt fase 3-studiet [9–11].

Opfølgingsdata for patienter i fase 3-studiet (udover ét år), som angives i Expert Opinion on Orphan Drugs (11) kommenteres af fagudvalget under de enkelte effektmål, men anvendes ikke i kategoriseringen af den kliniske merværdi for de enkelte effektmål, da patienterne i kontrolgruppen skifter til aktiv behandling ét år efter randomisering.

Vurdering af datagrundlag

Medicinrådets sekretariat og fagudvalget finder, at vurderingen af klinisk spørgsmål 1 kan basere sig på de indsendte analyser med følgende bemærkninger:

- Jf. Medicinrådets protokol udbad fagudvalget sig måleenheden for Humphrey perimetri som ”Andel af patienter, der oplever en signifikant bedring i Humphrey perimetri bedømt med apparatets indbyggede statistiske algoritmer”. Ansøger har ikke mulighed for at angive data ved denne måleenhed. I den komparative analyse anvender ansøger i stedet ”Andel af patienter, der opnår en > 3 dB forbedring i henholdsvis ’mean macula threshold’ og ’foveal sensitivity’ som måleenhed. Ansøger henviser til et studie, hvor en forbedring på 3 dB blev vurderet at være klinisk relevant baseret på en undersøgelse af over 3.000 personer [16]. Fagudvalget bemærker, at ansøger har anvendt en anden analysetilgang end den, som var specificeret i protokollen, men vurderer, at det indsendte data giver en relevant information om lysfølsomhed i øjne, der endnu ikke er ødelagt af sygdommen. Fagudvalget vurderer, at ansøgers analyse kan anvendes til at vurdere effektmålet.
- Jf. Medicinrådets protokol udbad fagudvalget sig måleenheden for Goldmann perimetri som ”Andel patienter, der oplever en bedring i Goldmann perimetri i form af en forskydning på mindst 1 isopter langs mindst 180 grader af synsfeltcircumferensen”. Ansøger har ikke mulighed for at angive data ved denne måleenhed. I stedet anvender ansøger ”Andel patienter, som oplever ≥ 10 % øgning i synsfeltet, målt ved Goldmann perimetri med III4e isopteren” som måleenhed. Ansøger henviser til, at det gennemsnitlige årlige tab af synsfelt hos patienter med retinal dystrofi er rapporteret til omkring 10 % på tværs af studier [17]. Fagudvalget accepterer ansøgers antagelse om, at en procentvis øgning af synsfelt radius på 10 % er klinisk relevant i denne gruppe af patienter, og vurderer, at ansøgers analyse kan anvendes til at vurdere effektmålet.
- Effektmålet synsstyrke ønskes belyst ved ”andel af patienter med synsstyrke mindre end 60 ETDRS-bogstaver, der oplever en forbedring på minimum 15 ETDRS-bogstaver”. Fagudvalget bekræfter

ansøgers antagelse om, at 60 ETDRS-bogstaver svarer til 0,5 LogMAR og en forbedring på 15 ETDRS-bogstaver svarer til et fald på 0,3 LogMAR.

- Definition af fremskredet sygdomsforløb: I Medicinrådets protokol punkt 8 ”andre overvejelser” er fremskredent sygdomsforløb defineret som synsfeltrest mindre end 10 grader, og/eller synsstyrke reduceret til 0,1 eller derunder. Ansøger antager, at en synsfeltrest på 10 grader svarer til GVFIII4e sum total score degree på $10 \times 24 = 240$ grader, idet det antages, at 240 sum total degrees over 24 meridianer svarer til en gennemsnitlig synsfeltrest på 10 grader, samt at en synsstyrke på 0,1 svarer til 6/60. Dette accepterer fagudvalget. Ansøger redegør i ansøgningen for om patienterne i sammenligningen er over eller under denne grænse for fremskredent sygdomsforløb.
- For effektmål, hvor en stigning er positiv tages der udgangspunkt i de reciprokke værdier for væsentlighedskriterierne.
- Ansøger har ikke udregnet risk ratio (RR) for effektmål, hvor hændelsesraten i kontrolgruppen er 0. RR skal i disse tilfælde udregnes på følgende måde: $(n_{int}+0,5/N_{int}+1)/(n_{con}+0,5/N_{con}+1)$. Sekretariatet har udregnet disse (se bilag 2). Fagudvalget kommenterer på disse resultater under de konkrete effektmål.

Tidshorisont

Den ønskede tidshorisont blev defineret som længst mulig opfølgningstid. Der foreligger kun data for 1 års opfølgning for patienter i behandling med voretigene neparvovec sammenlignet med en kontrolgruppe, som ikke modtager aktiv behandling [9], svarende til det kliniske spørgsmål. Ét år efter randomisering i fase 3-studiet skifter patienterne i kontrolgruppen til behandling med voretigene neparvovec. For patienterne i aktiv behandling foreligger der indtil nu data på op til tre års opfølgning [12].

9 Klinisk merværdi

9.1 Konklusion klinisk spørgsmål

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

Fagudvalget vurderer, at voretigene neparvovec til patienter med synstab som følge af arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi giver en **vigtig klinisk merværdi** (meget lav evidenskvalitet).

9.1.1 Gennemgang af studier

Nedenfor gennemgås studiekarakteristika for de studier, som inkluderes i den sammenlignende analyse. Fase 1-studiet og fase 1 follow-on-studiet, anvendes jf. afsnit 7 og 8 til vurdering af bivirkningerne.

Karakteristika

Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. Russel et al, Lancet 2017 [9].

Studiet er et ikke-blindet randomiseret kontrolleret fase 3-studie. To centre i USA inkluderede. I alt blev 31 patienter randomiseret i en 2:1 ratio til voretigene neparvovec eller ingen behandling. Alle patienter i kontrolarmen blev tilbudt at krydse over og modtage behandling efter 1 år. Af intention to treat (ITT)

population indgik 21 patienter i voretigene neparvovec armen og 10 i kontrolarmen. To patienter udgik uden behandling, én i interventionsarmen (lægens beslutning) og én i kontrolgruppen (patientens beslutning). De to patienter udgik, inden de var bekendt med, hvilken gruppe de var tildelt ved randomisering. Patienterne skulle være fyldt 3 år og havde inden randomisering en bekræftet biallel RPE65 genmutation, en synstest $\leq 20/60$ eller synsfelt < 20 grader i enhver meridian, have gennemført en multi-luminans mobilitetstest (MLMT) > 1 lux, samt have et tilstrækkeligt antal levedygtige retinaceller. Patienterne blev inkluderet fra 15. november 2012 til 21. november 2013, og studiets opfølgningstid er planlagt til at være 15 år for alle randomiserede patienter. Behandlingen var subretinal injektion af voretigene neparvovec 0,3 ml i det første øje, herefter samme injektion i det andet øje 6-18 dage efter. I forbindelse med administrationen fik patienterne immunmodulerende behandling med prednisolon syv dage før injektionen med udtrapning frem til 3 dage før behandling af det andet øje, hvor prednisolonregimet blev opstartet på ny med en dosis på 1 mg/kg med en maksimal dosis på 40 mg dagligt. Behandlingen bestod af én injektion per øje. Randomiseringen var stratificeret på hhv. alder (over og under 10 år) samt baselineniveau for MLMT-testen ved $\geq < 125$ lux og post-hoc analyser blev foretaget stratificeret for alder.

Studiets primære endepunkt er en ændring i bilateral MLMT-præstation (en ændring i lux score for det laveste lysniveau patienten kan gennemføre testen ved) over et år i forhold til baseline. Audio- og video optagelser af MLMT-testen blev uafhængigt vurderet af to blinde reviewere og en bedømmer.

Sekundære endepunkter er full-field light sensitivity (FST) for begge øjne, MLMT-test på det primært behandlede øje, bedst korrigerede synsstyrke og synsfelt testning for begge øjne ved Goldmann og Humphrey perimetri.

Opfølgningstiden i studiet er et år post-voretigene neparvovec administration og 1 år post baseline for kontrolgruppen. Synsstyrke, retina undersøgelser samt MLMT-test blev foretaget ved dag 30, dag 90, dag 180 og ved 1 år. Årlige undersøgelser er planlagt og studiet forventes at være afsluttet i juli 2029. Relevante baselinekarakteristika for studiepopulationen fremgår af tabel 1.

Phase I dose escalation study: Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase I dose escalation trial. Magiure AM et al, Lancet 2009 [10].

Studiet er et ikke-blindet dosis eskalerings fase 1 studie med inklusion af 12 patienter fra ét center, mens opfølgning af patienter foregik på to centre. Studiet inkluderede patienter fra september 2007. Patienterne skulle være fyldt 8 år og inden inklusion have påvist Lebers congenital amaurosis grundet RPE65 mutation (homozygot eller compound heterozygot), en synstest $\leq 20/60$ eller synsfelt < 20 grader i enhver meridian.

Behandlingen var unilateral subretinal injektion af voretigene neparvovec i patientens dårligste øje, initialt med laveste dosis. Dosis eskalering blev foretaget fra kohorte til kohorte afhængig af vurderingen af sikkerhed observeret 4 uger efter administration af voretigene neparvovec. Kohorte 1 (N: 3) modtog $1,5 \times 10^{10}$ vector genom voretigene neparvovec-rzyl i 150 mikroliter. Kohorte 2 (N: 6) modtog $4,8 \times 10^{10}$ vector genom voretigene neparvovec-rzyl i 150 mikroliter. Kohorte 3 (N:3) modtog $1,5 \times 10^{11}$ vector genom voretigene neparvovec-rzyl i 300 mikroliter.

Studiets primære endepunkt er sikkerhed og tolerans. Derudover blev ændring i synsfunktion vurderet ved subjektive, psykofysiske test og objektive fysiologiske tests (synsstyrke, synsfelt ved Goldmann perimetri, elektroretinografi (ERG), kontrast sensitivitet, farvesynstest, pupil funktionstest og okulær bevægelsesmål.

Patienterne blev vurderet løbende i studiet med en opfølgning på op til 2 år, opfølgning er planlagt frem til juli 2024.

Phase I follow-on study: Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by RPE65 mutations: a follow-on phase I trial. Bennett et al, Lancet 2016 [11].

Studiet er et ikke-blindet opfølgingsstudie på et dosis eskalerings og sikkerheds fase 1-studie med behandling af det kontralaterale øje, studiet inkluderede fra november 2010. Studiet inkluderede 11 patienter fra ét center: The Children's Hospital of Philadelphia. Patienterne skulle være fyldt 8 år og inden inklusion have påvist Lebers congenital amaurosis grundet RPE65 mutation (homozygot eller compound heterozygot), en synstest $\leq 20/60$ eller synsfelt < 20 grader i enhver meridian.

Behandlingen var subretinal injektion af voretigene neparvovec i patientens kontralaterale øje med en dosis på $1,5 \times 10^{11}$ vector genom voretigene neparvovec-rzyl i 150 mikroliter.

Studiets primære endepunkt er sikkerhed og tolerans. Derudover blev ændring i synsfunktion vurderet ved subjektive, psykofysiske test og objektive fysiologiske tests (synsstyrke, synsfelt ved Goldmann perimetri, synsfelt lys sensitivitet, Rod fotoreceptor sensitivitet, kegle fotoreceptorsensitivitet, pupil lysrefleks test og en mobilitetstest. Bedømmerne var blindede til vurdering af mobilitetstesten.

Patienterne blev vurderet løbende i studiet med en opfølgning på op til 3 år. Opfølgning er planlagt til november 2026.

Voretigene neparvovec-rzyl for the treatment of biallelic RPE65 mutation associated retinal dystrophy. Russel et al, Expert Opinion on Orphan Drugs, 2018 [12].

Publikationen viser data fra det kliniske udviklingsprogram med treårs data for den eksponerede population i fase 3-studiet med data på langtidseffekten på synsfunktion ved MLMT, synsfelt samt synsstyrke ved tre års opfølgningstid. Derudover fremgår data for patienterne i kontrolarmen, som skifter til aktiv behandling efter ét år.

Population

Af tabel 1 nedenfor fremgår baselinekarakteristika for patienter, som blev inkluderet i fase 3-studiet, der jf. afsnit 8, primært anvendes til at besvare det kliniske spørgsmål.

Tabel 1. Baselinekarakteristika for voretigene neparvovec-armen og kontrolarmen i Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. Russel et al, Lancet 2017 [9]

		Voretigene neparvovec (N=21)	Kontrol (N=10)
Baseline karakteristika	Alder, median (IQR)	11 (6-18)	14 (9-24)
	Køn, mænd	9 (43 %)	4 (40 %)
	Etnisk gruppe (%)		
	Kaukasier	14 (67 %)	7 (70 %)
	Asiat	3 (14 %)	2 (20 %)
	Indfødt amerikaner / indfødt fra Alaska Afroamerikaner	2 (10 %) 2 (10 %)	1 (10 %) 0 (0 %)
	Fremskreden sygdom* ved baseline, n (%)	15 (75 %)	6 (67 %)
Stratifikation faktorer for randomisering	Alder (år)		
	< 10	9 (43 %)	4 (40 %)
	≥ 10	12 (57 %)	6 (60 %)
	MLMT passing level		
	<125 lux	12 (57 %)	4 (40 %)
	≥125 lux	9 (43 %)	6 (60 %)

IQR: interkvartile interval, *Definition af fremskreden sygdom: synsfeltrest mindre end 10 grader, og/eller synsstyrke reduceret til 0,1 eller derunder. Jf. afsnit 8 har ansøger defineret det som en synsfeltrest på GVFI4e sum total score degree på 10x24 = 240 grader, samt at en synsstyrke på 0,1 sv.t. 6/60.

Fagudvalget vurderer, at baselinekarakteristika er sammenlignelige i de to grupper. Henholdsvis 15 ud af 20 patienter (75 %) i behandlingsgruppen og 6 ud af 9 patienter (67 %) i kontrolgruppen havde fremskreden sygdom ved baseline.

Fagudvalget vurderer, at patienterne i studiet generelt har mere fremskreden sygdom end den danske population, hvor der både findes patienter med fremskreden sygdom og patienter i de tidligste stadier af sygdommen. Fagudvalget skønner, at ca. fire patienter i Danmark vurderes at være sammenlignelige med populationen i fase 3-studiet, og ved de seneste undersøgelser er der ca. 12 patienter i Danmark, der ser bedre end patientpopulationen i fase 3-studiet. Resultaterne fra de danske patienter er baseret på undersøgelser, hvoraf nogle ikke er helt nye, hvorfor antallet af patienter med fremskreden sygdom kan derfor reelt være højere end anslået, og derfor kan antallet af behandlingskvalificerede være mindre.

9.1.2 Resultater og vurdering

Sammenligningen af voretigene neparvovec med observation baseres på fase 3-studiets intention-to-treat (ITT) population [9]. Uønskede hændelser baseres på den eksponerede population i fase 3-studiet [9] og den kvalitative gennemgang af bivirkningstyperne baseres på EPAR'en for voretigene neparvovec [8] (byggende på data fra fase 1-, fase 1 follow-on- samt fase 3-studierne [9–11]). I vurderingen inddrages også fagudvalgets kliniske erfaring med observation af patienter med arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi.

Der er tale om en sjælden sygdom, og lægemidlet havde til at starte med status som såkaldt ”orphan drug” i EMA. Fase 3-studiet er udført i en patientpopulation på 31 patienter, hvilket overordnet svarer til det totale antal danske patienter diagnosticeret med biallel RPE65 associeret retinal dystrofi (N: 29).

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Klinisk spørgsmål:

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

Funktionelt syn (kritisk)

Funktionelt syn måles ved hjælp af MLMT. MLMT er en test, der er konstrueret specielt til studiet af voretigene neparvovec i samarbejde med den amerikanske Food and Drug Administration (FDA) i forbindelse med lægemidlets godkendelse [18]. 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 [18]. Ét skalatrins reduktion betyder, at man går fra ét lysniveau til et lavere lysniveau, eksempelvis 400 lux til 250 lux.

Tabel 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 initiale udfordring ved RPE65-relateret nethindedystrofi er manglende mobilitet i dårligt lys.

Fagudvalget ønsker jf. protokollen funktionelt syn opgjort som andel patienter, der kan gennemføre bilateral MLMT med ét skalatrins reduktion i lysniveau eller som en gennemsnitlig ændring i gennemførelse af MLMT. Ansøger har leveret data for ITT-populationen fra fase 3 studiet af Russel et al. [9]. Der findes indtil nu ingen farmakologisk behandling af arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi. Den mindste klinisk relevante forskel blev derfor baseret på fagudvalgets kliniske erfaring, og fagudvalget forventer ikke, at patienter, der ikke modtager behandling med voretigene neparvovec, vil opnå en forbedring i MLMT.

Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: funktionelt syn

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	Andel patienter, der kan gennemføre bilateral MLMT med ét skalatrins reduktion i lysniveau: 25 procentpoint <i>eller</i> Gennemsnitlig ændring i gennemførelse af bilateral MLMT: ét skalatrins reduktion i lysniveau		50,5 procentpoint [11,9;81,3]
Relative forskelle	Stor merværdi	nedre CI > 1,33	
	Vigtig merværdi	nedre CI > 1,11	RR 2,26 (1,14;7,56)
	Lille merværdi	nedre CI > 1,00	
	Ingen merværdi	nedre CI ≤ 1,00	
	Negativ merværdi	øvre CI < 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

I interventionsgruppen opnåede 19 ud af 21 patienter versus 4 ud af 10 i kontrolgruppen en reduktion i lysniveau på ≥ 1 skalatrin efter 1 år. Der var effekt af voretigene neparvovec uanset om patienten havde fremskreden sygdom ved baseline eller ej. I interventionsarmen så man en reduktion i lysniveau på ≥ 1 skalatrin hos 14 ud af 15 patienter med fremskreden sygdom og hos alle 5 patienter med ikke fremskreden sygdom.

Fagudvalget havde på forhånd defineret, at en forbedring på 25 %-point af andelen af patienter, der kunne gennemføre bilateral MLMT med ét skalatrins reduktion i lysniveau ville udgøre en klinisk relevant forskel ift. ingen behandling. Den absolutte forskel mellem grupperne er 50,5 %-point, hvilket dermed er større end den fastsatte mindste klinisk relevante forskel. Samtidig overstiger den nedre grænse i konfidensintervallet for den relative forskel 1,11.

Fagudvalget vurderer på den baggrund, at for effektmålet *funktionelt syn ved bilateral MLMT* har behandling med voretigene neparvovec en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med observation (meget lav evidens-kvalitet).

Fagudvalget ønsker at gøre opmærksom på, at de metoder, man normalt anvender i klinikken til at måle synsfunktion (synsfelt og synsstyrke), ikke er tilstrækkeligt dækkende til at beskrive effekten af den nye behandling. MLMT-effektmålet belyser orienteringsevnen, som er et meget relevant effektmål for patienter med RPE65-relateret nethindedystrofi. Spontanforløbet for denne sygdom er forværring over tid, hvilket også bekræftes i kontrolgruppen i fase 3-studiet. Fagudvalget hæfter sig ved, at der for ingen af patienterne i interventionsarmen ses forværring, hvorimod der ses forbedring (fraset én patient, som har uændret MLMT-score).

Fagudvalget bemærker, at opfølgingsdata for de eksponerede patienter viser, at effekten er vedvarende for det funktionelle syn udtrykt ved MLMT efter 3 år [12].

Synsfelt (kritisk)

Fagudvalget finder, at synsfelt er et kritisk effektmål, da det er et mål for patienternes perifere syn og dermed for patientens orienteringsevne. Både klinikere og patienter har igennem mange år benyttet dette mål til at monitorere sygdomsprogression. Jf. afsnit 5 er det naturhistoriske forløb for sygdommen karakteriseret ved

tab af synsfelt og dermed orienteringssansen. Baseret på klinisk erfaring forventer fagudvalget derfor ikke, at patienter, der ikke modtager aktiv behandling, vil opnå en forbedring i synsfelt.

Standardmetoden til at måle synsfelt er i dansk klinisk praksis Humphrey og Goldmann perimetri, som er to metoder, der supplerer hinanden.

Synsfelt ved Humphrey perimetri

Den mindste klinisk relevante forskel blev defineret som en forskel på 25 %-point i andelen af patienter, der oplever en signifikant bedring i Humphrey perimetri bedømt med apparatets indbyggede statistiske algoritmer. Vurderingen af synsfeltet afhænger her både af antallet af målepunkter, hvor der sker en ændring, samt hvor stor denne ændring er i hvert målepunkt.

Jf. afsnit 8 har ansøger ikke angivet Humphrey perimetri ved den definerede måleenhed i Medicinrådets protokol. Ansøger har i stedet indsendt data på ”Andel af patienter, der opnår en > 3 dB forbedring i henholdsvis ’makula tærskelværdi’ og ’foveal sensitivitet’ som måleenhed målt ved Humphrey automatiseret test (statisk perimetri). Ansøger har leveret data på ITT-populationen fra fase 3-studiet [9].

Makula tærskelværdi (nethindens centrale del):

Først behandlede øje: 16/21 patienter i interventionsarmen versus 2/10 i kontrolarmen opnåede en stigning i makula tærskelværdi ≥ 3 dB efter 1 år. Andet behandlede øje: 15/21 patienter i interventionsarmen versus 0/10 i kontrolarmen opnåede en stigning i makula tærskelværdi ≥ 3 dB efter 1 år. De absolutte og relative effektforskelle ses i tabel 4.

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: synsfelt ved Humphrey perimetri - makula tærskelværdi

Først behandlede øje			Andet behandlede øje		
	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater		
Absolutte forskelle	25 procentpoint		56,2 procentpoint [18,3;83,1]		
Relative forskelle	Stor merværdi	nedre CI > 1,33			
	Vigtig merværdi	nedre CI > 1,11	RR 3,81 (1,14;36,79)		
	Lille merværdi	nedre CI > 1,00			
	Ingen merværdi	nedre CI $\leq 1,00$			
	Negativ merværdi	øvre CI < 1,00			
Evidensens kvalitet	Meget lav				
	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater		
	25 procentpoint		71,4 procentpoint [39,3;93,3]		
	Stor merværdi	nedre CI > 1,33			
	Vigtig merværdi	nedre CI > 1,11			
	Lille merværdi	nedre CI > 1,00	RR 15,50 (1,02;235,66)		
	Ingen merværdi	nedre CI $\leq 1,00$			
	Negativ merværdi	øvre CI < 1,00			
	Meget lav				

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Den absolutte effektforskel er for begge øjne væsentlig højere end den præspecificerede mindste klinisk relevante forskel på 25 %-point. De relative effektforskelle viser henholdsvis en vigtig og lille klinisk merværdi. Usikkerheden er dog stor med brede konfidensintervaller. Det er en metodemæssig svaghed ift. vurderingen, når hændelsesraten er 0 i kontrolgruppen, som det ses for resultaterne for andet behandlede øje. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at det er vanskeligt at anvende det relative mål jf. afsnit 8, da det medfører meget brede konfidensintervaller. Fagudvalget hæfter sig dog ved de markante absolutte effektforskelle, som entydigt peger i retning af, at behandling med voretigene neparvovec har en vigtig klinisk merværdi for ”makula tærskelværdi” for begge behandlede øjne sammenlignet med observation.

Foveal sensitivitet (nethinden):

Ansøger har indsendt data for foveal sensitivitet (nethinden) målt ved Humphrey perimetri. Fagudvalget ønsker i den forbindelse at gøre opmærksom på, at den centrale del af nethinden (fovea centralis) ikke er det primære mål for behandlingen af RPE65-relateret nethindedystrofi, og at en effekt her først kan forventes ved en tidshorison, der går væsentligt ud over opfølgningstiden på 1 år. Ansøger har medtaget denne måling for at vise, at der ikke er noget, der tyder på toksicitet i form af makula-dysfunktion eller fald i foveal sensitivitet ved behandling med voretigene neparvovec.

Først behandlede øje: 13/21 patienter i interventionsarmen versus 3/10 i kontrolarmen opnåede en stigning i foveal sensitivitet ≥ 3 dB efter 1 år. Andet behandlede øje: 7/21 patienter i interventionsarmen versus 1/10 i kontrolarmen opnåede en stigning i foveal sensitivitet ≥ 3 dB efter 1 år. De absolutte og relative effektforskelle ses i tabel 5.

Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: synsfelt ved Humphrey perimetri – foveal sensitivitet

Først behandlede øje			Andet behandlede øje	
	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	25 procentpoint		25 procentpoint	31,9 procentpoint [-7,3;65,2]
Relative forskelle	Stor merværdi	nedre CI > 1,33	nedre CI > 1,33	
	Vigtig merværdi	nedre CI > 1,11	nedre CI > 1,11	
	Lille merværdi	nedre CI > 1,00	nedre CI > 1,00	
	Ingen merværdi	nedre CI $\leq 1,00$	nedre CI $\leq 1,00$	RR 2,06 (0,87;14,20)
	Negativ merværdi	øvre CI < 1,00	øvre CI < 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		Meget lav	

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Den absolutte effektforskel var højere end den mindste klinisk relevante forskel for først behandlede øje, men lavere for andet behandlede øje. Dog er konfidensintervallerne meget brede. De relative effektforskelle viser ingen klinisk merværdi.

Synsfelt ved Goldmann perimetri

Den mindste klinisk relevante forskel blev defineret som en forskel på 25 procentpoint i andelen af patienter, der oplever en bedring i Goldmann perimetri i form af en forskydning på mindst 1 isopter langs mindst 180 grader af synsfeltcirkumferencen.

Jf. afsnit 8 har ansøger ikke angivet Goldmann perimetri ved den definerede måleenhed i Medicinrådets protokol. Ansøger har i stedet indsendt data på: ”Andel patienter, som oplever ≥ 10 % øgning i synsfeltet, målt ved Goldmann perimetri med III4e isopteren”. Ansøger har leveret data på ITT-populationen fra fase 3 studiet [9].

Først behandlede øje: 14/21 patienter i interventionsarmen versus 3/10 i kontrolarmen opnåede en øgning af synsfeltet ≥ 10 procentpoint efter 1 år. Andet behandlede øje: 15/21 patienter i interventionsarmen versus

4/10 i kontrolarmen opnåede en øgning af synsfeltet ≥ 10 procentpoint efter 1 år. De absolutte og relative effektforskelle ses i tabel 6.

Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: synsfelt ved Goldmann perimetri

Først behandlede øje			Andet behandlede øje	
	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolute forskelle	25 procentpoint		25 procentpoint	36,7 procentpoint [-2,6;68,9]
Relative forskelle	Stor merværdi	nedre CI > 1,33		
	Vigtig merværdi	nedre CI > 1,11		
	Lille merværdi	nedre CI > 1,00		
	Ingen merværdi	nedre CI $\leq 1,00$	RR 2,22 (0,95;15,74)	
	Negativ merværdi	øvre CI < 1,00		
Evidensens kvalitet	Meget lav		Meget lav	

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Den absolutte effektforskel for begge øjne overskrider dog fagudvalgets præspecificerede mindste klinisk relevant forskel omend konfidensintervallerne er brede. De relative forskelle viser for begge øjne ingen klinisk merværdi sammenlignet med observation.

Tabel 7. Samlet vurdering af effektmålet: synsfelt

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidens kvalitet
Humphrey perimetri	Kritisk		
Makula tærskelværdi først behandlede øje		Vigtig	Meget lav
Makula tærskelværdi andet behandlede øje		Vigtig	Meget lav
Foveal sensitivitet først behandlede øje		Ingen	Meget lav
Foveal sensitivitet andet behandlede øje		Ingen	Meget lav
Goldmann perimetri	Kritisk		
Først behandlede øje		Ingen	Meget lav
Andet behandlede øje		Ingen	Meget lav
Samlet vurdering		Vigtig	Meget lav

Jf. protokollen forventede fagudvalget ikke, at patienter, der ikke modtager aktiv behandling, ville opnå en forbedring i synsfelt. Naturhistorien for denne sygdom er, at synsfelt fluktuerer i perioder på få år, men over en flerårig periode vil der ses en uigenkaldelig reduktion i synsfelt. 3-års opfølgingsdata for de eksponerede patienter viser, at effekten er vedvarende for det funktionelle syn udtrykt ved synsfelt målt ved Humphrey og Goldmann perimetri [12].

For en samlet vurdering af effektmålet ”funktionelt syn” har fagudvalget foretaget en vægtning af de enkelte delmål for effektmålet ”synsfelt”. I den forbindelse ønsker fagudvalget at fremhæve, at sygdomsprogression i

LCA (Lebers kongenite amaurose, jf. afsnit 5) skyldes en centripetalt fremadskridende celledød i nethindens ydre lag med deraf følgende fremadskridende irreversibelt synsfeltstab.

Nethindens centrale del (makula) er langt hen i sygdomsforløbet sparet for destruktiv sygdomsaktivitet.

Selve sygdomsaktiviteten medfører dog også principielt *reversible* forandringer, og deraf følgende funktionstab, som ses centralt for de mere perifere destruktive forandringer, som er præget af celledød. De *reversible* forandringer ses typisk som makulaødem, der medfører en nedsat makulær følsomhed.

Tilsvarende ses også i grænseområdet mellem ødelagt og intakt nethinde principielt reversible forandringer, der medfører fluktuationer i patientens synsfelter, hvilket er grunden til, at det kræver adskillige år at dokumentere en progression i tab af synsfelt.

De makulære funktionstest med målinger af makulaødem er derfor langt mere følsomme end målinger af perifere synsfeltsgrænser. Fagudvalget forventer derfor, at makulære funktionstests vil kunne afsløre en ændret sygdomsaktivitet, allerede inden der kan dokumenteres progression i synsfeltstab. Makulært ødem vurderes derfor til at være et indirekte mål for den celledød, der foregår i grænsezonen mellem normal og påvirket nethinde.

På den baggrund vægter fagudvalget resultatet for makula tærskelværdien højest i vurderingen af den samlede vurdering af effektmålet ”synsfelt”, da det kan være et udtryk for en reversibel sygdomsaktivitet.

Fagudvalget vurderer, at for det samlede effektmål ”synsfelt” har behandling med voretigene neparvovec en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med observation (meget lav evidenskvalitet).

Bivirkninger (kritisk)

Alvorlige uønskede hændelser

I ansøgningen er der indsendt data på alvorlige uønskede hændelser opgjort for fase 3 studiet [9] samt en kvalitativ gennemgang af bivirkninger og for hele den patientpopulation der er behandlet med voretigene neparvovec i udviklingsprocessen [8].

I EPAR'en for voretigene neparvovec, hvor uønskede hændelser opgøres for alle behandlede patienter både i det kliniske udviklingsprogram og for patienter behandlet herefter, fremgår det, at samtlige patienter oplevede mindst én uønsket hændelse. Herfra var de fleste milde og ikke forbundet med følgesygdom.

I fase 3-studiet forekom der to alvorlige uønskede hændelser i gruppen behandlet med voretigene neparvovec (ud af 20 patienter) versus ingen i kontrolgruppen (9 patienter), i løbet af det første år. Forekomst af alvorlige hændelser i fase 3 studiet er præsenteret i tabel 8. Ingen af de alvorlige hændelser relateret til fase 3 studiet med et års opfølgning var okulære.

Tabel 8. Vurdering af klinisk merværdi: alvorlige uønskede hændelser

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering	
Absolutte forskelle	En absolut forskel i forekomst af alvorlige uønskede hændelser på 10 procentpoint	10 % [-29,6; 47,7]	
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi	Nedre CI < 1,0	RR: 2,38 [0,13; 45,1]
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Den absolutte risiko for alvorlige uønskede hændelser er på 10 % for patienter behandlet med voretigene neparvovec sammenlignet med patienter i kontrolgruppen. Dette svarer til fagudvalgets præspecifiserede mindste klinisk relevante forskel, men estimatet er forbundet med et bredt konfidensinterval (-29,6; 47,7), som inkluderer 0. Resultatet for den relative forskel peger i retning af ingen klinisk merværdi, men med meget brede konfidensintervaller, og den nederste grænse af konfidensintervallet er 0,13. Derfor vurderer fagudvalget, at behandling med voretigene neparvovec har en **ikke dokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med observation for ”alvorlige uønskede hændelser” (meget lav evidenskvalitet).

Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyper

Ansøger har indsendt en kvalitativ gennemgang af bivirkninger for alle 41 patienter behandlet med voretigene neparvovec i hele udviklingsperioden.

Bivirkninger relateret til voretigene neparvovec: Der sås tre ikke-alvorlige bivirkninger med retinale aflejringer hos tre ud af 41 patienter, som blev vurderet at være relateret til voretigene neparvovec. Alle tre hændelser optrådte som forbigående forekomst af asymptomatiske subretinale udfældninger nedenfor det retinale injektionssted.

Bivirkninger relateret til administrationsproceduren: De hyppigste bivirkninger (forekomst $\geq 5\%$) relateret til administrationsproceduren var konjunktival hyperæmi, katarakt, forhøjet intraokulært tryk, retinale rifter, dellen (udtynding af hornhinden som følge af udtørring), makulahul, subretinale aflejringer, øjenbetændelse, øjenirritation, øjensmerter og makulopati.

Alvorlige bivirkninger relateret til administrationsproceduren: Der sås tre alvorlige bivirkninger relateret til administrationsproceduren. Hos en patient behandlet med voretigene neparvovec opstod der forhøjet intraokulært tryk efter administration af depot-steroid i forbindelse med behandling for endoftalmitis. Den opståede endoftalmitis var relateret til administrationsproceduren, og hændelsen medførte optisk atrofi. En patient fra kontrolgruppen efter skifte til behandlingsarmen i fase 3-studiet udviklede retinasygdom (tab af foveal funktion), som blev vurderet at være relateret til administrationsproceduren. Én patient indberettede en alvorlig uønsket hændelse i form af retinaløsning, som blev vurderet at være relateret til administrationsproceduren. Det er fremhævet i ansøgningen, at de tre alvorlige bivirkninger opstod hos forskellige patienter.

Jævnfør protokollen er følgende komplikationer beskrevet yderligere; nethindeløsning, udvikling af grå stær (katarakt) inden for det første år efter indgrebet samt postoperative infektioner i øjets indre.

Nethindeløsning: I alt fire patienter oplevede nethindeløsning under administrationsproceduren. Hændelserne var af mild (n=3) og moderat (n=1) grad. Nethindeløsningen blev håndteret med laserbehandling under administrationsindgrebet og medførte ingen følgevirkninger.

Katarakt: Fire patienter udviklede grå stær inden for det første år efter indgrebet; to patienter i fase 1 studiet og to i fase 3 studiet. Hændelserne var af mild (n=3) og moderat (n=1) grad. De to patienter i fase 1 studiet fik fjernet katarakten kirurgisk, og har ingen følger af sygdommen (sequelae). De to patienter i fase 3 studiet havde begge katarakt af mild grad, og der er ikke planlagt kirurgisk indgreb. Af EPAR'en fremgår det, at i alt ni patienter har udviklet katarakt, hvorfra det hos fem patienter skete mere end ét år efter behandlingen. Katarakt er en velkendt komplikation til alle typer af retinitis pigmentosa, og en velkendt komplikation ved subretinale injektioner.

Postoperative infektioner i øjets indre: Én patient i fase 1 studiet udviklede endophthalmitis efter administration af voretigene neparovec. Dette var en alvorlig uønsket hændelse (hændelsen er beskrevet ovenfor).

Fagudvalget bemærker, at idet der er tale om en meget sjælden lidelse, er datagrundlaget særligt for vurdering af bivirkninger meget begrænset. Fagudvalget vurderer, at de hyppigste bivirkninger, der ses ved behandling med voretigene neparovec, er forventelige og generelt håndterbare.

Fagudvalget mener, at administrationsvejen indebærer relativt omfattende glaslegemekirurgi hos børn og yngre voksne, som kan medføre kendte komplikationer som beskrevet i den kvalitative gennemgang. Udover kendte kirurgiske komplikationer er der ikke observeret nye og ukendte komplikationer relateret til behandling med voretigene neparovec. På den baggrund vurderer fagudvalget, at administration af lægemidlet bør være højt specialiseret kirurgi. Dette er i forvejen tilfældet for børn under 16 år jf. specialeplanen for oftalmologi.

Samlet vurderer fagudvalget, at for effektmålet ”bivirkninger” har behandling med voretigene neparovec en **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med observation (meget lav evidenskvalitet).

Fagudvalget bemærker, at denne kategorisering vurderes som uundgåelig på grund af indgrebets karakter, og at en negativ klinisk merværdi er forventelig i en sammenligning mellem en behandling, som har en forventet risiko ved selve det kirurgiske indgreb i forbindelse med administrationen af behandlingen, og ingen behandling.

Synsstyrke (vigtig)

Fagudvalget finder, at synsstyrke er et vigtigt effektmål hos de patienter, der har en påvirket synsstyrke, dvs. en synsstyrke mindre end 60 Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) bogstaver. Opnår disse patienter en forbedret synsstyrke, er det tegn på en begrænsning af progressionen. Dette skyldes, at synsstyrken er et mål for det centrale skarpsyn medieret af tappene i fovea. Da tappenes funktion først bliver påvirket sent i sygdomsforløbet, er en påvirket synsstyrke et tegn på et fremskredent sygdomsforløb.

Jf. protokollen forventer fagudvalget ikke, at patienter, der ikke modtager aktiv behandling, vil opnå forbedring i synsstyrke. Hvis 10 procent flere patienter med en påvirket synsstyrke oplever en forbedring i synsstyrke på minimum 15 ETDRS-bogstaver ved behandling med voretigene neparovec, er det klinisk relevant.

I fase 3-studiet blev synsstyrken målt med ETDRS-skalaen. Hos præverbale børn anvendtes Teller-tavlen, hos større børn Allen-tavlen og hos voksne Snellen-tavlen. Resultaterne blev, med henblik på tværgående

sammenligning, konverteret til decimaler og herpå transformeret logaritmisk (LogMAR). Med det udgangspunkt blev andelen af patienter med en ETDRS-forbedring på 15 bogstaver (svarende til et fald på 0,3 LogMAR) efter behandlingen opgjort.

Resultaterne af analysen for dette endepunkt er opgjort som et gennemsnit for begge behandlede øjne, og der var ingen relevant forskel i ændring af synsstyrke for det første versus det efterfølgende behandlede øje. I fase 3-studiet var der 5 patienter (ud af 20 patienter), som oplevede en forbedring i synsstyrke (fald på 0,3 LogMAR) i gruppen behandlet med voretigene neparvovec versus ingen i kontrolgruppen (9 patienter) i løbet af det første år. Resultatet fremgår af tabel 9.

Tabel 9. Vurdering af klinisk merværdi: Synsstyrke

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering	
Absolute forskelle	En absolut forskel på 10 procentpoint i andel patienter med synsstyrke mindre end 60 ETDRS-bogstaver, der oplever en forbedring på minimum 15 bogstaver	25 procentpoint [-16,0; 60,6]	
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi	Nedre CI < 1,0	RR: 5,24 [0,32;85,74]
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatets snit, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Den absolutte forskel mellem grupperne er på 25 %-point, hvilket overstiger den præspecificerede mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point, men estimeret er forbundet med et bredt konfidensinterval. Den relative forskel peger i retning af ingen klinisk merværdi, men er også forbundet med et bredt konfidensinterval, og den nederste grænse i konfidensintervallet er 0,32. Derfor vurderer fagudvalget, at for effektmålet ”synsstyrke” har behandling med voretigene neparvovec en **ikke dokumenteret klinisk merværdi** sammenlignet med ingen behandling (meget lav evidens kvalitet).

Fagudvalget gør opmærksom på, at en forbedring i synsstyrke ikke var forventelig ud fra den betragtning, at voretigene neparvovec fortrinsvis forbedrer øjets stav-funktion, samt at den subretinale injektion ikke foretages i fovea. Samtidig bemærkes, at den centrale del af nethinden (fovea centralis), som har indflydelse på synsstyrke, ikke er det primære mål for behandlingen, og at en effekt her (på synsstyrken) først vil kunne forventes over en tidshorizont, der går væsentligt ud over opfølgningstiden på 1 år. Opfølgingsdata for de eksponerede patienter viser, at synsstyrken fortsat er stabil efter 3 år [12].

Livskvalitet (vigtig)

Grundet mangel på validerede spørgeskemaer, dels for livskvalitet hos børn med nedsat syn og dels for øjenssygdomme som påvirker det perifere syn, orienteringssansen samt nattesynet, har fagudvalget bedt ansøger om en narrativ kvalificering af effekten af voretigene neparvovec på livskvalitet.

Ansøgers indsendte materiale om livskvalitet tager udgangspunkt i tre elementer:

1. En generel redegørelse for, at den livskvalitetsforringelse, som er forbundet med helt eller delvis blindhed forårsaget af retinal dystrofi.
2. En argumentation for at fase 3 studiets primære endepunkt, MLMT-testen, afspejler livskvalitet.

3. Et udvalg af subjektive udsagn fra behandlede patienter og disses pårørende, som er dokumenterede i forbindelse med en offentlig FDA-høring, foretaget forud for godkendelsen af voretigene neparvovec i USA [19].

Der foreligger evidens for, at helt eller delvis blindhed, uanset underliggende årsag, er tæt associeret med nedsat livskvalitet. Det er sparsom litteratur specifikt for livskvalitetspåvirkningen af biallel RPE65-relateret nethindedystrofi, formodentligt fordi sygdommen er meget sjælden. I et netop publiceret studie analyserede man livskvalitet på baggrund af udsagn fra patienter, kliniske specialister og sundhedsmedhjælpere. Studiet fandt, at progressivt synstab ved biallel RPE65-relateret nethindedystrofi og reduktion af livskvalitet var tæt associerede [20].

De subjektive udsagn fra patienter og pårørende, som stammer fra FDA-høringen [19], indikerer forbedret livskvalitet efter behandling med voretigene neparvovec. Flere af patienterne beskriver, at de efter behandlingen blev uafhængige af hjælpemidler, genvandt evnen til for eksempel at opfatte ansigtsudtryk og fik nemmere ved at varetage skolegang eller videregående uddannelse. Fælles for mange af udsagnene er, at patienterne efter behandling med voretigene neparvovec kan indgå i flere sociale sammenhænge og i det hele taget leve uden væsentlige begrænsninger, fx færdes ude om aftenen, gå på restaurant, navigere i rum med sparsom belysning og deltage i sport.

Fagudvalget, herunder patientrepræsentanten, kan bekræfte de subjektive udsagn fra patienter og pårørende fra FDA-høringen om, at blindhed påvirker livskvaliteten negativt. Fagudvalget er enig i, at forbedringer i MLMT-testen med stor sandsynlighed afspejler en forbedret livskvalitet. Fagudvalget bemærker derudover, at man grundet de særlige omstændigheder, der er forbundet med biallel RPE65-relateret nethindedystrofi ikke kan forvente, at der foreligger kvantitative resultater for livskvalitet.

På baggrund af det forhåndenværende materiale vurderer fagudvalget, at for effektmålet ”livskvalitet” har behandling med voretigene neparvovec en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med observation (meget lav evidenskvalitet).

9.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for voretigene neparvovec til behandling af arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi er samlet set **meget lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 1.

Evidensens kvalitet er nedgraderet på baggrund af *'risk-of-bias'* (datagrundlaget stammer fra ublindede studier), *'inconsistency'* (for flere kritiske effektmål foreligger der kun data fra ét enkelt studie) og *'imprecision'* (brede konfidensintervaller). Det lave patientantal betyder, at hændelsesraten for flere effektmål i observationsgruppen er 0, hvilket resulterer i meget brede konfidensintervaller for flere kritiske effektestimater. Enkelte af effektmålene er belyst på andre måder end ønsket i protokollen, men fagudvalget har accepteret ansøgers antagelser, og evidensens kvalitet nedgraderes derfor ikke yderligere på den baggrund. For al opfølgingsdata, der rækker ud over et år, foreligger der ikke komparativt data for observationsgruppen, idet kontrolgruppen skifter til behandling efter ét år. Samtidig kan der ud fra sygdommens naturhistoriske forløb og øjets opbygning ikke forventes at ses en ændring for flere af effektmålene efter kun ét års behandling eller observation.

9.1.4 Samlet konklusion for det kliniske spørgsmål

Fagudvalget vurderer, at behandling med voretigene neparvovec giver en **vigtig klinisk merværdi** for patienter med synstab som følge af arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi sammenlignet med ingen behandling (meget lav evidenskvalitet).

Nedenstående tabel viser en oversigt med konklusioner vedrørende klinisk merværdi af voretigene neparvovec pr. effektmål.

Tabel 10. Oversigt over merværdi og evidenskvalitet for kritiske og vigtige effektmål

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
Funktionelt syn (MLMT)	Kritisk	Vigtig	Meget lav
Synsfelt - Humphrey perimetri: makula tærskel - Humphrey perimetri: foveal sensitivitet - Goldmann perimetri	Kritisk	Vigtig	Meget lav
Bivirkninger - Uønskede hændelser - Kvalitativ gennemgang	Kritisk	Negativ	Meget lav
Synsstyrke	Vigtig	Ikkedokumenterbar	Meget lav
Livskvalitet	Vigtig	Ikkedokumenterbar	Meget lav
Samlet vurdering		Vigtig	Meget lav

I den samlede vurdering af den kliniske merværdi af voretigene neparvovec har fagudvalget vægtet følgende:

- Der blev observeret en forbedring for MLMT og den makulære tærskel, som kunne forventes såfremt behandlingen havde en effekt. Der blev observeret en væsentlig effekt på MLMT, som fagudvalget vurderer er det bedste effektmål for denne sygdom.
- Der blev observeret bivirkninger ved behandling med voretigene neparvovec sammenlignet med observation, som dog er uundgåelige på grund af indgrebets karakter. Bivirkningerne skal sammenholdes med sygdommens alvorlige naturhistorie med uundgåelig progression til blindhed. Fagudvalget vurderer derfor, at resultatet af dette effektmål ikke skal medføre en nedgradering af den samlede kliniske merværdi.
- Fagudvalget kan bekræfte de subjektive udsagn vedrørende livskvalitet fra patienter og pårørende, og er enig i at forbedringer i MLMT-testen med stor sandsynlighed afspejler en forbedret livskvalitet. Fagudvalget vurderer derfor ikke, at manglende kvantitative resultater for dette effektmål bør medføre en nedgradering af den samlede klinisk merværdi.
- Fagudvalget hæfter sig ved, at effekten efter 3 år ser ud til at være stabil for effektmålene MLMT, synsfelt og synsstyrke [12].

10 Andre overvejelser

Fagudvalget ønsker at fremhæve, at det er en ny behandling til en helt særlig population: børn og unge, der bliver blinde, og som ikke har andre behandlingsalternativer.

Fagudvalget fremhæver, at udover en kortvarig systemisk steroidbehandling, 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.

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° C frysekæde samt laboratoriespecifikke krav til at håndtere genetisk modificerede organismer.

11 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at voretigene neparvovec til behandling af patienter med synstab som følge af arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi giver en:

- **Vigtig klinisk merværdi** til patienter med synstab med tilstrækkelige antal levedygtige nethindeceller som følge af arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi sammenlignet med ingen aktiv behandling. Evidensens kvalitet er meget lav.

12 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at voretigene neparvovec til behandling af patienter med synstab som følge af arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi giver en:

- **Vigtig klinisk merværdi** til patienter med synstab med tilstrækkelige antal levedygtige nethindeceller som følge af arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi sammenlignet med ingen aktiv behandling. Evidensens kvalitet er meget lav.

13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der foreligger ingen behandlingsvejledning for behandling af patienter med retinal dystrofi.

14 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, Trzupsek 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. Committee for Medicinal Products for Human Use. CHMP assessment report for voretigene neparvovec. EMA. 2018.
9. 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.
10. Maguire AM, High KA, Auricchio A, Wright JF, Pierce EA, Testa F, et al. Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber’s congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* [internet]. 2009;374(9701):1597–605. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673609618365>
11. Bennett J, Wellman J, Marshall KA, McCague S, Ashtari M, DiStefano-Pappas J, et al. Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by RPE65 mutations: a follow-on phase 1 trial. *Lancet* [internet]. 2016;388(10045):661–72. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616303713>
12. Russell S, Bennett J, Maguire AM, High KA, Russell S, Bennett J, et al. Expert Opinion on Orphan Drugs Voretigene neparvovec-rzyl for the treatment of biallelic RPE65 mutation – associated retinal dystrophy. *Expert Opin Orphan Drugs* [internet]. 2018;6(8):457–64. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1080/21678707.2018.1508340>
13. Leroy BP et al. Year 3 Results and Age-Stratified Analyses for a Phase 3 Trial of Voretigene Neparvovec in RPE65 Mutation–Associated Inherited Retinal Disease. I: Abstr Present EURETINA Congr. 2018.
14. Drack A. How long does gene therapy last? 4 Year follow-up of Phase 3 Voretigene Neparvovec Trial in RPE65–Associated LCA/Inherited Retinal Disease. I: Abstr Accept AAPOS 45th Annu Meet. 2019.
15. Chung DC, K L, K R, et al. Long-term effect of voretigene neparvovec on the full-field light

sensitivity threshold test of patients with RPE65 mutation-associated inherited retinal dystrophy: post-hoc analysis of Phase I trial data. I: Abstr Accept ARVO Annu Meeting 2019. 2019.

16. Patino CM, Varma R, Azen SP, Conti D V., Nichol MB, McKean-Cowdin R. The impact of change in visual field on health-related quality of life: The Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* [internet]. 2011;118(7):1310–7. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.12.018>
17. Szlyk JP, Fishman GA, Grover S, Revelins BI, Derlacki DJ. Difficulty in performing everyday activities in patients with juvenile macular dystrophies: Comparison with patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(12):1372–6.
18. 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.
19. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Center for Biologics Evaluation and Research. 67TH MEETING OF THE CELLULAR, TISSUE, AND GENE THERAPIES ADVISORY COMMITTEE [internet]. Minutes from meeting. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/CellularTissueandGeneTherapiesAdvisoryCommittee/UCM586754.pdf>
20. Lloyd A, Piglowska N, Ciulla T, Pitluck S, Johnson S, Buessing M, et al. Estimation of impact of RPE65- mediated inherited retinal disease on quality of life and the potential benefits of gene therapy. *Br J Ophthalmol* [internet]. 2019;bjophthalmol-2018-313089. Tilgængelig fra: <http://bjo.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjophthalmol-2018-313089>

15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende øjensygdomme

Formand	Indstillet af
Toke Bek, formand. <i>Professor, overlæge, dr.med. HD(O)</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Chris Bath <i>Afdelingslæge, lektor, ph.d.</i>	Region Nordjylland
Anders Ivarsen <i>Overlæge, lektor, ph.d.</i>	Region Midtjylland
Jesper Pindbo Vestergaard <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Torben Lykke Sørensen <i>Professor, overlæge, dr.med.</i>	Region Sjælland
Jørgen Villumsen <i>Overlæge, lektor, dr.med.</i>	Region Hovedstaden
Anne Fischer-Nielsen <i>Overlæge, ph.d., Leder af Sektion for Stamceller og Celleterapi</i>	Dansk Selskab for Klinisk Immunologi
Morten Dornonville de la Cour <i>Klinikchef, professor</i>	Indstillet af formanden
Mette Marie Hougaard Christensen <i>Overlæge, ph.d.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Philip Højrizi <i>Farmaceut</i>	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: Pernille Koefod Arrevad (projekt- og metodeansvarlig) Jette Østergaard Rathe (projektgruppe) Hjalte Holm Andersen (projektgruppe) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgs koordinator) Diana Odrobináková (biostatistiker) Tenna Bekker (teamleder)

16 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.1	11. juni 2019	Vedr. tabel 1 side 13: I høringssvaret er der gjort opmærksom på, at tabel 1 over baselinekarakteristika for "Median alder (år)" viser det interkvartile interval (IQR), og ikke det faktiske aldersspænd (år). Dette er nu rettet til.
1.0	15. maj 2019	Godkendt af Medicinrådet.

17 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

17.1 Cochrane Risk of Bias

Risk of bias for fase 3-studiet [9] er vurderet med The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias.

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	Lav risiko for bias	<p>Studiet anvendte behørig blok-randomisering.</p> <p><i>"Participants were randomly assigned (2:1) to intervention or control using a permuted block design, stratified by age (<10 years and ≥10 years) and baseline mobility testing passing level (pass at ≥125 lux vs <125 lux)"</i></p> <p><i>"A randomisation list was generated under the direction of the independent party biostatistician such that each enrolled participant would be assigned to either intervention or control. This list was created before enrollment began and contains the entire sequence of random assignments used serially during the study."</i></p>
Allocation concealment (Selection bias)	Lav risiko for bias	<p>Allokeringslisten var ikke tilgængelig for personalet som gruppeinddelte patienterne.</p> <p><i>"The randomisation list is stored in a secure location and is password protected. Only the Randomisation Coordinator or designee has access to this password-protected file, which includes the location of the program that generates the randomisation list, the seed number used for generating the randomisation, randomisation sequence information, links to subject identification, study identification information, treatment assignment, block assignment, and age stratification variables"</i> (appendiks for [9])</p>
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	Høj risiko for bias	<p>Studiet er ikke-blindet.</p> <p><i>"This randomised, controlled, open-label, phase 3 study was done with five surgeons at two sites in the USA..."</i></p> <p>I forhold til det primære endepunkt; MLMT, havde studiepersonalet der evaluerede testresultaterne ikke kendskab til hvilke patienter som tilhørte kontrol- eller interventionsarmen.</p> <p><i>"Graders assessing primary outcome were masked to treatment group"</i></p>

Blinding of outcome assessment (Detection bias)	Høj risiko for bias	Studiet er ikke-blindet, se i øvrigt ovenstående.
Incomplete outcome data (Attrition bias)	Lav risiko for bias	Interventionen udføres ved to sekventielle kirurgiske indgreb (ét på hvert øje). Der var to patienter der udgik af studiet. Én patient der fra kontrolgruppen og én fra interventionsgruppen. Patienten i interventionsgruppen forlod studiet forud for behandling.
Selective reporting (Reporting bias)	Lav risiko for bias	Studieprotokollen er publiceret og registreret (NCT00999609). Alle studiets præspecificerede effektmål af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.
Other bias	Lav risiko for bias	Ingen anden risiko for bias identificeret.

17.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af voretigene neparvovec

Der er foretaget en GRADE-evalueringen af evidenskvaliteten for fase-3 studiet [9].

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Voretigene neparvovec	No active treatment	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
MLMT improvement, bilateral score (assessed with: Risk ratio [dichotomized])												
1	randomised trials	serious ^a	serious ^b	not serious	very serious ^c	none	19/21 (90.5%)	4/10 (40.0%)	RR 2.26 (1.14 to 7.56)	50 more per 100 (from 6 more to 100 more)		CRITICAL
Humphrey VF, macula threshold, first eye (assessed with: Risk ratio [dichotomized])												
1	randomised trials	serious ^a	serious ^b	not serious	very serious ^c	none	16/21 (76.2%)	2/10 (20.0%)	RR 3.81 (1.14 to 36.79)	56 more per 100 (from 3 more to 100 more)		CRITICAL
Humphrey VF, macula threshold, second eye (assessed with: Risk ratio [dichotomized])												
1	randomised trials	serious ^a	serious ^b	not serious	very serious ^c	none	15/21 (71.4%)	0/10 (0.0%)	Da hændelsesraten i kontrolgruppen er 0 er der beregnet en ny risk ratio, jf. bilag 2. RR = 15,50 CI 95 % (1,02, 235,66). Absolut forskel 74,4 %-point (39,9;93,3)			CRITICAL
Humphrey VF, foveal sensitivity, first eye (assessed with: Risk ratio [dichotomized])												
1	randomised trials	serious ^a	serious ^b	not serious	very serious ^c	none	13/21 (61.9%)	3/10 (30.0%)	RR 2.06 (0.87 to 14.20)	32 more per 100 (from 4 fewer to 100 more)		CRITICAL
Humphrey VF, foveal sensitivity, second eye (assessed with: Risk ratio [dichotomized])												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Voretigene neparvovec	No active treatment	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	serious ^a	serious ^b	not serious	very serious ^c	none	14/21 (66.7%)	3/10 (30.0%)	RR 3.33 (0.62 to 87.44)	70 more per 100 (from 11 fewer to 100 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Goldmann VF, first eye (assessed with: Risk ratio [dichotomized])												
1	randomised trials	serious ^a	serious ^b	not serious	very serious ^c	none	14/21 (66.7%)	4/10 (40.0%)	RR 2.22 (0.95 to 15.74)	49 more per 100 (from 2 fewer to 100 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Goldmann VF, second eye (assessed with: Risk ratio [dichotomized])												
1	randomised trials	serious ^a	serious ^b	not serious	very serious ^c	none	15/21 (71.4%)	4/15 (26.7%)	RR 1.79 (0.86 to 6.99)	21 more per 100 (from 4 fewer to 100 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Serious adverse events (assessed with: Risk ratio)												
1	randomised trials	serious ^a	serious ^b	not serious	very serious ^c	none	2/20 (10.0%)	0/9 (0.0%)	Da hændelsesraten i kontrolgruppen er 0 er der beregnet en ny risk ratio, jf. bilag 2. RR = 2,38 CI 95 % (0,13, 45,1). Absolut forskel = 10 % (-29,6; 47,7)		⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Visual acuity (LogMAR), both eyes averaged (assessed with: Risk ratio [dichotomized])												
1	randomised trials	serious ^a	serious ^b	not serious	very serious ^c	none	5/21 (23.8%)	0/9 (0.0%)	Da hændelsesraten i kontrolgruppen er 0 er der beregnet en ny risk ratio, jf. bilag 2. RR = 5,24 CI 95 % (0,32, 85,74). Absolut forskel = 25 %-point (-16,0;60,6)		⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

18 Bilag 2: supplerende beregning af risk ratio

I de tilfælde, hvor hændelsesraten i kontrolarmen er 0 har Medicinrådets sekretariat udregnet RR med 95 % konfidensintervaller udregnet ved RevMan baseret på CHI-squared test.

Threshold, second eye: 15,50 [1,02-235,66]

Visual acuity (LogMAR), both eyes averaged: 5,24 [0,32-85,74]

Visual acuity (LogMAR), first eye: 7,14 [0,45-113,07]

Visual acuity (LogMAR), second eye: 3,86 [0,23-64,42]

Serious adverse events: 2,38 [0,13-45,11]



Ansøgning om vurdering af klinisk merværdi for Luxturna® (voretigene neparvovec) 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 Healthcare A/S

22. februar 2019, version 2

Kontakt: Pia Krogsgaard Villadsen
Head Market Access
pia.villadsen@novartis.com
Mobil: 21463196



Indholdsfortegnelse

1	Basis information.....	4
2	Forkortelser	7
3	Indledning.....	8
3.1	Resumé	9
3.1.1	Effekt på funktionelt syn.....	9
3.1.2	Effekt på synsfelt	9
3.1.3	Effekt på synsstyrke.....	9
3.1.4	Bivirkninger.....	9
3.1.5	Livskvalitet	10
4	Litteratursøgning	11
4.1	Søgestreng	11
4.2	Udvælgelse af artikler.....	12
4.3	Prisma diagram.....	13
4.4	Ekskluderede studier	14
4.5	Relevante studier.....	15
4.6	Hovedkarakteristika for inkluderede studier	17
4.6.1	Fase 3 studiet.....	17
4.6.2	Fase 1 studiet.....	20
4.6.3	Fase 1 follow-on studiet	23
5	Kliniske spørgsmål i Medicinrådets protokol	26
5.1	Præsentation af relevante studier.....	26
5.2	Resultater pr. studie	28
5.2.1	Funktionelt syn	29
5.2.2	Synsfelt	34
5.2.3	Bivirkninger.....	37
5.2.4	Synsstyrke	40
5.2.5	Livskvalitet	42
5.3	Komparative analyser.....	50
6	Andre overvejelser	53
6.1	PASS studie	53

6.1	Arbejds miljøkrav relateret til behandling med voretigene neparvovec	53
6.2	Omkostning pr. kvalitetsjusteret leveår ved behandling med voretigene neparvovec	53
7	References	54
8	Appendiks	57
8.1	Individuelle patientdata fra fase 3 studiet	57
8.2	Figur og tabel oversigt	64

1 Basis information

TABEL 1 CONTACT INFORMATION

Name	Pia Krogsgaard Villadsen
Title	Head Market Access
Area of responsibility	Market Access, Economic, Negotiation
Phone	+45 21 46 31 96
E-mail	pia.villadsen@novartis.com
Name	Alice Brinch Mørch
Title	Value and Access Manager, MD
Area of responsibility	Market Access
Phone	+45 28 43 18 25
E-mail	alice_brinch.moerch@novartis.com
Name	Uffe Ploug
Title	Health Economics & Outcomes Research Manager
Area of responsibility	Market Access
Phone	+45 28 94 35 47
E-mail	uffe.ploug@novartis.com

TABEL 2 OVERVIEW OF THE PHARMACEUTICAL[1]

Proprietary name	Luxturna
Generic name	Voretigene neparvovec
Marketing authorization holder in Denmark	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irland
ATC code	Endnu ikke tildelt
Pharmacotherapeutic group	Endnu ikke tildelt
Active substance(s)	Voretigene neparvovec, en genoverførselsvektor, som anvender et adeno-associeret virusvektor serotype 2 (AAV2)-kapsid som fremføringsmiddel til humant retinalt pigmentepitel 65 kDa-protein (hRPE65) cDNA til retina.
Pharmaceutical form(s)	Koncentrat og solvens til injektionsvæske, opløsning.
Mechanism of action	Luxturna er den første genterapi for patienter med arvelige degenerative nethindesygdomme, der skyldes defekt i begge kopier af RPE65-genet. Luxturna forventes at kunne bevare eller forbedre det funktionelle syn. Voretigene neparvovec er en genoverførselsvektor, som anvender et apatogent adeno-associeret virusvektor (AAV) kapsid, som indeholder funktionelle humane RPE65 gener. Subretinal injektion af Luxturna resulterer i transduktion af retinale pigmentepitelceller med et cDNA indkodende, normalt humant RPE65 protein (genterapi), som potentielt kan genoprette den normale a-vitamin cyklus.
Dosage regimen	Patienterne får en enkelt dosis på $1,5 \times 10^{11}$ vg voretigene neparvovec i hvert øje. Hver dosis administreres til det subretinale rum i en blære med et samlet volumen på 0,3 ml. Den enkelte administration i hvert øje udføres på forskellige dage tæt på hinanden, men med et mellemrum på mindst 6 dage.
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	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.
Other approved therapeutic indications	Nej
Will dispensing be restricted to hospitals?	Ja
Combination therapy and/or co-medication	Kombination: nej. Co-medicinering: Præ- og post-operativ immunmodulerende regimen for hvert øje: Prednison 1 mg/kg/dag, eller tilsvarende, 3 dage præ- og 4 dage post-operativt, herefter prednison 0,5 mg/kg/dag, eller tilsvarende, i 5 dage, herefter prednison 0,5 mg/kg/dag, eller tilsvarende, i 5 dage (maximalt 40 mg/dag).

Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	<p>En foliepose indeholder en æske med 1 hætteglas med koncentrat og 2 hætteglas med solvens. Hver æske med 1 hætteglas med koncentrat og 2 hætteglas med solvens er til behandling af ét øje (engangsbrug).</p> <p>Koncentrat: 0,5 ml ekstraherbart volumen af koncentrat, (5×10^{12} vg/ml), i et 2 ml hætteglas af cyklisk olefinpolymer med prop af klorbutylgummi forseglet med en aluminium afrivningskapsel.</p> <p>Solvens: 1,7 ml ekstraherbart volumen af solvens i et 2 ml hætteglas af cyklisk olefinpolymer med prop af klorbutylgummi forseglet med en aluminium afrivningskapsel.</p>
Orphan drug designation	Ja.

2 Forkortelser

AAV	Adeno-Associated Virusvektor
BEGR	Begrænset
cDNA	Complementary DNA (Komplementær DNA)
CI	Konfidensinterval
CNS	Centrale nervesystem
ERG	Elektroretinografi
ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study scale
FST	Full-Field Light Sensitivity Threshold (Fuldfeltslysfølsomhedstest)
IRD	Inherited Retinal Dystrophy (Arvelig retinal dystrofi)
LCA	Lebers kongenitte amaurose
LogMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution
LUX	SI enhed for lysstyrke; en lumen per m ²
mIIT	Modificeret Intent-To-Treat (inkluderer alle forsøgsdeltagere eksponeret for studiemedicinen)
MLMT	Multi luminance mobility test (Multi-luminans mobilitetstest)
OCT	Optical coherence tomography
PICO	Population, Intervention, Comparison and Outcomes
PRO	Patient Reported Outcomes (Patient-rapporterede effektmål)
QoL	Quality of Life
RP	Retinitis Pigmentosa
RPE	Retinal pigmentepitel
SD	Standard Deviation
VA	Visual acuity (Synsstyrke)
VF	Visual field (Synsfelt)
VFQ-25	Visual Function Questionnaire 25
vg	Vector Genomer, enhed i VN produkt
VN	Voretigene Neparovec

3 Indledning

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 celledlag og karforsyning[2].

Arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi skyldes mutation i begge kopier af RPE65-genet (biallel mutation). Dette gen koder for et protein, der er essentielt for reaktivering 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[3].

Debutfunktet 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[4].

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[5, 6].

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.

Der er i Danmark identificeret 29 patienter med biallel RPE65-relateret nethindedystrofi, og det vurderes, at ca. 20 af disse patienter vil have tilstrækkelig synsrest til at kunne blive behandlet med voretigene neparvovec. Det forventes, at der vil tilkomme 0,5-1 patient pr. år med biallel RPE65-relateret nethindedystrofi.

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.

3.1 Resumé

Retinal dystrofi grundet mutationer i RPE65-genet er karakteriseret ved et progressivt synstab startende allerede i barndommen eller tidlig ungdom. Først opleves natteblindhed og indskrænkede synsfelter, efterfulgt af tab af det centrale syn. Halvdelen af patienterne med RPE65-associeret retinal dystrofi er socialt blinde (synsstyrke <0.1 på bedste øje) allerede i 18-årsalderen, hvilket medfører problemer med at færdes socialt. Denne synsstyrke svarer også til optagelseskriteriet i Dansk Blindesamfund, og der er således tale om grundlæggende livsbegrænsende tilstand. Patienterne bliver helt blinde i 30'erne.

3.1.1 Effekt på funktionelt syn

Bilateral administration af voretigene neparvovec leder til en klinisk meningsfuld og signifikant forbedring i patienternes evne til at navigere selvstændigt i mørke og dunkel belysning – lysforhold, der er særdeles vanskelige at navigere i for patienter med RPE65-associeret retinal dystrofi. Således var der signifikant flere patienter i gruppen behandlet med voretigene neparvovec, der opnåede en klinisk relevant forbedring i funktionelt syn (målt ved Multi-Luminans MobilitetsTest) sammenlignet med kontrolgruppen. 90% af de behandlede patienter gennemførte MLMT med ≥ 1 skalatrins reduktion i lysniveau, og 13 ud af 21 var i stand til at gennemføre MLMT ved den laveste evaluerede lysstyrke på 1 lux, mens ingen i kontrolgruppen var i stand til dette. Effekten vurderes at være langvarig baseret på 7,5 års data fra fase 1 og 4 års data fra fase 3 studiet.

3.1.2 Effekt på synsfelt

Der var numerisk flere patienter i gruppen behandlet med voretigene neparvovec, der opnåede en klinisk relevant forbedring i Goldmann synsfelt målt ved III4e isopteren sammenlignet med kontrolgruppen. Synsfeltet blev næsten fordoblet i interventionsgruppen og formindskedes i kontrolgruppen. Der var signifikant flere patienter i gruppen behandlet med voretigene neparvovec, der opnåede klinisk relevant forbedring i synsfeltet i makula området, målt med Humphrey auto-perimetri, sammenlignet med kontrolgruppen, og numerisk flere patienter i gruppen behandlet med voretigene neparvovec, der opnåede en klinisk relevant forbedring i synsfeltet i fovea området sammenlignet med kontrolgruppen.

3.1.3 Effekt på synsstyrke

Blandt de patienter, som havde en synsstyrke dårligere end 60 ETDRS bogstaver ved baseline, var der numerisk flere patienter i gruppen behandlet med voretigene neparvovec, der opnåede en klinisk relevant forbedring i synsstyrke på ≥ 15 ETDRS bogstaver sammenlignet med kontrolgruppen. Forbedringer i synsstyrke var ikke nødvendigvis forventet, da synsstyrke er et mål for foveal, tap-medieret funktion. Derfor var det ikke det primære mål for behandlingen af denne stav-medierede sygdom. Derudover kom den subretinale injektion med voretigene neparvovec ikke i kontakt med fovea.

3.1.4 Bivirkninger

De hyppigste bivirkninger var relateret til administrationsproceduren og var af en karakter, som er kendt i forbindelse med pars plana vitrektomi. I fase 3 studiet var der to alvorlige uønskede hændelser (ingen okulære) i gruppen behandlet med voretigene neparvovec versus ingen i kontrolgruppen i det første år. Forskellen mellem grupperne var ikke signifikant. Der sås tre ikke-alvorlige og forbigående bivirkninger med

retinale aflejringer hos tre ud af 41 patienter, som blev vurderet at være relateret til voretigene neparvovec. Under hele udviklingsprogrammet var der tre okulære alvorlige uønskede hændelser i 41 patienter, som ansås for at være relateret til administrationsmåden. Ingen alvorlige uønskede hændelser er rapporteret relateret til vektoren/lægemedlet.

3.1.5 Livskvalitet

Voretigene neparvovec gør patienterne i stand til at leve et mere selvstændigt liv uden de samme begrænsninger, der før påvirkede deres liv. Børnene bliver mere uafhængige af deres forældre og får bedre forudsætninger for at leve et normalt socialt liv. De unge får bedre forudsætninger for at forfølge drømme og ambitioner om uddannelse og arbejdsliv. Generelt øger behandlingen patienternes sociale og fysiske rum, så de kan være tilstede og interagere med venner og familie flere steder og på andre tidspunkter end før.

4 Litteratursøgning

Søgestrategi og den systematiske gennemgang af litteraturen er udført efter protokollens anvisning. Medicinrådets informationsspecialist er konsulteret inden udførelse af søgningerne, og søgestrengene er lavet som anbefalet. Søgningerne er udført den 13. januar 2019 i både MEDLINE via PubMed og CENTRAL via Cochrane Library. Søgninger i PubMed og CENTRAL inkluderer artikler fra henholdsvis 1966 og 1943. Der er søgt uden tidsbegrænsning.

Ved udvælgelsen af studier har vi, udover randomiserede, kontrollerede studier, inkluderet fase 1 studier, idet der indgår data fra disse i afsnittet med kvalitativ gennemgang af bivirkninger. Dette er efter aftale med Medicinrådets sundhedsvidenskabelige konsulent.

Ud over de fundne artikler, er EPAR og produktresuméet for Luxturna konsulteret.

4.1 Søgestreng

Medline via PubMed:

Search	Add to builder	Query	Items found
#10	Add	Search (((voretigene neparvovec) OR Luxturna) OR AAV2*hrPE65v2) AND (((RPE65) OR inherited retinal dystrophy) OR retinitis pigmentosa) OR congenital amaurosis)	19
#9	Add	Search (((RPE65) OR inherited retinal dystrophy) OR retinitis pigmentosa) OR congenital amaurosis	15624
#8	Add	Search congenital amaurosis	3839
#7	Add	Search retinitis pigmentosa	11468
#6	Add	Search inherited retinal dystrophy	1429
#5	Add	Search RPE65	734
#4	Add	Search ((voretigene neparvovec) OR Luxturna) OR AAV2*hrPE65v2 Sort by: Author	22
#3	Add	Search AAV2*hrPE65v2	11
#2	Add	Search Luxturna	7
#1	Add	Search voretigene neparvovec	9

CENTRAL via Cochrane Library:

ID	Search_Hits	
#1	RPE65	21
#2	inherited retinal dystrophy	8
#3	MeSH descriptor: [Retinitis Pigmentosa] explode all trees	91
#4	congenital amaurosis	19
#5	#1 or #2 or #3 or #4	125
#6	luxturna	0
#7	voretigene neparvovec	7
#8	AAV2*hrPE65v2	3
#9	#6 or #7 or #8	7
#10	#5 and #9	7

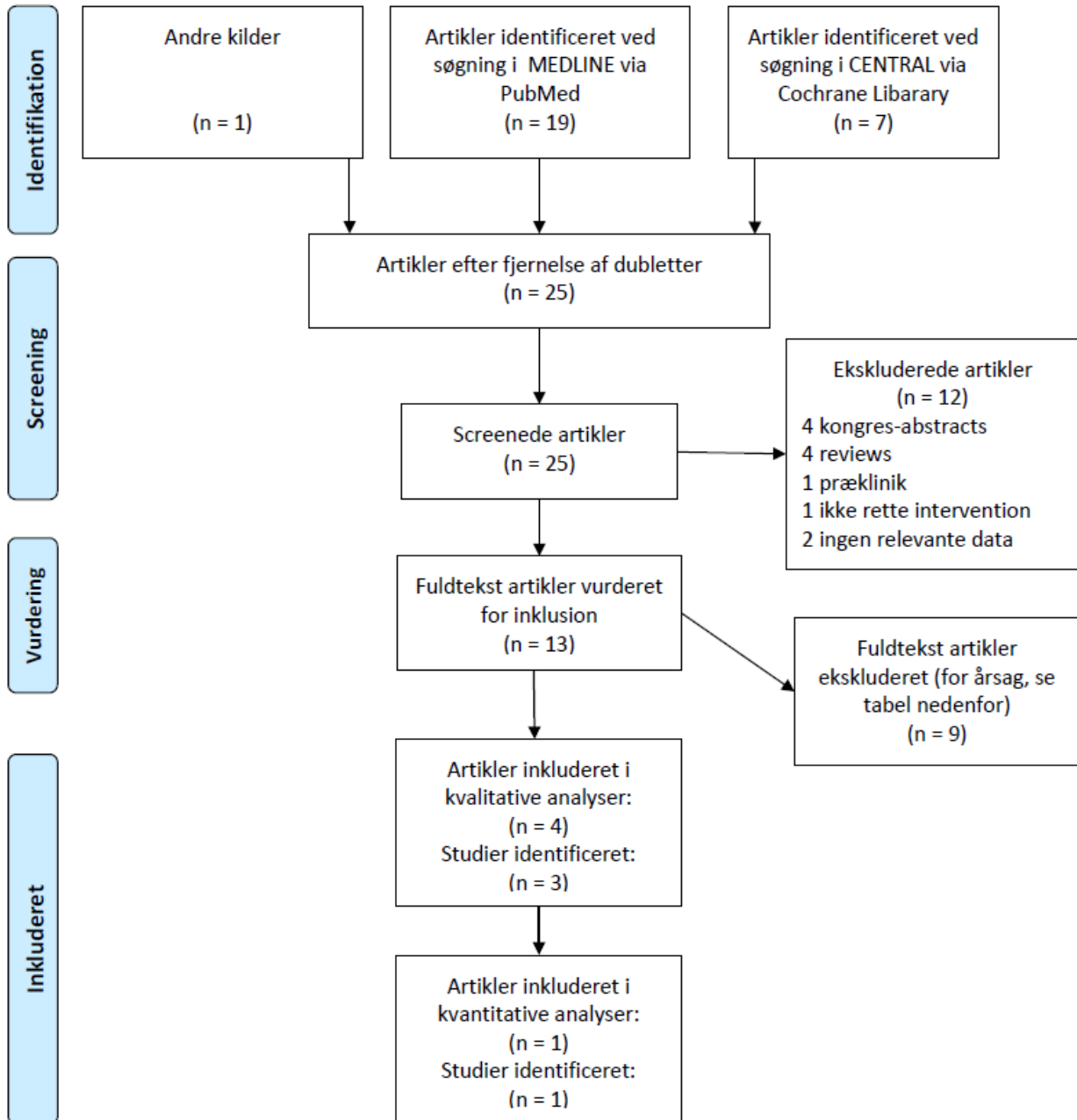
4.2 Udvalgelse af artikler

TABEL 3 INKLUSIONS- OG EKSKLUSIONSKRITERIER

Inklusionskriterier	Population: Personer med arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi Intervention: Voretigene neparvovec Komparator: Ingen behandling Effektmål: Funktionel syn (MLMT), synsfelt (Humphrey og Goldmann), Bivirkninger, Synsstyrke og Livskvalitet (inklusive kvalitativt) Studiedesign: Randomiseret, kontrolleret studie og fase 1 Sprog: Engelsk eller dansk
Exclusion criteria	Population: Personer, der ikke har arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi Intervention: Andre end voretigene neparvovec Komparator: Anden aktiv behandling Effektmål: Ingen af ovennævnte effektmål er omtalt Studiedesign: Andre end RCT og fase 1 Sprog: Andre sprog end engelsk og dansk

4.3 Prisma diagram

FIGUR 1 PRISMA DIAGRAM



4.4 Ekskluderede studier

TABEL 4 EKSKLUDEREDE STUDIER

	Forfatter, år og tidsskrift	Titel	Årsag til eksklusion
1	[No authors listed]. Med Lett Drugs Ther. 2018 Mar 26;60(1543):53-55.	Voretigene neparvovec-rzyl (Luxturna) for inherited retinal dystrophy.	Review
2	Ameri H. J Curr Ophthalmol. 2018 Feb 16;30(1):1-2	Prospect of retinal gene therapy following commercialization of voretigene neparvovec-rzyl for retinal dystrophy mediated by RPE65 mutation.	Review
3	Ashtari M, et al. Clin Invest. 2011 Jun;121(6):2160-8	The human visual cortex responds to gene therapy-mediated recovery of retinal function	Relevante data er beskrevet i studiets hovedpublikation (som er inkluderet)
4	Bennett J, et al. Sci Transl Med. 2012 Feb 8;4(120):120ra15.	AAV2 gene therapy readministration in three adults with congenital blindness.	Relevante data er beskrevet i studiets hovedpublikation (som er inkluderet)
5	Dias MF, et al. Prog Retin Eye Res. 2018 Mar;63:107-13.	Molecular genetics and emerging therapies for retinitis pigmentosa: Basic research and clinical perspectives.	Review
6	Maguire AM, et al. N Engl J Med. 2008 May 22;358(21):2240-8	Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis.	Relevante data er beskrevet i studiets hovedpublikation (som er inkluderet)
7	Miraldi Utz V, et al. Ophthalmic Genet. 2018 Dec;39(6):671-677	Gene therapy for RPE65-related retinal disease.	Review
8	Simonelli F, et al. Mol Ther. 2010 Mar;18(3):643-50	Gene therapy for Leber's congenital amaurosis is safe and effective through 1.5 years after vector administration.	Relevante data er beskrevet i studiets hovedpublikation (som er inkluderet)
9	Testa F et al. Ophthalmology. 2013 Jun;120(6):1283-91	Three-year follow-up after unilateral subretinal delivery of adeno-associated virus in patients with Leber congenital Amaurosis type 2.	Relevante data er beskrevet i studiets hovedpublikation (som er inkluderet)

4.5 Relevante studier

Der er i alt identificeret tre studier med voretigene neparvovec i patienter med arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi, ét randomiseret, kontrolleret fase 3 studie, et fase 1 dose-finding studie samt et opfølgende, follow-on studie til fase 1 studiet.

I alt 4 peer-reviewed publikationer er identificeret, som fremgår af nedenstående tabel. Derudover er tre abstracts fra kongresser inkluderet i denne ansøgning.

Ud over de tre identificerede studiet, er der på clinicaltrials.gov registreret et igangværende observationsstudie, NCT03602820, hvor de behandlede patienter fra fase 1 og 3 studierne følges i 15 år. To abstracts baseret på interim resultater fra dette studie er inkluderet i ansøgningen for at belyse spørgsmålet om voretigene neparvovecs langtidseffekt.

TABEL 5 INKLUDEREDE STUDIER

Reference (titel, forfatter, tidsskrift, år)	Studienavn	NCT nummer	Datoer for studiet (start og forventet afslutning)
<p><i>Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial.</i> Russell S, et al. <i>Lancet</i>, 2017[8]</p> <p><i>Voretigene neparvovec-rzyl for the treatment of biallelic RPE65 mutation-associated retinal dystrophy.</i> Russell S, et al. <i>Expert Opinion on Orphan Drugs</i>, 2018[9]</p> <p><i>Year 3 Results and Age-Stratified Analyses for a Phase 3 Trial of Voretigene Neparvovec in RPE65 Mutation-Associated Inherited Retinal Disease.</i> Leroy BP, et al. Abstract præsenteret ved EURETINA kongressen, 2018[10]</p> <p><i>How long does gene therapy last? 4 Year follow-up of Phase 3 Voretigene Neparvovec Trial in RPE65-Associated LCA/Inherited Retinal Disease.</i> Drack AV, et al. Abstract vil blive præsenteret ved AAPOS 45th Annual Meeting, marts 2019[11]</p>	Fase 3	NCT00999609	<p>Start: Oktober 2012</p> <p>Primære afslutning (primære endepunkt): Juli 2015</p> <p>Estimeret afslutning: Juli 2029</p>
<p><i>Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1</i></p>	Fase 1	NCT00516477	<p>Start: September 2007</p> <p>Estimeret afslutning:</p>

dose-escalation trial. Maquire AM, et al. Lancet 2009 [12]			Juli 2024
<p>Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by RPE65 mutations: a follow-on phase 1 trial. Bennett J, et al. Lancet 2016[13]</p> <p>Long-term effect of voretigene neparvovec on the full-field light sensitivity threshold test of patients with RPE65 mutation-associated inherited retinal dystrophy: post-hoc analysis of Phase I trial data. Chung DC et al. Abstract vil blive præsenteret ved ARVO 2019 Annual Meeting i april[14]</p>	Fase 1 follow-on	NCT01208389	<p>Start: November 2010</p> <p>Estimeret afslutning: November 2026</p>

4.6 Hovedkarakteristika for inkluderede studier

Hovedkarakteristika for de tre inkluderede studier er beskrevet i nedenstående tabeller. Skemaerne er på engelsk, idet informationen dels er taget fra publikationerne, dels fra clinicaltrials.gov.

4.6.1 Fase 3 studiet

TABEL 6 PHASE 3 STUDY

Trial name	<i>Phase 3 study (In the EPAR for Luxturna the study is named Study 301 before and Study 302 after crossover)</i>
NCT number	<u>NCT00999609</u>
Objective	<i>To assess the efficacy and safety of voretigene neparvovec in participants whose interited dystrophy would otherwise progress to complete blindness.</i>
Publications – title, author, journal, year	<p><i>Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Russell et al., Lancet, 2017[8]</i></p> <p><i>Voretigene neparvovec-rzyl for the treatment of biallelic RPE65 mutation–associated retinal dystrophy. Russell S, et al. Expert Opinion on Orphan Drugs, 2018[9]</i></p> <p><i>Year 3 Results and Age-Stratified Analyses for a Phase 3 Trial of Voretigene Neparvovec in RPE65 Mutation–Associated Inherited Retinal Disease. Leroy BP, et al. Abstract presented at the EURETINA congress, 2018[10]</i></p> <p><i>How long does gene therapy last? 4 Year follow-up of Phase 3 Voretigene Neparvovec Trial in RPE65–Associated LCA/Inherited Retinal Disease. Drack AV, et al. Abstract has been accepted for AAPOS 45th Annual Meeting, 2019.</i></p>
Study type and design	<p><i>Open-label, randomized, controlled phase 3 study. Enrolled patients were randomly assigned 2:1 to intervention vs. control. A randomisation list was generated under the direction of the independent party biostatistical and contained the entire sequence of random assignments used serially during the study. Stratification was by age group (<10 years and ≥10 years) and baseline mobility testing passing level (pass at ≥125 lux vs. <125 lux). Graders assessing primary outcome, as well as orientation and mobility assessors, were masked to treatment assignment. Patients in the control arm were allowed to cross over and receive treatment 1 year after their baseline evaluations, provided they still met all eligibility criteria. All eligible patients have been treated and follow up is ongoing.</i></p>
Follow-up time	<i>Patients were followed up for the primary endpoint for one year post-administration (intervention) or post-baseline (control). Retinal and visual function analysis, including mobility testing, was performed at 30 days, 90 days, 180 days and 1 year. Annual visits will be conducted for 15 years post-administration to assess long-term safety and therapeutic effects.</i>

	Data presented in this application is after 1 year (peer-reviewed), 3 years (peer-reviewed) and 4 years (abstract).																																																																														
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 years and older • confirmed genetic diagnosis of biallelic RPE65 gene mutation • for both eyes: visual acuity of 20/60 or worse or visual field less than 20 degrees in any meridian, or both sufficient viable retinal cells as determined by retinal thickness or spectral domain optical coherence tomography, fundus photography, and clinical examination • able to perform a standardised multi-luminance motility test (MLMT) within the luminance range evaluated, but unable to pass the MLMT at 1 lux, the lowest luminance level tested. <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Participation in previous gene therapy • Participation in a clinical study with an investigational drug in the past six months. • Use of high-dose retinoid compounds in the past 18 months • Intraocular surgery in the past 6 months • Known sensitivity to medications planned for use in the peri-operative period • Ocular or systemic conditions that would interfere with study interpretation • Women who are pregnant or any participant unwilling to use effective contraception for 4 months after vector administration 																																																																														
Intervention	<p>Intervention: AAV2-hRPE65v2, voretigene neparvovec rzy1, 1.5 E11 vector genomes, per eye, administered by subretinal injection in a volume of 0.3mL, 6-18 days</p> <p>Control: no treatment</p> <p>21 patients were in the intervention arm, 10 patients were in the control arm.</p>																																																																														
Baseline characteristics (IIT)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Intervention (n=21)</th> <th>Control (n=10)</th> <th>Total (n=31)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age at randomisation (years)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mean (SD)</td> <td>14.7 (11.8)</td> <td>15.9 (9.5)</td> <td>15.1 (10.9)</td> </tr> <tr> <td>Median (IQR)</td> <td>11 (6-18)</td> <td>14 (9-24)</td> <td>11 (6-20)</td> </tr> <tr> <td>Range</td> <td>4-44</td> <td>4-31</td> <td>4-44</td> </tr> <tr> <td>Sex</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Female</td> <td>12 (57%)</td> <td>6 (60%)</td> <td>18 (58%)</td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>9 (43%)</td> <td>4 (40%)</td> <td>13 (42%)</td> </tr> <tr> <td>Age group (years)*</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><10</td> <td>9 (43%)</td> <td>4 (40%)</td> <td>13 (42%)</td> </tr> <tr> <td>≥10</td> <td>12 (57%)</td> <td>6 (60%)</td> <td>18 (58%)</td> </tr> <tr> <td>Race</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>White</td> <td>14 (67%)</td> <td>7 (70%)</td> <td>21 (68%)</td> </tr> <tr> <td>Asian</td> <td>3 (14%)</td> <td>2 (20%)</td> <td>5 (16%)</td> </tr> <tr> <td>American Indian or Alaska Native</td> <td>2 (10%)</td> <td>1 (10%)</td> <td>3 (10%)</td> </tr> <tr> <td>Black or African American</td> <td>2 (10%)</td> <td>0</td> <td>2 (6%)</td> </tr> <tr> <td>Ethnicity</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hispanic or Latino</td> <td>5 (24%)</td> <td>1 (10%)</td> <td>6 (19%)</td> </tr> <tr> <td>Other</td> <td>16 (76%)</td> <td>9 (90%)</td> <td>25 (81%)</td> </tr> </tbody> </table>				Intervention (n=21)	Control (n=10)	Total (n=31)	Age at randomisation (years)				Mean (SD)	14.7 (11.8)	15.9 (9.5)	15.1 (10.9)	Median (IQR)	11 (6-18)	14 (9-24)	11 (6-20)	Range	4-44	4-31	4-44	Sex				Female	12 (57%)	6 (60%)	18 (58%)	Male	9 (43%)	4 (40%)	13 (42%)	Age group (years)*				<10	9 (43%)	4 (40%)	13 (42%)	≥10	12 (57%)	6 (60%)	18 (58%)	Race				White	14 (67%)	7 (70%)	21 (68%)	Asian	3 (14%)	2 (20%)	5 (16%)	American Indian or Alaska Native	2 (10%)	1 (10%)	3 (10%)	Black or African American	2 (10%)	0	2 (6%)	Ethnicity				Hispanic or Latino	5 (24%)	1 (10%)	6 (19%)	Other	16 (76%)	9 (90%)	25 (81%)
	Intervention (n=21)	Control (n=10)	Total (n=31)																																																																												
Age at randomisation (years)																																																																															
Mean (SD)	14.7 (11.8)	15.9 (9.5)	15.1 (10.9)																																																																												
Median (IQR)	11 (6-18)	14 (9-24)	11 (6-20)																																																																												
Range	4-44	4-31	4-44																																																																												
Sex																																																																															
Female	12 (57%)	6 (60%)	18 (58%)																																																																												
Male	9 (43%)	4 (40%)	13 (42%)																																																																												
Age group (years)*																																																																															
<10	9 (43%)	4 (40%)	13 (42%)																																																																												
≥10	12 (57%)	6 (60%)	18 (58%)																																																																												
Race																																																																															
White	14 (67%)	7 (70%)	21 (68%)																																																																												
Asian	3 (14%)	2 (20%)	5 (16%)																																																																												
American Indian or Alaska Native	2 (10%)	1 (10%)	3 (10%)																																																																												
Black or African American	2 (10%)	0	2 (6%)																																																																												
Ethnicity																																																																															
Hispanic or Latino	5 (24%)	1 (10%)	6 (19%)																																																																												
Other	16 (76%)	9 (90%)	25 (81%)																																																																												

	<p>MLMT passing level*</p> <table border="1"> <tr> <td><125 lux</td> <td>12 (57%)</td> <td>4 (40%)</td> <td>16 (52%)</td> </tr> <tr> <td>≥125 lux</td> <td>9 (43%)</td> <td>6 (60%)</td> <td>15 (58%)</td> </tr> </table> <p>MLMT: Multi Luminance Mobility Test *Randomisation strata</p>	<125 lux	12 (57%)	4 (40%)	16 (52%)	≥125 lux	9 (43%)	6 (60%)	15 (58%)
<125 lux	12 (57%)	4 (40%)	16 (52%)						
≥125 lux	9 (43%)	6 (60%)	15 (58%)						
Primary and secondary endpoints	<p><i>Primary endpoint:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Change in bilateral MLMT performance (change in lux score for the lowest passing light level) at 1 year relative to baseline</i> <p><i>Secondary endpoints:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Full-field light Sensitivity Threshold (FST) averaged over both eyes</i> • <i>MLMT testing of the assigned first eye</i> • <i>Visual acuity</i> • <i>Visual field testing (Goldmann perimetry and Humphrey computerised testing)</i> • <i>Visual function questionnaire</i> • <i>Safety (physical and ophthalmic examination, clinical laboratory testing, immunology testing, adverse events)</i> 								
Method of analysis	<p><i>The ITT populations were used for statistical analyses. The ITT populations included all patients who were allocated to intervention or control, including the two patients (one from each group) who withdrew prior to knowledge of treatment allocation.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Primary endpoint</i> • <i>Non-parametric permutation test based on a Wilcoxon rank-sum</i> • <i>Tested at a two-side Type I error rate of 0.05</i> • <i>Two-sided confidence intervals</i> • <i>Secondary endpoints</i> • <i>For monocular mobility testing the same method was used as for the primary endpoint</i> • <i>For FST and VA analysis was performed based on longitudinal models that provided estimates of the difference between baseline and Year 1.</i> <p><i>The secondary outcomes were only to be formally tested statistically if the primary outcome was statistically significant. Statistical significance of the secondary outcomes was performed in a hierarchical manner to maintain control of Type I error rate:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>1. If the primary outcome was statistically significant, FST was to be tested.</i> <i>2. If FST was statistically significant, monocular mobility change score was to be tested.</i> <i>3. If monocular mobility change score was statistically significant, VA was to be tested.</i> <p><i>All secondary endpoints were tested at a two-sided Type I error rate of 0.05</i></p>								
Subgroup analyses	<p><i>A post-hoc subanalyses by age stratification (<10 years and ≥10 years) was conducted. Endpoints were: change in MLMT, FST visual acuity and visual field at 1 year. Data were presented at the 18th EURETINA Congress, 2018.</i></p>								

4.6.2 Fase 1 studiet

TABEL 7 PHASE 1 DOSE ESCALATION STUDY

Trial name	<i>Fase I dose escalation study (Study 101 in the EPAR for Luxturna)</i>
NCT number	<u>NCT00516477</u>
Objective	<i>To determine whether gene transfer will be safe and effective in the treatment of Leber Congenital Amaurosis (LCA).</i>
Publications – title, author, journal, year	<i>Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber’s congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. Maguire AM et al., Lancet, 2009 [12]</i>
Study type and design	<i>Open label, dose escalation phase 1 study.</i>
Follow-up time	<i>Patients were pro-actively followed up. Scheduled study visits included: screening visit, two baseline visits, administration visit (Day 0), and follow-up visits on Days 1, 2, 3, (and 7 if ocular inflammation was present at day 3), 14, 30, 60, 90, 180, 270, 365 and Years 1.5 and 2 to 5. Eligible patients continued in the phase 1 follow-on study.</i>
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Male and female subjects of any ethnic group • Must be willing to adhere to protocol and companion protocol for long-term follow-up as evidenced by written informed consent or parental permission and subject assent • Adults and children diagnosed with LCA • Molecular diagnosis of LCA due to RPE65 mutations (homozygotes or compound heterozygotes) by a CLIA-approved laboratory • Age eight years old or older at the time of administration • Visual acuity \leq 20/160 or visual field less than 20 degrees in the eye to be injected. <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unable or unwilling to meet requirements of the study. • Participation in a clinical study with an investigational drug in the past six months. • Pre-existing eye conditions that would preclude the planned surgery or interfere with the interpretation of study endpoints • Lack of sufficient viable retinal cells as determined by non-invasive means, such as optical coherence tomography (OCT) and/or ophthalmoscopy. • Complicating systemic diseases or clinically significant abnormal baseline laboratory values • Prior ocular surgery within six months. • Known sensitivity to medications planned for use in the peri-operative period. • Individuals of childbearing potential who are pregnant or unwilling to use effective contraception for the duration of the study. • Any other condition that would not allow the potential subject to complete follow-up examinations during the course of the study and, in the opinion of the investigator, makes the potential subject unsuitable for the study. • Subjects will be excluded if immunological studies show presence of neutralizing antibodies to AAV2 above 1:1000.

Intervention	<p>Subjects were dosed unilaterally (worst eye) beginning with the lowest dose. Subjects were injected with AAV2-hRPE65v2 by means of a subretinal injection. Dose escalation to the next cohort was dependent on assessment of the safety data by the DSMB out to at least 4 weeks following the injection.</p> <p>Cohort 1 (n=3): 1.5E10 vector genomes voretigene neparvovec-rzyl in 150 microliters Cohort 2 (n=6): 4.8E10 vector genomes voretigene neparvovec-rzyl in 150 microliters Cohort 3 (n=3): 1.5E11 vector genomes voretigene neparvovec-rzyl in 300 microliters</p>																																																																																																																																				
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Date of administration</th> <th>Age (years)</th> <th>Sex Female</th> <th>RPE65 mutations</th> <th>Injected eye**</th> <th>Nystagmus frequency before and 90 days after gene therapy (hz)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7"><i>Low dose</i></td> </tr> <tr> <td>NP01</td> <td>Oct 11, 2007</td> <td>26</td> <td>Female</td> <td>E102K/E102K</td> <td>Right</td> <td>3.8/2.0</td> </tr> <tr> <td>NP02</td> <td>Dec 13, 2007</td> <td>26</td> <td>Male</td> <td>R234X/R234X</td> <td>Right</td> <td>2.3/2.1</td> </tr> <tr> <td>NP03</td> <td>Jan 24, 2008</td> <td>19</td> <td>Female</td> <td>E102K/E102K</td> <td>Right</td> <td>4.2/3.0</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>Medium dose</i></td> </tr> <tr> <td>NP04</td> <td>April 10, 2008</td> <td>17</td> <td>Male</td> <td>R91W/T149N</td> <td>Left</td> <td>1.0/0</td> </tr> <tr> <td>CH06</td> <td>May 22, 2008</td> <td>20</td> <td>Female</td> <td>IVS1+5g>a/L341S</td> <td>Right</td> <td>1.1/1.3</td> </tr> <tr> <td>CH08</td> <td>July 10, 2008</td> <td>9</td> <td>Male</td> <td>F530fs/ F530fs</td> <td>Right</td> <td>3.7/2.0</td> </tr> <tr> <td>CH09</td> <td>Sept 25, 2008</td> <td>8</td> <td>Male</td> <td>R124X/Lys297del1aggA</td> <td>Left</td> <td>2.5/2.0</td> </tr> <tr> <td>CH10</td> <td>Nov 18, 2008</td> <td>10</td> <td>Male</td> <td>IVS1+5g>a/Phe530del1ttc</td> <td>Right</td> <td>4.0/2.0</td> </tr> <tr> <td>CH11</td> <td>Dec 30, 2008</td> <td>24</td> <td>Female</td> <td>V473D/V473D</td> <td>Right</td> <td>0.5/0.5</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><i>High dose</i></td> </tr> <tr> <td>CH12</td> <td>March 5, 2009</td> <td>44</td> <td>Female</td> <td>K303X/W431C</td> <td>Right</td> <td>0.5/0.5</td> </tr> <tr> <td>CH13</td> <td>April 16, 2009</td> <td>35</td> <td>Male</td> <td>IVS1+5g>a/ IVS1+5g>a</td> <td>Right</td> <td>0.3/0.4</td> </tr> <tr> <td>NP15</td> <td>June 2, 2009</td> <td>11</td> <td>Male</td> <td>D167W/H313R</td> <td>Right</td> <td>0.4/0.4</td> </tr> <tr> <td colspan="7">*Also heterozygous for RDH12 5203R</td> </tr> <tr> <td colspan="7">**Eye with worst sight selected for surgery</td> </tr> </tbody> </table>								Date of administration	Age (years)	Sex Female	RPE65 mutations	Injected eye**	Nystagmus frequency before and 90 days after gene therapy (hz)	<i>Low dose</i>							NP01	Oct 11, 2007	26	Female	E102K/E102K	Right	3.8/2.0	NP02	Dec 13, 2007	26	Male	R234X/R234X	Right	2.3/2.1	NP03	Jan 24, 2008	19	Female	E102K/E102K	Right	4.2/3.0	<i>Medium dose</i>							NP04	April 10, 2008	17	Male	R91W/T149N	Left	1.0/0	CH06	May 22, 2008	20	Female	IVS1+5g>a/L341S	Right	1.1/1.3	CH08	July 10, 2008	9	Male	F530fs/ F530fs	Right	3.7/2.0	CH09	Sept 25, 2008	8	Male	R124X/Lys297del1aggA	Left	2.5/2.0	CH10	Nov 18, 2008	10	Male	IVS1+5g>a/Phe530del1ttc	Right	4.0/2.0	CH11	Dec 30, 2008	24	Female	V473D/V473D	Right	0.5/0.5	<i>High dose</i>							CH12	March 5, 2009	44	Female	K303X/W431C	Right	0.5/0.5	CH13	April 16, 2009	35	Male	IVS1+5g>a/ IVS1+5g>a	Right	0.3/0.4	NP15	June 2, 2009	11	Male	D167W/H313R	Right	0.4/0.4	*Also heterozygous for RDH12 5203R							**Eye with worst sight selected for surgery						
	Date of administration	Age (years)	Sex Female	RPE65 mutations	Injected eye**	Nystagmus frequency before and 90 days after gene therapy (hz)																																																																																																																															
<i>Low dose</i>																																																																																																																																					
NP01	Oct 11, 2007	26	Female	E102K/E102K	Right	3.8/2.0																																																																																																																															
NP02	Dec 13, 2007	26	Male	R234X/R234X	Right	2.3/2.1																																																																																																																															
NP03	Jan 24, 2008	19	Female	E102K/E102K	Right	4.2/3.0																																																																																																																															
<i>Medium dose</i>																																																																																																																																					
NP04	April 10, 2008	17	Male	R91W/T149N	Left	1.0/0																																																																																																																															
CH06	May 22, 2008	20	Female	IVS1+5g>a/L341S	Right	1.1/1.3																																																																																																																															
CH08	July 10, 2008	9	Male	F530fs/ F530fs	Right	3.7/2.0																																																																																																																															
CH09	Sept 25, 2008	8	Male	R124X/Lys297del1aggA	Left	2.5/2.0																																																																																																																															
CH10	Nov 18, 2008	10	Male	IVS1+5g>a/Phe530del1ttc	Right	4.0/2.0																																																																																																																															
CH11	Dec 30, 2008	24	Female	V473D/V473D	Right	0.5/0.5																																																																																																																															
<i>High dose</i>																																																																																																																																					
CH12	March 5, 2009	44	Female	K303X/W431C	Right	0.5/0.5																																																																																																																															
CH13	April 16, 2009	35	Male	IVS1+5g>a/ IVS1+5g>a	Right	0.3/0.4																																																																																																																															
NP15	June 2, 2009	11	Male	D167W/H313R	Right	0.4/0.4																																																																																																																															
*Also heterozygous for RDH12 5203R																																																																																																																																					
**Eye with worst sight selected for surgery																																																																																																																																					
Primary and secondary endpoints	<p>The primary outcome measures are safety and tolerability. Secondary outcome measure(s) include changes in visual function as measured by subjective, psychophysical tests and by objective, physiologic tests.</p> <p>Determination of safety and tolerability of treatment through:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Physical examination with vital signs • AE recording • Concomitant medications • Serum chemistries and haematology • Serum for AAV and RPE65-specific neutralising antibodies and antigen-specific reactivities • Peripheral blood and tear qPCR to detect vector spread • Serial ophthalmic exams • Direct and indirect ophthalmoscopy <p>Assessments were performed at the two baseline visits, administration visit (Day 0), and follow-up visits on Days 1, 2, 3, 14, 30, 60, 90, 180, 270, 365 and Years 1.5 and 2 to 5. Not all assessments were performed at each visit.</p>																																																																																																																																				

	<p><i>Change in visual function as measured by subjective, psychophysical tests and objective, physiologic tests:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>VA testing</i> • <i>VF testing (Goldmann perimetry)</i> • <i>ERG</i> • <i>Contrast sensitivity</i> • <i>Colour vision testing</i> • <i>Pupil function testing</i> • <i>Mobility testing</i> • <i>Ocular motility measurements</i> <p><i>Assessments were performed at the two baseline visits, administration visit (Day 0), and follow-up visits on Days 1, 2, 3, 14, 30, 60, 90, 180, 270, 365 and Years 1.5 and 2 to 5. Not all assessments were performed at each visit.</i></p>
Method of analysis	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Descriptive statistics (mean, SD, median, minimum and maximum values) were tabulated for the study population.</i> • <i>Number and percentage by dose cohort for categorical data, mean, median, range, SD and N for continuous data were presented for each of the evaluable parameters for change from baseline and value at each time point.</i> • <i>AEs and SAEs were summarised by dose cohort, and clinical laboratory values were summarised by time point, patient and dose cohort.</i> • <i>Values and changes from baseline at each time point were tabulated.</i>
Subgroup analyses	<i>Not applicable</i>

4.6.3 Fase 1 follow-on studiet

TABEL 8 PHASE 1 FOLLOW-ON STUDY

Trial name	<i>Fase I follow-on study (Study 102 in the EPAR for Luxturna)</i>
NCT number	NCT01208389
Objective	<i>To determine the safety of administration of AAV2-hRPE65v2 to the contralateral eye in patients enrolled in the phase 1 study.</i>
Publications – title, author, journal, year	<i>Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by RPE65 mutations: a follow-on phase 1 trial. Bennett et al., Lancet 2016 [13]</i> <i>Long-term effect of voretigene neparvovec on the full-field light sensitivity threshold test of patients with RPE65 mutation-associated inherited retinal dystrophy: post-hoc analysis of Phase I trial data. Chung DC et al. Abstract has been accepted for ARVO 2019 Annual Meeting.</i>
Study type and design	<i>A follow-on to an open label Phase 1 dose-escalation and safety study.</i>
Follow-up time	<i>Subjects are to be followed up for 15 years.</i>
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><i>Inclusion criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Prior participation in the initial Phase 1 study (Study 101)</i> • <i>Visual acuity equal to or greater than light perception</i> • <i>Sufficient viable retinal cells in the contralateral, previously uninjected eye, as determined by non-invasive means such as OCT and/or ophthalmoscopy. Must have:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>an area of retina within the posterior pole of > 100 µm thickness as shown on OCT;</i> ○ <i>≥ 3 disc areas of retina without atrophy of pigmentary degeneration within the posterior pole; or</i> ○ <i>remaining visual field within 50° of fixation.</i> • <i>Willingness to adhere to protocol and long-term follow-up as evidenced by written informed consent or parental permission and patient assent (where applicable)</i> <p><i>Exclusion criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Participation in a clinical study with an investigational drug in the past six months</i> • <i>Use of retinoid compounds or precursors that could potentially interact with the biochemical activity of the RPE65 enzyme (individuals who discontinue use of these compounds for 18 months may become eligible)</i> • <i>Prior intraocular surgery within six months</i> • <i>Sensitivity to medications planned for use in the peri-operative period</i> • <i>Pre-existing eye conditions, such as glaucoma, or complicating systemic diseases that would preclude the planned surgery or could interfere with the interpretation of the study. Complicating systemic diseases would include those in which the disease itself, or the treatment for the disease, can alter ocular function.</i>

	<ul style="list-style-type: none"> • Pregnancy or unwillingness to use effective contraception for four months following vector administration • Any other condition that would not allow the patient to complete follow-up examinations or, in the opinion of the investigator, makes the patient unsuitable for the study 																																																																										
Intervention	All patients (n= 11) were to be treated with subretinal injection of 1.5×10^{11} vg of AAV2-hRPE65v2 into the previously uninjected, contralateral eye.																																																																										
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">Age at re-administration</th> <th rowspan="2">Retina injected in this study</th> <th rowspan="2">Time between first and second injection (years)</th> <th colspan="2">AAV2-hRPE65v2 dose (viral genomes) and total subretinal volume</th> </tr> <tr> <th>First eye</th> <th>Second eye</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NP01</td> <td>29</td> <td>Left</td> <td>3.43</td> <td>1.5×10^{10} in 150μl</td> <td>1.5×10^{11} in 300μl</td> </tr> <tr> <td>NP02</td> <td>30</td> <td>Left</td> <td>4.22</td> <td>1.5×10^{10} in 150μl</td> <td>1.5×10^{11} in 300μl</td> </tr> <tr> <td>NP03</td> <td>23</td> <td>Left</td> <td>4.58</td> <td>1.5×10^{10} in 150μl</td> <td>1.5×10^{11} in 300μl</td> </tr> <tr> <td>NP04*</td> <td>21</td> <td>Right</td> <td>3.61</td> <td>4.8×10^{10} in 150μl</td> <td>1.5×10^{11} in 300μl</td> </tr> <tr> <td>CH06</td> <td>25</td> <td>Left</td> <td>4.38</td> <td>4.8×10^{10} in 150μl</td> <td>1.5×10^{11} in 300μl</td> </tr> <tr> <td>CH08</td> <td>12</td> <td>Left</td> <td>3.41</td> <td>4.8×10^{10} in 150μl</td> <td>1.5×10^{11} in 300μl</td> </tr> <tr> <td>CH09</td> <td>11</td> <td>Right</td> <td>3.08</td> <td>4.8×10^{10} in 150μl</td> <td>1.5×10^{11} in 300μl</td> </tr> <tr> <td>CH10</td> <td>14</td> <td>Left</td> <td>3.21</td> <td>4.8×10^{10} in 150μl</td> <td>1.5×10^{11} in 300μl</td> </tr> <tr> <td>CH11</td> <td>26</td> <td>Left</td> <td>2.04</td> <td>4.8×10^{10} in 150μl</td> <td>1.5×10^{11} in 300μl</td> </tr> <tr> <td>CH12</td> <td>46</td> <td>Left</td> <td>1.71</td> <td>1.5×10^{11} in 300μl</td> <td>1.5×10^{11} in 300μl</td> </tr> <tr> <td>NP15</td> <td>14</td> <td>Left</td> <td>3.28</td> <td>1.5×10^{11} in 300μl</td> <td>1.5×10^{11} in 300μl</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Enrolled in the follow-on study but not included in the analysis because of bacterial endophthalmitis.</p>		Age at re-administration	Retina injected in this study	Time between first and second injection (years)	AAV2-hRPE65v2 dose (viral genomes) and total subretinal volume		First eye	Second eye	NP01	29	Left	3.43	1.5×10^{10} in 150 μ l	1.5×10^{11} in 300 μ l	NP02	30	Left	4.22	1.5×10^{10} in 150 μ l	1.5×10^{11} in 300 μ l	NP03	23	Left	4.58	1.5×10^{10} in 150 μ l	1.5×10^{11} in 300 μ l	NP04*	21	Right	3.61	4.8×10^{10} in 150 μ l	1.5×10^{11} in 300 μ l	CH06	25	Left	4.38	4.8×10^{10} in 150 μ l	1.5×10^{11} in 300 μ l	CH08	12	Left	3.41	4.8×10^{10} in 150 μ l	1.5×10^{11} in 300 μ l	CH09	11	Right	3.08	4.8×10^{10} in 150 μ l	1.5×10^{11} in 300 μ l	CH10	14	Left	3.21	4.8×10^{10} in 150 μ l	1.5×10^{11} in 300 μ l	CH11	26	Left	2.04	4.8×10^{10} in 150 μ l	1.5×10^{11} in 300 μ l	CH12	46	Left	1.71	1.5×10^{11} in 300 μ l	1.5×10^{11} in 300 μ l	NP15	14	Left	3.28	1.5×10^{11} in 300 μ l	1.5×10^{11} in 300 μ l
	Age at re-administration					Retina injected in this study	Time between first and second injection (years)	AAV2-hRPE65v2 dose (viral genomes) and total subretinal volume																																																																			
		First eye	Second eye																																																																								
NP01	29	Left	3.43	1.5×10^{10} in 150 μ l	1.5×10^{11} in 300 μ l																																																																						
NP02	30	Left	4.22	1.5×10^{10} in 150 μ l	1.5×10^{11} in 300 μ l																																																																						
NP03	23	Left	4.58	1.5×10^{10} in 150 μ l	1.5×10^{11} in 300 μ l																																																																						
NP04*	21	Right	3.61	4.8×10^{10} in 150 μ l	1.5×10^{11} in 300 μ l																																																																						
CH06	25	Left	4.38	4.8×10^{10} in 150 μ l	1.5×10^{11} in 300 μ l																																																																						
CH08	12	Left	3.41	4.8×10^{10} in 150 μ l	1.5×10^{11} in 300 μ l																																																																						
CH09	11	Right	3.08	4.8×10^{10} in 150 μ l	1.5×10^{11} in 300 μ l																																																																						
CH10	14	Left	3.21	4.8×10^{10} in 150 μ l	1.5×10^{11} in 300 μ l																																																																						
CH11	26	Left	2.04	4.8×10^{10} in 150 μ l	1.5×10^{11} in 300 μ l																																																																						
CH12	46	Left	1.71	1.5×10^{11} in 300 μ l	1.5×10^{11} in 300 μ l																																																																						
NP15	14	Left	3.28	1.5×10^{11} in 300 μ l	1.5×10^{11} in 300 μ l																																																																						
Primary and secondary endpoints	<p>Determination of safety and tolerability of the study drug through:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recording all AEs and concomitant medications • Physical examinations including vital signs • Pre and post-administration serum chemistry including liver function and renal function panels and urinalysis • Immunology studies for AAV antibodies and antibodies for RPE65 • PBMCs using ELISPOT assay for cell-mediated immune response • Serial ophthalmic examinations • Peripheral blood and tear PCR <p>Assessments were performed at the two baseline visits, administration day, Days 1–3, Weeks 1–8, Days 90 and 180 and Year 1. Not all assessments were performed at each visit.</p> <p>Evaluation of the efficacy of the study drug by assessing change in visual/retinal function through subjective, psychophysical and objective, physiological tests:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mobility testing • PLR • FST testing • VA testing • VF testing (Goldmann perimetry) • Contrast sensitivity <p>Assessments were performed at the two baseline visits, administration day, Days 1–3, Weeks 1–8, Days 90 and 180 and Year 1. Not all assessments were performed at each visit.</p>																																																																										
Method of analysis	<ul style="list-style-type: none"> • Descriptive statistics (mean, SD, median, minimum and maximum values) were tabulated for the study population. 																																																																										

	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Number and percentage by dose cohort for categorical data, mean, median, range, SD and N for continuous data were presented for each of the evaluable parameters for change from baseline and value at each time point.</i> • <i>AEs and SAEs were summarised by dose cohort, and clinical laboratory values were summarised by time point, patient and dose cohort.</i> • <i>Values and changes from baseline at each time point were tabulated.</i>
Subgroup analyses	<i>Not applicable.</i>

5 Kliniske spørgsmål i Medicinrådets protokol

Medicinrådets protokol indeholder ét klinisk spørgsmål:

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

5.1 Præsentation af relevante studier

Ansøgningen er primært baseret på data fra den kontrollerede del af fase 3 studiet (1 år), som de komparative analyser bygger på.

Medicinrådet har bedt om, at afsnittet med narrativ gennemgang af bivirkninger baseres på produktresuméet for Luxturna, og dermed inddrages data fra hele udviklingsprogrammet, inklusiv fase 1 og fase 1 follow-on studiet samt fortsættelsen af fase 3 studiet efter overkrydsning af kontrolgruppen.

Medicinrådet har bedt om, at afsnittet om livskvalitet baseres på kvalitative data, og dermed inddrages data fra subjektive patientudtalelser fra både fase 1 og fase 3 studiet i besvarelsen af dette.

Nedenfor gives en kort præsentation af de tre studier. Der lægges særligt vægt på at beskrive hvilke kriterier, der er anvendt for at inkludere og ekskludere patienter i fase 3 studiet.

Fase 3 studiet

I dette randomiserede, kontrollerede studie blev patienter med biallele RPE65 mutationer og retinal dystrofi, som opfyldte inklusions- og ingen af eksklusionskriterierne, randomiseret (2:1) til en interventions- eller kontrolgruppe. Randomiseringen foregik med stratificering efter alder (<10 år eller ≥10 år) og baseline niveau for bestået multi-luminans mobilitetstest (MLMT) (<125 lux vs. ≥125 lux).

I alt 36 patienter blev screenet for deltagelse i studiet. Fem patienter blev ekskluderet, heraf 2 på grund af MLMT resultatet og 1 på grund af resultatet for synsfelt og synsstyrke. Af de 31 randomiserede patienter indgik 21 i behandlingsgruppen og 10 i kontrolgruppen (IIT populationen). To patienter udgik uden behandling, én i behandlingsgruppen (lægens beslutning) og én i kontrolgruppen (patientens beslutning), og i ingen af tilfældene var den ved randomiseringen tildelte gruppe kendt. Således udgjorde den eksponerede population (mIIT populationen) 20 og 9 patienter i henholdsvis behandlingsgruppen og kontrolgruppen[2].

Patienter i interventionsgruppen fik behandling med bilaterale subretinale injektioner (én pr. øje) med 0,3 ml voretigene neparvovec 1.5×10^{11} vg på forskellige dage. Det første øje blev injiceret indenfor 90 dage efter baseline undersøgelserne, og det andet øje blev injiceret indenfor 6 til 18 dage efter den første injektion.

Patienter i kontrolgruppen krydsede over efter 1 år, og blev herefter behandlet med bilaterale subretinale injektioner med voretigene neparvovec på samme måde som den originale interventionsgruppe.

Patienterne følges fortsat, og det er planen at følge patienterne i 15 år. Der findes peer-reviewed data for den originale behandlingsgruppe på op til 3 år efter behandling. Abstract med data på op til 4 år efter

behandling vil blive præsenteret ved American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus (AAPOS) 45th Annual Meeting den 27.-31. marts i år.

Patienter, der indgik i studiet skulle have et tilstrækkeligt antal levedygtige retinale celler bestemt ved optisk kohærens tomografi (OCT) (>100 µm tykkelse inden for den posteriore pol), fundus fotografi, og klinisk undersøgelse.

I EPAR'en for Luxturna[15] diskuteres, hvorvidt de metoder, der er anvendt i protokollen for at vurdere om en patient har et tilstrækkeligt antal levedygtige retinale celler, er hensigtsmæssige. Eksperterne fandt, at de anvendte kriterier ikke er optimale og vurderede, at den behandlende læge ville være i stand til at bestemme, hvorvidt en patient har tilstrækkelige levedygtige celler til, at behandlingen kan retfærdiggøres.

Eksperterne anførte, at teknologien på området er i hastig udvikling og var derfor tøvende med at anbefale inklusion af krav om specifikke tests og cut-off værdier i produktresuméet for Luxturna. Endvidere anførte de, at OCT kan være svær at gennemføre i mindre børn uden fuld anæstesi, at funktionelle tests også er uegnede i mindre børn, samt at mindre børn med stor sandsynlighed har tilstrækkeligt med levedygtige celler, hvilket, i følge eksperterne, mindsker behovet for tests i disse patienter.

Dette er på linje med holdningen blandt danske kliniske eksperter, som mener, at den bedste måde at vurdere om en patient har et tilstrækkeligt antal levedygtige retinale celler vil være ud fra en klinisk vurdering.

Patienter, som indgik i studiet, skulle have en synsstyrke på 20/60 eller værre (begge øjne) og/eller synsfelt mindre end 20 grader i en hvilken som helst meridian målt med Goldmann III4e isopteren eller lignende (begge øjne). Baseline værdier for synsfelt og synsstyrke for de individuelle patienter fremgår af Supplementary Appendix til Russell et al[8], og er gengivet i tabellerne i [Appendiks 8.1](#).

I Medicinrådets protokol er anført en definition på fremskreden sygdom: en synsfeltsrest på <10 grader, og/eller en synsstyrke på 0,1 eller derunder på bedste øje. Baseret på dette havde 15 af 20 patienter i behandlingsgruppen og 6 af 9 patienter i kontrolgruppen 'fremskreden sygdom' ved baseline. I alt 8 patienter ud af 29 havde såkaldt ikke 'fremskreden sygdom' ved baseline (se Tabel 19).

For yderligere information om fase 3 studiet henvises til Tabel 6.

Fase 1 og fase 1 follow-on studierne

Fase 1 studiet var et dosis eskalations studie, hvor 12 patienter (fra 8-44 år) med RPE65-medieret retinal dystrofi blev inkluderet.

Deltagerne blev fortløbende indrullet i én af tre dosis kohorter, hvor de blev behandlet med en af følgende vektor genom (vg) doser af voretigene neparvovec, som blev injiceret i det dårligste af de to øjne:

- Kohorte 1: $1,5 \times 10^{10}$ vg i 0,15 ml (n=3; lav dosis)
- Kohorte 2: $4,8 \times 10^{10}$ vg i 0,15 ml (n=6; medium dosis)
- Kohorte 3: $1,5 \times 10^{11}$ vg i 0,3 ml (n=3; høj dose)

Patienterne blev vurderet i op til to år efter administrationen og følges fortsat.

Patienterne blev efterfølgende tilbudt at indgå i fase 1 follow-on studiet, hvor det ubehandlede øje blev behandlet med voretigene neparvovec, $1,5 \times 10^{11}$ vg i 0,3 ml. I alt 11 af de 12 patienter indgik i fase 1 follow-on studiet. En patient fra fase 1 studiet blev ekskluderet pga. glaukom i det ubehandlede øje.

For yderligere information om fase 1 og fase 1 follow-on studiet henvises til Tabel 7 og Tabel 8.

5.2 Resultater pr. studie

Dette afsnit indeholder primært resultater fra den kontrollerede del (svarende til første år) af fase 3 studiet. Medicinrådet har bedt om, at den narrative gennemgang af bivirkninger baseres på produktresuméet for Luxturna, hvorfor data fra fase 1 studierne er medtaget i afsnittet om bivirkninger.

Generelt oplevede patienter, som blev behandlet med voretigene neparvovec i fase 3 studiet, signifikante forbedringer af det funktionelle syn. Dette har givet disse overvejende unge patienter friheden til et langt mere uafhængigt liv – se afsnit om Livskvalitet.

9 af de 15 patienter i behandlingsgruppen, som havde 'fremskreden sygdom' ved baseline opnåede et bedre syn efter behandlingen i et sådant omfang, at de ikke længere kunne defineres som havende 'fremskreden sygdom'. I den ubehandlede kontrolgruppe overgik 1 (en 4-årig dreng) af de 6 patienter med 'fremskreden sygdom' ved baseline til ikke at have 'fremskreden sygdom' efter ét år.

TABEL 9 'FREMSKREDEN SYGDOM' ER DEFINERET SOM EN SYNSFELTSREST PÅ < 10 GRADER, OG/ELLER EN SYNSSTYRKE PÅ 0,1 ELLER DERUNDER PÅ BEDSTE ØJE I HENHOLD TIL MEDICINRÅDETS PROTOKOL

	Behandlingsgruppen N=20	Kontrolgruppen N=9
'Fremskreden sygdom' ved baseline, n (%)	15 (75%)	6 (67%)
'Fremskreden sygdom' ved 1 år, n (%)	6 (30%)	5 (55%)

En post-hoc analyse af alders indflydelse på effekt er præsenteret ved EURETINA 2018. Der var ingen signifikant forskel imellem patienter, der var <10 år eller ≥10 år, hvad angår MLMT, FST, Goldmann visual field, eller synsstyrke efter 1 år (post-hoc; P=0,54, 0,98, 0,94, 0,084)[10].

De relevante endepunkter samt resultaterne for de enkelte effektmål er gennemgået nedenfor. Hvad angår synsfelt (Humphrey og Goldmann), er de publicerede data ikke svarende til de måleenheder, som Medicinrådet har angivet. Vi har derfor foreslået alternative endepunkter og argumenteret herfor i afsnittet om synsfelter nedenfor. Alle de komparative analyser er baseret på IIT populationen for effektparametrene, og på den eksponerede population (mIIT), hvad bivirkninger angår.

5.2.1 Funktionelt syn

Der var signifikant flere patienter i gruppen behandlet med voretigene neparvovec, der opnåede en klinisk relevant forbedring i funktionel synsevne (MLMT) sammenlignet med kontrolgruppen.

90% af de behandlede patienter gennemførte MLMT med ≥ 1 skalatrins reduktion i lysniveau, og 13 ud af 21 patienter var i stand til at gennemføre MLMT ved den laveste evaluerede lysstyrke på 1 lux, mens ingen i kontrolgruppen var i stand til dette.

Det er første gang, det er påvist i et randomiseret, kontrolleret fase 3 genterapi studie mod en genetisk øjensygdom, at bilateral administration af genterapi leder til en klinisk meningsfuld og signifikant forbedring i patienternes evne til at kunne navigere selvstændigt i dunkel belysning og mørke – lysforhold, der er særdeles vanskelige at navigere i for patienter med RPE65-associeret retinal dystrofi.

Effekten vurderes at være langvarig baseret på 4 års data fra fase 3 studiet på MLMT og 7,5 års data fra fase 1 studierne på FST.

Det primære endepunkt var ændringen af score fra baseline til ét år målt ved en binokulær Multi-Luminans Mobilitets Test (MLMT). Dette er en test, som er konstrueret specielt til fase 3 studiet i samarbejde med FDA[8]. Testen anvendes ikke i klinisk praksis, hvor fuldfeltslysfølsomhedstesten (FST) anvendes i stedet.

MLMT måler det funktionelle syn, mere specifikt forsøgspersonens evne til at navigere gennem en labyrint med rimelig hastighed ved 7 forskellige lysniveauer, som strækker sig fra, hvad der svarer til et oplyst kontormiljø (400 lux) til en måneløs sommernat (1 lux). Der er 12 forskellige standardopstillinger af labyrinten for at reducere en eventuel læringsbias.

TABEL 10 LUX NIVEAU OG MLMT SCORE KODE

Lysstyrke (Lux)	>400	400	250	125	50	10	4	1
MLMT score	-1	0	1	2	3	4	5	6

Resultatet af MLMT scores fra -1 til 6, hvor 6 indikerer, at forsøgspersonen har gennemført testen ved 1 lux, og -1 at forsøgspersonen ikke har kunnet gennemføre ved 400 lux. Testen er valideret[16].

Ændringerne i biokulær MLMT-score var markant bedre i behandlingsgruppen sammenlignet med kontrolgruppen. Forskellen var signifikant allerede efter 30 dage, og ved ét år var forskellen i ændring fra baseline 1,6 MLMT-score (95% CI 0,72;2,41), $p=0,0013$.

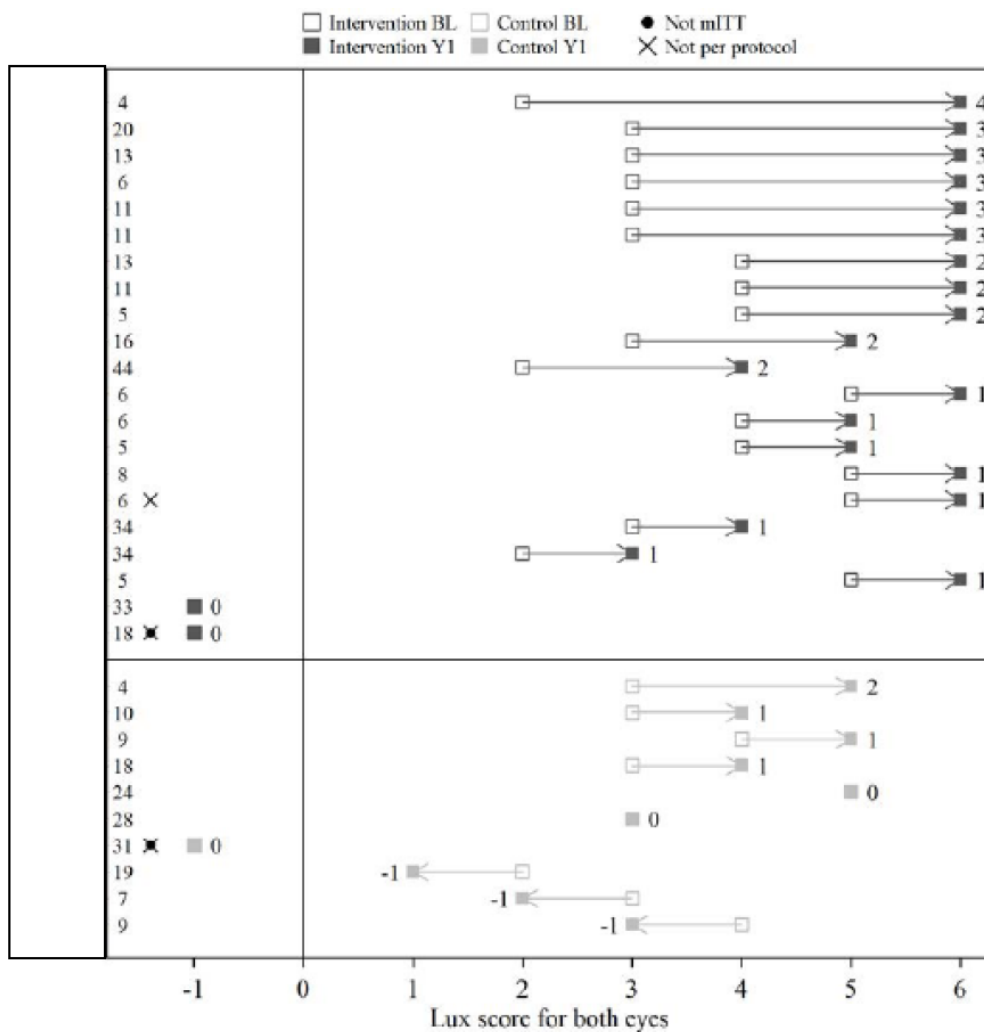
For IIT populationen opnåede 19 ud af 21 i behandlingsgruppen versus 4 ud af 10 i kontrolgruppen en reduktion i lysniveau på ≥ 1 skalatrin efter 1 år. Den estimerede absolutte forskel mellem grupperne var 50,5%, 95% CI (11,9%-81,3%), med en risk ratio på 2,26, 95% CI (1,14-7,56), $p \leq 0,0059$.

Således var der signifikant flere patienter i gruppen behandlet med voretigene neparvovec, der opnåede en klinisk relevant forbedring i funktionel synsevne (MLMT) sammenlignet med kontrolgruppen. Det er første gang, det er påvist i et randomiseret, kontrolleret fase 3 genterapi studie mod en genetisk øjensygdom, at bilateral administration af genterapi leder til en klinisk meningsfuld og signifikant forbedring i patienternes evne til at kunne navigere selvstændigt i dunkel belysning og mørke – lysforhold, der er særdeles vanskelige at navigere i for patienter med RPE65-associeret retinal dystrofi.

Det kan yderligere nævnes, at 13 ud af 21 patienter behandlet med voretigene neparvovec var i stand til at gennemføre MLMT ved den laveste evaluerede lysstyrke på 1 lux, mens ingen i kontrolgruppen var i stand til dette.

Nedenstående figur fra EPAR'en for Luxturna viser effekten for den enkelte patient[15].

FIGUR 2 BILATERAL MLMT SCORE VED BASELINE OG ÅR 1, INDIVIDUELLE PATIENTER (ITT)[15]



BL, Baseline. Age at Randomization displayed next to the Subject ID; change score displayed next to the Year 1 lux score.

I mITT populationen sås effekt, uanset om patienterne havde 'fremskreden sygdom' ved baseline eller ej. Således sås i behandlingsgruppen en reduktion i lysniveau på ≥ 1 skalatrin hos 145 af 15 patienter med 'fremskreden sygdom' og hos alle 5 patienter med 'ikke-fremskreden sygdom' (se Tabel 13).

Forsøgsparticipantene i kontrolgruppen viste et lignende respons som i behandlingsgruppen efter overkrydsning og behandling med voretigene neparvovec, som det fremgår af Figur 1 nedenfor.

I praksis betyder det, at 93% af forsøgsdeltagerne kan udføre dagligdags aktiviteter, de før ikke var i stand til at udføre. 72% af forsøgsdeltagerne har efter behandling et funktionelt nattesyn, der gør dem i stand til at færdes selvstændigt, når det begynder at blive mørkt (data on file).

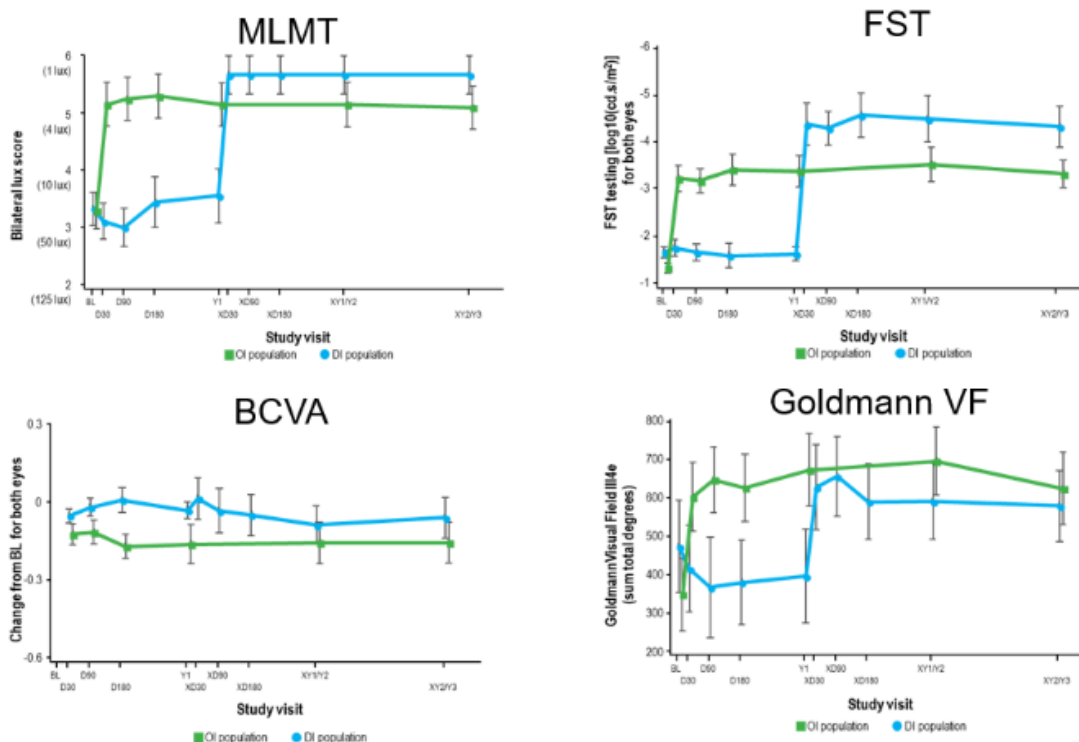
Langtidsdata

RPE cellerne dannes tidligt i menneskets udvikling og forbliver herefter hvilende med minimal proliferation livet igennem (Stern J et al 2015). Det forventes derfor, at RPE65 genet vil forblive aktivt i hele RPE cellens levetid[17].

Genterapi er testet i flere dyremodeller med RPE65 medieret retinopati. Varigheden af effekten af behandlinger af samme type som voretigene neparvovoc var 9,4 år i hunde[18] og 18 måneder i mus[19], og denne anslås at svare til henholdsvis <65 og <60 humane år[20]. Det er komplekst at sammenligne RPE65-genmutationsassocierede sygdomme i mennesker, hunde og mus, og resultater fra dyreforsøg skal derfor vurderes med forsigtighed. Med dette forbehold understøtter disse dyremodeller den forventede langtidseffekt af genterapien med voretigene neparvovec.

Fra det kliniske udviklingsprogram er der publiceret 3 års data for den eksponerede population i fase 3 studiet[9]. Data viser, at effekten holder sig for såvel det funktionelle syn, udtrykt ved MLMT, som for synsfunktionen, udtrykt ved fuldfeltslysfølsomhedstesten (FST), synsstyrke (best corrected visual acuity, BCVA) samt synsfeltet (Goldmann Visual Field III4e). Resultaterne fremgår af Figur 3.

FIGUR 3 UDVIKLINGEN I MLMT SCORE, FST, BCVA OG GOLDMANN SYNSFELT I BEHANDLINGSGRUPPEN (OI) OG KONTROLGRUPPEN (DI) OVER 3 ÅR[9]



Figur 3 er loyalt gengivet efter reference nr. 9.

Derudover bliver 4 års data fra fase 3 studiet præsenteret ved American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus (AAPOS) 45th Annual Meeting i marts 2019[11].

Data ved 4 år viser, at den gennemsnitlige ændring i MMLT ved år 1 på 1,6 lysniveauer var fastholdt efter 4 år for den originale behandlingsgruppe (1,7 lysniveauer) og efter 3 år for den overkrydsede behandlingsgruppe (2,4 lysniveauer). Ved år 4 var MLMT resultatet faldet med ét lysniveau hos 5 ud af 20 patienter i behandlingsgruppen (alder ved behandling 4, 6, 11, 11 og 34 år). Tre af disse fem patienter forblev stabile sammenlignet med år 2 og 3. Ingen patienter faldt under baseline-niveauet, og 1 ud af 20 patienter (16 år på behandlingstidspunktet) oplevede en forbedring på ét lysniveau.

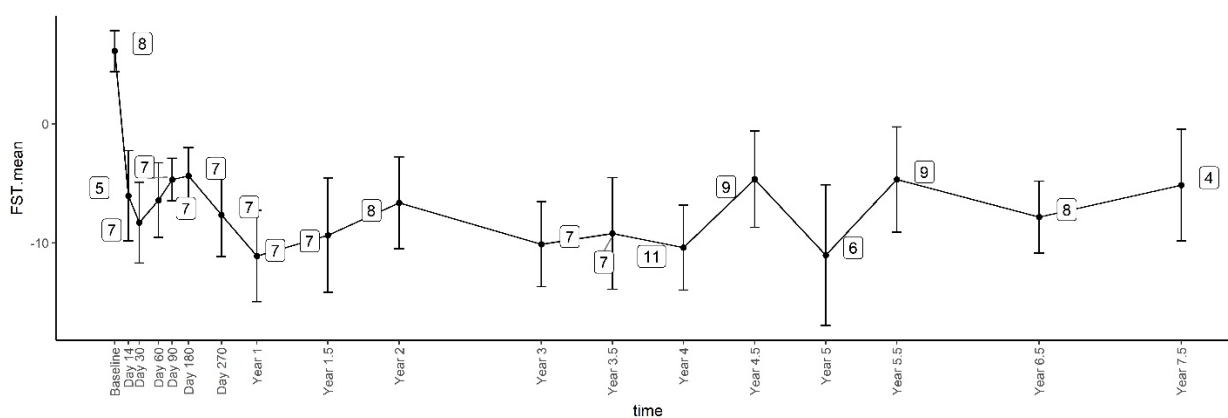
MLMT blev først udviklet i forbindelse med fase 1 follow-up studiet. Således er langtidsdata fra fase 1 studierne baseret på fuldfeltslysfølsomhedstesten, hvidt lys FST, som var et sekundært endepunkt i fase 3 studiet. FST er et mål for den retinale lysfølsomhed og måler den laveste lysstyrke, som kan opfattes over hele synsfeltet. FST måler den underliggende fysiologiske funktion af fotoreceptor stavene, som bliver hårdest ramt af RPE65 mutationer og som manifesteres som natteblindhed. Der er en god korrelation imellem MLMT og FST, således havde 90% af patienterne (18 af 20 der modtog voretigene neparvovec), som oplevede en forbedring i MLMT på minimum 1 skalatrin, også en forbedring i FST. 12 MLMT respondenter (≥ 1 skala-trin forbedring i MLMT) forbedrede sig mere end 1 log10[8].

Fra fase 1 studiet foreligger der FST data op til 7,5 år efter behandling for det første injicerede øje, og 4 års data for det andet injicerede øje. Data præsenteres ved Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2019 Annual Meeting i april 2019[14].

FST data fra fase 1 studierne viste at:

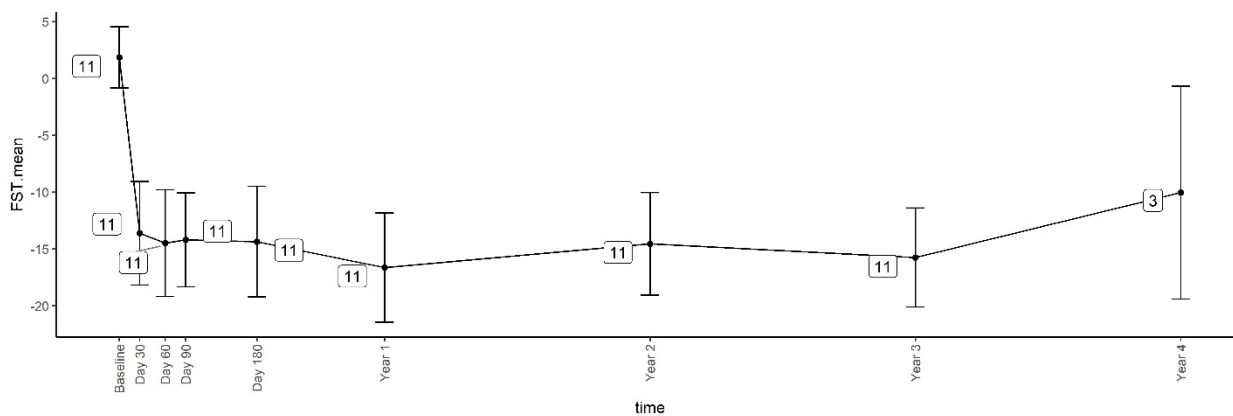
- I gennemsnit var der et fald (svarende til en forbedring) af FST for begge øjne ved den første måling efter behandlingen (dag 14).
- FST var i gennemsnit 6,1 (SE=1,7) dB ved baseline og -11,1 (SE=3,8) dB ved år 1 for det først behandlede øje.
- For det andet behandlede øje var gennemsnittet 1,7 (SE=2,7) dB ved baseline og -16,6 (SE=4,8) dB ved år 1.
- For det første og andet øje var forbedringerne i FST vedvarende i op til 7,5 år for det først behandlede øje, og 4 år for det andet behandlede øje (se Figur 4 og Figur 5).

FIGUR 4 PROGRESSION AF GENNEMSITLIG (\pm SE) FST FOR DET FØRSTE INJICEREDE ØJE[14]



Pooled data af tre forskellige doser: $1,5 \times 10^{10}$, $4,8 \times 10^{10}$ og $1,5 \times 10^{11}$ vector genomeer. Tallene ved hvert målepunkt angiver antallet af observationer. Figur 4 er loyalt gengivet efter reference nr. 14.

FIGUR 5 PROGRESSION AF GENNEMSNITLIG (\pm SE) FST FOR DET ANDET INJICERED E ØJE [14]



Dosis: $1,5 \times 10^{11}$ vektor genomer. Tallene ved hvert målepunkt angiver antallet af observationer. Figur 5 er loyalt gengivet efter reference nr. 14.

Resultaterne for FST i fase 1 studierne er konsistente med MLMT resultaterne i fase 3 studiet, og understøtter en langtidseffekt af voretigene neparvovec.

5.2.2 Synsfelt

Der var numerisk flere patienter i gruppen behandlet med voretigene neparvovec, der opnåede en klinisk relevant forbedring i Goldmann synsfelt målt ved III4e isopteren sammenlignet med kontrolgruppen. Synsfeltet blev næsten fordoblet i interventionsgruppen og formindskedes i kontrolgruppen.

Der var signifikant flere patienter i gruppen behandlet med voretigene neparvovec, der opnåede en klinisk relevant forbedring i synsfeltet i makula området målt med Humphrey auto-perimetri sammenlignet med kontrolgruppen. Derudover var der numerisk flere patienter i gruppen behandlet med voretigene neparvovec, der opnåede en klinisk relevant forbedring i synsfeltet i fovea området sammenlignet med kontrolgruppen.

En forbedring i foveal sensitivitet var ikke forventet, idet voretigene neparvovec injiceres subretinalt uden for makula, men den viser, at der ikke er noget der tyder på toksicitet i form af makula-dysfunktion eller fald i foveal sensitivitet ved behandling med voretigene neparvovec.

I fase 3 studiet var synsfeltet et eksploratorisk endepunkt, der blev anvendt til at følge forandringer i funktionen i forskellige dele af nethinden. Synsfeltet blev målt med Humphrey's automatiserede test (statisk perimetri) i henholdsvis makula området (average macula threshold) og i fovea (foveal sensitivity) samt med Goldmann (kinetisk perimetri).

Humphrey

I fase 3 studiet udførtes Humphrey auto-perimetri med anvendelse af et stationært stimulus til at bestemme foveal sensitivitet og makula threshold på hvert øje. Foveal sensitivitet målte funktionen af fovea. Gennemsnitlig makula threshold er en beregnet værdi, der er udledt af gennemsnittet af 16 punkter, der blev testet inden for de centrale 4 grader af synet, svarende anatomisk til makula området. Resultaterne blev angivet i decibel (dB) for såvel gennemsnitlig makula threshold og fovea sensitivitet. En stigning i dB angiver en forbedring i sensitiviteten i dette område af nethinden.

Humphrey auto-perimetri er mindre egnet i klinisk praksis for en stor del af den relevante patientpopulation, idet den er vanskelig at gennemføre for børn under 10 år, som ikke kan fikseres. Resultaterne er desuden påvirket af, om patienten for eksempel får kararakt og/eller har nystagmus. Humphrey statisk perimetri blev dog stadig medtaget i studiet for at evaluere effekt og en potentiel toksicitet i makula og fovea området.

Medicinerådet har anført måleenheden for Humphrey auto-perimetri som "Andel af patienter, der oplever en signifikant bedring i Humphrey perimetri bedømt med apparatets indbyggede statistiske algoritmer". I publikationen for fase 3 studiet er dette ikke angivet. Således er det ikke muligt at præsentere data i den form, som Medicinerådet har bedt om.

I den komparative analyse vil vi i stedet anvende: "Andel af patienter, der opnår en > 3 dB forbedring i henholdsvis 'mean macula threshold' og 'foveal sensitivity' som måleenhed.

En forbedring på 3 dB vurderes at være klinisk relevant baseret på en undersøgelse i over 3.000 personer, hvor en forbedring i synsfeltet på >3 dB medførte klinisk relevant forbedring i sundhedsrelateret livskvalitet[21].

Humphrey makula sensitivitet tærsklen var signifikant øget (med 7,9 dB) i behandlingsgruppen versus kontrolgruppen ($p=0,0005$), hvorimod der ikke var forskel mellem behandlingsgrupperne, hvad angår foveal sensitivitet tærsklen ($p=0,18$). Dette var forventet, da fovea ikke var mål for den subretinale injektion.

Humphrey auto-perimetri påviser således også, at der ikke er toksicitet i form af makula-dysfunktion eller fald i foveal sensitivitet ved behandling med voretogene neparvovec [8].

I den komparative analyse for macula threshold sås:

- For først behandlede øje:
 - For IIT populationen opnåede 16 ud af 21 i behandlingsgruppen versus 2 ud af 10 i kontrolgruppen en stigning i makula threshold ≥ 3 dB efter 1 år. Den estimerede absolutte forskel mellem grupperne var 56,2%, 95% CI (18,3-83,1), med en risk ratio på 3,81, 95% CI (1,14-36,78), $p=0,0057$.
- For andet behandlede øje:
 - For IIT populationen opnåede 15 ud af 21 i behandlingsgruppen versus 0 ud af 10 i kontrolgruppen en stigning i makula threshold ≥ 3 dB efter 1 år. Den estimerede absolutte forskel mellem grupperne var 71,4%, 95% CI (39,3%-93,3%), $p=0,0002$.

I den komparative analyse for foveal sensitivity sås:

- For først behandlede øje:
 - For IIT populationen opnåede 13 ud af 21 i behandlingsgruppen versus 3 ud af 10 i kontrolgruppen en stigning i foveal sensitivitet ≥ 3 dB efter 1 år. Den estimerede absolutte forskel mellem grupperne var 31,9%, 95% CI (-7,3%-65,2%), med en risk ratio på 2,06, 95% CI (0,87-14,20), $p=0,1351$.
- For andet behandlede øje:
 - For IIT populationen opnåede 7 ud af 21 i behandlingsgruppen versus 1 ud af 10 i kontrolgruppen en stigning i foveal sensitivity ≥ 3 dB efter 1 år. Den estimerede absolutte forskel mellem grupperne var 23,3%, 95% CI (-13,1%-57,1%), med en risk ratio på 3,33, 95% CI (0,62-87,44), $p=0,2216$.

Således var der signifikant flere patienter i gruppen behandlet med voretogene neparvovec, der opnåede en klinisk relevant forbedring i synsfeltet i makula området sammenlignet med kontrolgruppen.

Der var numerisk flere patienter i gruppen behandlet med voretogene neparvovec, der opnåede en klinisk relevant forbedring i synsfeltet i fovea området sammenlignet med kontrolgruppen.

En forbedring i foveal sensitivitet var ikke forventet, idet voretogene neparvovec injiceres subretinalt uden for makula, men den viser, at der ikke er noget, der tyder på toksicitet i form af makula-dysfunktion eller fald i foveal sensitivitet ved behandling med voretogene neparvovec.

Goldmann

I en stærkt svagsynet population som patienter med RPE65-associeret retinal dystrofi anses Goldmann (kinetisk perimetri) som den accepterede 'gold standard' for at måle synsfeltet[22]. Den isopter, der generelt bruges til at evaluere svagsynede patienters synsfelt, er Goldmann isopter III-4e, som derfor også blev anvendt i fase 3 studiet. Goldmann perimetri blev udført på hvert øje med III4e isopteren ved baseline og år 1, og rapporteret som summen af det totale antal grader, der kunne opfattes over alle 24 meridianer i synsfeltet. En ændring i synsfeltet bør ifølge danske kliniske eksperter evalueres inden for én isopter separat, og ikke mellem forskellige isoptere.

Medicinrådet har bedt om målepunktet "Andel patienter, der oplever en bedring i Goldmann perimetri i form af en forskydning på mindst 1 isopter langs mindst 180 grader af synsfeltcircumferensen".

Dette effektmål er ikke rapporteret i publikationen af fase 3 studiet med voretigene neparvovec. I den komparative analyse anvendes i stedet: "Andel patienter, som oplever $\geq 10\%$ øgning i synsfeltet, målt ved Goldmann perimetri med III4e isopteren" som måleenhed.

Det gennemsnitlige årlige tab af synsfelt i RP patienter er rapporteret til omkring 10% på tværs af studier[23]. På baggrund af dette samt input fra danske kliniske eksperter vurderes en procentvis øgning af synsfeltet på 10% at være klinisk relevant i denne gruppe af patienter.

Ved Goldmann perimetri fandt man en væsentlig forbedring af synsfeltet med næsten en fordobling af det samlede antal grader, som forsøgspartageren kunne opfatte efter år 1, hvilket manifesterer sig som et forbedret orienteringssyn. I kontrolgruppen så man en forværring af synsfeltet efter ét år, ($p=0,0059$).

Ved den komparative analyse så man:

- For det først behandlede øje:
 - For IIT populationen opnåede 14 ud af 21 i behandlingsgruppen versus 3 ud af 10 i kontrolgruppen en øgning af synsfeltet på $\geq 10\%$, målt ved III4 isopteren efter år 1. Den estimerede absolutte forskel mellem grupperne var 36,7%, 95% CI (-2,6%-68,9%), med en risk ratio på 2,22, 95% CI (0,95-15,74), $p=0,1206$.
- For det andet behandlede øje:
 - For IIT populationen opnåede 15 ud af 21 i behandlingsgruppen versus 4 ud af 10 i kontrolgruppen en øgning af synsfeltet på $\geq 10\%$, målt ved III4 isopteren efter år 1. Den estimerede absolutte forskel mellem grupperne var 31,4%, 95%CI (-8,0%-65,2%), med en risk ratio på 1,79, 95%CI (0,88-6,99), $p=0,1271$.

Således var der numerisk flere patienter i gruppen behandlet med voretigene neparvovec, der opnåede en klinisk relevant forbedring i Goldmann synsfelt målt ved III4e isopteren sammenlignet med kontrolgruppen.

5.2.3 Bivirkninger

I fase 3 studiet var der to alvorlige uønskede hændelser (ingen okulære) i gruppen behandlet med voretigene neparvovec versus ingen i kontrolgruppen i det første år. Forskellen mellem grupperne var ikke signifikant.

Der sås tre ikke-alvorlige og forbigående bivirkninger med retinale aflejring hos tre ud af 41 patienter, som blev vurderet at være relateret til voretigene neparvovec.

De hyppigste bivirkninger var relateret til administrationsproceduren og var af en karakter, som er kendt i forbindelse med pars plana vitrektomi.

Under hele udviklingsprogrammet var der tre okulære alvorlige uønskede hændelser i 41 patienter, som ansås for at være relateret til administrationsmåden. Ingen alvorlige uønskede hændelser er rapporteret relateret til vektoren/lægemidlet.

For at minimere risikoen for uønskede hændelser forårsaget af administrationsproceduren i klinisk praksis er det et krav, at behandlingen udføres af en øjenkirurg med erfaring i makulakirurgi. Derudover skal kirurgen have gennemgået obligatorisk undervisning.

Alvorlige uønskede hændelser

I fase 3 studiet var der to alvorlige uønskede hændelser i gruppen behandlet med voretigene neparvovec versus ingen i kontrolgruppen i det første år.

Den estimerede absolutte forskel mellem grupperne var 10%, 95% CI (-29,6%-47,7%), p=1,0000.

Således var der en ikke signifikant forskel i andelen af patienter, der oplevede alvorlige uønskede hændelser.

De to alvorlige uønskede hændelser var begge vurderet til ikke at være relateret til deltagelsen i studiet. Den ene opstod hos en patient med forud-eksisterende epilepsi (complex seizure disorder), og den anden hos en patient, som fik komplikationer efter oral kirurgi[8].

Flere detaljer om alvorlige uønskede hændelser, deriblandt under hele udviklingsfasen, er beskrevet under den kvalitative gennemgang af bivirkninger nedenfor.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger (baseret på hele udviklingsprogrammet)

Den kvalitative gennemgang af bivirkninger er baseret på produktresuméet for Luxturna, og dermed på hele udviklingsprogrammet. Dette inkluderer ud over fase 3 studiet, fase 1 studiet og fase 1 follow-on studiet. Således indgår data fra i alt 41 patienter (og 81 øjne), som er behandlet med voretigene neparvovec. Nedenfor kan ses en tabel over patienter der er blevet behandlet med voretigene neparvovec.

TABEL 11 FORSØGSDELTAGERE, SOM ER BEHANDLET MED SUBRETINALE INJEKTIONER AF VORETIGENE NEPARVOVEC

	1.5 x10 ¹⁰ vg 150 µL	4.8 x10 ¹⁰ vg 150 µL	1.5x10 ¹¹ vg 300 µL	Total subjects	Total eyes
Study 101 (first eye)	3	6	3	12	12
Study 102 (second eye)	-	-	11 ^a		11 ^a
Study 301 intervention (both eyes)	-	-	20 ^b	20 ^b	40
Study 302 (cross-over to treat both eyes)	-	-	9	9	18
Total				41 subjects	81 eyes

Bivirkninger relateret til voretigene neparovec:

Der sås tre ikke- alvorlige bivirkninger med retinale aflejninger hos tre ud af 41 patienter, som blev vurderet at være relateret til voretigene neparovec. Alle tre hændelser var en forbigående forekomst af asymptomatiske subretinale udfældninger neden for det retinale injektionssted. De opstod én til seks dage efter behandlingen og gik i sig selv uden følgevirkninger.

Bivirkninger relateret til administrationsproceduren

De hyppigste bivirkninger (forekomst $\geq 5\%$) relateret til administrationsproceduren var konjunktival hyperæmi, katarakt, forhøjet intraokulært tryk, retinale rifter, dellens, makulahul, subretinale aflejninger, øjenbetændelse, øjenirritation, øjensmerter og makulopati.

For at minimere risikoen for uønskede hændelser forårsaget af administrationsproceduren i klinisk praksis er det et krav, at behandlingen udføres af en øjenkirurg med erfaring i makulakirurgi[1]. Derudover skal kirurgen have gennemgået obligatorisk undervisning[15].

Administrationen af voretigene neparovec skal udføres på en operationsstue under kontrollerede aseptiske forhold, og et bredspektret mikrobiocid skal administreres topikalt inden operationen i henhold til den medicinske standardpraksis[1].

Detaljer om nedenstående udvalgte bivirkningers alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed er baseret på data on file.

Nethindeløsning

Ud af de 41 behandlede patienter, oplevede fire patienter nethindeløsning (retinal tear) under administrationsproceduren, én patient i fase 1 studiet og tre patienter i fase 3 studiet. Hændelserne var af mild (n=3) og moderat (n=1) grad, og ingen var alvorlige. Nethindeløsningen blev håndteret med laserbehandling under indgrebet og medførte ikke sequelae.

Udvikling af grå stær inden for det første år efter indgrebet

Ud af de 41 behandlede patienter udviklede fire patienter grå stær inden for det første år efter indgrebet, to patienter i fase 1 studiet, og to i fase 3 studiet. Hændelserne var af mild (n=3) og moderat (n=1) grad, og ingen var alvorlige. De to patienter i fase 1 studiet fik fjernet katarakten kirurgisk, og de har ingen sequelae. De to patienter i fase 3 studiet havde begge katarakt af mild grad, og der er ikke planlagt kirurgisk indgreb.

Af EPAR[15] fremgår, at i alt ni patienter har udviklet grå stær. De fem patienter, som ikke indgår i ovenstående redegørelse, udviklede grå stær mere end et år efter behandlingen. Grå stær (specielt den posteriore subkapsulære type) er en velkendt komplikation til alle typer af retinitis pigmentosa, uafhængigt af eventuel genterapi, og en velkendt komplikation efter pars-plana vitrektomi (som indgår ved subretinale injektioner).

Postoperative infektioner i øjets indre

Ud af de 41 behandlede patienter udviklede én patient i fase 1 studiet endophthalmitis efter administration af voretigene neparvovec. Dette var en alvorlig uønsket hændelse (hændelsen er beskrevet ovenfor). Derudover er der ikke set tilfælde af konjunktivitis eller andre typer af okulære infektioner.

Andre bivirkninger, beskrevet i produktresuméet:

Udover de bivirkninger, som allerede er nævnt, er følgende bivirkninger angivet som almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) i produktresuméet: angst, hovedpine, svimmelhed, koroideal blødning, konjunktival cyste, øjensygdom, hævede øjne, følelse af fremmedlegeme i øjet, makuladegeneration, endoftalmitis, retinasygdom, retinal blødning, kvalme, opkastning, smerter i øverste del af abdomen, læbesmerter, udslæt, hævelse af ansigtet, T-tak-inversion på elektrokardiogram, komplikationer ved endotracheal intubation og sårruptur.

Alvorlige bivirkninger

Under hele udviklingsprogrammet var der tre okulære alvorlige uønskede hændelser i 41 patienter, som ansås for at være relateret til administrationsmåden. Ingen alvorlige uønskede hændelser er rapporteret relateret til vektoren/lægemidlet. Disse tre okulære alvorlige uønskede hændelser beskrives nedenfor[1, 15].

- En patient i fase 1 follow-on studiet fik, i forbindelse med behandlingen af det andet øje, en alvorlig uønsket hændelse i form af øget intraokulært tryk. Dette opstod efter administration af depotsteroid i forbindelse med behandling for endoftalmitis. Den opståede endoftalmitis var relateret til administrationsproceduren, og hændelsen førte i sidste ende til optisk atrofi.
- En patient fra kontrolgruppen i fase 3 studiet fik en alvorlig uønsket hændelse i form af retinasygdom (tab af foveal funktion), som blev vurderet at være relateret til administrationsproceduren.
- Yderligere én patient indberettede en alvorlig uønsket hændelse i form af retinaløsning, som blev vurderet at være relateret til administrationsproceduren.

De tre okulære alvorlige bivirkninger opstod således i tre forskellige patienter.

5.2.4 Synsstyrke

Blandt de patienter, som havde en synsstyrke dårligere end 60 ETDRS bogstaver ved baseline, var der numerisk flere patienter i gruppen behandlet med voretigene neparvovec, der opnåede en klinisk relevant forbedring i synsstyrke på ≥ 15 ETDRS bogstaver sammenlignet med kontrolgruppen.

Forbedringer i synsstyrke var ikke forventet efter behandling med voretigene neparvovec, da synsstyrke er et mål for foveal, tap-medieret funktion. Derfor var forbedring i synsstyrke ikke det primære mål for behandling af denne stav-medierede sygdom. Derudover kom den subretinale injektion med voretigene neparvovec ikke i kontakt med fovea.

Synsstyrken er et mål for det centrale skarpsyn og altså primært den foveale funktion, hvor tappenes funktion overvejende har betydning. I fase 3 studiet blev synsstyrken målt med Teller tavlen i præ-verbale børn, Allen tavlen i større børn og Snellen tavlen i voksne. Med henblik på standardisering blev alle synstests konverteret til decimaler og herefter til LogMAR værdier ved hjælp af Holladays formel[15]:

$$\text{LogMAR} = -\text{Log}(\text{decimal synsstyrke})$$

Medicinerådet har bedt om målepunktet "Andel af patienter med synsstyrke mindre end 60 ETDRS bogstaver, der oplever en forbedring på minimum 15 ETDRS bogstaver".

60 ETDRS bogstaver svarer til 0,5 LogMAR, og en forbedring på 15 ETDRS bogstaver svarer til et fald på 0,3 LogMAR.

Idet RPE65 associeret IRD primært er en stav-medieret sygdom, og da voretigene neparvovec administreres, så det ikke kommer i kontrakt med fovea, forventede man ikke væsentlig forbedring i VA efter behandling[8].

Den komparative analyse viste:

- For begge øjne (gennemsnit):
 - 20 i behandlingsgruppen og 9 i kontrolgruppen havde en synsstyrke på mindre end 60 ETDRS ved baseline.
 - 5 af de 20 i behandlingsgruppen og 0 af de 9 i kontrolgruppen opnåede en forbedring på mindst 15 ETDRS bogstaver efter 1 år. Den estimerede absolutte forskel mellem grupperne var 25,0%, 95% CI (-15,0%-60,6%), $p=0,1528$.
- For først behandlede øje:
 - 20 i behandlingsgruppen og 9 i kontrolgruppen havde en synsstyrke på mindre end 60 ETDRS ved baseline.
 - X af de x (%) i behandlingsgruppen og y af de y (%) i kontrolgruppen opnåede en forbedring på mindst 15 ETDRS bogstaver efter 1 år. Den estimerede absolutte forskel mellem grupperne var 35,0%, 95% CI (-4,8%-70,1%), $p=0,0661$.
- For andet behandlede øje
 - 20 i behandlingsgruppen og 8 i kontrolgruppen havde en synsstyrke på mindre end 60 ETDRS ved baseline.

- X af de x (%) i behandlingsgruppen og y af de y (%) i kontrolgruppen opnåede en forbedring på mindst 15 ETDRS bogstaver efter 1 år. Den estimerede absolutte forskel mellem grupperne var 20,0%, 95% CI (-22,2%-58,0%), p=0,2947.

Blandt de patienter, som havde en synsstyrke dårligere end 60 ETDRS bogstaver ved baseline var der numerisk flere patienter i gruppen behandlet med voretigene neparvovec, der opnåede en klinisk relevant forbedring i synsstyrke på ≥ 15 ETDRS bogstaver sammenlignet med kontrolgruppen. Forbedringer i synsstyrke var ikke nødvendigvis forventet efter behandling med voretigene neparvovec, da synsstyrke er et mål for foveal, tap-medieret funktion. Derfor var forbedring i synsstyrke ikke det primære mål for behandling af denne stav-medierede sygdom. Derudover kom den subretinale injektion med voretigene neparvovec ikke i kontakt med fovea.

5.2.5 Livskvalitet

Det er påvist, at livskvaliteten hos blinde er påvirket i en grad, at de villige til at reducere deres forventede restlevetid med 60%, hvis de til gengæld kunne have et normalt syn.

Jf. dansk tværseksundersøgelse har voksne med retinal dystrofi generelt lavere uddannelse, lavere indkomst, er uden for arbejdsmarkedet (pensionerede) og er ugifte.

Voretigene neparovoc gør patienterne i stand til at leve et mere selvstændigt liv uden de samme begrænsninger, der før påvirkede deres liv. Børnene bliver mere uafhængige af deres forældre og får bedre forudsætninger for at få et normalt socialt liv. De unge får bedre forudsætninger for at forfølge drømme og ambitioner om uddannelse og arbejdsliv. Generelt øger behandlingen patienternes sociale og fysiske rum, så de kan være tilstede og interagere med venner og familie flere steder og på andre tidspunkter end før.

Det fremgår af protokollen, at der ønskes en kvalitativ belysning af patienternes livskvalitet i fase 3 studiet med voretigene nepavovec. Effektmålet vil således beskrives narrativt. I det følgende beskrives først livskvaliteten kvalitativt hos patienter med retinal dystrofi og derefter livskvaliteten for patienter i fase 3 studiet før og efter behandling med Luxturna.

Livskvalitet hos patienter med retinal dystrofi

Retinal dystrofi grundet mutationer i RPE65-genet er karakteriseret ved et progressivt synstab startende allerede i barndommen eller tidlig ungdom. Først opleves natteblindhed og indskrænkede synsfelter, efterfulgt af tab af det centrale syn. Natteblindheden der opleves tidlig i sygdommen begrænser patienternes evne til at tage del i sociale aktiviteter uden for hjemmet selvstændigt. Studier har vist at patienter med retinitis pigmentosa (RP) har svært ved at udføre dagligdagsaktiviteter der kræver et velfungerende orienteringssyn såsom at lege med venner eller finde vej på gåben eller i bil om aftenen[23–25]. Det er rapporteret at 43% med RP har en "utilstrækkelig aktiv livsstil"[26]. Halvdelen af patienterne med RPE65-associeret retinal dystrofi er socialt blinde (synsstyrke <0.1 på bedste øje) allerede i 18-årsalderen[27], hvilket medfører problemer med at færdes socialt. Denne synsstyrke svarer også til optagelseskriteriet i Dansk Blindesamfund, og der er således tale om grundlæggende livsbegrænsende tilstand. En høj prævalens af angst (op til 37%), depression (15.5% til 31.2%), og andre mentale sygdomme er blevet rapporteret i patienter med RP[28–31].

Det er påvist, at livskvaliteten hos blinde er påvirket i en grad, så de villige til at reducere deres forventede restlevetid med 60%, hvis de til gengæld kunne have et normalt syn. Dette niveau for livskvalitet er sammenligneligt med systemiske sygdomme som tarmkræft, moderate slagtilfælde eller forfejlede nyretransplantationer[32]. Måling af synsfelter eller makulær retinal sensitivitet er dog bedre indikatorer for påvirket livskvalitet i RP patienter, da disse patienter i en årrække vil beholde en vis synsstyrke[33, 34]. Interessant nok, fandt disse studier, at tabet i synsrelateret livskvalitet var korreleret med de objektive mål for synsfunktion såsom synsfelt og makulær retinal sensitivitet, selv når synsstyrken var relativ god[33, 34].

Der er begrænset litteratur, der har undersøgt livskvaliteten specifikt hos patienter med RPE65 associeret retinal dystrofi da sygdommen er meget sjælden. I et nyligt studie bad man derfor en række klinikere vurdere hvordan forskellige stadier af sygdommen påvirkede livskvaliteten hos disse patienter ud fra deres kliniske erfaring. Beskrivelserne blev valideret gennem interviews af patienter og pårørende. Studiet viste, at

livskvaliteten målt ved EQ-5D-5L og HUI3 faldt kraftigt ved markant synstab. Dette indikerer den negative indflydelse, som det progressive synstab har på livskvaliteten i patienter med RPE65 associeret retinal dystrofi[35].

En dansk tværsnitsundersøgelse fra 2015 undersøgte livskvaliteten hos patienter med generaliseret retinal dystrofi i forhold til uddannelse, arbejde, mobilitet og socialisering. 2.280 patienter blev sammenlignet med en kontrolgruppe på 228.500 individer, som matchede i forhold til alder og køn. Patientgruppen med retinal dystrofi klarede sig signifikant dårligere, da de generelt havde lavere uddannelse, lavere indkomst, i højere grad var uden for arbejdsmarkedet (pensionerede) og i højere grad var ugifte både i en alder af 30, 40 og 50 år. Det ses, at forskellene var mere udtalte ved tidligere debut af sygdom[36].

Forfatterne mener, at resultaterne blandt andet skyldes, at patienter med generaliseret retinal dystrofi lider et progressivt synstab i løbet af skoletiden eller den erhvervsaktive alder og derfor møder væsentlige psykologiske, sociale og fysiske udfordringer, der gør det vanskeligt at fungere i samfundet og indgå i sociale og romantiske relationer. Patienter med generaliseret retinal dystrofi havde tendens til at få færre børn og leve mere alene sammenlignet med kontrolgruppen. Da retinal dystrofi er en arvelig sygdom, kan det medføre, at de vælger ikke at få børn for at undgå risikoen for at videregive deres øjensygdom til de næste generationer. Derudover kan fravalget af børn skyldes, at deres synshandicap gør dem usikre i forhold til at passe børn[36]. Forfatterne konkluderede, at synshandikappet efterlader patienter med retinal dystrofi i en uprivilegeret position i samfundet[36].

Andre studier bekræfter resultaterne fra Bertelsen M et al. Således er det tidligere rapporteret, at livskvaliteten i forhold til uddannelse, arbejde, mobilitet og socialisering er negativt påvirket af retinal dystrofi[37] og korreleret med tab af orienteringssyn[33], tab af synsstyrke[25] og depression[30].

Sammenhæng mellem livskvalitet og MLMT resultater i fase 3 studiet

For belyse livskvaliteten hos patienterne der er behandlet med voretigene neparvovec i fase 3 studiet mener vi det er relevant at se på det primære endepunkt, MLMT. Mobilitets testen testede patienternes evne til at navigere gennem en labyrint ved forskellige lysstyrker og vi mener at det er et godt mål for, om voretigene neparvovec forbedrer livskvaliteten hos de behandlede patienter. En forbedring i det funktionelle syn giver netop patienterne friheden til at leve et selvstændigt liv som er en vigtig parameter for livskvalitet.

Den gennemsnitlige forbedring fra 50 lux ved baseline til 1 lux efter 1 år for patienterne behandlet med voretigene neparvovec[8] svarer til, at patienterne før behandling var ude af stand til at udføre dagligdagsaktiviteter efter solnedgang eller tidlig om morgenen. F.eks. at gå en tur, tage bussen, tage et tog om aftenen, gå i supermarkedet efter arbejde eller uddannelse, eller gå på badeværelset eller køkkenet om natten uden lys.

Efter behandlingen blev det funktionelle syn forbedret hos patienterne. Det betyder at de nu kan færdes selvstændigt om aftenen (f.eks. en måneløs sommernat), gå ud at spise i dunkel belysning, gå i biografen, læse en bog om aftenen og alt i alt leve deres liv uden de samme begrænsninger, der før påvirkede deres liv.

Den forbedrede evne til at navigere i dunkel belysning i mobilitetstesten blev observeret hos alle børn i studiet. Forbedringen i natteblindhed og evnen til at navigere og orientere sig bedre alene, tillader mere uafhængighed for børnene, hvilket kan bidrage til en forbedret livskvalitet[12].

Kvalitativ belysning af livskvaliteten hos patienter behandlet med voretigene nepavovec

I dette afsnit beskrives subjektive patientoplevelser relateret til livskvalitet blandt patienter, der er blevet behandlet med voretigene nepavovec. Der findes endnu ingen publicerede peer-reviewed kvalitative studier, der indfanger subjektive patientoplevelser. For at belyse effektmålet, er den følgende kvalitative kortlægning af livskvalitet derfor baseret på offentligt tilgængelige udtalelser fra patienter, der er blevet behandlet med voretigene nepavovec. Patientudtalelserne stammer fra den offentlige FDA høring, der blev afholdt til 'The Cellular, Tissue and Gene Therapies Advisory Committees' møde den 12. oktober 2017 inden FDA's godkendelse af voretigene nepavovec i USA. Alle udtalelserne under høringen kan findes fra side 90 og frem på følgende hjemmeside:

<https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/CellularTissueandGeneTherapiesAdvisoryCommittee/UCM586754.pdf>. [38]

Udtalelserne er fra patienter, pårørendes og sundhedsprofessionelle, som udtaler sig om de udfordringer i livet, som patienter med RPE65-relateret retinal dystrofi oplevede forud for behandlingen med voretigene nepavovec, samt de livskvalitetsforandringer, som behandlingen har medført. For at kunne udvide grundlaget for at vurdere livskvaliteten narrativt er patientudtalelser fra både fase 1 og fase 3 studiet inkluderet. Fremstillingen af patientoplevelserne er tematisk opdelt. Det betyder, at hvert tema repræsenterer de forskellige parametre, som patienterne beskriver har påvirket deres liv og livskvalitet som følge af behandlingen med voretigene nepavovec.

Tema 1: Sociale udfordringer og forandringer

Som tidligere beskrevet kan patienter med RPE65-associeret retinal dystrofi opleve flere sociale udfordringer som følge af deres sygdom. Et studie i patienter med RPE65-associeret retinal dystrofi undersøgte for nyligt gennem interviews og patientudtalelser, hvordan patienternes liv påvirkes af tab af synsfunktion, herunder synsstyrke, synsfelt, natteblindhed og tab af orienteringssyn.

En mor til et barn på 15 år beskrev, hvordan synstabet påvirkede barnets sociale liv grundet manglende øjenkontakt og manglende evne til at indgå i sociale sammenhænge. Barnet havde også vanskeligt ved at deltage i sport og andre udendørsaktiviteter, samt at gå ud specielt om aftenen. En far til en ung kvinde beskrev den sociale isolation, hun havde oplevet tidligere i livet, som betød at hun havde meget få venner [35].

Tilsvarende resultater er at finde i patientudtalelserne fra den offentlige høring. Heraf fremgår det, at flere af patienterne oplevede udfordringer med at danne sociale relationer og indgå i sociale sammenhænge og fællesskaber på grund af deres øjensygdom, før de fik behandling, herunder udfordringer med at skabe venskaber og indgå i romantiske forhold. Det fremtrædende er imidlertid, at flere af disse patienter og deres pårørende beskriver, hvordan forudsætningerne for deres sociale liv har forandret sig efter behandling, og at de tilskriver disse forandringer behandlingen med voretigene nepavovec. Flere beskriver hvordan deres forudsætninger for at danne tætte sociale relationer har ændret sig. Et illustrativt eksempel herpå er en udtalelse fra en far til en behandlet patient. Om de sociale udfordringer og de forandringer, som behandlingen har medført for datterens sociale liv udtaler han:

“My daughter was diagnosed with having Leber congenital amaurosis at 9 months of age, although symptoms were apparent within days after her birth. Initially evident through profound night blindness, her visual acuity had been decreasing steadily throughout her life. My daughter was treated in December of 2013 at Children's Hospital of Philadelphia, the first eye treated just before her 21st birthday. While the acuity was not fully recovered, what was cured here was her isolation, dependence, and unfulfilled potential. I once had a daughter who waited years between play dates. The portable 600-watt halogen butt lamp we took to places so that she could see comfortably indoors was a bit of a deal-breaker. The nuances of interaction were challenging for her. She was unable to tell one person from another until they spoke. Thus, I'm sure she came off as aloof, a little bit out of touch. Once in high school, there were boys, but no real girlfriends, no confidantes. Since the treatment, her social world has expanded...”

En dreng, der deltog i fase 3 studiet udtaler, hvordan hans muligheder for at indgå i sociale interaktioner og relationer øges som følge af hans forbedrede syn efter behandlingen med voretigene neparvovec :

“The first 12 years of my life were spent in darkness, which was challenging on many levels. I had quite a few injuries because of my lack of vision, and it was difficult for me socially to relate sometimes because I could not see people's expressions ...”

Tilsvarende beskriver en pige, som deltog i fase 3 studiet, hvordan hendes forudsætninger for at føle tilhørsfoldhold til sociale netværk af jævnaldrende unge øges som følge af hendes forbedrede syn efter behandlingen med voretigene neparvovec:

“I can see better in low light, which is why I did better on the maze for the trial. I can stay out later when my friends are outside playing. And before, I had to go in earlier because I couldn't see. And now I feel like part of the group. My vision is not perfect, but what I do have is still very important to me.”

Tema 2: En ny fremtidsudsiget uden frygt

Et kvalitativt studie fra 2017 undersøgte de elementer, der påvirkede RP patienters livskvalitet mest[39]. Studiet viste blandt andet, at mange patienter med RP frygtede for hvad sygdomsprogressionen ville betyde for fremtiden. Et illustrativt eksempel på, at patienterne ikke længere lever i frygt for, hvad fremtiden vil bringe, fremgår af en udtalelse fra en patient, der deltog i fase 1 studiet, der blev udført på Childrens Hospital of Philadelphia (CHOP). Hun blev diagnosticeret med LCA for 20 år siden og blev behandlet med voretigene neparvovec i første øje den 2. marts 2009 som 44-årig og i det andet øje den 3. november 2010 som 46-årig. På behandlingstidspunktet havde hun mistet så meget syn, at der var dage, hvor hun kun kunne se meget kraftigt lys. Hun udtaler følgende omkring sin oplevelse af ikke længere at leve i frygt efter behandlingen med voretigene neparvovec:

“After my procedures, I no longer lived in fear. A huge weight was lifted from my shoulders. This became especially true when I began to see much more light, differences in color, movement, and more of everything around me, in general. I was once again able to see such things as the faces of family and friends, some letters on the eye chart, and the beautiful colors of a sunset over Lake Erie.”

Tema 3: Indflydelse på uddannelse og arbejde

Som tidligere beskrevet har patienter med retinale dystrofier udfordringer i forhold til at gennemføre en uddannelse. Dette fremgår også af patientudtalelserne fra den offentlige høring. Således beskrives det, at der før behandling med voretigene neparvovec var brug for støtte til lektier og var udfordringer med at følge med i skolen. Det beskrives også at synstabet gør det svært at opnå samme faglige niveau som andre. Dermed fratager synshandikappet muligheden for at forfølge drømme og ambitioner. Det fremgår, at arbejde/skole betyder meget i forhold til livskvaliteten hos patienterne. Det beskrives ligeledes at de faglige udfordringer også kan lede til mobning, hvilket påvirker livskvaliteten. Efter behandling med voretigene neparvovec så patienterne nye muligheder for uddannelse og arbejde, hvilket forbedrede deres livskvalitet. Et illustrativt eksempel herpå er en udtalelse fra en kvindelig patient med LCA der deltog i fase 3 studiet. Hun blev diagnosticeret da hun var 9 måneder gammel og behandlet i december 2013 på CHOP.

“...Spending all this time and energy attempting to adapt to my life with ever dwindling vision did not leave much room to live. I was at the precipice of losing it all. I knew I could eventually adapt to being a blind person, but my passions for math and science may not be realized. And that was devastating.”

Efter behandlingen beskriver patienten:

“...Within days of the first surgery, I could see vibrant colors again. I was no longer living in a black-and-white film ... I can walk confidently in dimly lit settings, indoors and outdoors. And then there was the sun. It seems funny to say now, but man, that thing is bright. I can practically feel my pupils contracting, which my owl-like eyes would never do before. And then I could go to a restaurant on my birthday, see the plate, the utensils, glasses, and people at other tables, all by candlelight. These changes were just the beginning. I could use adaptive technology, the iPhone accessibility apps, zoom features, and more. I was independent and mobile, which I had not been for some time. I may not have gained normal vision, but I gained all of my independence. I just want you to know that this was significant to me, significant in the way that I live and plan my life. I no longer had the fear of what the next year would take away from me. I went to graduate school and got my master's in science of epidemiology this past June. I finally can live my life the way I want to.”

Som beskrevet i indledningen kan de faglige udfordringer, som blindhed medfører lede til mobning, der påvirker livskvaliteten negativt. Et illustrativt eksempel på hvordan behandlingen giver nye forudsætninger for uddannelsesniveau og mindsket risiko for mobning italesættes af en mor til en pige, der blev behandlet i fase 3 studiet. Pigen blev diagnosticeret med LCA og vurderet legalt blind da hun var 6 måneder gammel. Hun blev behandlet med voretigene neparvovec i 2013:

“School was difficult for her. Sometimes her classmates would make fun of her because of her disability. She needed a one-on-one aide. She couldn't see the board. On her desk was a slant board to put her work on and a light pointed directly down on the work. She also needed to use a magnifier at times ... But just a few months after being treated, her vision improved so much that she no longer needed any of those items, or her one-on-one aide, and she can now function independently.”

Tema 4: Livet får flere nuancer og skaber rum for normalitet

I et kvalitativt studie er det vist at et dominerende tema, der påvirker RP patienters livskvalitet er de mange visuelle sygdomssymptomer, der opleves[39]. Flere patienter og pårørende beskriver, hvordan deres liv og hverdag har fået flere dimensioner efter behandling med voretigene neparvovec. Det beskrives, at verden

ikke længere er sort-hvid, men i farver, og at patienterne kan se bygninger, skulpturer, skygger og andre mennesker i bybilledet. Det beskrives ligeledes, at patienterne nu kan gå mere selvikkert (øget autonomi) og kan se i mørke. Dermed øges mulighederne for deres sociale og fysiske rum, hvor de nu kan være tilstede og interagere med venner og familie flere steder og på andre tidspunkter end førhen. Et illustrativt eksempel på denne forbedring i livskvalitet er en udtalelse fra en far til kvindelig patient med LCA, der blev behandlet i fase 3 studiet:

"...I regret that I did not record Katelyn in the evening after removing the patch from her first treated eye. In a hotel room, eight floors above the street, illuminated only by ambient light, an environment that we all knew had been total darkness for her, she began to point and name things in the room. The sound of her voice, the subtle gasp of surprise and excitement when she said, "I can see my shadow," was thrilling ... This has been a tremendous, life-altering success. It is my fondest desire that other families have the same opportunity to make an informed choice about this treatment for their similarly afflicted loved ones."

Ligeledes beskrives det af en kvindelig fase 3 studie-deltager:

"... After having the surgery, I was anxious to remove the patch. The next day, we removed the patch, and I remember opening my eye to the bright, colorful world. Before surgery, my vision was dark. It was like sunglasses over your eyes while looking through this little tunnel. I remember looking at my stuffed animal for the first time. I did not know you could see hairlines. I remember seeing my mom's face for the first time. One of the best things I have ever seen after surgery was the stars. I never knew that they were little dots that twinkled."

En dreng der deltog i fase 3 studiet udtaler om samme emne:

"I could not get around in restaurants, theaters, or on stage, which is something that is very important because I'm a performer. Any outdoor gatherings like barbecues were okay until dusk; then I couldn't play anymore because I was completely blind. I had to sit with my parents or I had to sit indoors with light ... Gene therapy has made my world literally so much brighter. I see things that I've never been able to see before, like stars, snow falling, fireworks, but most importantly, the moon. I'm even able now to walk around freely on stage and perform and not just stand in one spot. I am now able to go to the movies, which is one of my favorite things to do, and now my social life is better because I can go out at night and hang out with my friends at restaurants and different places. And I can now see people's facial expressions. I can see all of you people right now. My sight has remained stable for 4 years now after the gene therapy, and I'm now -- and I know now that if I hadn't gotten the gene therapy, I would have been most likely completely blind by now. I hope and pray that Luxturna becomes available to others with LCA, and it changed my life, my independence, and my confidence."

En kvindelig fase 3 deltager reflekterer i det følgende om hendes tidligere tanker om udsigten til at blive blind, og hvordan behandlingen har skabt rum for at leve et normalt liv:

"A year passed, and I found myself struggling to go to school or anywhere that I shall wander. I found myself reading Braille and walking with a cane. My biggest dream was to be normal, to be like everyone else."

Den kvindelige studiedeltager udtaler sig efter behandlingen med voretigene neparvovec:

“... Nearly 5 years later, I have a future to live up to. I am planning on a career in auto body, and I now have my own business in horse training. I might even be able to get my license. I can honestly say my biggest dream came true.

When I got my sight -- and I would never give it up for anything. I am truly grateful for today's technology. It was truly a miracle. “

En anden kvindelig fase 3 studiedeltager med LCA udtaler sig tilsvarende om at kunne det samme som 'normale' efter behandling:

“...when I was younger, in gym class, I wouldn't be able to participate in anything because I wouldn't be able to see anything that was going on. Now I can do everything that everybody else is doing and have just as much fun as they can.”

Tema 5: Mulighed for selvstændighed og autonomi

Som beskrevet i indledningen betyder den tidligt indsættende natteblindhed og det progredierende synstab ved RPE65 associeret retinal dystrofi, at patienternes autonomi er begrænset. Således er det vist, at den manglende evne til at udføre dagligdags aktiviteter er et dominerende problem, der påvirker RP patienters livskvalitet negativt[39]. Ligeledes skriver Lloyd et al.[35] hvordan et barn på 5 år var sky og afhængig af hjælp på grund af barnets frygt for at falde eller støde ind i genstande. Tilsvarende udtalelser findes blandt fase 3 patienterne, hvor det beskrives, at patienterne mangler selvtillid, da de har vanskeligt ved at dyrke sport og lege med jævnaldrende. Efter behandling med voretigene neparvovec er selvtilliden steget, og sport og nye aktiviteter er blevet mulige uden assistance fra forældrene. Dette illustreres ved nedenstående udtalelse fra en kvindelig studiedeltager med LCA, der blev behandlet i fase 3 studiet:

“When I was younger, the only sport that I could really see was soccer because I could see the bright white ball against the dark green grass. But I would never be able to play on cloudy days or when the sun was going down because I would never be able to see. I could only play on bright sunny days. Going into high school, I went in with so much more confidence because I was able to see so much better. So I wanted to try out for the things that I was interested in. I tried out for soccer, and I got on the varsity soccer team ... Even something as simple as just hanging out with my friends was difficult. I couldn't see in arcades, movie theaters, or dimly lit stores in the mall. I was never really able to enjoy anything as much as everybody else could ... But everything -- I can see everything perfectly fine now, and I'm very happy that I can see so much better.”

Det næste citat er fra en mor til en pige med LCA, der blev behandlet i fase 3 studiet. Det fremhæves, at pigen inden behandling havde begrænset autonomi og f.eks. havde svært ved selv at vælge tøj. Efter behandlingen er hendes syn forbedret, hvilket har hjulpet med at understøtte den psykosociale udvikling i retning af mere autonomi:

“...She was unable to see indoors unless the lighting was extremely bright. She could function outdoors on sunny days, but at dusk and on cloudy days, she couldn't see well enough to move around freely. At night, all she could see was the street lights but nothing else. She couldn't appreciate the beauty of the snow falling or the stars in the sky. Angelina received this gene therapy in 2013. Her vision improved by three light levels and is stabilized, so much more than we hoped for. For those who live with this condition, an improvement by even one light level would still make a difference in their quality of life.

This treatment has changed my daughter's life. Before she couldn't see well enough to pick out her own clothes or even find things that dropped on the floor. Things of similar color would blend together, so she would have to feel around for them. She couldn't distinguish where stairs stopped or ended or the curb on a sidewalk, but not anymore.

My daughter also couldn't see food on her plate unless the plate was plain white, and she also needed lighting shining down directly on the plate, including to having the lights on in the room. But now she can see so much better that she can go anywhere she wants to eat, even dimly lit restaurants."

5.3 Komparative analyser

I dette afsnit præsenteres resultatet af de komparative analyser samt resultater pr. PICO.

Idet der er tale om en ultraorphan sygdom er det randomiserede, kontrollerede fase 3 studie udført i en patientpopulation på 31 patienter, hvilket svarer til det totale antal danske patienter diagnosticeret med biallel RPE65 associeret retinal dystrofi. Konfidensintervaller er derfor beregnet efter den eksakte metode, og p-værdier med Fischers eksakte test[40] – jf. aftale med Medicinrådets sekretariat.

Eftersom data er baseret på ét studie, fase 3 studiet, er resultater og argumenter for brug af andre måleenheder for synsfelt end de, der er defineret i protokollen, beskrevet i afsnit 5.2 Resultater pr. studie.

TABEL 12 RESULTATER FOR FASE 3 STUDIET, PRÆSENTERET PR. PICO

Trial name: <i>Fase 3 studiet: Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial</i>									
NCT number:		<u>NCT00999609</u>							
Study arm	N	n (%)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
			Difference	95% exact CI	P value	Risk ratio	95% exact CI	P value	
MLMT (bilateral score)	Voretigene neparvovec	21	19 (90,5%)	0,505	[0,119 ; 0,813]	2,262	[1,136 ; 7,562]	0.0059	Fischers eksakte test til p-værdi. Konfidens-intervaller er beregnet efter den eksakte metode[40]
	Control	10	4 (40,0%)						
Humphrey VF, Macula Threshold, first eye	Voretigene neparvovec	21	16 (76,2%)	0,562	[0,183 ; 0,831]	3,810	[1,136 ; 36,791]	0.0057	Samme som ovenfor
	Control	10	2 (20,0%)						
Humphrey VF, Macula Threshold, second eye	Voretigene neparvovec	21	15 (71,4%)	0,714	[0,393 ; 0,933]	.	[2,247 ; .]	0.0002	Samme som ovenfor
	Control	10	0 (0%)						
Humphrey VF, Foveal sensitivity, first eye	Voretigene neparvovec	21	13 (61,9%)	0,319	[-0,073 ; 0,652]	2,063	[0,871 ; 14,195]	0.1351	Samme som ovenfor
	Control	10	3 (30,0%)						

Humphrey VF, Foveal sensitivity, second eye	Voretigene neparvovec	21	7 (33,3%)	0,233	[-0,131 ; 0,571]	3,333	[0,615 ; 87,439]	0.2216	Samme som ovenfor
	Control	10	1 (10,0%)						
Goldmann VF, first eye	Voretigene neparvovec	21	14 (66,7%)	0,367	[-0,026 ; 0,689]	2,222	[0,951 ; 15,735]	0.1206	Samme som ovenfor
	Control	10	3 (30,0%)						
Goldmann VF, second eye	Voretigene neparvovec	21	15 (71,4%)	0,314	[-0,080 ; 0,652]	1,786	[0,875 ; 6,994]	0.1271	Samme som ovenfor
	Control	10	4 (40,0%)						
Visual acuity (LogMAR), both eyes averaged	Voretigene neparvovec	20	5 (25,0%)	0,250	[-0,150 ; 0,606]	.	[0,668 ; .]	0.1528	Samme som ovenfor
	Control	9	0 (0%)						
Visual acuity (LogMAR), first eye	Voretigene neparvovec	20	7 (35,0%)	0,350	[-0,048 ; 0,701]	.	[0,878 ; .]	0.0661	Samme som ovenfor
	Control	9	0 (0%)						
Visual acuity (LogMAR), second eye	Voretigene neparvovec	20	4 (20,0%)	0,200	[-0,222 ; 0,580]	.	[0,439 ; .]	0.2947	Samme som ovenfor
	Control	8	0 (0%)						
Serious adverse events	Voretigene neparvovec	20	2 (10,0%)	0,100	[-0,296 ; 0,477]	.	[0,180 ; .]	1.0000	Samme som ovenfor
	Control	9	0 (0%)						
<p>Populationerne er IIT, på nær for Visual acuity, hvor kun patienter med synsstyrke mindre end 60 ETDRS bogstaver ved baseline indgår, og Serious adverse events, hvor det er eksponerede patienter (mIIT), som indgår. n er baseret på patienter, som opnår/oplever</p> <ul style="list-style-type: none"> • MLMT: Ét skalatrins reduktion i lysniveau • Humphrey: Forbedring på >3dB • Goldmann: Øgning på ≥10% • Visual acuity: Forbedring på 15 ETDRS bogstaver hos patienter med synsstyrke mindre end 60 ETDRS ved baseline • SAE: en alvorlig uønsket hændelse 									

6 Andre overvejelser

6.1 PASS studie

Der er planlagt et enkelt-gruppe, prospektivt, observations, multi-center register studie, med navnet: 'A Post-Authorization, Multicenter, Multinationalt, Longitudinal, Observational safety registry for Patients Treated with Voretigene Neparvovec in Europe' (SPKRPE-EUPASS) for at opsamle sikkerheds- og effekt langtidsdata i patienter, der bliver behandlet med voretigene neparvovec på genterapi behandlingscentre i Europa. Registreret er en del af den risikostyringsplan, der er aftalt med European Medicines Agency, og det er derfor vigtigt, at behandlingscentre, der skal behandle eller følge patienter, deltager i registerstudiet.

6.1 Arbejdsmiljøkrav relateret til behandling med voretigene neparvovec

Voretigene Neparvovec er en inaktiveret, rekombinant adeno-associeret virus serotype 2 (rAAV2) vektor, der indeholder et funktionelt humant RPE65 gen. Voretigene Neparvovec er udvundet fra en ikke-patogen virus. På baggrund af den ikke-replikerende natur, og da den er udvundet af en ikke-patogen virus, vurderes det at voretigene neparvovec kan klassificeres som en GMO risikoklasse 1 i henhold til Arbejdstilsynets klassificeringer. Arbejdstilsynet skal godkende, at behandlingscenteret kan håndtere voretigene neparvovec i henhold til arbejdsmiljøkravene for GMO risikoklasse 1.

6.2 Omkostning pr. kvalitetsjusteret leveår ved behandling med voretigene neparvovec

Der er udført en omkostningseffektivitetsanalyse, omend dette ikke er et krav fra Medicinrådet. Omkostningseffektivitetsanalysen viser, at behandling med voretigene neparvovec er omkostningseffektivt, hvis en uformel tærskelværdi på kr. 1 mio. benyttes.

7 References

1. Produktresumé for Luxturna, 2018.
2. Duncan JL, Pierce EA, Laster AM et al. Inherited Retinal Degenerations : Current Landscape and Knowledge Gaps. *Trans Vis Sci Tech* 2018; 7(4):6.
3. Cai X, Conley SM, Naash MI. RPE65: Role in the visual cycle, human retinal disease, and gene therapy. *Ophthalmic Genet* 2009; 30(2):1–9.
4. Chung DC, Bertelsen M, Lorenz B et al. The Natural History of Inherited Retinal Dystrophy due to Biallelic Mutations in the RPE65 Gene. *Am. J. Ophthalmol.* 2018. doi:10.1016/j.ajo.2018.09.024.
5. Retinitis pigmentosa [internet]". T. Bek, C. Øgard, Kjeldsen. *Lægehåndbogen* 2018. [<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/oeje/tilstande-og-sygdomme/nethinden/retinitis-pigmentosa/>].
6. Duncan J, Bernstein P, Birch D et al. Clinical Statement: Recommendations on Clinical Assessment of Patients with Inherited Retinal Degenerations. *Am. Acad. Ophthalmol.* 2016.
7. Parmeggiani F, Sato G, Nadai K De et al. Clinical and Rehabilitative Management of Retinitis Pigmentosa : Up-to-date. *Curr. Genomics* 2011; 12:250–259.
8. 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. *Lancet* 2017; 390(10097):849–860.
9. Russell S, Bennett J, Maguire AM et al. Voretigene neparvovec-rzyl for the treatment of biallelic RPE65 mutation – associated retinal dystrophy. *Expert Opin. Orphan Drugs* 2018; 6(8):457–464.
10. Leroy BP, Russell S, Wellman JA et al. Year 3 Results and Age-Stratified Analyses for a Phase 3 Trial of Voretigene Neparvovec in RPE65 Mutation–Associated Inherited Retinal Disease. *Abstr. Present. EURETINA Congr.* 2018.
11. Drack A. How long does gene therapy last? 4 Year follow-up of Phase 3 Voretigene Neparvovec Trial in RPE65–Associated LCA/Inherited Retinal Disease. *Abstr. Accept. AAPOS 45th Annu. Meet.* 2019.
12. Maguire AM, High KA, Auricchio A et al. Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber’s congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2009; 374(9701):1597–1605.
13. Bennett J, Wellman J, Marshall KA et al. Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by RPE65 mutations: a follow-on phase 1 trial. *Lancet* 2016; 388(10045):661–672.
14. Chung D, Lee K, Reape K et al. Long-term effect of voretigene neparvovec on the full-field light sensitivity threshold test of patients with RPE65 mutation-associated inherited retinal dystrophy: post-hoc analysis of Phase I trial data. *Abstr. Accept. ARVO Annu. Meeting* 2019.
15. Assessment report. Luxturna. EMA/CHMP/700911/2018 2018. doi:10.1016/S0009-2614(99)00109-8.
16. Chung DC, Mccague S, Yu Z et al. Novel mobility test to assess functional vision in patients with inherited retinal dystrophies. *Clin. Exp. Ophthalmology* 2018; 46:247–259.

17. Stern J, Temple S. Retinal pigment epithelial cell proliferation. *Exp. Biol. Med.* 2015; 240:1079–1086.
18. Cideciyan A V, Jacobson SG, Beltran WA et al. Human retinal gene therapy for Leber congenital amaurosis shows advancing retinal degeneration despite enduring visual improvement. *PNAS* 2013:517–525.
19. Lai C, Yu MJT, Brankov M et al. Recombinant adeno-associated virus type 2-mediated gene delivery into the Rpe65 - / - knockout mouse eye results in limited rescue. *Genet. Vaccines Ther.* 2004; 15:1–15.
20. Dutta S, Sengupta P. Men and mice : Relating their ages. *Life Sci.* 2016; 152:244–248.
21. Patino CM, Varma R, Azen SP et al. The impact of change in visual field on health-related quality of life the los angeles latino eye study. *Ophthalmology* 2011; 118(7):1310–1317.
22. Bass S, Sherman J. Visual field testing in the low vision patient. Rosenthal BP, Cole RG, eds. *Funct. Assess. Low Vision.* St. Louis Mosby, 1996:89–104.
23. Szlyk JP, Fishman GA, Grover S et al. Difficulty in performing everyday activities in patients with juvenile macular dystrophies: comparison with patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:1372–1376.
24. Latham K, Baranian M, Timmis MA et al. Relative Difficulties of Daily Living Tasks with Retinitis Pigmentosa. *Optom Vis Sci* 2017; 94(3):317–328.
25. Szlyk JP, Fishman GA, Alexander KR et al. Relationship Between Difficulty in Performing Daily Activities and Clinical Measures of Visual Function in Patients With Retinitis Pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:53–59.
26. Levinson JD, Joseph E, Ward LA et al. Physical Activity and Quality of Life in Retinitis Pigmentosa. *J. Ophthalmol.* 2017; 2017:6950642.
27. Chung DC, Bertelsen M, Lorenz B et al. The Natural History of Inherited Retinal Dystrophy Due to Biallelic Mutations in the RPE65 Gene. *Am. J. Ophthalmol.* 2019; 199:58–70.
28. Chaumet-Riffaud AE, Chaumet-Riffaud P, Cariou A et al. Impact of Retinitis Pigmentosa on Quality of Life, Mental Health, and Employment Among Young Adults ´. *Am J Ophthalmol* 2017; 177:169–174.
29. Adhami-moghadam F, Iran-pour E. Psychological Disorders in Patients with Retinitis Pigmentosa in Iran. *Iran. J Publ Heal.* 2014; 43(4):523–528.
30. Hahm B, Shin Y, Shim E et al. Depression and the vision-related quality of life in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 2008; 92:650–654.
31. Sainohira M, Yamashita T, Terasaki H et al. Quantitative analyses of factors related to anxiety and depression in patients with retinitis pigmentosa. *PLoS One* 2018; 13(4):1–9.
32. Knauer C, Pfeiffer N. The value of vision. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246:477–482.
33. Sugawara T, Hagiwara A, Hiramatsu A et al. Relationship between peripheral visual field loss and vision-related quality of life in patients with retinitis pigmentosa. *Eye* 2010; 24(4):535–539.
34. Sugawara T, Sato E, Baba T et al. Relationship between vision-related quality of life and microperimetry-determined macular sensitivity in patients with retinitis pigmentosa. *Jpn J Ophthalmol* 2011; 55:643–646.
35. Lloyd A, Piglowska N, Ciulla T et al. Estimation of impact of RPE65- mediated inherited retinal

disease on quality of life and the potential benefits of gene therapy. Br J Ophthalmol 2019; 0:1–5.

36. Bertelsen M, Linneberg A, Rosenberg T. Socio-economic characteristics of patients with generalized retinal dystrophy in Denmark. Acta Ophthalmol 2015; 93:134–140.
37. Rütger K, Banhart F, Kremmer E et al. Sozialophthalmologische Aspekte bei Retinitis pigmentosa. Ophthalmologie 1995; 92:704–707.
38. 67th Meeting of the Cellular, Tissue, and Gene Therapies Advisory Committee. [<https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/CellularTissueandGeneTherapiesAdvisoryCommittee/UCM586754.pdf>].
39. Senthil MP, Khadka J, Pesudovs K. Seeing through their eyes : lived experiences of people with retinitis pigmentosa. Eye 2017; 31(5):741–748.
40. Berechnung von Konfidenzintervallen für das relative Risiko in SAS Einleitung Theoretische Grundlagen und Methoden. [http://de.saswiki.org/images/1/18/18_KSFE_2014_Zöller_-_Berechnung_von_Konfidenzintervallen_für_das_relative_Risiko_in_SAS.pdf].

8 Appendiks

8.1 Individuelle patientdata fra fase 3 studiet

Følgende tabeller er udarbejdet på baggrund af Supplementary Appendix fra publikationen af fase 3 studiet[8].

MLMT

TABEL 13 BILATERAL MLMT

		Bilateral MLMT								
		Lysniveau	1 lux <i>Måneløs sommernat</i>	4 lux	10 lux	50 lux	125 lux	250 lux	400 lux Oplyst kontormiljø	
		Score	6	5	4	3	2	1	0	
	Alder ved randomisering	Baseline Bestået MLMT ved lux niveau (lux)	1 år Bestået MLMT ved lux niveau (lux)	Ændring i score	Responder Kan gennemføre MLMT med ét skaltrins reduktion i lysniveau					
Voretigene neparvovec										
CH-22	20	50	1	3	JA					
IA-23	11	10	1	2	JA					
CH-25	33	>400	>400	0	NEJ					
IA-26	4	125	1	4	JA					
IA-27	11	50	1	3	JA					
CH-30	6	4	1	1	JA					
CH-31	13	50	1	3	JA					
IA-32	5	10	1	2	JA					
IA-33	6	4	1	1	JA					
CH-34	13	10	1	2	JA					
IA-35	34	50	10	1	JA					
IA-38	16	50	4	2	JA					
CH-41	6	50	1	3	JA					
CH-42	6	10	4	1	JA					
CH-44	5	10	4	1	JA					
CH-45	11	50	1	3	JA					
CH-47	8	4	1	1	JA					
IA-49	34	125	50	1	JA					
IA-50	44	125	10	2	JA					
IA-52	5	4	1	1	JA					
Ubehandlet kontrol										
CH-16	10	50	10	1	JA					
CH-17	19	125	250	-1	NEJ					
CH-18	9	10	4	1	JA					
CH-19	7	50	125	-1	NEJ					
IA-29	28	50	50	0	NEJ					
CH-36	9	10	50	-1	NEJ					
CH-37	24	4	4	0	NEJ					
CH-43	4	50	4	2	JA					
CH-53	18	50	10	1	JA					
Grønt markerer, at patienten ikke havde 'fremskreden sygdom' ved baseline, defineret som en synsfeltsrest på < 10 grader, og/eller en synsstyrke på 0,1 eller derunder på bedste øje.										

Synsfelt (Humphrey)

TABEL 14 HUMPHREY, MACULA THRESHOLD

	Først behandlede øje Macula threshold (mean dB)				Andet behandlede øje Macula threshold (mean db)			
	Baseline	1 år	Ændring	Responder Forbedring på > 3 dB	Baseline	1 år	Ændring	Responder Forbedring på > 3 dB
Voretigene neparvovec								
CH-22	15,1	28,2	13,1	JA	14,3	27,4	13,1	JA
IA-23	22,5	29,3	6,8	JA	21	30	9	JA
CH-25	6,8	2,1	-4,7	NEJ	13,4	2,2	-11,2	NEJ
IA-26	unreliable	11,69	n/a		unreliable	27,81	n/a	
IA-27	12,8	28,1	15,3	JA	12,6	27,8	15,2	JA
CH-30	14,3	29,7	15,4	JA	18,3	28,6	10,3	JA
CH-31	8,3	29,5	21,2	JA	10,9	27,4	16,5	JA
IA-32	20,25	29,1	8,85	JA	18,1	27,9	9,8	JA
IA-33	24,9	32,1	7,2	JA	25,9	31,5	5,6	JA
CH-34	22	34,9	12,9	JA	22,4	28,9	6,5	JA
IA-35	2,6	5,2	2,6	NEJ	18,3	23,2	4,9	JA
IA-38	13,4	19,7	6,3	JA	14,1	18,1	4	JA
CH-41	17,9	29,3	11,4	JA	20,9	35,3	14,4	JA
CH-42	12,1	20,7	8,6	JA	16,8	25,4	8,6	JA
CH-44	15,3	25,4	10,1	JA	19	24,1	5,1	JA
CH-45	13,9	25,9	12	JA	11,3	25,2	13,9	JA
CH-47	26,7	31,6	4,9	JA	25,8	24,3	-1,5	NEJ
IA-49	12,4	15,6	3,2	JA	15,9	18,8	2,9	NEJ
IA-50	9,4	10,3	0,9	NEJ	12,1	10,6	-1,5	NEJ
IA-52	23,3	27,4	4,1	JA	23,8	29,1	5,3	JA
Ubehandlet kontrol								
CH-16	17,7	16,2	-1,5	NEJ	17,7	16	-1,7	NEJ
CH-17	3,4	1,8	-1,6	NEJ	1,8	1,9	0,1	NEJ
CH-18	18,4	19,2	0,8	NEJ	15,8	18,6	2,8	NEJ
CH-19	11,5	9,4	-2,1	NEJ	10,9	6,8	-4,1	NEJ
IA-29	11,9	10,3	-1,6	NEJ	16,3	15,5	-0,8	NEJ
CH-36	12,1	16,8	4,7	JA	12,3	14,3	2	NEJ
CH-37	22,9	21,4	-1,5	NEJ	23,1	19,9	-3,2	NEJ
CH-43	20,5	25	4,5	JA	23,5	24,6	1,1	NEJ
CH-53	21,3	21,7	0,4	NEJ	23,1	25,2	2,1	NEJ

TABEL 15 HUMPHREY, FOVEAL SENSITIVITY

	Først behandlede øje Foveal sensitivity (dB)				Andet behandlede øje Foveal sensitivity (dB)			
	Baseline	1 år	Ændring	Responder Forbedring på > 3 dB	Baseline	1 år	Ændring	Responder Forbedring på > 3 dB
Voretigene neparvovec								
CH-22	25	30	5	JA	25	30	5	JA
IA-23	22	30	8	JA	27	30	3	NEJ
CH-25	15	0	-15	NEJ	33	0	-33	NEJ
IA-26	unreliable	28	n/a		unreliable	28	n/a	
IA-27	21	30	9	JA	27	30	3	NEJ
CH-30	22	33	11	JA	27	25	-2	NEJ
CH-31	21	30	9	JA	24	33	9	JA
IA-32	22	28	6	JA	25	28	3	NEJ
IA-33	28	31	3	NEJ	34	37	3	NEJ
CH-34	28	39	11	JA	27	34	7	JA
IA-35	0	0	0		21	19	-2	NEJ
IA-38	13	24	11	JA	21	19	-2	NEJ
CH-41	12	27	15	JA	16	37	21	JA
CH-42	22	13	-9	NEJ	31	28	-3	NEJ
CH-44	16	24	8	JA	22	28	6	JA
CH-45	25	30	5	JA	12	30	18	JA
CH-47	27	39	12	JA	30	25	-5	NEJ
IA-49	30	21	-9	NEJ	18	19	1	NEJ
IA-50	36	9	-27	NEJ	28	21	-7	NEJ
IA-52	27	33	6	JA	27	33	6	JA
Ubehandlet kontrol								
CH-16	27	27	0	NEJ	25	27	2	NEJ
CH-17	18	10	-8	NEJ	3	13	10	JA
CH-18	25	28	3	NEJ	25	28	3	NEJ
CH-19	7	7	0	NEJ	10	4	-6	NEJ
IA-29	9	19	10	JA	18	15	-3	NEJ
CH-36	18	27	9	JA	16	9	-7	NEJ
CH-37	28	25	-3	NEJ	30	27	-3	NEJ
CH-43	24	33	9	JA	30	28	-2	NEJ
CH-53	28	30	2	NEJ	27	30	3	NEJ

TABEL 16 GOLDMANN VISUAL FIELD III4E (SUM TOTAL DEGREE)

	GVF III4e (sum total degree) Først behandlede øje					GVF III4e (sum total degree) Andet behandlede øje				
	Baseline	1 år	Ændring	Procentvis ændring	Responder ≥10 % forbedring	Baseline	1 år	Ændring	Procentvis ændring	Responder ≥10 % forbedring
Voretigene neparvovec										
CH-22	43	313	270	628	JA	37	298	261	705	JA
IA-23	507	735	228	45	JA	564	848	284	50	JA
CH-25	0	0	n/a			0	0	n/a		
IA-26	not performed	1095	n/a			not performed	1067	n/a		
IA-27	164	598	434	265	JA	101	619	518	513	JA
CH-30	76	850	774	1018	JA	113	869	756	669	JA
CH-31	197	943	746	379	JA	151	1045	894	592	JA
IA-32	795	1684	889	112	JA	817	983	166	20	JA
IA-33	1359	1387	28	2	NEJ	1476	1423	-53	-4	NEJ
CH-34	227	1103	876	386	JA	257	952	695	270	JA
IA-35	not performed	0	0			176	213	37	21	JA
IA-38	75	617	542	723	JA	153	468	315	206	JA
CH-41	314	426	112	36	JA	492	593	101	21	JA
CH-42	49	547	498	1016	JA	62	603	541	873	JA
CH-44	234	158	-76	-32	NEJ	165	193	28	17	JA
CH-45	36	377	341	947	JA	58	501	443	764	JA
CH-47	788	1000	212	27	JA	821	1123	302	37	JA
IA-49	214	257	43	20	JA	276	278	2	1	NEJ
IA-50	63	268	205	325	JA	37	222	185	500	JA
IA-52	1126	1118	-8	-1	NEJ	1291	1181	-110	-9	NEJ
Ubehandlet Kontrol										
CH-16	791	747	-44	-6	NEJ	877	838	-39	-4	NEJ
CH-17	551	312	-239	-43	NEJ	518	385	-133	-26	NEJ
CH-18	522	371	-151	-29	NEJ	218	576	358	164	JA
CH-19	0	116	116		JA	55	5	-50	-91	NEJ
IA-29	304	255	-49	-16	NEJ	97	168	71	73	JA
CH-36	99	43	-56	-57	NEJ	124	46	-78	-63	NEJ
CH-37	103	107	4	4	NEJ	118	103	-15	-13	NEJ
CH-43	112	413	301	269	JA	168	389	221	132	JA
CH-53	884	1110	226	26	JA	967	1177	210	22	JA

Synsstyrke

TABEL 17 SYNSSTYRKE, BEGGE ØJNE, GENNEMSIT

	VA Holladay, LogMAR			
	Baseline LogMAR (mindre end 60 ETDRS bogstaver svarer til mere end 0,5 LogMAR)	1 år	Ændring	Responder Forbedring på 15 ETDRS bogstaver svarer til fald på $\geq 0,3$ LogMAR
Voretigene neparvovec				
CH-22	0,99	0,88	-0,11	NEJ
IA-23	1,06	0,92	-0,15	NEJ
CH-25	1,87	2,94	1,07	NEJ
IA-26	1,23	0,63	-0,61	JA
IA-27	0,85	0,78	-0,07	NEJ
CH-30	0,76	0,65	-0,12	NEJ
CH-31	0,94	0,43	-0,51	JA
IA-32	1,19	0,91	-0,27	NEJ
IA-33	0,99	0,87	-0,12	NEJ
CH-34	0,72	0,57	-0,15	NEJ
IA-35	2,06	1,54	-0,52	JA
IA-38	1,09	1,15	0,07	NEJ
CH-41	1,17	0,8	-0,38	JA
CH-42	1,08	0,89	-0,19	NEJ
CH-44	1	0,81	-0,18	NEJ
CH-45	0,94	0,63	-0,31	JA
CH-47	0,8	0,69	-0,11	NEJ
IA-49	1,6	1,33	-0,27	NEJ
IA-50	1,59	1,37	-0,22	NEJ
IA-52	0,81	0,71	-0,1	NEJ
Ubehandlet Kontrol				
CH-16	0,88	0,85	-0,03	NEJ
CH-17	1,27	1,11	-0,16	NEJ
CH-18	0,91	0,81	-0,1	NEJ
CH-19	1,5	1,63	0,13	NEJ
IA-29	1,23	1,27	0,04	NEJ
CH-36	1,01	0,84	-0,17	NEJ
CH-37	0,51	0,52	0,01	NEJ
CH-43	0,69	0,7	0,01	NEJ
CH-53	0,88	0,86	-0,01	NEJ

TABEL 18 SYNSSTYRKE, UNILATERALT

	VA Holladay, LogMAR Først behandlede øje				VA Holladay, LogMAR Andet behandlede øje			
	Baseline	1 år	Ændring	Responder Ændring på mindst -0,3 LogMAR	Baseline	1 år	Ændring	Responder Ændring på mindst -0,3 LogMAR
Voretigene neparvovec								
CH-22	1,01	0,87	-0,14	NEJ	0,98	0,89	-0,08	NEJ
IA-23	1,11	0,9	-0,21	NEJ	1,02	0,94	-0,08	NEJ
CH-25	1,95	4	2,05	NEJ	1,78	1,87	0,09	NEJ
IA-26	1,27	0,69	-0,58	JA	1,19	0,56	-0,64	JA
IA-27	0,93	0,89	-0,04	NEJ	0,76	0,67	-0,1	NEJ
CH-30	0,75	0,66	-0,09	NEJ	0,78	0,64	-0,14	NEJ
CH-31	0,95	0,44	-0,52	JA	0,93	0,43	-0,5	JA
IA-32	1,31	0,93	-0,38	JA	1,06	0,9	-0,17	NEJ
IA-33	1,17	1,08	-0,09	NEJ	0,81	0,65	-0,15	NEJ
CH-34	0,86	0,61	-0,25	NEJ	0,58	0,53	-0,05	NEJ
IA-35	2,92	1,97	-0,95	JA	1,2	1,11	-0,1	NEJ
IA-38	1,18	1,06	-0,13	NEJ	1	1,25	0,26	NEJ
CH-41	1,38	0,95	-0,43	JA	0,96	0,64	-0,32	JA
CH-42	1,28	1,03	-0,25	NEJ	0,89	0,75	-0,14	NEJ
CH-44	1,17	0,97	-0,21	NEJ	0,82	0,66	-0,16	NEJ
CH-45	0,95	0,63	-0,33	JA	0,93	0,63	-0,3	JA
CH-47	0,81	0,54	-0,27	NEJ	0,79	0,84	0,05	NEJ
IA-49	1,68	1,38	-0,3	JA	1,51	1,28	-0,24	NEJ
IA-50	1,61	1,32	-0,29	NEJ	1,57	1,42	-0,15	NEJ
IA-52	0,82	0,7	-0,12	NEJ	0,8	0,71	-0,08	NEJ
Ubehandlet Kontrol								
CH-16	0,99	0,94	-0,05	NEJ	0,78	0,77	-0,02	NEJ
CH-17	1,33	1,19	-0,14	NEJ	1,22	1,03	-0,18	NEJ
CH-18	0,99	0,92	-0,07	NEJ	0,83	0,71	-0,13	NEJ
CH-19	1,52	1,6	0,08	NEJ	1,48	1,65	0,17	NEJ
IA-29	1,36	1,33	-0,03	NEJ	1,1	1,22	0,12	NEJ
CH-36	1,05	0,88	-0,17	NEJ	0,97	0,8	-0,17	NEJ
CH-37	0,77	0,78	0,01	NEJ	0,26	0,26	0,01	NEJ
CH-43	0,8	0,79	-0,01	NEJ	0,58	0,61	0,02	NEJ
CH-53	0,89	0,88	-0,01	NEJ	0,87	0,85	-0,02	NEJ

'Fremskreden' vs. 'ikke-fremskreden sygdom'

TABEL 19 'FREMSKREDEN' VERSUS 'IKKE-FREMSKREDEN SYGDOM' VED BASELINE OG 1 ÅR

	Baseline			1 år		
	Synsfeltrest Bedste øje (GVF III4e sum total degree)	Synsstyrke, Bedste øje LogMAR	'Fremskreden sygdom': Synsfeltsrest < 240 total sum degree, og/eller synsstyrke ≥ 1 LogMAR*	Synsfeltrest Bedste øje (GVF III4e sum total degree)	Synsstyrke, Bedste øje LogMAR	'Fremskreden sygdom': Synsfeltsrest < 240 total sum degree, og/eller synsstyrken ≥ 1 LogMAR*
Voretigene neparvovec						
CH-22	43	0,98	JA	313	0,87	NEJ
IA-23	564	1,02	JA	848	0,9	NEJ
CH-25	0	1,78	JA	0	1,87	JA
IA-26	not performed	1,19	JA	1095	0,56	NEJ
IA-27	164	0,76	JA	619	0,67	NEJ
CH-30	113	0,75	JA	869	0,64	NEJ
CH-31	197	0,93	JA	1045	0,43	NEJ
IA-32	817	1,06	JA	1684	0,9	NEJ
IA-33	1476	0,81	NEJ	1423	0,65	NEJ
CH-34	257	0,58	NEJ	1103	0,53	NEJ
IA-35	176	1,2	JA	213	1,11	JA
IA-38	153	1	JA	617	1,06	JA
CH-41	492	0,96	NEJ	593	0,64	NEJ
CH-42	62	0,89	JA	603	0,75	NEJ
CH-44	234	0,82	JA	193	0,66	JA
CH-45	58	0,93	JA	501	0,63	NEJ
CH-47	821	0,79	NEJ	1123	0,54	NEJ
IA-49	276	1,51	JA	278	1,28	JA
IA-50	63	1,57	JA	268	1,32	JA
IA-52	1291	0,8	NEJ	1181	0,7	NEJ
Ubehandlet kontrol						
CH-16	877	0,78	NEJ	838	0,77	NEJ
CH-17	551	1,22	JA	385	1,03	JA
CH-18	522	0,83	NEJ	576	0,71	NEJ
CH-19	55	1,48	JA	116	1,6	JA
IA-29	304	1,1	JA	255	1,22	JA
CH-36	124	0,97	JA	46	0,8	JA
CH-37	118	0,26	JA	107	0,26	JA
CH-43*	168	0,58	JA	413	0,61	NEJ
CH-53	967	0,87	NEJ	1117	0,85	NEJ
*Svarende til Synsfeltsrest < 10 grader, og/eller synsstyrken ≤ 0,1						
** Patient CH-43 var 4 år ved baseline						

8.2 Figur og tabel oversigt

Figur 1 Prisma diagram.....	13
Figur 2 Bilateral MLMT Score ved Baseline og År 1, individuelle patienter (ITT)[15].....	30
Figur 3 Udviklingen i MLMT score, FST, BCVA og Goldmann synsfelt i behandlingsgruppen (OI) og kontrolgruppen (DI) over 3 år[9]	31
Figur 4 Progression af gennemsnitlig (\pm SE) FST for det første injicerede øje[14]	32
Figur 5 Progression af gennemsnitlig (\pm SE) FST for det andet injicerede øje [14]	33
Tabel 1 Contact information.....	4
Tabel 2 Overview of the pharmaceutical[1]	5
Tabel 3 Inklusions- og eksklusionskriterier.....	12
Tabel 4 Ekskluderede studier	14
Tabel 5 inkluderede studier.....	15
Tabel 6 phase 3 study	17
Tabel 7 Phase 1 dose escalation study	20
Tabel 8 Phase 1 follow-on study.....	23
Tabel 9 'Fremskreden sygdom' er defineret som en synsfeltsrest på < 10 grader, og/eller en synsstyrke på 0,1 eller derunder på bedste øje i henhold til Medicinrådets protokol.....	28
Tabel 10 Lux niveau og MLMT score kode	29
Tabel 11 Forsøgsdeltagere, som er behandlet med subretinale injektioner af voretigene Neparvovec.....	38
Tabel 12 Resultater for fase 3 studiet, præsenteret pr. PICO	51
Tabel 13 Bilateral MLMT.....	57
Tabel 14 Humphrey, Macula threshold	58
Tabel 15 Humphrey, Foveal sensitivity.....	59
Tabel 16 Goldmann Visual Field III4e (sum total degree)	60
Tabel 17 Synsstyrke, Begge øjne, gennemsnit	61
Tabel 18 Synsstyrke, Unilateralt	62
Tabel 19 'Fremskreden' versus 'ikke-fremskreden sygdom' Ved baseline og 1 år	63

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 fiksationspunktet.

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 (fagudvalgs koordinator) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgs koordinator) Tenna Bekker (teamleder)

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	30.01.2019	Godkendt af Medicinrådet.