

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

## Om Medicinrådet

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

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

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

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

## Om vurderingen af klinisk merværdi

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

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

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

## Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	15. maj 2019
Ikrafttrædelsesdato	15. maj 2019
Dokumentnummer	48253
Versionsnummer	1.0

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

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 15. maj 2019

## Indhold

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

## 1 Lægemiddelinformationer

Handelsnavn	Luxturna
Generisk navn	Voretigene neparvovec
Firma	Novartis Healthcare A/S
ATC-kode	Der er endnu ikke tildelt en ATC-kode
Virkningsmekanisme	Voretigene neparvovec kan overføre arvemateriale, der koder for normalt RPE65-protein. Når lægemidlet bliver injiceret under nethinden (subretinalt), kan det blive optaget i nethindens pigmentepitelceller, som herefter kan danne normalt RPE65-protein. Herved kan der ske en normalisering af A-vitamin-cyklus, som er nødvendig for den normale funktion af nethindens lysfølsomme sanseceller (fotoreceptorer).
Administration/dosis	Én administration a $1,5 \times 10^{11}$ vector genom/ml pr. øje.
EMA-indikation	Luxturna er indiceret til behandling af voksne og pædiatriske patienter med synstab som følge af nedarvet retinal dystrofi, der skyldes bekræftede biallele RPE65-mutationer, og som har et tilstrækkeligt antal levedygtige retinaceller.

## 2 Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

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

**Medicinrådet kategoriserer lægemidlers kliniske merværdi i en af følgende kategorier:**

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

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

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

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

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

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

### 3 Forkortelser

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

### Fagtermer

Biallel mutation: Mutation i begge kopier af RPE65-genet.

Den gule plet: Det centrale område af nethinden, hvor tætheden af tappe er størst.

Fotoreceptorer: Lysfølsomme sanseceller.

Fovea centralis: Grubeformet hulning i den gule plet, hvor synsstyrken er størst.

Pigmentepitel: Pigmentcellelag beliggende under nethindens fotoreceptorer.

Retina: Nethinde.

Stave: Lysfølsomme sanseceller ansvarlige for nattesyn og orienteringssyn.

Tappe: Lysfølsomme sanseceller ansvarlige for farvesynet og det skarpe syn omkring fiksationspunktet.

## 4 Formål

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

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

## 5 Baggrund

### *Nethinden*

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

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

### *Arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi*

Arvelige nethindedystrofier (retinale dystrofier) involverer oftest primært nethindens stavceller. Der er tale om en gruppe af alvorlige, sjældne og progressive øjensygdomme, der medfører tilbagegang af nattesynet og orienteringssynet og med tiden breder sig til at omfatte centralsynet med blindhed til følge. Sygdommen påvirker primært funktionen af de lysfølsomme sanseceller med heraf følgende degeneration af nethindens øvrige cellelag og karforsyning [1].

Arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi skyldes mutation i begge kopier af RPE65-genet (biallel mutation). Dette gen koder for et protein, der er essentielt for reaktiveringen af synspigmentet i pigmentepitelet og dermed for de lysfølsomme sansecellers funktion. Man kender ikke sammenhængen mellem RPE65-gendefekten og den måde, de lysfølsomme sanseceller går til grunde. De strukturelle konsekvenser af denne proces i nethinden er dog velbeskrevne, og når ca. 80 % af stavene er gået til grunde, vil tappene også begynde at gå til grunde. Patienten vil typisk få en af de kliniske diagnoser: Lebers kongenite amaurose eller retinitis pigmentosa [2].

Debutfunktionspunktet for sygdommen varierer, men alle forløb er karakteriseret ved tab af synsfelt og dermed orienteringssansen, efterfulgt af tab af det centrale syn, det vil sige evnen til at læse, køre bil, lave håndarbejde med videre. Patienterne bliver helt blinde, når de er i 30'erne [3].

Ved debut af sygdommen i det første leveår udviser patienten lyssøgende adfærd, nystagmus (flakkende øjenbevægelser) og har besvær med at orientere sig i mørke. Ved senere debut oplever patienterne typisk initialt natteblindhed, herefter gradvis indskrænket synsfelt og senere også gradvis nedsat centralsyn [4,5]. Synet forværres væsentligt i barndommen, og mere end halvdelen er socialt blinde allerede ved 18-

årsalderen. Ved social blindhed forstås en synsstyrke  $\leq 0,1$  på det bedste øje, hvilket medfører problemer med at færdes socialt. Denne synsstyrke svarer til optagelseskriteriet i Dansk Blindesamfund, og der er således tale om en grundlæggende livsbegrænsende tilstand.

Ifølge fagudvalget er der i Danmark identificeret 29 patienter med biallel RPE65-relateret nethindedystrofi. Fagudvalget vurderer, at ca. 20 af disse patienter vil have tilstrækkelig synsrest til at kunne blive behandlet med voretigene neparvovec. Fagudvalget forventer, at der vil tilkomme 0,5-1 patient per år med biallel RPE65-relateret nethindedystrofi.

#### *Nuværende behandling*

Der findes på nuværende tidspunkt ingen farmakologisk behandling, som retter sig mod arvelige nethindedystrofier. Behandlingen består derfor af rehabilitering med psykologisk og praktisk støtte, herunder optiske, elektroniske og andre hjælpemidler [6,7]. Patienterne kan have brug for forskellige blindetekniske hjælpemidler, herunder en personlig støtteperson til skolegang for børn, hjemmepleje eller eventuelt en førerhund.

#### *Anvendelse af det nye lægemiddel*

Voretigene neparvovec er den første genterapi til behandling af arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi. Lægemidlet kan overføre arvemateriale, der koder for normalt RPE65-protein. Når det injiceres under nethinden (subretinalt), kan det optages i nethindens pigmentepitelceller, som herefter kan danne normalt RPE65-protein. Herved kan der ske en normalisering af A-vitamin-cyklus, som er nødvendig for den normale funktion af nethindens lysfølsomme sanseceller (fotoreceptorer).

Behandlingen er indiceret til voksne og børn med synstab, som har et tilstrækkeligt antal levedygtige nethindeceller. En *scientific discussion* i Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) under EMA har ført til, at EMA anbefaler, at det er den behandlende læge, der klinisk vurderer, hvorvidt en patient har tilstrækkelige levedygtige celler [8].

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

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

Voretigene neparvovec skal opbevares ved højst  $-65^{\circ}\text{C}$  og er stabilt i 4 timer ved stuetemperatur efter præparation. Sygehusapotekets personale skal være uddannet i klargøring af genterapi.

## 6 Metode

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

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



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

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

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

## 7 Litteratursøgning

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

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

- Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2\_hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. Russel S. et al, Lancet 2017 [9].
- Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber’s congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. Maguire AM et al, Lancet 2009 [10].
- Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by RPE65 mutations: a follow-on phase 1 trial. Bennett et al, Lancet 2016 [11].
- Voretigene neparvovec-rzyl for the treatment of biallelic RPE65 mutation associated retinal dystrophy. Russell et al, Expert Opinion on Orphan Drugs, 2018 [12].

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

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

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

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

## 8 Databehandling

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

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

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

### Vurdering af datagrundlag

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

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

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

- Definition af fremskredet sygdomsforløb: I Medicinrådets protokol punkt 8 ”andre overvejelser” er fremskredent sygdomsforløb defineret som synsfeltrest mindre end 10 grader, og/eller synsstyrke reduceret til 0,1 eller derunder. Ansøger antager, at en synsfeltrest på 10 grader svarer til GVFI4e sum total score degree på  $10 \times 24 = 240$  grader, idet det antages, at 240 sum total degrees over 24 meridianer svarer til en gennemsnitlig synsfeltrest på 10 grader, samt at en synsstyrke på 0,1 svarer til 6/60. Dette accepterer fagudvalget. Ansøger redegør i ansøgningen for om patienterne i sammenligningen er over eller under denne grænse for fremskredent sygdomsforløb.
- For effektmål, hvor en stigning er positiv tages der udgangspunkt i de reciprokke værdier for væsentlighedskriterierne.
- Ansøger har ikke udregnet risk ratio (RR) for effektmål, hvor hændelsesraten i kontrolgruppen er 0. RR skal i disse tilfælde udregnes på følgende måde:  $(n_{int}+0,5/N_{int}+1)/(n_{con}+0,5/N_{con}+1)$ . Sekretariatet har udregnet disse (se bilag 2). Fagudvalget kommenterer på disse resultater under de konkrete effektmål.

### Tidshorisont

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

## 9 Klinisk merværdi

### 9.1 Konklusion klinisk spørgsmål

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

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

#### 9.1.1 Gennemgang af studier

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

##### *Karakteristika*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

***Phase I follow-on study: Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by RPE65 mutations: a follow-on phase 1 trial. Bennett et al, Lancet 2016 [11].***

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

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

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

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

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

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

### Population

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

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

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

\*Definition af fremskreden sygdom: synsfeltrest mindre end 10 grader, og/eller synsstyrke reduceret til 0,1 eller derunder. Jf. afsnit 8 har ansøger defineret det som en synsfeltrest på GVFIII4e sum total score degree på 10x24 = 240 grader, samt at en synsstyrke på 0,1 sv.t. 6/60.

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

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

#### 9.1.2 Resultater og vurdering

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

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

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

*Klinisk spørgsmål:*

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

Funktionelt syn (kritisk)

Funktionelt syn måles ved hjælp af MLMT. MLMT er en test, der er konstrueret specielt til studiet af voretigene neparvovec i samarbejde med den amerikanske Food and Drug Administration (FDA) i forbindelse med lægemidlets godkendelse [18]. MLMT tester forsøgspersonens evne til at navigere gennem en labyrint ved 7 forskellige lysniveauer, som strækker sig fra, hvad der svarer til et oplyst kontormiljø (400 lux) til en måneløs sommernat (1 lux). Resultatet af MLMT scores fra 0 til 6, hvor 6 indikerer, at forsøgsdeltageren har gennemført testen ved 1 lux. Der er 12 forskellige standardopstillinger af labyrinten for at reducere en eventuel læringsbias.

Af tabellen nedenfor fremgår lysniveauskalaen med tilsvarende score. Selve størrelsen af trinene er baseret på variabiliteten af testen [18]. Ét skalatrins reduktion betyder, at man går fra ét lysniveau til et lavere lysniveau, eksempelvis 400 lux til 250 lux.

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

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

Fagudvalget finder, at det funktionelle syn er et kritisk effektmål, da patienternes initiale udfordring ved RPE65-relateret nethindedystrofi er manglende mobilitet i dårligt lys.

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

**Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: funktionelt syn**

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

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

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

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

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

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

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

### Synsfelt (kritisk)

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



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

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

#### *Synsfelt ved Humphrey perimetri*

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

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

#### Makula tærskelværdi (nethindens centrale del):

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

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

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

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

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

Foveal sensitivitet (nethinden):

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

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

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

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

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

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

*Synsfelt ved Goldmann perimetri*

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

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

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

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

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

Først behandlede øje			Andet behandlede øje		
	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
Absolutte forskelle	25 procentpoint	36,7 procentpoint [-2,6;68,9]	25 procentpoint	31,4 procentpoint [-8,0;65,2]	
Relative forskelle	Stor merværdi	nedre CI > 1,33	nedre CI > 1,33		
	Vigtig merværdi	nedre CI > 1,11	nedre CI > 1,11		
	Lille merværdi	nedre CI > 1,00	nedre CI > 1,00		
	Ingen merværdi	nedre CI $\leq 1,00$	RR 2,22 (0,95;15,74)	nedre CI $\leq 1,00$	RR 1,79 (0,88;6,99)
	Negativ merværdi	øvre CI < 1,00		øvre CI < 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		Meget lav		

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

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

**Tabel 7. Samlet vurdering af effektmålet: synsfelt**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Bivirkninger (kritisk)*

##### Alvorlige uønskede hændelser

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

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

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

**Tabel 8. Vurdering af klinisk merværdi: alvorlige uønskede hændelser**

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

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

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

#### Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyper

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Synsstyrke (vigtig)*

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

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

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

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

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

**Tabel 9. Vurdering af klinisk merværdi: Synsstyrke**

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

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

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

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

#### *Livskvalitet (vigtig)*

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

Ansøgers indsendte materiale om livskvalitet tager udgangspunkt i tre elementer:

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

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

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

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

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

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

### 9.1.3 Evidensens kvalitet

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

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

### 9.1.4 Samlet konklusion for det kliniske spørgsmål

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



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

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

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

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

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

## 10 Andre overvejelser

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

Fagudvalget fremhæver, at udover en kortvarig systemisk steroidbehandling, skal patienten forvente fem kontrolbesøg det første år efter operationen. Disse kontroller kan foregå på lokale øjenafdelinger. Herudover må patienten forvente en årlig kontrol for effekt af voretigene neparvovec på en specialafdeling.

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

## 11 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

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

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

## 12 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

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

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

## 13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

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

## 14 Referencer

1. Duncan JL, Pierce EA, Laster AM, Daiger SP, Birch DG, Ash JD, et al. Inherited Retinal Degenerations: Current Landscape and Knowledge Gaps. *Transl Vis Sci Technol*. 2018;7(4).
2. Cai X, Conley SM, Naash MI. RPE65: Role in the visual cycle, human retinal disease, and gene therapy. *Ophthalmic Genet*. 2009;30(2):57–62.
3. Chung DC, Bertelsen M, Lorenz B, Pennesi ME, Leroy BP, Hamel CP, et al. The Natural History of Inherited Retinal Dystrophy due to Biallelic Mutations in the RPE65 Gene. *Am J Ophthalmol*. 2018;
4. Bek T, Øgard CG, Kjeldsen HC. Retinitis pigmentosa [internet]. *Lægehåndbogen*. 2018. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/oejne/sygdomme/nethinden/retinitis-pigmentosa/>
5. Weleber RG, Michaelides M, Trzuppek KM, Stover NB, Stone EM. The phenotype of severe early childhood onset retinal dystrophy (SECORD) from mutation of RPE65 and differentiation from Leber congenital amaurosis. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(1):292–302.
6. Duncan JL, Bernstein PS, Birch DG, Fishman GA, Heon E, Jacobson SG, et al. Clinical statement - Recommendations on Clinical Assessment of Patients With Inherited Retinal Degenerations. *American Acad Ophthalmol*. 2016;
7. De Nadai K, Romano M, Binotto A, Costagliola C, Sato G, Parmeggiani F. Clinical and Rehabilitative Management of Retinitis Pigmentosa:Up-to-Date. *Curr Genomics*. 2011;12(4):250–9.
8. Committee for Medicinal Products for Human Use. CHMP assessment report for voretigene neparvovec. EMA. 2018.
9. Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10097):849–60.
10. Maguire AM, High KA, Auricchio A, Wright JF, Pierce EA, Testa F, et al. Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber’s congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* [internet]. 2009;374(9701):1597–605. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673609618365>
11. Bennett J, Wellman J, Marshall KA, McCague S, Ashtari M, DiStefano-Pappas J, et al. Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by RPE65 mutations: a follow-on phase 1 trial. *Lancet* [internet]. 2016;388(10045):661–72. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616303713>
12. Russell S, Bennett J, Maguire AM, High KA, Russell S, Bennett J, et al. Expert Opinion on Orphan Drugs Voretigene neparvovec-rzyl for the treatment of biallelic RPE65 mutation – associated retinal dystrophy. *Expert Opin Orphan Drugs* [internet]. 2018;6(8):457–64. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1080/21678707.2018.1508340>
13. Leroy BP et al. Year 3 Results and Age-Stratified Analyses for a Phase 3 Trial of Voretigene Neparvovec in RPE65 Mutation–Associated Inherited Retinal Disease. I: Abstr Present EURETINA Congr. 2018.
14. Drack A. How long does gene therapy last? 4 Year follow-up of Phase 3 Voretigene Neparvovec Trial in RPE65–Associated LCA/Inherited Retinal Disease. I: Abstr Accept AAPOS 45th Annu Meet. 2019.
15. Chung DC, K L, K R, et al. Long-term effect of voretigene neparvovec on the full-field light

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

16. Patino CM, Varma R, Azen SP, Conti D V., Nichol MB, McKean-Cowdin R. The impact of change in visual field on health-related quality of life: The Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* [internet]. 2011;118(7):1310–7. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.12.018>
17. Szlyk JP, Fishman GA, Grover S, Revelins BI, Derlacki DJ. Difficulty in performing everyday activities in patients with juvenile macular dystrophies: Comparison with patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(12):1372–6.
18. Chung DC, McCague S, Yu ZF, Thill S, DiStefano-Pappas J, Bennett J, et al. Novel mobility test to assess functional vision in patients with inherited retinal dystrophies. *Clin Exp Ophthalmol*. 2018;46(3):247–59.
19. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Center for Biologics Evaluation and Research. 67TH MEETING OF THE CELLULAR, TISSUE, AND GENE THERAPIES ADVISORY COMMITTEE [internet]. Minutes from meeting. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/CellularTissueandGeneTherapiesAdvisoryCommittee/UCM586754.pdf>
20. Lloyd A, Piglowska N, Ciulla T, Pitluck S, Johnson S, Buessing M, et al. Estimation of impact of RPE65- mediated inherited retinal disease on quality of life and the potential benefits of gene therapy. *Br J Ophthalmol* [internet]. 2019;bjophthalmol-2018-313089. Tilgængelig fra: <http://bjo.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjophthalmol-2018-313089>

## 15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende øjensygdomme

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

### Medicinrådets sekretariat

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

## 16 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	15. maj 2019	Godkendt af Medicinrådet.

## 17 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

### 17.1 Cochrane Risk of Bias

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

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

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

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

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

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Voretigene neparovec	No active treatment	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>MLMT improvement, bilateral score (assessed with: Risk ratio [dichotomized])</b>												
1	randomised trials	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	not serious	very serious <sup>c</sup>	none	19/21 (90.5%)	4/10 (40.0%)	RR 2.26 (1.14 to 7.56)	50 more per 100 (from 6 more to 100 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Humphrey VF, macula threshold, first eye (assessed with: Risk ratio [dichotomized])</b>												
1	randomised trials	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	not serious	very serious <sup>c</sup>	none	16/21 (76.2%)	2/10 (20.0%)	RR 3.81 (1.14 to 36.79)	56 more per 100 (from 3 more to 100 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Humphrey VF, macula threshold, second eye (assessed with: Risk ratio [dichotomized])</b>												
1	randomised trials	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	not serious	very serious <sup>c</sup>	none	15/21 (71.4%)	0/10 (0.0%)	Da hændelsesraten i kontrolgruppen er 0 er der beregnet en ny risk ratio, jf. bilag 2. RR = 15,50 CI 95 % (1,02, 235,66). Absolut forskel 74,4 %-point (39,9;93,3)		⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Humphrey VF, foveal sensitivity, first eye (assessed with: Risk ratio [dichotomized])</b>												
1	randomised trials	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	not serious	very serious <sup>c</sup>	none	13/21 (61.9%)	3/10 (30.0%)	RR 2.06 (0.87 to 14.20)	32 more per 100 (from 4 fewer to 100 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Humphrey VF, foveal sensitivity, second eye (assessed with: Risk ratio [dichotomized])</b>												
1	randomised trials	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	not serious	very serious <sup>c</sup>	none	14/21 (66.7%)	3/10 (30.0%)	RR 3.33 (0.62 to 87.44)	70 more per 100 (from 11 fewer to 100 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

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

## 18 Bilag 2: supplerende beregning af risk ratio

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

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

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

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

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

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