

Medicinrådets vurdering vedrørende idebenon til behandling af Lebers hereditære opticus-neuropati



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger

| | |
|-------------------------|----------------|
| Godkendelsesdato | 24. marts 2021 |
|-------------------------|----------------|

| | |
|-----------------------|--------|
| Dokumentnummer | 111743 |
|-----------------------|--------|

| | |
|-----------------------|-----|
| Versionsnummer | 1.0 |
|-----------------------|-----|



Indholdsfortegnelse

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1. | Medicinrådets konklusion | 4 |
| 2. | Begreber og forkortelser | 6 |
| 3. | Introduktion | 7 |
| 3.1 | Lebers hereditære opticus-neuropati (LHON) | 7 |
| 3.2 | Idebenon | 9 |
| 3.3 | Nuværende behandling | 9 |
| 4. | Metode | 10 |
| 5. | Resultater | 10 |
| 5.1 | Litteraturgennemgang, klinisk spørgsmål 1 og 2 | 10 |
| 5.2 | Databehandling og -analyse, klinisk spørgsmål 1 og 2..... | 17 |
| 5.2.1 | Datagrundlag | 17 |
| 5.2.2 | Patientpopulationer | 18 |
| 5.2.3 | Særlige overvejelser vedr. analyser | 18 |
| 5.2.4 | Evidensens kvalitet | 20 |
| 5.3 | Klinisk spørgsmål 1..... | 21 |
| 5.3.1 | Patientpopulation | 21 |
| 5.3.2 | Effektestimater og kategorier | 21 |
| 5.3.3 | Fagudvalgets konklusion | 26 |
| 5.4 | Klinisk spørgsmål 2..... | 26 |
| 5.4.1 | Patientpopulationen | 26 |
| 5.4.2 | Effektestimater og kategorier | 26 |
| 5.4.3 | Perspektivering fra retrospektive og observationelle studier | 33 |
| 5.4.4 | Fagudvalgets konklusion | 33 |
| 6. | Andre overvejelser | 34 |
| 7. | Relation til behandlingsvejledning | 34 |
| 8. | Referencer | 35 |
| 9. | Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet | 36 |
| 10. | Versionslog | 38 |
| 11. | Bilag | 39 |
| 11.1 | Bilag 1: Søgestrengene til litteratursøgning..... | 39 |
| 11.1.1 | Medline og Embase (multifile search) | 39 |



| | | |
|--------|---|----|
| 11.1.2 | CENTRAL, Cochrane Library | 40 |
| 11.2 | Bilag 2: In- og eksklusionskriterier for litteraturudvælgelse | 40 |
| 11.3 | Bilag 3: PRISMA-skema over litteraturudvælgelse..... | 41 |
| 11.3.1 | RCT | 41 |
| 11.3.2 | Retrospektive studier | 42 |
| 11.4 | Bilag 4: Uddybende forklaring ift. studiets endepunkter..... | 42 |
| 11.5 | Bilag 5: Supplerende analyser fra RHODOS | 43 |
| 11.6 | Bilag 6 – evidensens kvalitet | 43 |
| 11.6.1 | Cochrane – risiko for bias..... | 43 |
| 11.6.2 | GRADE | 45 |
| 11.7 | Bilag 7 – omregningstabel synsstyrke | 47 |
| 11.8 | Bilag 8 – gennemgang af observationelle studier | 48 |
| 11.9 | Bilag 9 - bivirkningstyper og frekvens | 50 |
| 11.10 | Bilag 10 - Studiekarakteristika | 51 |



1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at den samlede værdi af idebenon til patienter med LHON ikke kan kategoriseres sammenlignet med placebo for patienter med hhv. begrænset og udvidet synstab. Medicinrådet finder, at idebenon ikke medfører en klinisk relevant effekt ift. forbedring af patienternes synsstyrke. Medicinrådet finder det derfor ikke sandsynliggjort, at idebenon har en klinisk relevant effekt for patienter med LHON-patienter sammenlignet med ingen behandling.

MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (f.eks. på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

© Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 24. marts 2021



MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET) I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



2. Begreber og forkortelser

| | |
|--------------------|---|
| EAP: | <i>Expanded access program</i> |
| EMA: | Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>) |
| EPAR: | <i>European Public Assessment Report</i> |
| ETDRS: | <i>Early treatment diabetic retinopathy study</i> |
| GRADE: | System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>) |
| HR: | <i>Hazard ratio</i> |
| ITT: | <i>Intention to treat</i> |
| LHON: | Lebers hereditære opticus-neuropati |
| logMAR: | <i>Logarithm of the Minimum Angle of Resolution</i> |
| OCT: | Optisk kohærenstomografi |
| OR: | <i>Odds ratio</i> |
| PICO: | Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>) |
| RCT: | Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>) |
| RGC: | Retinale ganglieceller |
| RHODOS: | <i>Rescue of Hereditary Optic Disease Outpatient Study</i> |
| RHODOS-OFU: | <i>Rescue of Hereditary Optic Disease Outpatient Study observational follow-up</i> |
| RNFL: | Retinal nervefiberlag |
| RR: | Relativ risiko |
| SD: | Standard afvigelse |
| VF-14: | <i>Visual Function-14</i> |
| VRQ-25: | <i>Visual Function Questionnaire-25</i> |



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af idebenon til Lebers hereditære opticus-neuropati (LHON) er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet af egen drift har besluttet at vurdere lægemidlet, på baggrund af en indstilling fra Region Hovedstaden. Beslutningen blev truffet den 10. april 2019.

De kliniske spørgsmål er:

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

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

3.1 Lebers hereditære opticus-neuropati (LHON)

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 nye 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-årsalderen. 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 *Early treatment diabetic retinopathy study* (ETDRS)-bogstaver), se tabel 1 for omregningstabel for forskellige synsstyrkemåleenheder.



Tabel 1: Omregningstabel mellem synsstyrke mål med ETDRS-bogstaver, decimaltal og logMAR (Logarithm of the Minimum Angle of Resolution) skala (se udvidet tabel i bilag 7)

| Funktion | Bogstaver (ETDRS*) | Decimalværdi | logMAR |
|----------------------|-----------------------|--------------|--------|
| "Normalt syn" | 85 | 1,0 | 0,0 |
| Kørekortgrænse | 70 | 0,5 | -0,3 |
| Læseproblemer | 60 | 0,33 | -0,5 |
| "Social blindhed" | 35 | 0,1 | -1,0 |

* 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. I europæiske patientpopulationer bærer ca. 90 % af patienterne en af tre mitokondrielle genfejl: m.3460G>A, m.11778G>A, og m.14484T>C. Mutationerne påvirker det mitokondrielle proteinkompleks 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) gangliaceller. 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. Sandsynligheden for, at en bærer udvikler LHON, er aldersafhængig og efter 50-årsalderen falder risikoen for at udvikle sygdommen [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 [2]. 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 [3]. Et studie har vist, at op mod 20 % af patienter opnår en spontan bedring af synsstyrken til > 0,5. Men det er ikke muligt at forudsige, hvilke patienter der 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 langt hyppigere 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, synet vil typisk være under 70 ETDRS-bogstaver. Børn af forældre, som har mutationen, kan imidlertid på forhånd være gentestet og kan derfor ved første tegn på synsnedsættelse få stillet diagnosen. 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 et studie af Mashima et al. [2], at ca. 80 % af de danske LHON-patienter har dårlig prognose og vil ende med en synsstyrke på < 0,2 (50 ETDRS). De resterende patienter har en bedre prognose og vil ende med en højere synsstyrke, der nærmer sig normalsyn dvs. > 0,8 visus.

3.2 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.

3.3 Nuværende behandling

Der findes ingen helbredende behandling, men analoger til coenzym Q10 (idebenon) har været forsøgt anvendt til at bedre synsfunktion og standse sygdomsprogression. Den væsentligste indsats er derfor at tilbyde patienterne hjælp til synsrehabilitering (hjælpe-midler, 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. Metode

Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende idebenon beskriver sammen med *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinrådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

Datagrundlaget for denne vurdering udgøres af et randomiseret kontrolleret fase 2-studie samt observationelle og retrospektive studier. Lægemidlets værdi er kategoriseret på baggrund af den randomiserede undersøgelse, mens en opsummering af resultater fra de observationelle studier er anvendt til at supplere resultaterne fra fase 2-studiet.

5. Resultater

5.1 Litteraturgennemgang, klinisk spørgsmål 1 og 2

Fagudvalget har vurderet, at det er meningsfuldt at fortage nedenstående gennemgang af litteratur, databehandling og evidensens kvalitet samlet for klinisk spørgsmål 1 og 2. Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som er anvendt i vurderingen.

Da Medicinrådet har igangsat vurderingen af egen drift, har sekretariatet foretaget en litteratursøgning med søgestrengen fra protokollen (søgeprotokol, inklusions-/eksklusionskriterier for litteraturudvælgelse og flowdiagram for litteraturudvælgelsen fremgår af bilag 1, 2 og 3). Udvælgelsen af litteratur blev foretaget af to personer fra Medicinrådets sekretariat, som screenede artikler uafhængigt af hinanden, for hhv. RCT'er og observationelle studier, på titel-abstrakt-niveau. Ved tvivlsspørgsmål blev artiklen screenet på fuldttekstniveau. Hver artikel blev læst på fuldttekstniveau af to personer fra Medicinrådets sekretariat. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus og diskuteret med fagudvalget.

Et randomiseret studie [4] inkl. opfølgning [5], som sammenligner behandling med idebenon og ingen behandling (placebo) blev inkluderet. Herudover er fem publikationer af observationelle/retrospektive studier med forskellige studiedesigns inkluderet.

Chiesi, som markedsfører idebenon i Danmark, har publiceret resultater fra et *Expanded Access Program* efter sekretariatets litteratursøgning [6]. Fagudvalget har forespurgt Chiesi, om ikkeselektede data fra EAP samt fra RHODOS-studiet, for de patientgrupper, som indgår i de kliniske spørgsmål. Chiesi har udelukkende bidraget med en supplerende analyse fra RHODOS-studiet, baseret på patienter med udvidet synstab (se bilag 5) (*data on file*). Dette indgår som supplerende information i vurderingsrapporten.



Table 2: Oversigt over studier

| Reference | Titel | Studiedesign |
|--|--|--|
| Klopstock et al., 2011 [4] RHODOS-studiet | <i>A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy</i> | Randomiseret fase 2-studie |
| Klopstock et al., 2013 [5] RHODOS-OFU | <i>LETTER TO THE EDITOR: Persistence of the treatment effect of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy</i> | Randomiseret fase 2-studie, opfølgning |
| Pemp et al., 2019 [7] | <i>Visual function in chronic Leber's hereditary optic neuropathy during idebenone treatment initiated 5 to 50 years after onset</i> | Observationelt single-arm-studie |
| Carelli et al., 2011 [8] | <i>Letter to editor: Idebenone treatment in Leber's hereditary optic neuropathy</i> | Retrospektivt real-world-opgørelse |
| Mashima, et al., 2000 [9] | <i>Do Idebenone and Vitamin Therapy Shorten the Time to Achieve Visual Recovery in Leber Hereditary Optic Neuropathy?</i> | Retrospektivt studie |
| Mashima, et al., 2017 [2] | <i>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</i> | Retrospektivt studie |
| Zhao et al., 2020 [10] | <i>Therapeutic Effects of Idebenone on Leber Hereditary Optic Neuropathy</i> | Retrospektivt case-control-studie |
| Catarino et al., 2020 [6] | <i>Real-World Clinical Experience With Idebenone in the Treatment of Leber Hereditary Optic Neuropathy</i> | Ublindet, ikke-randomiseret retrospektivt studie |

De inkluderede studier beskrives nedenfor, og bilag 10 viser en oversigt over studiekarakteristika.

Klopstock et al. (RHODOS) [4]: Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 2-studie, som undersøger effekt og sikkerhed af idebenon sammenlignet med placebo blandt patienter med LHON.

Patienterne blev inkluderet i Tyskland (n = 44), England (n = 30) og Canada (n = 11), i alt 85 patienter i alderen 14-64 år. Patienterne havde en af de tre primære LHON mtDNA-mutationer (G11778A, G3460A eller T14484C) og synstab på mindst ét øje på grund af LHON. Sygdomsvarighed var højst fem år.



Studiets inklusionskriterier blev modificeret undervejs. F.eks. var intentionen fra start at inkludere patienter inden for de første tre måneder fra deres LHON-diagnose. Dette krav resulterede dog i mangelfuld rekruttering, hvorfor inklusionskriteriet blev ændret til patienter med sygdomsvarighed på højst 5 år. Patienterne blev randomiseret 2:1 til at modtage henholdsvis 900 mg idebenon pr. dag (300 mg tre gange dagligt) eller placebo i 24 uger. Randomisering blev stratificeret ud fra patientens sygdomshistorie og type af DNA-mutation.

Det primære endepunkt "bedste forbedring af synsstyrke" blev defineret som resultat for det øje, hvor forbedring i synsstyrke fra baseline til uge 24 var bedst (bestemt med ETDRS-tavle). Det sekundære endepunkt "ændring i synsstyrke for bedste øje" blev målt som forskellen mellem synsstyrke for bedste øje ved 24 uger og baseline. Andre sekundære effektmål var ændring i synsstyrke for det bedste øje ved baseline, ændring i synsstyrke for begge øjne hos hver patient, andel patienter som opnåede en klinisk relevant forbedring i synsstyrke (defineret som forbedring i synsstyrke på mindst 10 ETDRS-bogstaver eller forbedring i synsstyrke fra "off chart" til 5 ETDRS-bogstaver) samt sikkerhed (se bilag 4 for uddybende forklaring af studiets endepunkter). Farve og kontrastfølsomhed og nethindetykkelse blev målt på subgrupper. Analyserne blev udført for intention-to-treat (ITT)-populationen, hvor data for synsstyrke var tilgængelige for 82 patienter.

Klopstock et al. (RHODOS-OFU) [5]: Observationelt opfølgingsstudie (enkelt besøg) for patienter med LHON, som deltog i RHODOS-studiet. Formålet var at vurdere, om effekten af idebenon fastholdes efter behandlingsstop [4]. Ved opfølgning blev randomiseringen brudt og derfor ublindet. Det var frivilligt for patienterne at deltage i opfølgingsbesøget. Patienterne var mellem 15-69 år. 60 patienter (70,6 %) fra RHODOS deltog i RHODOS-OFU, hvoraf 58 patienter bidrog med data om synsstyrke i begge studier og blev inkluderet i analysen. Af disse var 39 patienter randomiseret til idebenon og 19 patienter til placebo (i RHODOS-studiet). Der var ingen signifikante forskelle i demografien eller molekylærgenetiske egenskaber for patienterne i RHODOS-OFU, sammenlignet med den oprindelige RHODOS-kohorte. Den gennemsnitlige tid, der var gået mellem uge 24 i RHODOS frem til opfølgingsbesøget i RHODOS-OFU, var $30,5 \pm 4,9$ måneder (median: 30,1 måneder).

Supplerende information fra EMAs EPAR

EMAs EPAR er baseret på data fra RHODOS samt RHODOS-OFU. Derudover er der i EPAR inddraget data fra EAP-studiet (SNT-EAP-001) med data *cut-off* 2014 og 2015 og en retrospektiv journalgennemgang (Natural History Case Record Survey) (CRS; SNT-IR-006) med både behandlede og ubehandlede patienter. På trods af at EMA konkluderer, at EAP ikke lever op til kriterierne for kliniske studier, har det supplerende data været en central del af EMAs vurdering af idebenon.

Opdaterede EAP-resultater på baggrund af flere inkluderede patienter (data cut-off 2018) er efterfølgende blevet publiceret, hvorfor fagudvalget primært vil inddrage de opdaterede EAP-resultater i denne vurdering. Fagudvalget har ikke fundet det relevant at inddrage den retrospektive journalgennemgang.



Supplerende studier:

Catarino et al. [6]: Ublindet, ikkekontrolleret retrospektivt studie som rapporterer resultater for effekt og sikker ved behandling med idebenon gennem et EAP. Patienterne modtog behandling med idebenon (900 mg pr. dag). 111 patienter med LHON blev inkluderet, men der rapporteres kun opfølgende data for 87 patienter. Behandlingslængden blev bestemt af den behandlende læge og var gennemsnitligt ca. 25 måneder. For at indgå i programmet skulle patienterne opstarte behandling mindre end ét år efter diagnosticeret synsstab på det andet øje.

De primære effektmål var klinisk relevant stabilisering af synet (defineret som en patient havende mindst ét øje med synsstyrke, som var bedre end logMAR svarende til 35 ETDRS-bogstaver eller mere, hvilket skulle være bibeholdt ved patientens sidste kontrol) og klinisk relevant forbedring af synet (defineret som en patient der genvandt syn fra "off chart" til mindst en linje "on chart" eller forbedring af synet med mindst 10 ETDRS-bogstaver).

Pemp et al. [7]: Observationelt single-arm-studie, som undersøger effekten af idebenon til LHON-patienter med længerevarende sygdom (> 5 år siden diagnose). Studiet inkluderede syv patienter, som modtog idebenon (300 mg) i op til ét år. Patienterne blev fulgt hver 3. måned, hvor synsstyrke og retinal morfologi blev undersøgt. Flere af de inkluderede patienter havde modtaget tidligere behandling (kortikosteroid eller vitaminsupplement som behandling mod LHON).

Carelli et al. [8]: Retrospektiv opgørelse fra Italien, som undersøgte effekten af idebenon eller ingen behandling hos 103 patienter med LHON. Patienterne modtog ingen behandling (N = 59) eller idebenon (N = 44). Dosis af idebenon rangerende fra 270 mg/dag til 675 mg/dag. 80 % af patienterne modtog behandling i mindst 18 måneder. For inklusion skulle behandling være opstartet mindre end ét år efter, synsstab var diagnosticeret på patientens andet øje. Derudover skulle patienterne være minimum 10 år gamle ved diagnosticering af synsstab grundet LHON, og der skulle være minimum fem års opfølgningstid for hver enkelt patient. De patienter, som ikke modtog behandling, var diagnosticeret, før behandling med idebenon var muligt.

Studiet undersøgte følgende effekter: Andel patienter (øjne) med forbedring af synsstyrken (defineret som genvinding af to linjer på en synstavle (10 ETDRS-bogstaver)), behandlingens længde og alvorlige uønskede hændelser. Resultater var justeret for alder ved sygdommens indtræden, mutationstype og behandlingens længde.

Mashima et al (2000). [9]: Retrospektivt studie som undersøgte effekten af idebenon i kombination med vitamin B og C ved behandling af LHON. Patienterne modtog enten ingen behandling (N = 14) eller idebenon (180 mg/dag), vitamin B₂ (60 mg/dag) og vitamin C (750 mg/dag) (N = 14) i mindst ét år. Otte af patienterne i den aktive arm modtog desuden øjendråber med et prostaglandinlignende molekyle (isopropyl unoprostone). De inkluderede patienter var alle blevet diagnosticeret på det samme hospital i perioden 1980-1995 og mindre end 10 måneder efter deres synsstab. Studiet inkluderede patienter med alle de tre hyppigste LHON-mutationer.



Studiet undersøgte følgende effekter: Antal øjne med forbedring af synsstyrken (defineret som en ændring på $\geq 0,3$ (ca. 5 ETDRS), tid fra sygdom indtraf til genvinding af synet, tid fra start på behandling til genvinding af synet.

Mashima et al. (2017) [2]: Retrospektivt studie hvis primære formål er at se på, hvilke faktorer der kan anvendes til at forudsige synsgenopretning hos patienter med LHON. Alle patienter havde haft deres første besøg i den akutte eller subakutte fase.

Studiet inkluderede 61 patienter, hvoraf 21 havde været behandlet med idebenon (90 mg/dag), vitamin B₂ (120 mg/dag) og vitamin C (750 mg/dag) i ca. ét år. 17 af disse patienter modtog desuden øjendråber med et prostaglandinlignende molekyle (isopropyl unoprostone) for bl.a. at sænke trykket i øjet. Studiet inkluderede også syv patienter, som havde modtaget coenzym Q10 (100 mg/dag), vitamin B₂ (120 mg/dag) og vitamin C (750 mg/dag) i ca. ét år, og syv patienter som modtog vitamin B₂ (120 mg/dag) og vitamin C (750 mg/dag) i ca. ét år. 27 patienter modtog ingen behandling. Studiet inkluderede kun patienter med m.11778-mutationen.

Studiet undersøgte følgende effekter: Bedste korrigerede synsstyrke (*best-corrected visual acuity*).

Zhao et al. [10]: Retrospektivt case-control-studie, som undersøgte effekten af idebenon hos LHON-patienter. Patienterne skulle have en af de tre mest almindelige mutationer (m.11778 G > A in the ND4 gene, m. 3460 G > A in the ND1 gene, and m. 14484 T > C in the ND6 gene). Patienter modtog enten multivitaminsupplement (N = 10) eller idebenon behandling (gradvis dosisøgning i de første uger af forsøget, indtil patienterne modtog 900 mg/dag) i kombination med multivitaminsupplement (N = 20). Behandlingsvarig var op til 24 uger. Patienterne valgte selv, hvilken behandlingsgruppe de blev en del af. Studiet inkluderede patienter med alle de tre hyppigste LHON-mutationer. Patienterne var imellem 10-65 år i de to år, op til at studiet blev påbegyndt.

Studiet undersøgte følgende effekter: forbedring af synsstyrken ved tre og seks måneder, ændringer i synsfelt samt tykkelse af det retinale nervecellelag.



Tabel 3: Baselinekarakteristika i RHODOS [4]

| Karakteristika | | Intervention | |
|----------------------------------|------------------------------|--------------|--------------|
| | | Idebenon | Placebo |
| Alder | N, gennemsnit (SD), år | 33,8 (14,76) | 33,6 (14,58) |
| Køn | N, | 55 | 30 |
| | mænd, (%) | 47 (85,5) | 26 (86,7) |
| | kvinder, (%) | 8 (14,5) | 4 (13,3) |
| Etnicitet | Kaukaser, (%) | 53 (96,4) | 30 (100) |
| | Afroamerikaner, (%) | 1 (1,8) | 0 |
| | Andet, (%) | 1 (1,8) | 0 |
| MtDNA-mutation | G11778A | 37 (67,3) | 20 (66,7) |
| | T14484C | 11 (20,0) | 6 (20,0) |
| | G3460A | 7 (12,7) | 4 (13,3) |
| | | | |
| Tid siden synstab | gennemsnit (SD), måneder | 22,8 (16,2) | 23,7 (16,4) |
| | median (tidsinterval) | 17,8 (3-62) | 19,2 (2-57) |
| Baseline gns. logMAR (\pm SD) | Højre øje | 1,75 (0,584) | 1,73 (0,478) |
| | Venstre øje | 1,76 (0,59) | 1,63 (0,600) |
| Baseline logMAR fordeling n (%) | 1 øje logMAR \geq 1,0 | 5 (9,4) | 2 (6,9) |
| | Begge øjne logMAR \geq 1,0 | 45 (84,9) | 25 (86,2) |
| | Begge øjne logMAR $<$ 1,0 | 3 (5,7) | 2 (6,9) |

Baselinekarakteristika i RHODOS var godt afbalancerede mellem behandlingsgrupperne. Der var en større andel mænd end kvinder, hvilket er forventeligt i forhold til populationen af LHON-patienter. Der var i gennemsnit gået ca. 23 måneder (2-62 måneder), fra patienterne først oplevede synstab, til de blev inkluderet i RHODOS-studiet. Flere end 65 % af patienterne havde haft synstab i mere end ét år. 85 % af patienterne i RHODOS havde en synsstyrke, som var dårligere end logMAR svarende til 35 ETDRS eller mindre, hvilket i dansk kontekst svarer til optagelseskriteriet i Dansk Blindesamfund.

Der findes ingen samlet opgørelse over danske LHON-patienter, derfor er det svært at sammenligne baselinekarakteristika i studiet med dansk klinisk praksis. Fagudvalget



vrurderer, at den danske patientgruppe er mere heterogen end populationen i RHODOS. Danske patienter rangerer fra begrænset til væsentligt synstab, hvorimod ITT-populationen i studiet har næsten komplet synstab. Derudover er tid fra diagnose af LHON til opstart af behandling længere i RHODOS-studiet end i dansk klinisk praksis. En mulig effekt af idebenon kan dermed være lavere, end der kan forventes i dansk klinisk praksis, da fagudvalget forventer større effekt, jo tidligere man begynder behandling. Fagudvalget er dog bevidste om, at en så sjælden diagnose og det uspecifikke sygdomsforløb betyder, at det kan være vanskeligt at rekruttere nok patienter med kort sygdomsvarighed.

Baselinekarakteristika for de observationelle og retrospektive studier er mangelfuld. Fagudvalget anser det derfor ikke som meningsfyldt at sammenligne de enkelte observationelle og retrospektive studier. Der henvises i stedet til beskrivelsen af studierne og tabel 4.

Tabel 4: Problemstillinger ved sammenligning af de observationelle studier

| Studie | Type af studie | Problemstilling |
|----------------------|-----------------------------|---|
| RHODOS-OFU | Observationelt | Længere tids opfølgning fra RHODOS-studiet, men randomiseringen er brudt, og det er ikke velbeskrevet, hvilke patienter som vælger hhv. at deltage i studiet eller ikke at deltage. |
| Carelli et al., 2011 | Retrospektivt | Forskellig dosis og intervention (der gives også vitaminsupplement), hvorfor det er svært at skelne effekten af idebenon og vitamintilskuddet. Mangelfuld beskrivelse af baselinekarakteristika. |
| Mashima et al., 2000 | Retrospektivt | Forskellig dosis og intervention (der gives også vitaminsupplement), hvorfor det er svært at skelne effekt af idebenon og vitamintilskuddet. |
| Mashima et al., 2017 | Retrospektivt | Forskellig intervention (der gives også vitaminsupplement), hvorfor det er svært at skelne effekt af idebenon og vitamintilskuddet. Mangelfuld beskrivelse af baselinekarakteristika. Studiets formål var at bestemme faktorer, som kan forudsige en god synsopretning, og ikke at vurdere idebenon som behandling. |
| Pemp et al., 2019 | Observationelt, single arm | Der benyttes lavere dosis af idebenon, hvorfor der er risiko for underbehandling. Mangelfuld beskrivelse af baselinekarakteristika. |
| Zhao et al., 2020 | Retrospektivt, case control | Forskellig intervention (der gives også vitaminsupplement), hvorfor det er svært at skelne effekt af idebenon og vitamintilskuddet. Mangelfuld beskrivelse af baselinekarakteristika. |



| Studie | Type af studie | Problemstilling |
|--------|--|--|
| EAP | Ublindet, ikke-randomiseret retrospektivt studie | Patienterne er formentlig selekteret, og behandlingen fortsættes i væsentlig længere tid end EMA-indikationen. |

5.2 Databehandling og -analyse, klinisk spørgsmål 1 og 2

I dette afsnit er datagrundlag, databehandling og -analyse for hvert effektmål beskrevet.

5.2.1 Datagrundlag

Fagudvalget vurderer, at data fra det randomiserede fase 2-studie, RHODOS, indgår som det primære datagrundlag. Fagudvalget gør opmærksom på, at LHON er en sjælden sygdom, hvilket i sig selv kan medføre et sparsomt datagrundlag, og samtidig er sygdommen karakteriseret ved store forskelle i patienternes prognose. F.eks. er der stor forskel på, hvor hyppigt der opstår spontan remission for hver af de tre LHON-mutationer. Disse udfordringer vil betyde, at der vil være stor usikkerhed forbundet med selv det mest stringente kliniske studie. Derfor ønsker fagudvalget at inddrage de retrospektive studier for at sikre en fyldestgørende gennemgang og for at perspektivere resultaterne fra RHODOS-studiet.

Chiesi har bidraget med yderligere subgruppeanalyser fra RHODOS for de patientgrupper, som fagudvalget har opdelt de kliniske spørgsmål efter (bilag 5). Data er ikke publiceret, men er ikke konfidentielt. Disse analyser vil også blive inddraget som supplerende information.

Supplerende information fra observationelle studier

Fagudvalget er kritiske overfor at inddrage resultater fra de observationelle studier, da informationer om metode og studiedesign gør det er svært at vide, hvorvidt patienterne er selekterede. På grund af studierne forskellige studiedesigns, at der indgår relativt få patienter, der gives forskellige doseringer og behandlingstidspunkter af idebenon samt brug af forskellige effektmål, er det svært at konkludere på tværs af studierne vedrørende idebenons effekt.



Medicinerådet er opmærksom på, at kvaliteten af data fra observationelle og retrospektive studier (inkl. data fra EAP) ikke er sammenlignelig med kvaliteten af data fra kliniske forsøg.

5.2.2 Patientpopulationer

De to kliniske spørgsmål fokuserer på patienter med henholdsvis et synstab på maks. 15 ETDRS-bogstaver, dvs. en synsrest på > 70 ETDRS-bogstaver (klinisk spørgsmål 1), eller med et synstab større end 15 ETDRS-bogstaver (klinisk spørgsmål 2).

Den primære analyse i det randomiserede fase 2-studie (RHODOS) fokuserer på den samlede patientgruppe, men der oplyses effektestimater for følgende subgrupper:

- Patienter med forskellig synsstyrke på hvert øje (dvs. mere end 0.2 logMARs forskel) $N = 30$ (ikke stratificeret for dette, ikke prædefineret).
- Patienter med en synsstyrke, som er bedre end logMAR (på mindst et øje) svarende til 60 ETDRS-bogstaver eller mere (ikke stratificeret for dette, ikke prædefineret).
- Afhængigt af hvornår synstab indtraf (opdelt ≥ 1 år, < 1 år) (tid for diagnose er en stratifikationsfaktor, ikke prædefineret)
- Patienter med synsstyrke "off chart" (dvs. synsstyrken er så lav, at den ikke kan måles ved ETDRS-bogstaver. I stedet defineres om patienten kan sanse lys, tælle fingre eller se håndbevægelser) på begge øjne (ikke stratificeret for dette, ikke prædefineret).
- Øjne med synsstyrke "off chart" (ikke stratificeret for dette, ikke prædefineret).

Fagudvalget vil i hvert af de kliniske spørgsmål klart definere, hvilken patientpopulation der kan benyttes til at besvare spørgsmålet.

5.2.3 Særlige overvejelser vedr. analyser

Behandlingslængde

Fagudvalget gør opmærksomt på, at EMA har vurderet idebenons effekt baseret på ét studie, hvor der behandles med idebenon i 6 måneder. Af EMAs produktresumé fremgår derfor, at der ingen evidens er fra randomiserede kliniske forsøg for effekten af idebenon ved behandlingslængde over 6 måneder. Sidenhen er der publiceret flere observationelle studier, hvor behandlingstiden med idebenon er længere. Fagudvalget har i protokollen specificeret, at de vil fokusere på effekten af idebenon ved seks måneders behandling.

Måleredskab for synsstyrke

I RHODOS-studiet er synsstyrke primært opgjort som logMAR og ikke som ETDRS-bogstaver, som er den opgørelse, fagudvalget har specificeret i protokollen. For visse subpopulationer i EPAR'en er der dog angivet ETDRS-bogstaver fremfor logMAR. Fagudvalget vil så vidt muligt benytte ETDRS-bogstaver i gennemgangen af de kliniske spørgsmål.



Der findes anerkendte metoder til at konvertere logMAR til ETDRS-bogstaver og omvendt (se bilag 7). Fagudvalget finder det derfor uproblematisk at konvertere den mindste klinisk relevante forskel, defineret ved ETDRS-bogstaver, til logMAR, hvorfor effektestimater opgjort som logMAR benyttes i gennemgangen af de kliniske spørgsmål. Fagudvalget gør opmærksom på, at decimalværdien for synsstyrken ved social blindhed er 0,1, hvilket svarer til en logMAR på -1,0. I studiet har de anvendt -logMAR fremfor logMAR, dermed angives social blindhed som 1,0 logMAR. Fagudvalget vil i vurderingsrapporten benytte estimerne fra artiklen direkte (dvs. -logMAR), fremfor den mere korrekte logMAR-angivelse.

Opgørelse af synsstyrke

I RHODOS opgøres effekten af idebenon og ingen behandling som en forskel i synsstyrken fra start af behandling til slut af behandling. Dette opgøres dog som:

- Gennemsnitlig ændring for "bedste forbedring af synsstyrke", dvs. resultatet for det øje, hvor forbedringen i synsstyrke fra baseline til uge 24 var størst.
- Gennemsnitlig ændring for "synsstyrke for bedste øje ved baseline".
- Gennemsnitlig ændring i synsstyrken for begge øjne.

Fagudvalget har valgt at benytte "Gennemsnitlig ændring i synsstyrken for begge øjne" i besvarelsen af de kliniske spørgsmål, da det er den opgørelse, som kommer tættest på det effektmål, fagudvalget specificerede i protokollen.

Livskvalitet

I protokollen har fagudvalget ønsket effektmålet *livskvalitet* opgjort ved måleredskabet *Visual Function Questionnaire-25* (VFQ-25, og defineret den mindste klinisk relevante forskel til en forskel på 5 point.

I RHODOS blev livskvalitet målt ved *Visual Function (VF)-14* som måleredskab. Visual Function Index (VF-14) er et selvrapporteret spørgeskema designet til at måle funktionsnedsættelse og dækker 14 aspekter af synsfunktionen. Fagudvalget er dog ikke bekendt med en konverteringsmetode imellem VFQ-25 og VF-14, og resultater på VF-14 kan derfor ikke sættes i relation til den mindste klinisk relevante forskel, som defineret i Medicinrådets protokol. Fagudvalget inddrager derfor data fra VF-14 i en narrativ gennemgang af effektmålet.

Øvrige analyser inkluderet i EPAR'en

I EPAR gennemgås resultater fra en modificeret *ITT*-population, hvor en enkelt patient i kontrolarmen, som opnår spontan remission, ikke indgår i analyserne. Dette ændrer væsentlig på forskellen mellem idebenon og placebo. Fagudvalget vurderer, at denne tilgang ikke kan benyttes som datagrundlag. Spontan remission er desuden hyppigt forekommende blandt LHON-patienter og vil altså finde sted i både kontrolarm samt behandlingsarm. Dermed er der en høj sandsynlighed for at overestimere effekten af idebenon. Fagudvalget vurderer, at eksempler med den modificerede *ITT*-population tydeligt illustrerer, hvor spinkelt datagrundlaget er, samt at spontan remission kan have en stor indflydelse på effektestimaterne. De mange yderligere subgruppeanalyser, som indgår i EPAR'en, må ligeledes være behæftet med stor usikkerhed.



5.2.4 Evidensens kvalitet

Medicinerådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 6).

For alle effektmål er der nedgraderet for inkonsistens, da der kun foreligger et sammenlignende studie, og for risk of bias. For effektmålene *synsstyrke* og *synsforbedring* er der nedgraderet for indirekthed, idet studiepopulationen ikke helt tilsvarede den ønskede i protokollen. For livskvalitet er der yderligere nedgraderet for indirekthed, da data var opgjort på en anden måde end efterspurgt i protokollen. For effektmålet synsforbedring er der nedgraderet for unøjagtighed, idet konfidensintervallet for den relative risiko er meget bredt. For bivirkninger er hændelsesraten meget lav, hvorfor der er nedgraderet ét niveau. Resultater for effektmålet livskvalitet er udelukkende publiceret i EPAR, hvorfor der er nedgraderet for publikationsbias.

Medicinerådet har vurderet RHODOS-studiet ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#). Overordnet er det vurderet, at der er enkelte forbehold i forhold til *risk of bias*, hvilket primært skyldes, at der lægges stor vægt på tendenser for resultater af de sekundære effektmål og subgruppeanalyse i gennemgangen af studiet. Vurdering af risikoen for bias fremgår af bilag 6.

Besvarelsen af klinisk spørgsmål 1 er baseret på en narrativ sammenligning med ingen aktiv behandling, hvorfor Medicinerådet ikke kan anvende GRADE til at vurdere kvaliteten af evidensen.

Der er tale om en narrativ sammenligning baseret på en blanding af data fra et randomiseret studie og supplerende data fra observationelle studier (inkl. data fra EAP). På baggrund af indirekthed vurderes evidensens kvalitet at være meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed ville kunne ændre konklusionen.

Evidensens kvalitet af de observationelle studier

Der er muligt at vurdere evidensens kvalitet af kontrollerede ikke-randomiserede studier ved Cochranes ROBINS-1-værktøj. Fagudvalget har vurderet, at det dog ikke er muligt for de fleste observationelle studier, da der er for få oplysninger om studiernes metoder og design samt patientpopulationernes karakteristika. Af samme grund vurderer fagudvalget, at evidensens kvalitet som udgangspunkt er meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.



5.3 Klinisk spørgsmål 1

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

5.3.1 Patientpopulation

Fagudvalget vurderer, at ingen af de subgrupper, som opgøres i studiet, kan benyttes til at besvare klinisk spørgsmål 1. På baggrund af det manglende datagrundlag er det ikke muligt at foretage en kategorisering af idebenons effekt for dette kliniske spørgsmål. Derfor indgår der ikke en tabel med effektestimater i rapporten. Besvarelsen af klinisk spørgsmål 1 vil derfor ske ved en narrativ gennemgang af data fra RHODOS. Medicinrådet understreger, at en narrativ syntese er lavere i evidenshierarkiet end direkte eller indirekte analyser.

I EPAR findes subgruppeanalyser med patienter, som fagudvalget vurderer kunne svare til populationen med et begrænset synstab. Det drejer sig om en subgruppeanalyse med patienter med *diskrepant synsstyrke* (patienter er kun ved at miste synet på det ene øje), da det er et udtryk for, at patienterne er tidligt i sygdomsforløbet eller patienter med en synsstyrke, som er bedre end logMAR svarende til 60 ETDRS bogstaver). Resultater for disse subgrupper præsenteres dog ikke i hovedpublikationen af RHODOS eller i den prædefinerede i studieprotokol, hvorfor de sandsynligvis må være udvalgt efter studiets gennemførelse. Fagudvalget ønsker dog at inddrage analyserne af disse subpopulationer som supplerende information, men understreger samtidig, at der vil være stor usikkerhed forbundet med konklusioner baseret på dette data.

5.3.2 Effektestimater og kategorier

I dette afsnit præsenterer vi fagudvalgets gennemgang af de kritiske effektmål *synsstyrke* og *livskvalitet* samt de vigtige effektmål *Tykkelsen af synsnervens nervefiber- og gangliacellelag* og *bivirkninger*.

Synsstyrke

Patientpopulationen i dette kliniske spørgsmål er patienter med et synstab på maks. 15 ETDRS-bogstaver, dvs. en synsrest på > 70 ETDRS-bogstaver. Fagudvalget vurderer, at de analyser, som bedst beskriver populationen af patienter med et begrænset synstab, er 1) patienter med diskrepant synsstyrke, hvor patienterne kun er ved at miste synet på det ene øje (N = 30), og 2) patienter hvor det mindst påvirkede øje har en synsstyrke, som er bedre end logMAR svarende til 60 ETDRS bogstaver (N = 8).

Resultaterne af disse subgruppeanalyser vurderes dog at være meget usikre pga. de få patienter, at analyserne er foretaget post hoc, og at der kun er opgjort resultater for få effektmål for disse patientgrupper.

Patienter med diskrepant synsstyrke [4]

I RHODOS er der foretaget post hoc-analyser for patienter med diskrepant synsstyrke (N = 30) (defineret som en forskel i synsstyrke på mere end logMAR svarende til 75 ETDRS bogstaver imellem patienternes synsstyrke på bedste og dårligste øje). Af de 30



patienter, som opfylder dette kriterie, modtog 20 patienter idebenon og 10 patienter ingen behandling. Af de 30 patienter var der 8 patienter, hvor begge øjne var "off chart", og 8 patienter hvor synsstyrken på begge øjne kunne bedømmes ved synstavle. De resterende 14 patienter havde ét øje, der var "off chart", og ét øje hvor synsstyrken kunne bedømmes ved synstavle. Af de 30 patienter havde kun 7 patienter et synstab, der kunne betegnes som begrænset på ét øje, dvs. logMAR 0,6 (55 ETDRS-bogstaver), se tabel 5. Fagudvalget vurderer derfor, at det er begrænset, hvad der kan konkluderes ud fra denne gruppe.

Tabel 5: Synsstyrkeopgørelser fra RHODOS-studier for patienter med diskrepant synsstyrke

| Effektmål opgjort i RHODOS-studiet | Forskel i absolutte tal (95 % CI) |
|--|---|
| Bedste synsforbedring* | -0,285 (-0,502; -0,068) Ca. 14 ETDRS-bogstaver |
| Ændring i synsstyrken på det bedste øje* | -0,415 (-0,686; -0,114) Ca. 20 ETDRS-bogstaver |
| Gennemsnitlig ændring i synsstyrken | -0,348 (-0,519; -0,176) Ca. 17 ETDRS-bogstaver |

*Disse opgørelser adskiller sig fra de effektmål fagudvalget har defineret i protokollen.

Den absolutte effektforskel mellem grupperne for bedste synsforbedring (*best recovery in visual acuity*) var logMAR = -0,285 (-0,502; -0,068) svarende til en ændring på ca. 14 ETDRS-bogstaver. Den absolutte effektforskel mellem grupperne for ændring i synsstyrken på det bedste øje (*change in visual acuity of the patients best eye*) var logMAR = -0,415 (-0,686; -0,114) svarende til en ændring på ca. 20 ETDRS-bogstaver. Den absolutte effektforskel mellem grupperne for gennemsnitlig ændring i synsstyrken (*change for all eyes*) var logMAR = -0,348 (-0,519; -0,176) svarende til en ændring på ca. 17 ETDRS-bogstaver.

Resultater er alle i favør af idebenon, det vil sige, at idebenon medfører, at flere patienter opnår en klinisk relevant bedring af synsstyrken. En klinisk relevant ændring i synsstyrke er i Medicinrådets protokol defineret som minimum 15 ETDRS- bogstaver.

Fagudvalget vurderer, at ovenstående resultater kan indikere, at idebenon har effekt for en subgruppe af patienter. Fagudvalget vurderer dog, at der er mange metodemæssige forbehold, som gør det svært at konkludere på baggrund af resultaterne, blandt andet:

- Analyserne er foretaget post hoc.
- Baselinekarakteristika for patienter med diskrepant synsstyrke er ikke beskrevet for hverken idebenon og placebogruppen. Det er dermed ikke muligt at bedømme, om



forskelle i baselinekarakteristika kan medføre, at der er større sandsynlighed for effekt i én gruppe.

- Opgørelsen af synsstyrkeresultater er svær at gennemskue, særligt når baselinekarakteristika ikke er velbeskrevet.

Fagudvalget vurderer, baseret på analyserne af patienter med diskrepant synsstyrke, at det ikke med sikkerhed kan konkluderes, at idebenon medfører en klinisk relevant effekt på patienternes synsstyrke.

Patienter hvor det mindst påvirkede øje har en synsstyrke, som er bedre end logMAR svarende til 60 ETDRS-bogstaver eller mere [11]

Der indgik meget få patienter i studiet, som opfyldte dette kriterie (N = 8), og heraf modtog seks patienter idebenon og to patienter ingen behandling. Der er kun foretaget én analyse for disse patienter. Denne analyse vurderer, hvor mange der oplevede et fald i synsstyrken til logMAR = 1,0 (svarende til 35 ETDRS, dvs. et fald i synsstyrke på 25 ETDRS), se tabel 6. Ingen patienter i behandling med idebenon oplevede så drastisk et fald i synsstyrken, hvorimod begge patienter, som ikke modtog behandling, oplevede dette synstab.

Tabel 6: Synsstyrkeopgørelser fra RHODOS-studier for patienter hvor det mindst påvirkede øje har en synsstyrke, som er bedre end logMAR svarende til 60 ETDRS-bogstaver eller mere

| Effektmål opgjort i RHODOS-studiet | Forskel i absolutte tal (95 % CI) |
|---|---|
| Andel af patienter der oplevede et fald i synsstyrken til logMAR = 1,0* | 0 patienter som modtog idebenon (ud af 6 patienter) |
| | 2 patienter som modtog ingen behandling (ud af 2 patienter) |

*Denne opgørelse adskiller sig fra de effektmål fagudvalget har defineret i protokollen.

Fagudvalget bemærker, at det i EPAR ikke fremgår, om patienterne, der modtog idebenon, generelt oplevede et synstab (på mindre end 25 ETDRS), dvs. om synet blev stabiliseret eller ej, samt hvad forskellen i synstab var imellem idebenongruppen og placebogruppen. Fagudvalget anser det derfor ikke som muligt at kunne udtale sig om, hvorvidt ovenstående resultat også medførte en klinisk relevant forskel imellem idebenon og placebo.

Fagudvalget vurderer, baseret på analyserne af patienter, hvor det mindst påvirkede øje har en synsstyrke, som er bedre end logMAR svarende til 60 ETDRS-bogstaver eller mere, at det ikke med sikkerhed kan konkluderes, at behandling med idebenon medfører en klinisk relevant effekt på patienternes synsstyrke.

Supplerende analyser fra RHODOS

Chiesi har bidraget med en supplerende analyse fra RHODOS-studiet, baseret på patienter med begrænset synstab. Fagudvalget bemærker, at der i analysen kun er fem



patienter, som er karakteriseret som havende begrænset synstab, og af disse har fire patienter modtaget idebenon, og én patient ingen behandling. Én ud af de fire patienter, som modtog idebenon, oplevede en synsforbedring på tre linjer på en synstavle (15 ETDRS-bogstaver). Fagudvalget vurderer, at dette datagrundlag er for sparsomt til, at det kan danne grundlag for en konklusion vedrørende idebenons effekt.

Tykkelsen af synsnervens nervefiber- og gangliecellelag

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *tykkelse af synsnervefiber* vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det spontane forløb af LHON medfører tab af synsnervefibre, og fagudvalget vurderer, at effekten af idebenon vil være at stoppe dette celledab.

Effektmålet er i RHODOS opgjort som retinal nervefiberlag (RNFL). Der oplyses dog ingen konkrete værdier for effektmålet, men i en figur visualiseres tykkelsen af nervefibrene i henholdsvis temporale, superiorer, inferiøre og nasale lokalisationer. Da der ikke foreligger data, som kan bruges i en komparativ analyse, kan værdien af idebenon ikke kategoriseres, jf. Medicinrådets metoder, for effektmålet *tykkelse af synsnervefiber*.

Fagudvalget understreger, at der i studiet konkluderes, at der ikke ses en forskel imellem idebenon og placebo ift. tykkelsen af synsnervefibre. Analyser for patienter med sygdomsvarighed mindre end seks måneder (fire patienter i placebogruppen og seks patienter i idebenongruppen) indikerer dog, at nervefibertykkelsen mindskes progressivt for patienter, som ikke modtager behandling, hvorimod den forbliver stabil (superiorer og inferiøre lokalisationer) for patienter, som behandles med idebenon. Dette kan indikere, at nervefibertykkelsen kan stabiliseres for enkelte patienter, som modtager idebenon. Fagudvalget understreger, at der er tale om meget få observationer, og dermed er datagrundlaget for begrænset til at kunne konkludere, om idebenon har en gavnlig effekt på nervefiberlaget.

Effekten af idebenon på effektmålet *tykkelse af synsnervefibre* kan ikke kategoriseres, jf. Medicinrådets metoder.

Bivirkninger

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *bivirkninger* vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi en belysning af bivirkninger som følge af behandling med idebenon er relevant, da det påvirker patienternes velvære. Fagudvalget forventer ikke, at populationen med et begrænset synstab vil være mere eller mindre modtagelige for bivirkninger end de øvrige patienter. Derfor er bivirkningseffektmålet gennemgået for ITT-populationen, se tabel 7.

Alvorlige bivirkninger

I studiet angives uønskede hændelser og ikke bivirkninger. Hændelsesraten er så lav (samlet set to indrapporteringer, som blev anset for ikke at skyldes behandlingen), at det ikke er meningsfuldt at lave en formel sammenligning. Fagudvalget vil derfor kun gennemgå effektmålet kvalitativt.



Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyper

Fagudvalget har nedenfor foretaget en narrativ gennemgang af bivirkninger baseret på produktresuméet for idebenon. I disse angives bivirkninger og ikke uønskede hændelser. De mest almindelige bivirkninger ($\geq 1/10$) ved idebenon var forkølelse (nasofaryngitis) og hoste. Almindelige bivirkninger var diarré (let eller moderat, der sædvanligvis ikke kræver, at behandlingen standses) og rygsmerter (bilag 9).

I RHODOS rapporteres det, at type, sværhedsgrad og hyppighed af de observerede uønskede hændelser var ens mellem behandlingsgrupperne [4]. Størstedelen af de uønskede hændelser var milde eller moderate i intensitet [11]. Syv patienter ophørte med behandlingen, før det fulde behandlingsforløb var nået (fire patienter i placebo-gruppen, tre patienter i idebenongruppen), hvoraf ét behandlingsophør i hver gruppe var relateret til uønskede hændelser.

Fagudvalget vurderer, at idebenon aggregeret har en værdi, der ikke kan kategoriseres, jf. Medicinrådets metoder, sammenlignet med placebo. Fagudvalget vurderer dog, baseret på den narrative gennemgang, at idebenon ikke medfører flere bivirkninger end ingen behandling, og at de fleste bivirkninger var håndterbare.

Livskvalitet

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *livskvalitet* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi selv en lille effekt af idebenon (dvs. en lille forbedring i synsevnen) kan have stor værdi for patientens livskvalitet og f.eks. medføre, at behov for synsrehabilitering undgås.

I protokollen har fagudvalget ønsket effektmålet opgjort ved VFQ-25 og defineret den mindste klinisk relevante forskel på 5 point.

I RHODOS blev livskvalitet målt ved *VF-14* som måleredskab. VF-14 er et kort (18 spørgsmål) selvrapporteret spørgeskema designet til at måle funktionsnedsættelse og dækker 14 aspekter af visuel funktion. Resultaterne bedømmes ved hjælp af en skala fra 0 til 4 point og ganges med 25 for at give en værdi mellem 0 og 100, hvor en lav score indikerer, at personen har sværere ved at udføre alle relevante aktiviteter.

Den gennemsnitlige forskel i livskvalitet imellem idebenon og ingen behandling er 1,37 point (-6,25, 3,51). Fagudvalget er dog ikke bekendt med en konverteringsmetode imellem VFQ25 og VF14, og resultatet kan derfor ikke sættes i relation til den mindste klinisk relevante forskel defineret i protokollen. Derfor kan den foreløbige værdi af idebenon vedr. livskvalitet ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder, se tabel 7.

Der er ingen data for den relative effektforskel for idebenon for livskvalitet. Derfor kan den relative effektforskel ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer derfor, at den samlede værdi af idebenon for livskvalitet, ikke kan kategoriseres.

Fagudvalget vurderer, at det er plausibelt, at der ikke ses en forskel mellem idebenon og ingen behandling i forhold til gennemsnitlig ændring i livskvalitet, da der heller ikke var



opnået en klinisk relevant forbedring i synsstyrke i forhold til kriterierne i RHODOS for den samlede patientgruppe.

5.3.3 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af idebenon sammenlignet med ingen aktiv behandling til patienter med Lebers hereditære opticus-neuropati med begrænset synstab ikke kan kategoriseres jf. Medicinrådets metoder.

Fagudvalget vurderer, at det ikke med sikkerhed kan konkluderes, at behandling med idebenon medfører en klinisk relevant effekt på patienternes synsstyrke.

Det var ikke muligt at foretage en kvantitativ opgørelse vedr. tykkelsen af synsstyrke-nervefibrene. Fagudvalget understreger, at der i RHODOS konkluderes, at der ikke ses nogen forskel imellem idebenon og placebo ift. tykkelsen af synsnervefibre, men at analyser for patienter med sygdomsvarighed kortere end seks måneder kan indikere, at nervefibertykkelsen kan stabiliseres for enkelte patienter, som modtager idebenon. Fagudvalget understreger, at der er tale om meget få observationer, og dermed er datagrundlaget for begrænset til at kunne konkludere, om idebenon har en gavnlig effekt på nervefiberlaget.

Der er ingen data for den relative effektforskel for idebenon for livskvalitet, derfor kan idebenons værdi vedr. livskvalitet ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at det er plausibelt, at der ikke ses en forskel mellem idebenon og ingen behandling i forhold til gennemsnitlig ændring i livskvalitet, da der heller ikke var opnået en klinisk relevant forbedring i synsstyrke i forhold til kriterierne i RHODOS for den samlede patientgruppe.

Fagudvalget vurderer, at idebenon er forbundet med meget få bivirkninger, og at der ikke er risiko for alvorlige bivirkninger.

5.4 Klinisk spørgsmål 2

5.4.1 Patientpopulationen

Hensigten med klinisk spørgsmål 2 er at vurdere, om idebenon har effekt hos patienter, som har fremskreden LHON (udvidet synstab). Patienterne (ITT-populationen) i RHODOS har meget lidt syn tilbage, i gennemsnit mindre end 10 ETDRS (logMAR for idebenon-gruppen 1,78, (SD 0,584) se tabel 3). Dette er lavere end i populationen i klinisk spørgsmål 2, men fagudvalget vurderer, at patientgruppen på trods af denne forskel vil kunne anvendes i klinisk spørgsmål 2. Dog medfører dette, at der er stor usikkerhed om overførbare resultaterne i de inkluderede studier (indirekthed) i forhold til de ønskede patientpopulationer for både intervention og komparatorgrupper på alle effektmål.

5.4.2 Effektestimater og kategorier

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



I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 2.



Tabel 7: Resultater for klinisk spørgsmål 2

| Effekt mål | Målenhed (Mindste klinisk relevant forskel) | Vigtighed | Forskel i absolutte tal | | Forskel i relative tal | | Aggregeret værdi for effektmålet |
|---|--|-----------|----------------------------|-----------------------------|------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| | | | Forskel (95 % CI) | Foreløbig værdi | Forskel (95 % CI) | Foreløbig værdi | |
| Synsstyrke | Forskel i synsstyrke fra opstart af behandling til afslutning af behandling (6 måneder) (Gennemsnitlig forskel på 15 ETDRS-bogstaver, svarende til 0,3 logMAR) | Kritisk | -0,100 (-0,188; -0,012) | Ingen dokumenteret merværdi | - | - | Kan ikke kategoriseres |
| | Andel patienter som opnår en forskel på min 15 ETDRS-bogstaver (svarende til 0,3 logMAR (25 %-point) | | 19,9 %-point | Kan ikke kategoriseres | RR 2,92 (0,93-9,19) | Ingen dokumenteret merværdi | |
| Tykkelsen af synsnervens nervefiber- og gangliecellelag | Andel patienter, som opnår stabilisering af tykkelsen af synsnervefiber målt ved OCT. (25 %-point) | Vigtig | - | - | - | - | Kan ikke kategoriseres |
| Bivirkninger | Andel patienter, der oplever alvorlige uønskede bivirkninger (10 %-point) | Vigtig | - | - | - | - | Kan ikke kategoriseres |
| | Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde. (Narrativ vurdering) | | - | - | - | - | |
| Livskvalitet | Gennemsnitlig ændring i patient-oplevet kvalitet bedømt ved VFQ25 (Visual function questionnaire) (5 point) | Kritisk | -1,37 (-6,25-3,5) | Kan ikke kategoriseres | - | Kan ikke kategoriseres | Kan ikke kategoriseres |
| Konklusion | | | | | | | |



Samlet kategori for lægemidlets værdi

Kan ikke kategoriseres.

Kvalitet af den samlede evidens

Meget lav

CI = konfidensinterval, HR = hazard ratio, OR = odds ratio, RR = relativ risiko



Synsstyrke

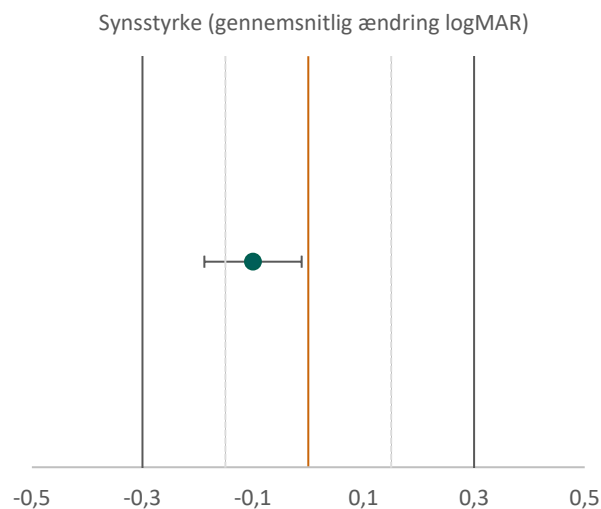
Som beskrevet i protokollen er effektmålet *synsstyrke* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi formålet med behandling er at begrænse synstabet.

I RHODOS måles synsstyrken ved logMAR, hvor en høj værdi indikerer lavt syn, og et fald i logMAR vil indikere en synsforbedring. Fagudvalget har i protokollen defineret MKRF for effektmålet *synsstyrke* ved ETDRS-bogstaver. Fagudvalget har benyttet følgende omregning, $\text{logMAR-visus} = (\text{ETDRS} - 85)/50$ til at definere, at en forbedring på 15 ETDRS-bogstaver (MKRF) er tilsvarende et fald på 0,3 logMAR (se bilag 7).

I RHODOS [4] sås en ændring i synsstyrken i begge arme. Patienter, som modtog idebenon, havde en gennemsnitlig ændring i logMAR på -0,054 (-0,114; 0,005) og patienter, som modtog placebo, havde en gennemsnitlig ændring i logMAR på 0,046 (-0,032; 0,123).

Den absolutte effektforskel mellem grupperne var logMAR = -0,100, 95 % (-0,188; -0,012) svarende til en ændring på 5 ETDRS-bogstaver. Punktestimatet for den absolutte effektforskel (-0,100 logMAR) afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel (-0,3 logMAR = 15 ETDRS-bogstaver).

Den nedre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel), mens den øvre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0. Derfor har idebenon foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. effektmålet synsstyrke. Den absolutte forskel er afbildet i figur 1 nedenfor.



Figur 1. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for gennemsnit synsændring for begge øjne. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.



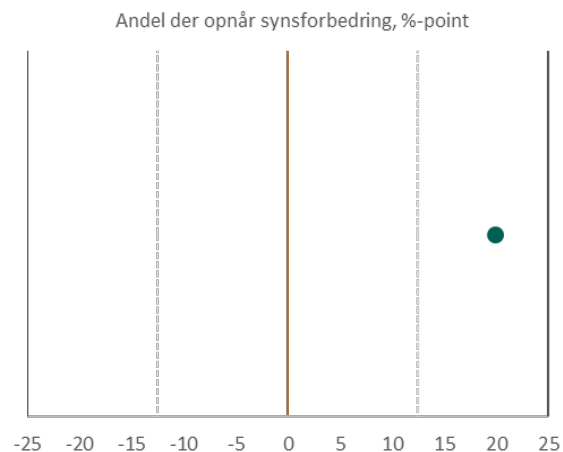
Andel patienter, som opnår en forskel på minimum 15 ETDRS-bogstaver

Som nævnt i afsnit 5.2.3 vurderer fagudvalget, at den opgørelse, som kommer tættest på effektmålet, specificeret i protokollen (andel patienter der opnår en forskel på min. 15 ETDRS-bogstaver (= -0,3 logMAR) vil være opgørelsen af "andel patienter som opnår en klinisk relevant synsforbedring". En klinisk relevant synsforbedring er i studiet defineret som patienter, der forbedrer deres synsstyrke på mindst 10 ETDRS-bogstaver eller forbedrer deres synsstyrke fra "off chart" til 5 ETDRS-bogstaver. Fagudvalget understreger dog, at grænsen for synsstyrkeforbedring på 10 ETDRS-bogstaver (= -0,2 logMAR) er mindre end de 15 ETDRS-bogstaver, som var specificeret i protokollen. Fagudvalget finder det forventeligt, at flere patienter opnår en forbedring på 10 bogstaver end 15 bogstaver.

Synsforbedring [12]:

For ITT-populationen opnåede 30,2 % af patienterne i idebenonarmen en klinisk relevant forbedring af synet (som defineret i studiet, dvs. 10 ETDRS-bogstaver), hvorimod dette var gældende for 10,3 % af patienterne, som modtog placebo. Dermed er den absolutte effektforskel 19,9 %-point mellem idebenon og ingen behandling.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel (19,9 %-point) afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel (25 %-point). Da der intet estimat er for usikkerheden forbundet med effektestimatet, kan den absolutte effekt af idebenon vedr. *andel der opnår synsforbedring* ikke kategoriseres, jf. Medicinrådets metoder. Den absolutte forskel er afbildet i figur 2 nedenfor.



Figur 2. Punktestimat for den absolutte forskel for andel der opnår synsforbedring. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Den relative effektforskel er RR 2,92 (0,93-9,19), dvs. at punktestimatet indikerer, at behandling med idebenon medfører, at flere patienter opnår synsforbedring. Den relative effekt af idebenon vedr. andel, der opnår synsforbedring, er **ingen dokumenteret merværdi** efter Medicinrådets metoder.



Synsforværring:

Fagudvalget vurderer, at det er vigtigt, hvis behandling med idebenon kan stabilisere patienternes syn eller sikre, at færre patienter oplever synsforværring sammenlignet med ingen behandling. Opgørelsen af patienter, som oplever synsforværring, er dog forbundet med stor usikkerhed, da spontanforløbet for LHON er karakteriseret ved en progressiv synsforværring.

I idebenonarmen oplevede 17 % af patienterne en synsforværring på 10 ETDRS (eller mere), hvorimod dette var gældende for 29,3 % af patienterne, som modtog placebo. Dermed er der 12,3 %-points forskel mellem idebenon og ingen behandling, dvs. flere patienter oplever synstab ved ingen behandling. Dermed tyder det ikke på, at behandling med idebenon forværrer patienternes syn.

Fagudvalgets konklusion vedr. effektmål synsstyrke

Fagudvalget vurderer, at idebenon aggregeret har en værdi, som ikke kan kategoriseres, jf. Medicinrådets metoder, sammenlignet med placebo, for effektmål *synsstyrke*. For alle deleffektmålene er effekten af idebenon ikke større end de mindste kliniske relevante forskelle. Fagudvalget finder derfor ikke, at der er overbevisende evidens for, at idebenon har effekt for LHON-patienter ift. synsstyrken.

Supplerende analyser fra RHODOS

Chiesi har bidraget med en supplerende analyse fra RHODOS-studiet, baseret på patienter med udvidet synstab (se bilag 5). 49 patienter med udvidet synstab har modtaget idebenon, og 28 patienter med udvidet synstab har ikke modtaget behandling. 18,4 % af patienterne, som blev behandlet med idebenon, oplevede en synsforbedring på tre linjer på en synstavle (15 ETDRS-bogstaver), mens dette var tilfældet for 7,1 % af patienterne i placebogruppen. Dette giver en absolut effektforskel på 11,3 %-point imellem idebenon og placebo. Punktestimatet for den absolutte effektforskel (11,3 %-point) overstiger ikke den mindste klinisk relevante forskel (25 %-point) i Medicinrådets protokol.

Fagudvalget vurderer, at resultaterne af den supplerende analyse indikerer, at behandling med idebenon ikke medfører, at væsentligt flere patienter med udvidet synstab opnår en klinisk relevant synsforbedring. Dette er med til at understøtte fagudvalgets kategorisering foretaget for hele ITT-populationen for effektmålet *synsstyrke*.

Livskvalitet

Fagudvalget henviser til gennemgangen af dette effektmål i klinisk spørgsmål 1, afsnit 5.3.1.

Tykkelse af synsnervefibre

Fagudvalget henviser til gennemgangen af dette effektmål i klinisk spørgsmål 1, afsnit 5.3.1.

Bivirkninger

Fagudvalget henviser til gennemgangen af dette effektmål i klinisk spørgsmål 1, afsnit 5.3.1.



5.4.3 Perspektivering fra retrospektive og observationelle studier

Fagudvalget understreger, at LHON er en sjælden sygdom, hvilket betyder, at der er sparsomt datagrundlag. Fagudvalget vil derfor inddrage så meget information som muligt og vil nedenfor gennemgå resultater for de observationelle og retrospektive studier. Fagudvalget vil have særligt fokus på metodiske problemer og usikkerheder forbundet med datagrundlaget, og hvad det betyder for tiltroen til effektestimaterne. En detaljeret gennemgang af studier fremgår af bilag 8.

Fagudvalget vurderer, at resultater fra RHODOS-OFU tyder på, at den effekt ved behandling med idebenon, som blev observeret i RHODOS-studiet, vedvarer efter behandling er afsluttet. Forskellen er dog (ligesom i RHODOS-studiet) mindre end den mindste klinisk relevante forskel i Medicinrådets protokol.

Ét studie, Zhao et al., indikerer, at idebenon har en klinisk relevant effekt, dvs. at idebenon kan modvirke synsforværring og endda forbedre patienternes syn. Grundet kort opfølgningstid kan fagudvalget dog ikke vurdere, om denne synsforbedring bliver bibeholdt. Fagudvalget vurderer, at patientgrupperne i Zhao et al- og RHODOS-studiet er nogenlunde sammenlignelige, men fagudvalget kan ikke identificere karakteristika, der kan forklare, hvorfor behandlingseffekten er bedre i Zhao et al. end i RHODOS. Fagudvalget understreger, at der er tale om et observationelt studie, og at der indgår meget få patienter i studiet. Evidensen er meget lav.

Få af de øvrige studier kan benyttes til at belyse effekten af idebenon, da der enten gives idebenon i kombination med andre behandlinger, eller at dosering af idebenon er lavere end anbefalet af EMA.

5.4.4 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af idebenon sammenlignet med placebo til patienter med LHON med udvidet synsstab, ikke kan kategoriseres, jf. Medicinrådets metoder.

For effektmålene *synsstyrke* og *livskvalitet*, hvor en kvantitativ analyse var mulig, kunne værdien af idebenon ikke kategoriseres. Dog bemærker fagudvalget, at behandling med idebenon kan medføre, at patienterne i gennemsnit genvinder noget syn, mens færre patienter oplever et synstab. Dog er disse forskelle mindre end de mindste klinisk relevante forskelle i Medicinrådets protokol. Fagudvalget finder derfor ikke, at der er overbevisende evidens for, at idebenon har effekt for LHON-patienter ift. synsstyrken.

Det var ikke muligt at foretage en kvantitativ opgørelse vedr. tykkelsen af synsstyrke-nervefibrene. Fagudvalget understreger, at der i RHODOS konkluderes, at der ikke ses nogen forskel imellem idebenon og placebo ift. tykkelsen af synsnervefibre, men at analyser for patienter med sygdomsvarighed kortere end seks måneder kan indikere, at nervefibertykkelsen kan stabiliseres for enkelte patienter, som modtager idebenon. Fagudvalget understreger, at der er tale om meget få observationer, og dermed er



datagrundlaget for begrænset til at kunne konkludere, om idebenon har en gavnlig effekt på nervefiberlaget.

Fagudvalget vurderer, at idebenon er forbundet med meget få bivirkninger, og at der ikke er risiko for alvorlige bivirkninger.

Der er ingen data for den relative effektforskel for livskvalitet, derfor kan idebenons værdi vedr. livskvalitet ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at det er plausibelt, at der ikke ses en forskel mellem idebenon og ingen behandling i forhold til gennemsnitlig ændring i livskvalitet, da der heller ikke var opnået en klinisk relevant forbedring i synsstyrke i forhold til kriterierne i RHODOS for den samlede patientgruppe.

Fagudvalget vurderer derfor, at der intet entydigt belæg er for, at idebenon har en klinisk relevant effekt for patienter med udvidet synsstab sammenlignet med placebo.

6. 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 [3].

Behandlingslængde

EMAs indikation baserer sig på en behandlingslængde på 6 måneder. Det mest udførlige supplerende materiale (udover RHODOS-studiet) er en udgivelse af et EAP, som inkluderer 111 LHON-patienter. I dette studie var behandlingslængden i gennemsnit 25 måneder. Fagudvalgets vurdering på det nuværende datagrundlag er, at behandlingslængden i dansk klinisk praksis bør holdes til 6 måneder.

Sundhedsøkonomisk model benyttet til vurderingen

Da vurderingen af idebenon er taget op af egen drift, har Medicinrådet ved protokolgodkendelsen besluttet, at den sundhedsøkonomiske analyse kun vil basere sig på lægemiddelpriser. Dette skyldes, at der ingen andre medicinske behandlingsmuligheder er til LHON, hvorfor komparator i vurderingen er placebo. Desuden er der ingen markante forskelle i behandlingsforløbet for patienter, som modtager idebenon, sammenlignet med patienter, som modtager ingen behandling.

7. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.



8. 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. 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.
3. Fraser JA, Bioussé V, Newman NJ. The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease. *Surv Ophthalmol.* 2010;55(4):299–334.
4. Klopstock T, Yu-wai-man P, Dimitriadis K, Rouleau J, Heck S, Bailie M, et al. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber’s hereditary optic neuropathy. 2011;2677–86.
5. Klopstock T, Metz G, Bu B, Nwali N, Griffiths PG, Livonius B Von, et al. Persistence of the treatment effect of idebenone in Leber’s hereditary optic neuropathy. 2013;
6. Catarino CB, von Livonius B, Priglinger C, Banik R, Matloob S, Tamhankar MA, et al. Real-World Clinical Experience With Idebenone in the Treatment of Leber Hereditary Optic Neuropathy. *J Neuro-Ophthalmology.* 2020;Publish Ah.
7. Pemp B. Visual function in chronic Leber’s hereditary optic neuropathy during idebenone treatment initiated 5 to 50 years after onset. 2019;2751–7.
8. Carelli V, Morgia C La, Valentino ML, Rizzo G, Carbonelli M, Negri AM De, et al. Letter to the editor. 2011;
9. Mashima Y, Kigasawa K, Wakakura M. Do Idebenone and Vitamin Therapy Shorten the Time to Achieve Visual Recovery in Leber Hereditary Optic Neuropathy ? 2000;20(3):166–70.
10. Zhao X, Zhang Y, Lu L, Yang H, Zhao X, Zhang Y, et al. Therapeutic Effects of Idebenone on Leber Hereditary Optic Neuropathy Therapeutic Effects of Idebenone on Leber Hereditary Optic Neuropathy. *Curr Eye Res [internet].* 2020;00(00):1–9. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1080/02713683.2020.1736307>
11. EMA. EPAR idebenon. 2011;44(January):1–6.
12. Bilag i produktresumé 1. :1–21.
13. 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>



9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende øjensygdomme

| Sammensætning af fagudvalg | |
|--|---|
| 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 |
| Morten Dornonville de la Cour <i>Klinikchef, professor</i> | Region Hovedstaden |
| Mette Marie Hougaard Christensen <i>Overlæge, lektor, ph.d.</i> | Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi |
| Philip Højrizi <i>Farmaceut</i> | Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse |
| Susanne Gjørup Sækmosse <i>Overlæge</i> | Dansk Selskab for Klinisk Immunologi |
| Michael Davidsen <i>Patient/patientrepræsentant</i> | Danske Patienter |
| Susanne Tarp <i>Patient/patientrepræsentant</i> | Danske Patienter |



Sammensætning af fagudvalg

Tidligere fagudvalgsmedlemmer, som har bidraget til udarbejdelsen af vurderingsrapporten

*Jørgen Villumsen
Overlæge, lektor, dr.med.*

Region Hovedstaden

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3.th.
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



10. Versionslog

Versionslog

| Version | Dato | Ændring |
|---------|----------------|--------------------------|
| 1.0 | 24. marts 2021 | Godkendt af Medicinrådet |



11. Bilag

11.1 Bilag 1: Søgestrengene til litteratursøgning

11.1.1 Medline og Embase (multifile search)

- 1 Optic Atrophy, Hereditary, Leber/ use medall
- 2 LHON.ti,ab. use medall
- 3 ((leber or lebers or leber's) adj4 (neuropath* or atroph* or neuroretinopath* or disease?)).ti,ab. use medall
- 4 or/1-3
- 5 Ubiquinone/aa use medall
- 6 idebenone.nm. use medall
- 7 (idebenone or Raxone* or CV 2619 or CV2619).ti,ab.
- 8 5 or 6 or 7
- 9 4 and 8
- 10 limit 9 to (english or danish or swedish or norwegian)
- 11 (exp animals/ not humans/) use medall
- 12 (Case Reports or Comment or Editorial or Guideline or Letter or Meeting Abstract or News or Practice Guideline).pt. use medall
- 13 10 not (11 or 12)
- 14 Leber hereditary optic neuropathy/ use oomezd
- 15 LHON.ti,ab. use oomezd
- 16 ((leber or lebers or leber's) adj4 (neuropath* or atroph* or neuroretinopath* or disease?)).ti,ab. use oomezd
- 17 14 or 15 or 16
- 18 idebenone/ use oomezd
- 19 (idebenone or Raxone*).ti,ab. use oomezd
- 20 18 or 19
- 21 17 and 20
- 22 limit 21 to (english or danish or swedish or norwegian)
- 23 ((exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)) use oomezd
- 24 (books or chapter or conference abstract or conference paper or conference review or editorial or note or letter).pt. use oomezd
- 25 conference abstract.st. use oomezd
- 26 case report/ use oomezd
- 27 (editorial/ or letter/ or note/ or practice guideline/) use oomezd
- 28 22 not (23 or 24 or 25 or 26 or 27)
- 29 13 or 28
- 30 remove duplicates from 29



11.1.2 CENTRAL, Cochrane Library

ID Search

#1 [mh "Optic Atrophy, Hereditary, Leber"] or "Leber hereditary optic neuropathy":kw

#2 LHON:ti,ab

#3 ((leber or lebers or leber's) NEAR/3 (neuropath* or atroph* or neuroretinopath* or disease?)):ti,ab

#4 #1 or #2 or #3

#5 MeSH descriptor: [Ubiquinone] explode all trees and with qualifier(s): [analogs & derivatives - AA]

#6 (idebenone or Raxone* or CV 2619 or CV2619):ti,ab,kw

#7 5# or #6

#8 #4 and #7

#9 ("conference abstract" or review):pt

#10 (clinicaltrial.gov or trialsearch):so

#11 NCT*:au

#12 #9 or #10 or #11

#13 #8 not #12 in Trials

11.2 Bilag 2: In- og eksklusionskriterier for litteraturudvælgelse

Publikationer identificeret i søgningen blev screenet ved følgende kriterier:

Inklusionskriterier:

- Hhv. randomiserede kontrollerede studier eller retrospektive studier
- Opfyldelse af kriterierne vedr. population (patienter med LHON)
- Inkluderede den ønskede intervention (idebenon)
- Inkluderede mindst ét relevant effektmål (der blev ikke ekskluderet for dette ved titel-abstrakt-screening, kun ved fuldtekst-screening).

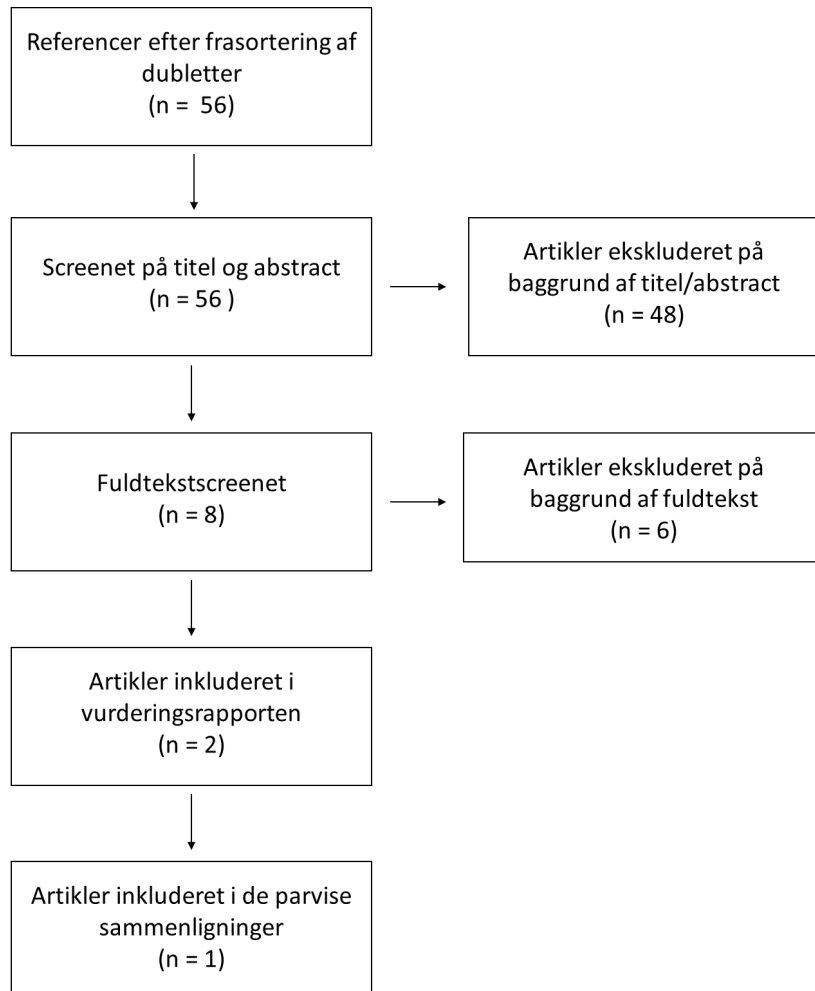
Eksklusionskriterier:

- Sundhedsøkonomiske analyser
- Ikkesystematiske og systematiske reviews
- RCT's, hvor interventionen blev givet i tillæg til en anden behandling
- Biomarkør eller farmakokinetiske studier.



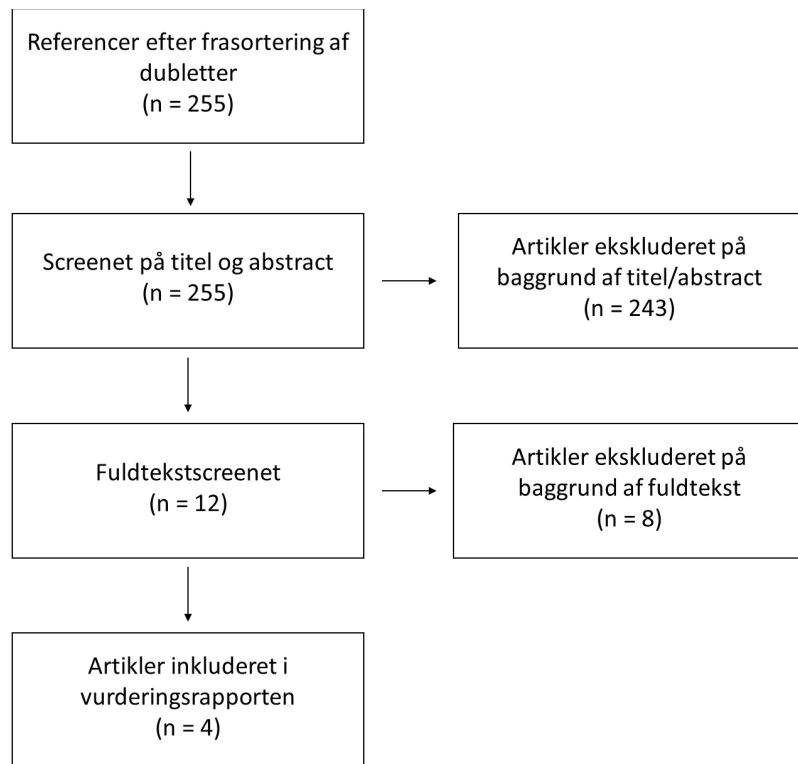
11.3 Bilag 3: PRISMA-skema over litteraturudvælgelse

11.3.1 RCT





11.3.2 Retrospektive studier



11.4 Bilag 4: Uddybende forklaring ift. studiets endepunkter

RHODOS:

"Bedste forbedring af synsstyrke" blev defineret som resultatet for det øje, hvor forbedringen i synsstyrke fra baseline til uge 24 var bedst, bestemt med ETDRS-tavle. Det sekundære endepunkt "ændring i synsstyrken for det bedste øje" blev målt som forskellen mellem bedste øje ved opstart og bedste øje ved slut af behandling (24 uger).

Klinisk relevant forbedring: Andel af patienter som opnår en af følgende effekter i min. ét øje – 1) ændring i synsstyrke fra ikke at kunne læse ét bogstav til at kunne læse min. fem ETDRS-bogstaver 2) forbedring på min. 10 ETDRS-bogstaver.



11.5 Bilag 5: Supplerende analyser fra RHODOS

RHODOS - Danish dossier 2020 -3 lines CRR from BL

| description | Idebenone | Placebo | test | pvalue |
|---|------------|------------|--------|---------|
| 3 lines CRR from BL | | | FISHER | 0.1979 |
| No | 43 (81.1%) | 27 (93.1%) | | |
| Yes | 10 (18.9%) | 2 (6.9%) | | |
| Total | 53 | 29 | | |
| ___ < 18 years ___ | | | | |
| 3 lines CRR from BL | | | | |
| No | 5 (100.0%) | 5 (100.0%) | | |
| Total | 5 | 5 | | |
| ___ >= 18 years ___ | | | | |
| 3 lines CRR from BL | | | FISHER | 0.3144 |
| No | 38 (79.2%) | 22 (91.7%) | | |
| Yes | 10 (20.8%) | 2 (8.3%) | | |
| Total | 48 | 24 | | |
| ___ BL LVL ___ | | | | |
| 3 lines CRR from BL | | | FISHER | >0.9999 |
| No | 3 (75.0%) | 1 (100.0%) | | |
| Yes | 1 (25.0%) | 0 (0.0%) | | |
| Total | 4 | 1 | | |
| ___ BL EVL ___ | | | | |
| 3 lines CRR from BL | | | FISHER | 0.3100 |
| No | 40 (81.6%) | 26 (92.9%) | | |
| Yes | 9 (18.4%) | 2 (7.1%) | | |
| Total | 49 | 28 | | |
| BL LVL: Baseline limited vision loss BL EVL: Baseline extended vision loss ___ END OF TABLE ___ | | | | |

11.6 Bilag 6 – evidensens kvalitet

11.6.1 Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).



Table 8: Vurdering af risiko for bias for RHODOS-studiet, Klopstock, 2011, NCT00747487 [4]

| Bias | Risiko for bias | Uddybning |
|---|------------------|---|
| Risiko for bias i randomiseringsprocessen | Lav | <i>Randomly assigned following a centralized randomization procedure</i> |
| Effekt af tildeling til intervention | Lav | <i>The study site was informed of the medication kit number to be dispensed to the patient, ensuring that the blinding was maintained.</i> |
| Manglende data for effektmål | Forbehold | <i>Jf. clinicaltrials.com er der også undersøgt for livskvalitet, hvilket ikke rapporteres i artiklen.</i> |
| Risiko for bias ved indsamlingen af data | Forbehold | <i>For effektmålet retinal nervefibertykkelse står blot, at dette er vurderet hos 41 patienter, ikke yderligere uddybet, og det vides derfor ikke, på hvilken baggrund disse patienter er udvalgt.</i> |
| Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres | Forbehold | <i>Resultatet fra det primære effektmål viser ingen signifikant forskel mellem intervention og komparator, dette beskrives kun kort, og derefter gennemgås i større grad resultater fra sekundære effektmål og subgruppeanalyser.</i> |
| Overordnet risiko for bias | Forbehold | |



11.6.2 GRADE

Table 9: GRADE evidensprofil vedr. klinisk spørgsmål 2

| Sikkerhedsvurdering | | | | | | | Antal patienter | | Effekt | | Sikkerhed | Vigtighed | |
|---|---------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|---|------------------------|---------------------|---------------------------|-------------------|-----------|--|
| Antal studier | Studie-design | Risiko for bias | Inkonsistens | Indirekthed | Unøjagtighed | Andre overvejelser | Idebenon | Ingen aktiv behandling | Relativ (95 % CI) | Absolut (95 % CI) | | | |
| Synsstyrke (24 uger) | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | RCT | Alvorlig ^a | Alvorlig ^b | Alvorlig ^c | Ikke alvorlig | Ingen | - | - | - | -0,100 (-0,188;-0,012) | ⊕○○○ MEGET LAV | Kritisk | |
| Synsbedring (Andel patienter, som opnår en forskel på minimum 15 ETDRS-bogstaver) (24 uger) | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | RCT | Alvorlig ^a | Alvorlig ^b | Alvorlig ^c | Alvorlig ^d | Ingen | 16/53 (30,2 %) | 3/29 (10,3 %) | 2,92 (0,93;9,19) | 19,9 % | ⊕○○○ MEGET LAV | Kritisk | |
| Bivirkninger | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | RCT | Alvorlig ^a | Ikke alvorlig | Ikke alvorlig | Alvorlig ^e | Ingen | Hændelsesraten er så lav (samlet set to indrapporteringer, som blev anset for ikke at skyldes behandlingen), at det ikke er meningsfuldt at lave en formel sammenligning. | | | ⊕⊕○○ LAV | Vigtig | | |
| Tykkelsen af synsnervens nervefiber- og gangliecellelag (24 uger) | | | | | | | | | | | | | |



| Sikkerhedsvurdering | | | | | | | Antal patienter | | Effekt | | Sikkerhed | Vigtighed |
|--|---------------|-----------------------|------------------------------|-----------------------|---------------|--------------------|--|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------|
| Antal studier | Studie-design | Risiko for bias | Inkonsistens | Indirekthed | Unøjagtighed | Andre overvejelser | Idebenon | Ingen aktiv behandling | Relativ (95 % CI) | Absolut (95 % CI) | | |
| 1 | RCT | Alvorlig ^a | Alvorlig ^b | Ikke alvorlig | Ikke alvorlig | Ingen | Der oplyses ingen konkrete værdier for effektmålet, men i en figur visualiseres tykkelsen af nervefibrene i henholdsvis temporale, superiorer, inferiøre og nasale lokalisationer. | | | | ⊕⊕○○ LAV | Vigtig |
| Livskvalitet (24 uger) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | RCT | Alvorlig ^a | Alvorlig ^b | Alvorlig ^f | Ikke alvorlig | Ingen | Den gennemsnitlige forskel i livskvalitet imellem idebenon og ingen behandling er 1,37 point (-6,25, 3,51). Fagudvalget er dog ikke bekendt med en konverteringsmetode imellem VFQ25 og VF14, og resultatet kan derfor ikke sættes i relation til den mindste klinisk relevante forskel defineret i protokollen. | | | | ⊕○○○ MEGET LAV | Vigtig |
| Kvalitet af den samlede evidens | | | MEGET LAV^g | | | | | | | | | |

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der var nogle forbehold i vurderingen af risiko for bias.

^b Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^c Der er nedgraderet ét niveau, da populationen i studiet afviget fra den ønskede population i protokollen.

^d Der er nedgraderet ét niveau, da der kun er et punktestimat.

^e Der er nedgraderet ét niveau, da hændelsesraten er meget lav.

^f Der er nedgraderet ét niveau, da data er opgjort forskelligt fra det efterspurgt i protokollen.

^g Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.



11.7 Bilag 7 – omregningstabel synsstyrke

Tabel 10: Omregningstabel mellem synsstyrkemåleenheder, decimaltal, logMAR-skala og som antal ETDRS-bogstaver.

| Decimalvisus | logMAR visus | ETDRS visus |
|--------------|--------------|-------------|
| 2,0 | 0,3 | 100 |
| 1,6 | 0,2 | 95 |
| 1,25 | 0,1 | 90 |
| 1,0 | 0,0 | 85 |
| 0,8 | -0,1 | 80 |
| 0,63 | -0,2 | 75 |
| 0,5 | -0,3 | 70 |
| 0,4 | -0,4 | 65 |
| 0,32 | -0,5 | 60 |
| 0,25 | -0,6 | 55 |
| 0,2 | -0,7 | 50 |
| 0,16 | -0,8 | 45 |
| 0,125 | -0,9 | 40 |
| 0,1 | -1,0 | 35 |
| 0,08 | -1,1 | 30 |
| 0,063 | -1,2 | 25 |
| 0,050 | -1,3 | 20 |
| 0,040 | -1,4 | 15 |
| 0,031 | -1,5 | 10 |
| 0,025 | -1,6 | 5 |

Sammenhængen mellem værdier på de forskellige skalaer er bestemt ved omregningsformlerne:

$$\text{logMAR-visus} = \log(\text{Decimalvisus})$$

$$\text{ETDRS-visus} = 50 * \log(\text{Decimalvisus}) + 85$$

$$\text{logMAR-visus} = (\text{ETDRS} - 85)/50$$



11.8 Bilag 8 – gennemgang af observationelle studier

RHODOS-OFU:

I RHODOS-OFU er patienternes synsstyrke undersøgt 30 måneder efter den sidste undersøgelse i RHODOS. Behandlingslængden er ikke ændret sammenlignet med RHODOS, dvs. at patienterne er behandlet med idebenon i seks måneder. I RHODOS-OFU konkluderes det, at udviklingen fra RHODOS bibeholdes uden at ændre nævneværdigt på forskellen imellem idebenon- og placebo-grupperne. Således er den gennemsnitlige forskel i bedste synsstyrke $-0,173$ logMAR (svarende til ca. 8 ETDRS-bogstaver) mellem patienter, som modtog idebenon og placebo. Resultatet tyder derfor på, at behandling med idebenon bedrer patienternes syn – og varer ved efter behandlingen er afsluttet. Forskellen er dog mindre end den mindste klinisk relevante forskel i Medicinrådets protokol.

Carelli et al.:

I denne retrospektive opgørelse oplevede 45,5 % af patienterne, som var i behandling med idebenon, at deres synsstyrke blev forbedret med minimum 10 ETDRS-bogstaver, mens det var tilfældet for 32,2 % af patienterne, som ikke modtog behandling. Forskellen imellem grupperne var derfor 13,3 %-point i idebenons favør. Dosis af idebenon var lavere (270-675 mg/dag) end EMAs anbefalede dosis (900 mg/dag), mens behandling med idebenon var betydeligt længere (gennemsnitlig 50 måneder i gruppen af patienter, som oplevede synsforbedring ved idebenon-behandling) sammenlignet med de seks måneders behandling, som er behandlingsvarigheden i RHODOS.

Mashima et al. (2000):

I dette studie blev behandling med idebenon givet i kombination med vitaminsupplementer. Af de 14 patienter, der ikke var i behandling med idebenon, oplevede fire patienter en synsforbedring på 0,3 decimal (svarende til 5 ETDRS), mens dette var tilfældet for seks af de 14 patienter, som var i behandling med idebenon. I studiet konkluderes det, at den spontane synsforbedring hos visse LHON-patienter medvirker, at effekten af behandlingen (idebenon i kombination med vitaminer) er svært entydigt at konkludere noget på. Fagudvalget er enige i denne bekymring og understreger samtidig, at også kombinationsbehandlingen medfører tvivl om, hvorvidt effekten på synsstyrken kan tilskrives behandling med idebenon.

Mashima et al. (2017):

Formålet med dette studie var at identificere kliniske faktorer, som kunne benyttes som prognostiske markører til at forudsige god synsgenopretning. Det primære formål i studiet var ikke var at undersøge effekten af idebenon til patienter med LHON.

Af de 61 patienter, som indgik i studiet, modtog 21 patienter idebenon i kombination med vitaminsupplement. Syv ud af 21 patienter (33 %), som modtog idebenon havde en synsstyrke $\geq 0,2$ decimal (50 ETDRS-bogstaver), mens det var tilfældet for otte ud af 40 patienter (ca. 20 %), som ikke modtog behandling. Dertil kommer, at dosis af idebenon (90 mg) var betydeligt lavere end EMA-indikeret dosis. Fagudvalget understreger igen, at kombinationsbehandling medfører tvivl om, hvorvidt effekten kan tilskrives behandling med idebenon.

Zhao et al, 2020.:

I dette retrospektive case-kontrollerede studie modtog 20 patienter behandling med idebenon, mens 10 patienter ikke modtog en aktiv behandling. Patienter i idebenongruppen havde en synsrest på 1,37 logMAR (ca. 15 ETDRS-bogstaver). Efter tre måneders behandling blev patienternes synsstyrke målt til 0,95 logMAR (ca. 37 ETDRS-bogstaver) og efter seks måneder til 0,78 logMAR (ca. 45 ETDRS-bogstaver). Dette svarer til, at patienterne i gennemsnit forbedrede deres



synsstyrke med 30 ETDRS-bogstaver, hvilket fagudvalget vurderer er en klinisk relevant synsforbedring.

Til sammenligning var synsstyrken for de patienter, som ikke modtog behandling, 1,26 logMAR ved studiets start (ca. 20 ETDRS-bogstaver), og denne faldt yderligere til 1,40 og 1,51 logMAR ved henholdsvis tre og seks måneders opfølgning (svarende til ca. 15 og 10 ETDRS-bogstaver). Idebenon medfører dog ikke, at tabet af synsnervefibre undgås. Dermed stemmer synsforbedringen ikke overens med en stabilisering af nervefibertykkelsen i studiet.

Fagudvalget vurderer, at dette studie understøtter tendenserne set i RHODOS om, at idebenon kan modvirke synsforværring og endda forbedre patienternes syn. Grundet kort opfølgningstid kan fagudvalget dog ikke vurdere, om denne synsforbedring bliver bibeholdt. Fagudvalget vurderer, at patientgrupperne i dette studie og RHODOS-studiet er nogenlunde sammenlignelige, men fagudvalget kan ikke identificere karakteristika, der kan forklare, hvorfor behandlings-effekten er bedre i dette studie end i RHODOS.



11.9 Bilag 9 - bivirkningstyper og frekvens

Tabel 11 Bivirkninger, opdelt efter hyppighed

| Meget almindelige | Almindelige | Ikke kendt |
|-----------------------------|--|---|
| forkølelse (nasofaryngitis) | diarré (let eller moderat, der sædvanligvis ikke kræver, at behandlingen standses) | bronkitis |
| hoste | rygsmerter | ændrede resultater af blodprøver: lavt antal hvide blodlegemer, lavt antal røde blodlegemer eller lavt antal blodplader |
| | | forhøjet kolesterol eller fedtstof i blodet |
| | | krampeanfald, forvirring, opfattelse af at se eller høre ting, der ikke er virkelige (hallucinationer), opstemthed, manglende evne til at kontrollere bevægelserne, tendens til at strejfe omkring, svimmelhed, hovedpine, rastløshed, mangel på energi |
| | | kvalme, opkastning, nedsat appetit, mavepine |
| | | for højt indhold af visse leverenzzymer, hvilket betyder leverproblemer (påvises ved prøver), højt indhold af bilirubin (dette kan gøre huden og det hvide af øjnene gullige), leverbetændelse |
| | | udslæt, kløe |
| | | smerter i arme og ben |
| | | højt kvælstofindhold i blodet (påvises ved prøver), ændret farve af urinen |
| | | generel utilpashed |



11.10 Bilag 10 - Studiekarakteristika

Tabel 12: Studiekarakteristika

| Reference | Studiedesign | Inklusionskriterier: |
|--|---|---|
| <p><i>Klopstock et al., 2011 [4]</i></p> | <p>Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 2-studie (RHODOS).</p> <p>85 patienter randomiseret til idebenon (n = 55) 900 mg/dag eller placebo (n = 30).</p> <p>Opfølgningstid: 24 uger.</p> <p>Stratificering: Sygdomshistorie og type af mutation.</p> <p>Analyser blev udført for intention to treat (ITT)-populationen, som havde data for synsstyrke tilgængelige (82 patienter).</p> <p>Primære effektmål*: <i>Bedste forbedring af synsstyrke</i> defineret som resultatet for det øje, hvor forbedringen i synsstyrke fra baseline til uge 24 var bedst (ETDRS-tavle).</p> <p>Sekundære effektmål*:</p> <ul style="list-style-type: none">- 1) ændring i synsstyrke for bedste øje målt som forskellen mellem synsstyrke for bedste øje ved 24 uger og baseline,- 2) ændringen i synsstyrke for det bedste øje ved baseline,- 3) ændring i synsstyrke for begge øjne hos hver patient,- 4) andel patienter som opnåede en klinisk relevant forbedring i synsstyrke samt- 5) sikkerhed. Farve og kontrastfølsomhed og nethindetykkelse blev målt på subgrupper. <p>Klinisk studienummer: NCT00747487</p> | <p>Alder mellem 14 og 64 år</p> <p>- Mutation: m.3460G>A, m.11778G>A, eller m.14484T>C</p> <p>- Tid siden synstab pga. LHON: < 5 år</p> |



| Reference | Studiedesign | Inklusionskriterier: |
|--------------------------------------|---|---|
| <i>Klopstock et al.,</i> 2013 [5] | Observationelt, enkelt-besøg, ublindet, opfølgingsstudie af RHODOS 60 (58) patienter tidligere randomiseret til idebenon (n=39) 900 mg/dag eller placebo (n=19) Tid siden afslutning af RHODOS: 30,5 ± 4,9 måneder (median: 30,1 måneder). Primære effektmål: ændring i bedste synsstyrke ved opfølgingsbesøg sammenlignet med baseline og uge 24 i RHODOS. | Deltagelse i RHODOS |
| <i>Pemp et al.,</i> 2019 [6] | Enkeltarm, observationelt studie 7 patienter behandles med idebenon 900 mg/dag (300 mg x 3) i 12 måneder. Endepunkter/effektmål: Bedste korrigerede synsstyrke (ETDRS-charts), synsfeltdefekter, ændringer i synsfelt (temporale optiske nervefibre), makulære ganglion cellelag volume (GCLV) og peripapillære retinale nervefibrelagtykkelse (RNFLT). Synsfunktion og retinal morphology blev vurderet hver 3. måned i det første år af behandling. | Genetisk LHON-mutation Tid siden diagnose: > 5 år (op til 51 år) |
| <i>Carelli et al.,</i> 2011 [7] | Retrospektiv opgørelse fra Italien. Patienter havde modtaget idebenon (n = 44) 270 mg/dag stigende til 540-675 mg/dag eller var ubehandlede (n = 59). Behandlingslængde: > 80 % af patienterne modtog behandling i 18 måneder. Primære effektmål: synsstyrke på bedste og værste øje ved sidste tilgængelige eksamination. Stratificering: patientens alder ved sygdommens indtræden, mutationstype, længde af behandling. | Idebenogrupper: behandlingsopstart < 1 år efter synstab på andet øje Alle inkluderede: alder ≥ 10 år Mulighed for min 5 års opgørelse |



| Reference | Studiedesign | Inklusionskriterier: |
|------------------------------------|--|--|
| <i>Mashima et al.,</i> 2000 [8] | <p>Retrospektivt studie fra Japan.</p> <p>Patienterne havde modtaget idebenon (180 mg/dag), vitamin B₂ (60 mg/dag) og vitamin C (750 mg/dag) (n = 14) eller var ubehandlede (n = 14).</p> <p>8 patienter i behandlings-armen modtog desuden øjendråber med et prostraglandinlignende molekyle (isopropyl unoprostone).</p> <p>Behandlingslængde: mindst ét år</p> <p>Opfølgning: 2-19 år</p> <p>Effekt mål: 1) Antal øjne med forbedring af synsstyrken (defineret som $\geq 0,3$), 2) tid fra sygdommen indtraf til genvinding af synet, 3) tid fra sygdommen indtraf til genvinding af synet på 0,3, og 4) tid fra start på behandling til genvinding af synet.</p> | Besøg på synsklinik mellem 1980 og 1995 og senest 10 måneder efter sygdomsindtræden |
| <i>Mashima et al.,</i> 2017 [2] | <p>Retrospektivt studie.</p> <p>Patienterne havde modtaget behandling med 1) idebenon (90 mg/dag), vitamin B₂ (120 mg/dag) og vitamin C (750 mg/dag) (n = 21) i ca. ét år. 12 af disse patienter modtog desuden øjendråber med et prostraglandinlignende molekyle (isopropyl unoprostone). 2) coenzyme Q10 (100 mg/dag), vitamin B₂ (120 mg/dag) og vitamin C (750 mg/dag) (n = 7) i ca. ét år, 3) vitamin B₂ (120 mg/dag) og vitamin C (750 mg/dag) (n = 6) i ca. ét år eller 4) var ubehandlede (n = 27)</p> <p>Formålet med studiet var at bestemme faktorer (udover tidlig alder ved sygdomsstart), som kan være med til at forudsige en god syns genopretning.</p> <p>Effekt mål: Synsfelter bestemt ved Goldmann perimetry, og <i>best-corrected decimal visual acuity</i> (BCVA) blev målt ved hjælp af <i>Landolt ring visual acuity chart</i>. Retrospektivt blev analyseret BCVA hos de 61 patienter fra første akutstadiet og fuldt i 3 til 10 år. BCVA blev bestemt hver 3. måned gennem en periode på 1 år efter sygdomsstart, derefter hver 6. måned.</p> | <p>Patienter med 11778-mutation</p> <p>Alle patienters første besøg var på akut eller subakut sygdomsstadie.</p> |



| Reference | Studiedesign | Inklusionskriterier: |
|--------------------------------------|---|--|
| <i>Zhao et al.,</i> 2020 [9] | <p>Retrospektivt case-control-studie som undersøger effekten af idebenon til LHON-patienter.</p> <p>Patienter havde modtaget enten multivitamin supplement (N = 10) eller idebenon behandling (dosis blev gradvist øget i de første uger af forsøget, indtil patienterne modtog 900 mg/dag) i kombination med multivitaminsupplement (N = 20), op til 24 uger.</p> <p>Patienterne valgte selv, hvilken behandlingsgruppe de blev en del af.</p> <p><i>Effekt mål:</i> Forbedring af synsstyrken ved 3 og 6 måneder, ændringer i synsfeltet samt tykkelse af det retinale nervecelle lag (RNFL).</p> | <p>Patienter med alle de tre hyppigste LHON mutationer.</p> <p>Patienterne var imellem 10-65 år i de to år op til, at studiet blev påbegyndt.</p> |
| <i>Catarino et al.,</i> 2020 [10] | <p>Ublindet, ikke-randomiseret retrospektivt studie</p> <p>87 patienter havde modtaget behandling med idebenon 900 mg/dag (klinikerbestemt dosis).</p> <p>Behandlingslængde: gns. 25 måneder, men individuelt besluttet.</p> <p>Effekt mål: "Klinisk relevant stabilisering af synet" (defineret som en patient havende mindst ét øje med synsstyrke bedre end 1,0 logMAR, hvilket skulle være bibeholdt ved patientens sidste kontrol) og "klinisk relevant forbedring af synet" (defineret som en patient der genvandt syn fra "off chart" til mindst én linje "on chart" eller forbedring af synet med mindst 10 ETDRS-bogstaver).</p> | <p>Genetisk konfirmeret LHON</p> <p>Sygdomsvarighed < 12 måneder siden tab af syn (senest påvirkede øje)</p> <p>Baselinedata og mindst ét opfølgingsbesøg efter baseline var inkluderet i efficacy-populationen (n = 87).</p> |