

Medicinrådets protokol for vurdering af idebenon til behandling af Lebers hereditære opticus- neuropati

Om Medicinrådet

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

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser 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 protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som Medicinrådet skal basere sin vurdering på. Tages en vurdering af et lægemiddel op af egen drift af Medicinrådet, betyder det, at sekretariatet og fagudvalget varetager al litteratursøgning og analyse uden involvering af en ansøger.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	3. april 2020
Ikrafttrædelsesdato	3. april 2020
Dokumentnummer	75623
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.

© Medicinrådet, 2020. 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, 3. april 2020

Indhold

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

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Raxone
Generisk navn	Idebenon
Firma	Santhera / Chiesi Pharma
ATC-kode	N06BX13
Virkningsmekanisme	Antages at reaktivere levedygtige, men inaktive retinale ganglieceller, så synet kan genvindes ved at genetablere energiproduktionen i cellerne eller via antioxidative mekanismer.
Administration/dosis	900 mg dagligt (300 mg tre gange dagligt)
EMA-indikation	Behandling af synsnedsættelse hos unge (≥ 14 år) og voksne patienter med Lebers hereditære opticus-neuropati (LHON)

2 Forkortelser

CI:	Konfidensinterval
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>EMA – public assessment report</i>
ETDRS:	<i>Early treatment diabetic retinopathy study</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
LHON:	Lebers hereditære opticus-neuropati
OCT:	Optisk kohærenstomografi
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	<i>Population, intervention, comparator, outcome</i>
RGC:	Retinale ganglieceller
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized mean difference</i>
VFQ-25:	<i>Visual Function Questionnaire-25</i>

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af idebenon som mulig standardbehandling af patienter med Lebers hereditære opticus-neuropati (LHON). I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) og effektmål, samt de metoder, der ønskes anvendt til den komparative analyse.

Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af Medicinrådets beslutning den 10. april 2019 om at vurdere idebenon til patienter med LHON som mulig standardbehandling. Beslutningen er taget på baggrund af en indstilling fra Region Hovedstaden. I indstillingen gør Region Hovedstaden opmærksom på, at der potentielt er mange kandidater til lægemidlet og at beslutningen om ibrugtagning i dag bliver truffet regionalt. Vurderingen er således taget op af egen drift af Medicinrådet.

Protokollen danner grundlag for vurdering af idebenon sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, vil blive belyst med sammenlignende analyse mellem idebenon og ingen aktiv behandling 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

LHON er en arvelig sygdom, der rammer nethindens ganglieceller og nervefibre pga. en defekt i det mitokondrielle DNA. Op til 40 % af patienter har ingen familiær sygehistorie, dvs. at sygdommen er opstået ved ny-mutationer under fosterets udvikling [1]. Da sædcellens mitokondrier oftest går til grunde tidligt i embryoets udvikling, kan sygdommen kun yderst sjældent gå i arv fra mænd.

Sygdommen er karakteriseret ved tab af centralsynet på det ene øje i løbet af dage til uger. Andet øje bliver typisk ramt inden for de efterfølgende uger til måneder. Sygdommen debuterer ofte omkring 20-års alderen. Ved øjenundersøgelse af patienterne, ses i det akutte stadium en udtalt hævelse af synsnerven, nedsat eller ophævet sammentrækning af pupillen når den belyses, og en synsstyrke på $< 0,1$ (dvs. mindre end 35 ETDRS-bogstaver), se tabel 1 for oversigt over relevante synsstyrke måleenheder.

Tabel 1: Oversigt over ETDRS synsstyrke-måleskalaen

Funktion	Bogstaver (ETDRS*)	Decimalværdi
"Normalt syn"	85	1,0
Kørekortgrænse	70	0,5
Læseproblemer	60	0,33
"Social blindhed"	35	0,1

* Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study.

Denne synsnedsættelse medfører problemer med at færdes socialt (social blindhed) og svarer til optagelseskriteriet i Dansk Blindesamfund. Blindhed er en grundlæggende livsbegrænsende tilstand. Det pludselige og hurtigt indsættende synstab ændrer patienternes hverdag på kort tid, og da patienterne ofte er unge, vil sygdommen derfor begrænse deres muligheder for at leve et normalt ungdoms- og familieliv, gennemføre uddannelse og komme i arbejde, samt indvirke på overvejelser om at etablere familie pga. den genetiske disposition.

Forekomsten af LHON i Danmark er ca. 5 nye tilfælde hvert år, og samlet er der i landet ca. 300 patienter med sygdommen. LHON skyldes punktmutationer i mitokondrielt DNA, som påvirker det mitokondrielle protein kompleks I, og dermed produktionen af cellulær energi (ATP). Mutationerne medfører også øget dannelse af skadelige frie radikaler og følgelig dysfunktion, inaktivering og efterhånden død af øjets retinale (nethinde) ganglieceller. I europæiske patientpopulationer bærer ca. 90 % af patienterne en af tre mitokondrielle genfejl: m.3460G>A, m.11778G>A, og m.14484T>C. Det er ikke alle bærere af de pågældende genfejl, som udvikler sygdommen, og der er kønsforskel, således at penetransen er omkring 50 % hos mænd og 10 % hos kvinder. Penetransen er samtidig aldersafhængig og efter 50-års alderen falder risikoen for at udvikle sygdom [2]. Det er uklart, hvad der forårsager det pludselige synstab. Synstabet stabiliserer sig typisk indenfor de først 6-12 måneder, men er sædvanligvis blivende derefter. Spontanforløbet på det første øje, er prognostisk for synstabet på det andet øje, således at et begrænset synstab på det første øje, er forbundet med et mindre udtalt synstab et år efter diagnose [5]. Nogle patienter vil desuden opleve spontan bedring af synet. Dette kan ses ved alle de kendte LHON-mutationer, men chancen er størst ved den såkaldte m.14484T>C mutation. Patienter med m.14484T>C mutationen, har en 30-70 % chance for at opnå spontan bedring af synsstyrken [6]. Et studie har vist, at op mod 20 % af patienter opnår en spontan bedring af synsstyrken til >0,5. Det er ikke muligt at forudsige, hvilke patienter vil opleve spontan bedring af synet.

Der kendes i dag ca. 51 slægter med LHON i Danmark. Patienter med LHON, hvad enten sygdommen er nedarvet eller er en følge af spontan mutation, henvender sig typisk først i klinikken, når de oplever den hurtigindsættende synsnedsættelse. Her vil der blive foretaget en øjenundersøgelse, der omfatter måling af synsstyrke, synsfelt, samt optisk kohærenstomografi (OCT) til bestemmelse af tabet af ganglieceller og nervefibre i øjets nethinde. Da der er mange differentialdiagnoser, vil patienterne ofte gennemgå et supplerende klinisk udredningsprogram, herunder oftest MR-scanning, inden der foretages gentest. Diagnosen LHON stilles derfor ofte først flere uger efter første tegn på synsnedsættelse. Der er derfor ofte udviklet betydeligt synstab på diagnosetidspunktet, synsrestvil typisk være under 70 ETRDS-bogstaver. Børn af forældre, som har mutationen, kan imidlertid på forhånd være gentestet, og kan derfor ved første tegn på synsnedsættelse få stillet diagnosen tidligt i sygdomsforløbet, og diagnosen kendes ligeledes oftest når sygdommen debuterer på andet øje. I disse tilfælde kan eventuel behandling opstartes hurtigt.

Fagudvalget vurderer ud fra klinisk erfaring samt følgende publikation [5], at ca. 80 % af de danske LHON-patienter har dårlig prognose og vil ende med en slutvisus på < 0,2 (50 ETRDS). De resterende patienter har en bedre prognose og vil ende med en højere slutvisus, der nærmer sig normalsyn dvs. > 0,8 visus.

4.1 Nuværende behandling

Der findes ingen medicinsk helbredende behandling, men analoger til coenzym Q10 (idebenon) har været forsøgt anvendt til at bedre synsfunktion og standse sygdomsprogression, se afsnit 4.2. Den væsentligste indsats er derfor at tilbyde patienterne hjælp til synsrehabilitering (hjælpemidler, omskoling, hjælp til organisering af hverdag, psykologisk støtte mm.) og genetisk rådgivning (familieplanlægning mm).

Der foregår i øjeblikket udvikling af genterapi til behandling af LHON, som på sigt kan blive et behandlingsalternativ i Danmark.

4.2 Idebenon

Idebenon blev i 2015 godkendt i EMA til behandling af synsnedsættelse hos unge og voksne patienter med LHON. Idebenon til LHON har status som såkaldt "orphan drug". Idebenons sikkerhed og virkning ved LHON hos patienter under 12 år er endnu ikke klarlagt.

Idebenon er et kortkædet benzoquinon med antioxidativ virkning. Det vides ikke præcist hvordan idebenon virker ved behandling af LHON, men det antages, at idebenon ændrer den mitokondrielle energiproduktion ved at omgå kompleks I, som berøres af de tre primære genfejl, der er årsag til LHON. Derved genetableres energiproduktionen i cellerne. I henhold til denne biokemiske virkningsmekanisme kan idebenon tænkes at reaktivere inaktive men levedygtige retinale ganglieceller (RGC) hos patienter med LHON. Afhængigt af den forløbne tid siden synstabets indsættelse og andelen af allerede berørte nerveceller kan behandling med idebenon potentielt medvirke til at reducere synstabet hos patienterne.

Idebenon er en tabletbehandling og den anbefalede dosis er 900 mg idebenon dagligt (300 mg 3 gange dagligt). Der foreligger ingen data fra kontrollerede kliniske undersøgelser om behandling med idebenon i mere end 6 måneder.

5 Kliniske spørgsmål

Idebenon har været markedsført siden 2015, og enkelte patienter har været i behandling i Danmark. På grund af de sparsomme data fra kliniske studier og den relativt lille erfaring med behandling af patienter i Danmark, er der usikkerhed om effekten af behandlingen på den samlede patientpopulation og på om visse subgrupper kan have større gavn af behandlingen end andre. Fagudvalget vurderer derfor, at det er relevant at vurdere effekten af behandling med idebenon ud fra, om patienten ved behandlingsopstart har et begrænset synstab (max 15 ETDRS-bogstaver, dvs. synsrest >70 ETRDS-bogstaver) eller udvidet synstab (>15 ETDRS-bogstaver, dvs. synsrest <70 ETRDS-bogstaver). Derfor opstilles to kliniske spørgsmål.

5.1 Kliniske spørgsmål

Klinisk spørgsmål 1: Hvad er værdien af idebenon sammenlignet med ingen aktiv behandling til patienter med Lebers hereditære opticus-neuropati med begrænset synstab?

Population

Unge og voksne Lebers hereditære opticus-neuropati-patienter¹ med et synstab på max 15 ETDRS-bogstaver, dvs. synsrest >70 ETRDS-bogstaver.

Intervention

Idebenon (300 mg tre gange dagligt i seks måneder).

Komparator

Ingen aktiv behandling

Effektmål

Se tabel 1

Klinisk spørgsmål 2: Hvad er værdien af idebenon sammenlignet med ingen aktiv behandling til patienter med Lebers hereditære opticus-neuropati med udvidet synstab?

¹ Gælder alle mutationstyper nævnt i afsnit 4, inkl. patienter med spontan mutation

Population

Unge og voksne Lebers hereditære opticus-neuropati-patienter¹ med et synstab på > 15 ETDRS-bogstaver, dvs. synsrest <70 ETRDS-bogstaver.

Intervention

Idebenon (300 mg tre gange dagligt i seks måneder).

Komparator

Ingen aktiv behandling

Effektmål

Se tabel 1

5.2 Valg af effektmål

Tabel 2 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den mindste klinisk relevante forskel og effektmålsgruppe. I forbindelse med justeringen af Medicinrådets metodehåndbog, som trådte i kraft den 1. januar 2019, vil absolutte effektforskelle fremover blive kategoriseret ud fra konfidensintervaller (tabel 3, side 29 i metodehåndbogen). Det er for at sikre, at absolutte og relative effektforskelle vurderes og kategoriseres med udgangspunkt i de samme overordnede principper – herunder, at der tages hensyn til den usikkerhed et punktestimat er behæftet med. For kategorien ”merværdi af ukendt størrelse” forudsætter Medicinrådet, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den mindste klinisk relevante forskel end på 0 (ingen effektforskel). Kategorien ”negativ værdi” forudsætter omvendt, at ingen værdier i konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effektforskel) end på den negative mindste klinisk relevante forskel. Derfor vil konfidensintervallets grænser blive sammenholdt med det halve af den mindste klinisk relevante forskel (i de tilfælde, hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt).

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningsskemaet. Der ønskes både punktestimater og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets håndbog. De relative effektestimater skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets håndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 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 tre effektmålsgrupper ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Synsstyrke	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Forskel i synsstyrke fra opstart af behandling til afslutning af behandling (6 måneder)	Gennemsnitlig forskel på 15 ETDRS-bogstaver
			Andel patienter som opnår en forskel på min 15 ETDRS-bogstaver.	25 %-point
Tykkelsen af synsnervens nervefiber- og gangliecellelag	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, som opnår stabilisering af tykkelsen af synsnervefiber målt ved OCT.	25 %-point
Bivirkninger	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever alvorlige uønskede bivirkninger som defineret nedenfor.	En forskel på 10 %-point
			Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde.	Narrativ vurdering
Livskvalitet	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring i patient-oplevet kvalitet bedømt ved VFQ25 (Visual function questionnaire)	Forskel på 5 point

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Tidshorisont

For alle effektmål, både for intervention og komparator, ønsker fagudvalget data med længst mulig opfølgningstid. Fagudvalget ønsker at basere den samlede kliniske merværdi på en så lang opfølgningstid som muligt, da dette kan tydeliggøre om effekten er vedvarende.

Kritiske effektmål

Synsstyrke

Synsstyrken måles med Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-skalaen [7]. 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 [8].

LHON er karakteriseret ved tab af centralsynet, og patienter som ikke modtager behandling vil typisk have synsstyrke under 0,1 visus (35 ETDRS). Fagudvalget finder derfor, at synsstyrke er et kritisk effektmål hos patienter med LHON. Formålet med behandling er at begrænse synstabet. Opnår patienterne en forbedret synsstyrke ved behandling i forhold til sygdommens spontane forløb, er det tegn på begrænsning af sunstabet.

En ændring på 15 ETDRS er en anerkendt grænse i kliniske studier for, hvad der er klinisk relevant for patienten ved vurdering af synsstyrke [7]. Fagudvalget vurderer derfor, at en gennemsnitlig forskel mellem grupperne efter 6 måneders behandling på 15 ETDRS-bogstaver er en klinisk relevant forskel. Samtidig er det fagudvalgets vurdering, at det er klinisk relevant hvis 25 %-point flere patienter, behandlet med idebenon opnår en forskel på 15 ETDRS-bogstaver, sammenlignet med ingen aktiv behandling,

Jf. afsnit 4.1 forventer fagudvalget på baggrund af klinisk erfaring og litteraturen [6], at der er en gruppe på ca. 20 % af patienterne, som oplever, at synstabet på første øje genvindes spontant uden behandling. Dette forventes tilsvarende at ske for det andet øje. Da det ikke er muligt at forudsige hvilke patienter der opnår spontan forbedring af synsstyrken, forventer fagudvalget, at der i vurderingen vil være patienter i begge behandlingsgrupper, som oplever spontan forbedring.

Livskvalitet

Jf. afsnit 4 oplever patienter med LHON et pludseligt og hurtigt indsættende synstab, som ændrer deres hverdag på kort tid. En mulig effekt af behandling med idebenon forventes derfor at kunne påvirke patienternes livskvalitet positivt. Selvom fagudvalget ikke forventer, at patienterne opnår normalt syn og dermed undgår behov for synsrehabilitering ved behandlingen, kan selv en lille forbedring i synsevnen være en stor værdi for patientens livskvalitet. Fagudvalget vægter derfor effektmålet livskvalitet som kritisk.

I LHON er påvirket det centrale syn. Fagudvalget vurderer derfor, at livskvalitet bør vurderes ved hjælp af det i dansk klinisk praksis anvendte spørgeskema Visual Function Questionnaire-25 (VFQ-25), som anvendes til at måle livskvalitet hos patienter med hæmmet centralt syn.

VFQ-25 indeholder 12 delelementer (subscales), og resulterer i en score for hvert delelement, samt en samlet score (fra 0-100 point), hvor 100 er den bedste score, og 0 er den værste [9,10]. Dette er et valideret spørgeskema som har påvist sensitivitet til at detektere, at en ændring i synsstyrken på 15 ETDRS-bogstaver medførte en ændring på den globale VFQ-25 score på 4-6 point [11].

Fagudvalget vurderer derfor, at mindste klinisk relevante forskel på VFQ-25 score er en ændring på 5 point. Fagudvalget bemærker, at VFQ-25 er et synsrelateret livskvalitetsskema, der dog også indeholder en funktionel del og en psykosocial del inklusiv kosmetiske gener.

Vigtige effektmål

Tykkelse af synsnervefibre

Tab af synsnervefibre måles som tykkelsen af cellelaget, og målingen foretages ved optisk kohærenstomografi (OCT), som fremstiller nethindens forskellige lag af celler og nervefibre, hvilket gør det muligt at se ændringer i tykkelsen af disse lag.

Spontanforløbet for LHON vedr. tykkelse af synsnerven har to faser. Først sker der en fortykkelse af nervefiberlaget tæt ved synsnerven som følge af ødemdannelse, dette finder sted før synstabet indtræffer. Herefter sker der et progressivt tab af øjets synsnervefibre og ganglieceller hvilket resulterer i tab af synsstyrke hos patienten.

Jf. afsnit 4.2 tænkes det, at idebenon virker ved at reaktivere inaktive retinale ganglieceller, hvis behandlingen opstartes, mens der stadig findes levedygtige celler. Fagudvalget forventer på den baggrund, at behandling med idebenon vil kunne begrænse tabet af nethindens celler og nervefibre, og at jo tidligere behandlingen opstartes, jo mere vil tabet af fibre kunne begrænses. Hvis tabet af fibre begrænses, stoppes udviklingen af synstab.

Fagudvalget vurderer, at effekten af idebenon vil være at stoppe celletabet ift. det spontane forløb. OCT foretages ved diagnose, og kan herefter foretages løbende for at undersøge ændringer i tykkelsen af patientens synsnerve. Fagudvalgets vurdering er, at hvis 25 % flere patienter oplever at få stabiliseret celletabet efter behandling med idebenon sammenlignet med ingen aktiv behandling, er det klinisk relevant.

Bivirkninger

En belysning af bivirkninger som følge af behandling med idebenon er relevant, da det påvirker patienternes velvære. Fagudvalget ønsker data på følgende måleenheder for at kunne danne sig et overblik over bivirkningsprofilen forbundet med idebenon-behandling

Alvorlige bivirkninger

Andelen af patienter, som oplever alvorlige uønskede bivirkninger, skal belyses. En alvorlig uønsket bivirkning defineres ved, at den uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i udvikling af betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse [12]. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel i andelen af patienter, som oplever alvorlige uønskede bivirkninger (SAR), er 10 %-point.

Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyper

Fagudvalget ønsker en kvalitativ gennemgang af de forskellige typer af bivirkninger med henblik på at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af bivirkningerne. Gennemgangen vil blive foretaget ud fra en narrativ beskrivelse af bivirkningsprofilen for idebenon baseret på produktresuméet.

6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk værdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekst-artikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report(s). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Idebenon til behandling af LHON har været markedsført siden 2015. I EPAR'en indgår resultater fra et randomiseret fase 2-studie og observationelle studier i datagrundlaget for EMAs godkendelse. Fagudvalg og sekretariat ønsker derfor at undersøge, om der foreligger randomiserede eller observationelle studier, som kan belyse de to kliniske spørgsmål.

Sekretariatet foretager en litteratursøgning efter randomiserede kliniske studier samt observationelle studier.

Der bliver gennemført søgninger i følgende bibliografiske databaser:

- *MEDLINE via Ovid (inkl. deldatabaser, således at også referencer, som endnu ikke er indekseret i MEDLINE, er blevet identificeret)*
- *Embase via Ovid*
- *CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) via Cochrane Library.*

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Da vurderingen af idebenon er taget op af egen drift af Medicinrådet, betyder det, at sekretariatet og fagudvalget varetager al litteratursøgning og analyse uden involvering af en ansøger. Medicinrådets sekretariat skal først ekskludere artikler 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.

7 Databehandling og analyse

Dataekstraktion bliver foretaget uafhængigt af to personer. 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 blive syntetiseret indirekte. Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde indirekte sammenligninger, kan data blive syntetiseret narrativt. Valget af syntesemetode vil blive begrundet i vurderingsrapporten.

For effektmål, hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskelle, 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.

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

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.

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

8 Andre overvejelser

Mutationstyper

Fagudvalget er opmærksom på, at der er en del patienter, som oplever en spontan forbedring i synsstyrke. Denne gruppe, ca. 20 %, vil blandt andet være patienter med m.14484T>C mutationen, som har en 30-70 % chance for at opnå spontan bedring af synsstyrken [6].

Behandlingsvarighed

Fagudvalget er bevidste om, at behandling med idebenon ofte forlænges med yderligere seks måneder, hvis der er tendens til bedring. Vurderingen tager udgangspunkt i seks måneders behandling, som ligger til grund for EMAs godkendelse.

Sundhedsøkonomisk model benyttet til vurderingen

Da vurderingen af idebenon er taget op af egen drift, skal Medicinrådet beslutte hvilken sundhedsøkonomisk analyse der skal benyttes som det økonomiske datagrundlag for vurderingen. Der er ingen andre medicinske behandlingsmuligheder til LHON, hvorfor komparator i vurderingen er placebo. Idebenon gives som tabletter, henover 6 måneder. Fagudvalget forventer ikke, at der er markante forskelle i behandlingsforløbet for patienter som modtager idebenon, sammenlignet med patienter som modtager ingen behandling. Rådet har derfor besluttet, at den sundhedsøkonomiske analyse kun vil basere sig på lægemiddelpriser.

9 Referencer

1. Harding AE, Sweeney MG, Govan GG, Riordan-Eva P. Pedigree analysis in Leber hereditary optic neuropathy families with a pathogenic mtDNA mutation. *Am J Hum Genet.* 1995;57(1):77–86.
2. medicin.dk. LHON Idebenone medicin.dk [internet]. Tilgængelig fra: <https://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/grupper/318686>
3. Bower S. Leber ' s hereditary optic neuropathy. *Lancet.* 1992;1427–8.
4. Nikoskelainen EK, Marttila RJ, Huoponen K, Juvonen V, Lamminen T, Sonninen P, et al. Leber's "plus": Neurological abnormalities in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;59(2):160–4.
5. Mashima Y, Kigasawa K, Shinoda K, Wakakura M, Oguchi Y. Visual prognosis better in eyes with less severe reduction of visual acuity one year after onset of Leber hereditary optic neuropathy caused by the 11,778 mutation. *BMC Ophthalmol.* 2017;17(1):1–7.
6. Fraser JA, Bioussé V, Newman NJ. The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease. *Surv Ophthalmol.* 2010;55(4):299–334.
7. Csaky KG, Richman EA, Ferris FL. Report from the NEI/FDA Ophthalmic Clinical Trial Design and Endpoints Symposium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(2):479–89.
8. Holladay J. Visual acuity measurements. *J Cataract Refract Surg.* 2004;30(2):287–90.

9. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD, et al. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol* (Chicago, Ill 1960). 2001;119(7):1050–8.
10. Mangione CM. *The National Eye Institute 25-Item: Visual Function Questionnaire (VFQ-25): VFQ manual*. Bethesda, USA: The National Eye Institute; 2000.
11. Sun~er IJ, Kokame GT, Yu E, Ward J, Dolan C, Bressler NM. Responsiveness of NEI VFQ-25 to Changes in Visual Acuity in Neovascular AMD: Validation Studies from Two Phase 3 Clinical Trials. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2009;50(8):3629.
12. European Medicines Agency EMA. *Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP)*. European Medicines Agency; 2017.

10 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
Mette Marie Hougaard Christensen <i>Overlæge, lektor, ph.d.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Philip Højrizi <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Michael Davidsen	Danske Patienter
Susanne Tarp	Danske Patienter

*Deltager ikke i denne vurdering

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Vibe Charlotte Nylander (projekt- og metodeansvarlig) Pernille Koefod Arrevad (projektgruppe) Jette Østergaard Rathe (projektgruppe) Kathrine Juelsgaard Kenting (fagudvalgskordinator) Tenna Bekker (teamleder)

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	3. april 2020	Godkendt af Medicinrådet.