



**Luxturna (woretygen neparwówek) we wskazaniu:**

**leczenie dorosłych oraz dzieci i młodzieży z utratą wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez potwierdzone bialleliczne mutacje genu RPE65 oraz u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki**

Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego

Data ukończenia: 26.08.2021

---

## 1 Spis treści

<b>1</b>	<b>Spis treści</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE</b>	<b>4</b>
3.1	PRZEDMIOT ANALIZY	4
3.2	OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	4
3.3	OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ	4
3.4	OCENA SIŁY INTERWENCJI	4
3.5	OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH	4
3.6	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	5
3.7	PODSUMOWANIE	5
<b>4</b>	<b>PRZEDMIOT ANALIZY</b>	<b>6</b>
4.1	Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego	6
4.2	Dodatkowe informacje	7
<b>5</b>	<b>OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ</b>	<b>7</b>
5.1	Opis stanu klinicznego	7
5.2	Obciążenie chorobą na podstawie GBD	8
5.3	Technologie alternatywne	9
5.3.1.	Technologie alternatywne wg EMA	9
5.3.2.	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej	9
5.3.3.	Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia	10
5.3.4.	Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce	11
<b>6.</b>	<b>OCENA POPULACJI DOCELOWEJ</b>	<b>11</b>
<b>7.</b>	<b>OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH</b>	<b>12</b>
7.1.1.	Ocena jakości badań włączonych do analizy	12
7.1.2.	Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych	12
<b>8.</b>	<b>OCENA SIŁY INTERWENCJI</b>	<b>12</b>
<b>9.</b>	<b>SZACOWANIE LYG</b>	<b>15</b>
<b>10.</b>	<b>ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE</b>	<b>15</b>
<b>11.</b>	<b>OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA</b>	<b>19</b>
<b>12.</b>	<b>DODATKOWE INFORMACJE</b>	<b>19</b>
<b>13.</b>	<b>PIŚMIENNICTWO</b>	<b>20</b>

## 2 WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW

<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ATC</b>	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>BIP</b>	Biuletyn Informacji Publicznej
<b>BSC</b>	Najlepsza opieka podtrzymująca (ang. <i>Best Supportive Care</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>DALY</b>	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR</b>	Raport EMA (ang. <i>European Public Assessment Report</i> )
<b>EUR</b>	Euro – nazwa waluty wprowadzonej w większości państw Unii Europejskiej
<b>GBD</b>	<i>Global Burden of Disease</i>
<b>HRQoL</b>	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <i>ICD-10-CM International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , wykorzystywana przez NFZ
<b>IHME</b>	ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Intention To Treat Analysis</i> )
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
<b>LZ</b>	Lecznictwo zamknięte
<b>LYG</b>	Zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i> )
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression-Free Survival</i> )
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane jakością (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> )
<b>QALYG</b>	Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i> )
<b>RCT</b>	Badanie z randomizacją (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RDTL</b>	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
<b>RoB 2.0</b>	Cochrane Risk of Bias Tool 2.0
<b>RMST</b>	ang. <i>restricted mean survival time</i>
<b>RMTL</b>	ograniczony średni czas utracony
<b>Rpz</b>	Kategoria dostępności produktu leczniczego: wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
<b>YLL</b>	Utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i> )

---

## 3 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

### 3.1 PRZEDMIOT ANALIZY

Luxturna (woretygen neparwówek) we wskazaniu: leczenie dorosłych oraz dzieci i młodzieży z utratą wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez potwierdzone bialleliczne mutacje genu RPE65 oraz u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki.

### 3.2 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Bialleliczne mutacje genu RPE65 prowadzą do zakłócenia przemian biochemicznych, niezbędnych do prawidłowego widzenia (zaburzeniu ulega funkcja białka nabłonka barwnikowego siatkówki o masie 65 kDa, zaangażowanego w regenerację 11-cis-retinalu). Dziedziczne dystrofie siatkówki spowodowane tym defektem genetycznym mogą mieć różny przebieg kliniczny i dawniej diagnozowano je jako 20-25 różnych jednostek chorobowych, w tym wrodzona ślepota Lebera (LCA) i barwnikowe zwyrodnienie siatkówki (RP). Objawy LCA pojawiają się w wieku 2-3 miesięcy. Obejmują znaczne pogorszenie ostrości widzenia, koncentryczną redukcję pól widzenia, ślepotę nocną i oczopląs. Pacjenci mają problem z wykonywaniem codziennych czynności (nawet przy dobrym oświetleniu) i tracą wzrok do wczesnego wieku dorosłego. RP charakteryzuje się bardziej zróżnicowanym przebiegiem i wolniejszą progresją. Objawy rozpoczynają się zazwyczaj w wieku 10 lat, a widzenie zostaje lepiej zachowane, niż w przypadku LCA.

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Luxturna stosowany jest we wskazaniu należącym do rozpoznania GBD: Inna utrata wzroku H27-H27.9, H31-H35.23, H35.4-H36.8, H46-H51.9, H53-H54.9 klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii H35.5. W Polsce w 2019 roku wskaźnik chorobowości dla obu płci wynosił odpowiednio 757,7 (866,9 - 658,4) na 100 tys.

Obciążenie chorobowe (lata życia spędzone z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life-Years), współczynnik na 100 tys.:

- Ogółem: 48,4 (34,4 - 65,6);
- Kobiety: 52,6 (37,5 - 71,1);
- Mężczyźni: 43,8 (30,9 - 59,8).

### 3.3 OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ

Założono, że wszyscy chorzy z mutacją w genie RPE65 kwalifikują się do leczenia ocenianą technologią. Założenie to przeszacowuje liczebność populacji, ponieważ warunkiem jej zastosowania, który prawdopodobnie nie w każdym przypadku zostanie spełniony, jest zachowanie odpowiedniej liczby żywych komórek siatkówki. Istnieje również niepewność wynikająca z bezpośredniego przeniesienia danych epidemiologicznych dotyczących populacji europejskiej na populację polską. Otrzymany wynik jest podobny do oszacowań Niemieckich (100-534 osób) i Brytyjskich (86 osób).

### 3.4 OCENA SIŁY INTERWENCJI

Badanie było prowadzone metodą otwartej próby, protokół jest niedostępny. Dodatkowo zgodnie z ograniczeniami zidentyfikowanymi w EPAR narzędzie oceny efektywności działania leku jakim był test mobilności miało pewne niedociągnięcia, które utrudniają prowadzenie dalszej obserwacji. Brak jest wyników oceniających działanie leku po 3 latach od podania.

### 3.5 OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Badanie było prowadzone metodą otwartej próby, protokół jest niedostępny. Dodatkowo zgodnie z ograniczeniami zidentyfikowanymi w EPAR narzędzie oceny efektywności działania leku jakim był test mobilności miało pewne niedociągnięcia, które utrudniają prowadzenie dalszej obserwacji. Brak jest wyników oceniających działanie leku po 3 latach od podania.

---

### 3.6 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

1. Badanie było prowadzone metodą otwartej próby, protokół jest niedostępny. 2. Zgodnie z ograniczeniami zidentyfikowanymi w EPAR narzędzie oceny efektywności działania leku jakim był test mobilności miało pewne niedociągnięcia, które utrudniają prowadzenie dalszej obserwacji. 3. Brak jest wyników oceniających działanie leku po 3 latach od podania.

### 3.7 PODSUMOWANIE

Lek został dopuszczony do obrotu dnia 22.11.2018 r., nie jest finansowany w Polsce. Lek nie spełnia kryteriów TLI, nie był przedmiotem oceny AOTMiT. Punkty końcowe stanowią: zmiany wyniku w obuocznym teście mobilności multiluminancji (ang. Multi-Luminance Mobility Testing, MLMT) od rozpoczęcia badania do pierwszego roku obserwacji; badanie progu czułości na światło w pełnym polu (FST) z wykorzystaniem białego światła; zmiana wyniku MLMT dla oka wyznaczonego jako pierwsze; badanie ostrości wzroku (VA).

Badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leku Luxturna było randomizowanym badaniem prowadzonym metodą otwartej próby. W przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego – zmiany wyniku w obuocznym teście mobilności multiluminancji (ang. Multi-Luminance Mobility Testing, MLMT) od rozpoczęcia badania do pierwszego roku obserwacji, oraz drugorzędowych punktów końcowych: zmiany wyniku MLMT dla oka wyznaczonego jako pierwsze oraz badania progu czułości na światło w pełnym polu (Full-field Sensitivity Threshold, FST) z wykorzystaniem białego światła po roku obserwacji, wyniki były istotne statystycznie na korzyść ramienia interwencji.

## 4 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono podstawowe dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

### 4.1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

W tabeli poniżej przedstawiono dane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Tabela 1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa</b>	Luxturna
<b>Substancja czynna</b>	woretygen neparwówek
<b>Kod ATC</b>	S01XA27
<b>Data dopuszczenia do obrotu przez EMA</b>	2018-11-22
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	W leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży z utratą wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez potwierdzone bialleliczne mutacje genu RPE65 oraz u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki.
<b>Oceniane wskazanie</b>	W leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży z utratą wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez potwierdzone bialleliczne mutacje genu RPE65 oraz u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Novartis Europharm Limited
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
<b>Droga podania</b>	podsiatkówkowo
<b>Dawkowanie</b>	Pojedyncza dawka $1,5 \times 10^{11}$ vg woretygen neparwówek w całkowitej objętości 0,3 ml, do jednego oka. Procedura podania dawki do każdego oka jest wykonywana w różne dni w krótkim odstępie czasu, ale nie krótszym niż 6 dni.
<b>Schemat leczenia</b>	Zaleca się, aby 3 dni przed podaniem produktu leczniczego Luxturna do pierwszego oka rozpocząć leczenie immunomodulujące według schematu przedstawionego poniżej. Rozpoczęcie leczenia immunomodulującego dla drugiego oka powinno przebiegać według tego samego schematu i powinno nastąpić po zakończeniu leczenia immunomodulującego pierwszego oka. Okres przedoperacyjny: 3 dni przed podaniem produktu leczniczego Luxturna: Prednizon (lub jego odpowiednik) 1 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 40 mg/dobę). Okres pooperacyjny: - 4 dni (z dniem podania włącznie): Prednizon (lub jego odpowiednik) 1 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 40 mg/dobę). - Kontynuowany przez 5 dni: Prednizon (lub jego odpowiednik) 0,5 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 20 mg/dobę). - Kontynuowany przez 5 dni, jedna dawka co drugi dzień: Prednizon (lub jego odpowiednik) 0,5 mg/kg mc. co drugi dzień (maksymalnie 20 mg/dobę).
<b>Czas leczenia</b>	Terapia jednorazowa
<b>Szczegółowe warunki stosowania</b>	Produkt leczniczy Luxturna to jałowy koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podsiatkówkowych, który wymaga rozmrożenia i rozcieńczenia przed podaniem. Tego produktu leczniczego nie wolno podawać we wstrzyknięciu do ciała szklistego. Produkt leczniczy Luxturna to fiołka jednorazowego użytku do jednorazowego podania tylko do jednego oka.

	<p>Produkt podaje się we wstrzyknięciu podsiatkówkowym po przeprowadzeniu witrektomii w każdym oku. Nie należy podawać produktu leczniczego do bezpośredniego sąsiedztwa dołka siatkówki, aby zachować ciągłość dołka siatkówki.</p> <p>Podanie woretygeny neparwówek należy przeprowadzać w sali operacyjnej w kontrolowanych warunkach aseptycznych. Przed zabiegiem należy zastosować odpowiednie znieczulenie. Żrenica oka, w którym przeprowadzane jest wstrzyknięcie musi być rozszerzona; przed zabiegiem należy zastosować miejscowo produkt bakteriobójczy o szerokim spektrum działania, zgodnie ze standardową praktyką medyczną.</p>
<b>Badania diagnostyczne</b>	Jak poniżej.
<b>Badania przy kwalifikacji</b>	<p>Wskazanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Oznaczenie mutacji genu RPE65.</li> <li>- Oznaczenie liczby żywych komórek siatkówki.</li> </ul> <p>ChPL: Diagnostyka czynnych chorób zakaźnych wszelkiego rodzaju.</p>
<b>Badania przy monitorowaniu</b>	Monitorowanie ciśnienia śródgałkowego przed i po podaniu produktu leczniczego.

[Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Luxturna]

## 4.2 Dodatkowe informacje

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowe dane na podstawie EPAR.

**Tabela 2 Dodatkowe informacje na podstawie EPAR**

<b>Status leku sierocego</b>	TAK
<b>Lek stosowany w onkologii</b>	NIE
<b>Lek biopodobny</b>	NIE
<b>Lek generyczny</b>	NIE

[Źródło: opracowanie własne na podstawie EPAR]

## 5 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

### 5.1 Opis stanu klinicznego

Kod ICD-10: H35.5

Obszar terapeutyczny: Wrodzona ślepota Lebera, barwnikowe zwyrodnienie siatkówki.

Opis problemu zdrowotnego:

Bialleliczne mutacje genu RPE65 prowadzą do zakłócenia przemian biochemicznych, niezbędnych do prawidłowego widzenia (zaburzeniu ulega funkcja białka nabłonka barwnikowego siatkówki o masie 65 kDa, zaangażowanego w regenerację 11-cis-retinalu). Dziedziczne dystrofie siatkówki spowodowane tym defektem genetycznym mogą mieć różny przebieg kliniczny i dawniej diagnozowano je jako 20-25 różnych jednostek chorobowych, w tym wrodzona ślepota Lebera (LCA) i barwnikowe zwyrodnienie siatkówki (RP). Objawy LCA pojawiają się w wieku 2-3 miesięcy. Obejmują znaczne pogorszenie ostrości widzenia, koncentryczną redukcję

pól widzenia, ślepotę nocną i oczopląs. Pacjenci mają problem z wykonywaniem codziennych czynności (nawet przy dobrym oświetleniu) i tracą wzrok do wczesnego wieku dorosłego. RP charakteryzuje się bardziej zróżnicowanym przebiegiem i wolniejszą progresją. Objawy rozpoczynają się zazwyczaj w wieku 10 lat, a widzenie zostaje lepiej zachowane, niż w przypadku LCA.

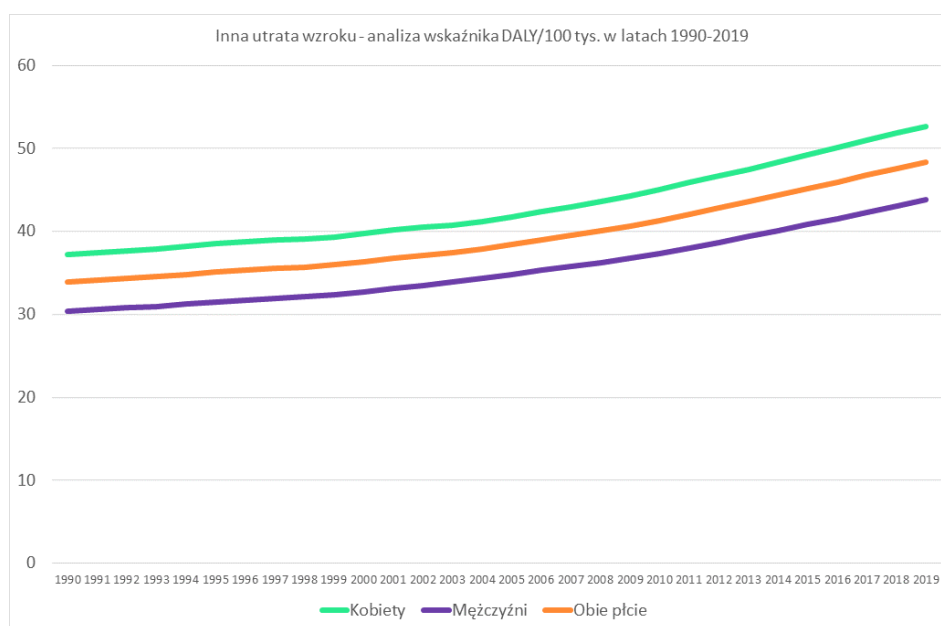
## 5.2 Obciążenie chorobą na podstawie GBD

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Luxturna stosowany jest we wskazaniu należącym do rozpoznania GBD: Inna utrata wzroku H27-H27.9, H31-H35.23, H35.4-H36.8, H46-H51.9, H53-H54.9 klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii H35.5. W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania wskaźnik chorobowości dla obu płci wynosił odpowiednio 757,7 (866,9 - 658,4) na 100 tys. ludności.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. **Disability Adjusted Life-Years**), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 48,4 (34,4 - 65,6);
  - Kobiety: 52,6 (71,1 - 37,5);
  - Mężczyźni: 43,8 (59,8 - 30,9);

Wykres trendu dla DALY:





**Tabela 3 Wagi niesprawności**

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Inna utrata wzroku	Umiarkowane zaburzenia widzenia na odległość	pacjent ma problemy ze wzrokiem utrudniające rozpoznawanie twarzy lub przedmiotów z drugiego końca pomieszczenia.	0.031 (0.019-0.049)
Inna utrata wzroku	Ostre zaburzenia widzenia na odległość	pacjent ma znaczną utratę wzroku powodującą trudności w wykonywaniu codziennych czynności i wywołującą pewne skutki emocjonalne (na przykład niepokój) oraz pewne problemy w wychodzeniu z domu bez pomocy.	0.184 (0.125-0.258)
Inna utrata wzroku	Brak widzenia na odległość (ślepotą)	pacjent jest całkowicie niewidomy, co powoduje znaczne trudności w wykonywaniu niektórych codziennych czynności, wywołuje niepokój i lęk oraz olbrzymie problemy w wychodzeniu z domu bez pomocy.	0.187 (0.124-0.26)

[<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

**Tabela 4 Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z Inna utrata wzroku**

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	–	–	–
DALY	10 428,3 (14 090,2 - 7 437,5)	8 158,7 (11 128,4 - 5 755,1)	18 587,0 (13 223,8 - 25 208,7)

[<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

### 5.3 Technologie alternatywne

Jednym z elementów oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej jest ocena dostępności technologii alternatywnych zalecanych i/lub stosowanych w ocenianym wskazaniu. Technologie alternatywne (komparatory) identyfikowano na podstawie analizy dokumentów EMA, przeglądu wytycznych praktyki klinicznej oraz przeglądu technologii alternatywnych finansowanych ze środków publicznych w Polsce.

Opis komparatora uwzględnia informacje o tym, czy w badaniach rejestracyjnych był stosowany komparator oraz czy komparator jest refundowany w Polsce. W przypadkach braku komparatora weryfikowana jest informacja czy brak komparatora może być uzasadniony. W przypadku niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej oznacza to brak skutecznej opcji terapeutycznej.

#### 5.3.1. Technologie alternatywne wg EMA

Podsumowanie opcji alternatywnych wg EMA

Nie zarejestrowano produktu leczniczego mającego zastosowanie w ocenianym wskazaniu. Stosowane leczenie ma charakter podtrzymujący. Pacjenci dotknięci chorobą odnoszą korzyść z korekcji błędu refrakcji oraz zastosowania urządzeń wspomagających, przeznaczonych dla osób z zaburzeniami widzenia. Dla pacjentów spełniających określone wskazania dostępne są wyroby medyczne: Argus® II Retinal Prosthesis System lub Alpha AMS Retina Implant AG. Urządzenia te mają zmienną i ograniczoną efektywność. Dlatego dla omawianego wskazania istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna.

Na podstawie dokumentu EPAR nie zdefiniowano technologii alternatywnej stanowiącej komparator wobec ocenianej technologii.

#### 5.3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W ramach oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej dokonano przeszukania wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do ocenianego wskazania w celu odnalezienia rekomendacji postępowania terapeutycznego dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów rekomendowanych do stosowania w danym wskazaniu. Celem przeglądu wytycznych praktyki klinicznej jest potwierdzenie uznania przez specjalistów, praktyków przydatności ocenianej technologii.

Podsumowanie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej

Odnalezione wytyczne kliniczne nie uwzględniają zastosowania ocenianego produktu leczniczego w rutynowej praktyce klinicznej, zostały jednak wydane przed zarejestrowaniem leku Luxturna.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

	<b>Organizacja, rok, kraj/zasięg Rekomendowane interwencje</b>
Wytyczna kliniczna 1	<p>Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, DOG, 2017, Niemcy, <a href="https://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/Leitlinie-Nr.-25-Heredit%C3%A4re-Netzhaut-Aderhaut-oder-Sehbahn-Erkrankungen.pdf">https://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/Leitlinie-Nr.-25-Heredit%C3%A4re-Netzhaut-Aderhaut-oder-Sehbahn-Erkrankungen.pdf</a></p> <p>Wytyczne dotyczą dziedzicznych chorób siatkówki, naczyńówki lub narządu wzroku.</p> <p>Wytyczne nie odnoszą się do interwencji mogących stanowić komparator dla ocenianej technologii. Wskazują na konieczność powstrzymania się od spożywania alkoholu/ palenia tytoniu oraz rozważenie suplementacji witaminą A. Wymieniają możliwość wszczęcia protezy siatkówki.</p>
Wytyczna kliniczna 2	<p>Ministerstwo Zdrowia, Usług Społecznych i Równości, MSSSI, 2017, Hiszpania, <a href="https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_565_DHR_SESCS_compl.pdf">https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_565_DHR_SESCS_compl.pdf</a></p> <p>Wytyczne odnoszą się do dziedzicznych dystrofii siatkówki, w tym wrodzonej ślepoty Lebera i barwnikowego zapalenia siatkówki.</p> <p>W odniesieniu do terapii farmakologicznych, na podstawie odnalezionych dowodów naukowych sformułowano następujące wnioski:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nie istnieje zalecane leczenie farmakologiczne skutkujące poprawą lub stabilizacją progresji barwnikowego zapalenia siatkówki lub innych dziedzicznych dystrofii siatkówki.</li> <li>2. Deflazakort, kwas walproinowy, raubazyna, unoproston izopropylowy, ENCAD (hydrolat RNA drożdży) i winian brymonidyny wykazały korzystny wpływ na niektóre parametry, jednak naukowe dowody na ich skuteczność i bezpieczeństwo są bardzo ograniczone. Potrzeba więcej badań, by móc zalecić lub odradzić stosowanie którejs z tych substancji.</li> </ol> <p>Rekomendacja warunkowa dot. leczenia farmakologicznego: Nie zaleca się stosowania następujących metod leczenia farmakologicznego dla pacjentów z dziedzicznymi dystrofią siatkówki: deflazakort, kwas walproinowy, raubazyna, unoproston izopropylowy, ENCAD i/lub winian brymonidyny.</p> <p>W odniesieniu do terapii genowej i defektu zawartego we wskazaniu produktu leczniczego Luxturna, na podstawie odnalezionych dowodów naukowych sformułowano następujące wnioski:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Terapia genowa we wrodzonej ślepcie Lebera wykorzystuje gen RPE65 w adenowirusie jako wektorze. Istnieją różnice w zakresie miejsca podania, wstrzykiwanej objętości, leczenia pooperacyjnego itp. Chociaż we wstępnych badaniach nie zidentyfikowano problemów z bezpieczeństwem i skutecznością tej formy terapii i wykazano poprawę w zakresie różnych parametrów związanych ze wzrokiem (czułość siatkówki, AC i CV, odpowiedź odpowiednich obszarów mózgu) inne badania z długoterminową obserwacją wykazują, że terapia poprawiła wrażliwość siatkówki tylko nieznacznie i tymczasowo.</li> </ol> <p>Rekomendacja warunkowa dot. terapii genowej : Terapia genowa powinna być oferowana pacjentom z wrodzoną ślepotą Lebera, spowodowaną mutacją w genie RPE65, którzy nie utracili wzroku całkowicie, jedynie w ramach badania klinicznego.</p> <p>Wytyczne wydano przed dopuszczeniem do obrotu leku Luxturna.</p> <p>Rekomendacja dot. terapii neuroprotektoryjnych (np. podawanie czynników neurotroficznych lub antyapoptycznych w formie implantów): Na podstawie dostępnych dowodów nie można wydać zalecenia ani na korzyść ani przeciwko terapii neuroprotektoryjnych u pacjentów z dziedzicznymi dystrofią siatkówki.</p> <p>Rekomendacja dot. elektronicznych implantów siatkówki: Sugeruje się stosowanie tego typu implantów w kontekście badawczym, po wspólnej decyzji pacjenta i lekarza oraz określeniu oczekiwań odnośnie efektów terapii i poinformowaniu chorego o możliwych zagrożeniach.</p> <p>Rekomendacje dot. przeszczepu siatkówki: Na podstawie dostępnych dowodów nie można wydać zalecenia ani na korzyść ani przeciwko stosowaniu przeszczepów u pacjentów z dziedzicznymi dystrofią siatkówki; stosowanie tych metod powinno być ograniczone do badań klinicznych.</p> <p>Rekomendacje warunkowe dot. suplementacji: luteina i umiarkowane dawki <math>\beta</math>-karotenu (20 mg) u pacjentów z barwnikowym zapaleniem siatkówki.</p>

Na podstawie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej nie zidentyfikowano technologii alternatywnej stanowiącej komparator wobec ocenianej technologii.

### 5.3.3. Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej nie odnoszą się do ocenianej technologii.

### 5.3.4. Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych<sup>1</sup> na dzień 26.08.2021 r., aktualnie w Polsce nie są finansowane technologie we wskazaniu: leczenie dorosłych oraz dzieci i młodzieży z utratą wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez potwierdzone bialleliczne mutacje genu RPE65 oraz u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki.

W pierwszej kolejności komparatorów dla analizowanych interwencji poszukiwano na bazie informacji zawartych w EPAR. W przypadku braku wskazanych komparatorów w dokumentacji rejestracyjnej dostępne alternatywne interwencje weryfikowano w oparciu o „Interna Szczeklika” [red]. P. Gajewski, Medycyna Praktyczna 2020. W dalszej kolejności komparatory dla analizowanej technologii weryfikowano w oparciu o najbardziej aktualne dane pochodzące z wytycznych praktyki klinicznej polskich towarzystw naukowych, następnie europejskich i amerykańskich towarzystw.

## 6. OCENA POPULACJI DOCELOWEJ

Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne z EPAR oraz najlepsze dostępne źródła dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych problemów zdrowotnych. Jeśli technologia medyczna była przedmiotem oceny w Agencji, uwzględniono ponadto dane pochodzące z raportów (analiz weryfikacyjnych) opracowywanych przez AOTMiT.

Tabela 6 Szacowanie wielkości populacji docelowej

Szacowanie populacji – opis
Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie danych dotyczących chorobowości zawartych w EPAR dla populacji europejskiej. Dla wrodzonej ślepoty Lebera (LCA) wynosi ona 1/80 000 os.; dla barwnikowego zwyrodnienia siatkówki (RP) wynosi 1/4 000 os. Odsetek pacjentów, u których za rozwój choroby odpowiada defekt genu RPE65, wynosi 10% w przypadku LCA i 3% w przypadku RP. W obliczeniach przyjęto populację Polski równą 37,96 mln os. (Eurostat 2020). Nie oszacowano przyrostu populacji w skali roku ze względu na brak danych dotyczących zapadalności. Z uwagi na jednorazowe podanie leku nie przewiduje się kumulacji pacjentów w kolejnych latach.
Populacja docelowa
333
Zakres min-max
–
Zapadalność
–
Źródła
<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/luxturna-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/luxturna-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> <a href="https://ec.europa.eu/eurostat/documents/2995521/11081093/3-10072020-AP-EN.pdf/d2f799bf-4412-05cc-a357-7b49b93615f1#:text=Among%20the%20EU%20Member%20States,38.0%20million%20or%208.5%25">https://ec.europa.eu/eurostat/documents/2995521/11081093/3-10072020-AP-EN.pdf/d2f799bf-4412-05cc-a357-7b49b93615f1#:text=Among%20the%20EU%20Member%20States,38.0%20million%20or%208.5%25</a>
Podsumowanie
Założono, że wszyscy chorzy z mutacją w genie RPE65 kwalifikują się do leczenia ocenianą technologią. Założenie to przeszacowuje liczebność populacji, ponieważ warunkiem jej zastosowania, który prawdopodobnie nie w każdym przypadku zostanie spełniony, jest zachowanie odpowiedniej liczby żywych komórek siatkówki. Istnieje również niepewność wynikająca z bezpośredniego przeniesienia danych epidemiologicznych dotyczących populacji europejskiej na populację polską. Otrzymany wynik jest podobny do oszacowań Niemieckich (100-534 osób) i Brytyjskich (86 osób).

<sup>1</sup> [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.](#)

## 7. OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

### 7.1.1. Ocena jakości badań włączonych do analizy

Zastosowana skala oceny Risk of bias Tool 2.0.

**Tabela 7 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2**

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Randomizacja	Niskie
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Wysokie
Zaślepienie oceny wyników	Niskie
Kompletność danych	Niejasne
Selektywne raportowanie wyników	Niejasne
Inne czynniki	Niejasne

Podsumowanie oceny jakości badania

Zgodnie ze skalą Cochrane Rob 2 ryzyko błędu systematycznego w przypadku domen "Randomizacja" oraz "Zaślepienie oceny wyników" było niskie. "Ukrycie kodu alokacji", "Kompletność danych", "Selektywne raportowanie wyników" i "Inne czynniki" charakteryzowało niejasne ryzyko błędu ze względu na brak dostępności protokołu. W przypadku "Zaślepienia badaczy i pacjentów" ryzyko zakwalifikowano jako wysokie (badanie open-label).

### 7.1.2. Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych

Wiarygodność badania rejestracyjnego (A Safety and Efficacy Study in Subjects with Leber Congenital Amaurosis (LCA) Using Adeno-Associated Viral Vector to Deliver the Gene for Human RPE65 to the Retinal Pigment Epithelium (RPE)), RCT oceniono według narzędzia Risk of bias Tool 2.0.

Badanie było prowadzone metodą otwartej próby, protokół jest niedostępny. Dodatkowo zgodnie z ograniczeniami zidentyfikowanymi w EPAR narzędzie oceny efektywności działania leku jakim był test mobilności miało pewne niedociągnięcia, które utrudniają prowadzenie dalszej obserwacji. Brak jest wyników oceniających działanie leku po 3 latach od podania.

## 8. OCENA SIŁY INTERWENCJI

W poniższych tabelach przedstawiono skrótową charakterystykę oraz kluczowe wyniki uwzględnionych badań.

Badanie 1		
Nazwa badania	A Safety and Efficacy Study in Subjects with Leber Congenital Amaurosis (LCA) Using Adeno-Associated Viral Vector to Deliver the Gene for Human RPE65 to the Retinal Pigment Epithelium (RPE)	
Ocena siły interwencji - typ badania	RCT	
Charakterystyka badania	Komparator z badania	Wstrzymanie się od leczenia, następnie pacjenci po roku obserwacji przechodzili z grupy kontrolnej do ramienia interwencji.
	Okres obserwacji	Rok
	Okres leczenia	
	Liczba pacjentów	31 pacjentów, w tym 21 w grupie interwencji oraz 10 uczestników w grupie kontrolnej.

Punkty końcowe zastępcze / surogaty		
Punkt końcowy 1	Badanie progu czułości na światło w pełnym polu (Full-field Sensitivity Threshold, FST) z wykorzystaniem białego światła po roku obserwacji.	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	Średnia zmiana progu czułości na światło w pełnym polu (Full-field Sensitivity Threshold, FST) dla oka leczonego jako pierwsze [log10 (cd.s/m2)].
	Wartość	-2.33
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-3.44
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-1.22
	Wartość p	0.001
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość:
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość:
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Opis	Po roku obserwacji w ramieniu interwencji odnotowano zmianę równą -2.21 (SE 0.30, 19/20 osób), w porównaniu z 0.12 (SE 0.45, 9/10 osób) w ramieniu kontrolnym. Wartość p < 0.001.
	Parametr statystyczny inny 2	Średnia zmiana progu czułości na światło w pełnym polu (Full-field Sensitivity Threshold, FST) dla oka leczonego jako drugie [log10 (cd.s/m2)].
	Wartość	-1.89
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-3.03
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-0.75
	Wartość p	0.002
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość:
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
Wartość w ramieniu komparatora	Wartość:	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica:	
Opis	Po roku obserwacji w ramieniu interwencji odnotowano zmianę równą -1.93 (SE 0.31, 19/20 osób), w porównaniu z 0.04 (SE 0.46, 9/10 osób) w ramieniu kontrolnym. Wartość p < 0.002.	
Punkt końcowy 2	Zmiana wyniku MLMT dla oka wyznaczonego jako pierwsze, po roku obserwacji.	
	Drugorzędowy	

	Parametr statystyczny inny 1	Średnia zmiana wyniku testu MLMT	
	Wartość	1.7	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.89	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	2.52	
	Wartość p	0.001	
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość:	
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:	
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:	
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość:	
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:	
Przedział ufności (95%CI) - górna granica:			
Opis			
Punkt końcowy 3	Badanie ostrości wzroku (ang. Visual Acuity, VA) po roku obserwacji.		
	Drugorzędowy		
	Średnia poprawa ostrości wzroku (średnia dla obydwu oczu) o co najmniej 0.3 LogMAR wystąpiła u 11 uczestników (55%) w oku leczonym jako pierwsze i 4 pacjentów (20%) w oku leczonym jako drugie. W grupie kontrolnej nie odnotowano takiego wyniku u żadnej z osób.		
Punkt końcowy 4	Zmiany wyniku w obuocznym teście mobilności multiluminacji (ang. Multi-Luminance Mobility Testing, MLMT) od rozpoczęcia badania do pierwszego roku obserwacji.		
	Pierwszorzędowy		
	Parametr statystyczny inny 1	Średnia zmiana wyniku testu MLMT	
	Wartość	1.6	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.72	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	2.41	
	Wartość p	0.001	
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 1.8	
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:	
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:	
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 0.2	
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:	
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:	
	Opis		
Zaliczenie testu mobilności polegało na przejściu toru z przeszkodami przy oświetleniu między 400 a 1 luksiem (dla każdego testu wykorzystane jedno natężenie światła), w czasie 180 sekund i nie strąceniu więcej niż 3 przeszkód. Najwyższy wynik otrzymywali pacjenci, którzy zaliczyli test przy oświetleniu 1 luksa. Możliwe było otrzymanie wyniku od -1 do +6 (przejście przy 1 luksie). Pacjenci byli poddawani maksymalnie 6 testom w ciągu dnia z wykorzystaniem różnego natężenie światła oraz zasłonięciem jednego z oczu lub bez zasłonięcia.			

Ograniczenia badania	
Opis ograniczeń	Uważa się, że narzędzie do testowania mobilności ma zauważalne niedociągnięcia, takie jak szeroki pułap efektu, który utrudni dalszą obserwację. Narzędzie jest jednak uważane za rozsądną próbę rejestracji wizualnego funkcjonowania w różnych warunkach. Filmy z uczestnikami przechodzącymi test mobilności przed i po ekspozycji na Luxturna przekonują o skuteczności klinicznej bez uciekania się do przeglądania wyników tego testu. Należy jednak zauważyć, że firma zdecydowała się nie rozwijać narzędzia do oceny mobilności. Istnieją trudności techniczne w przeprowadzaniu operacji siatkówki u osób w wieku poniżej 3. roku życia, firma nie włączyła do badań klinicznych pacjentów w tym wieku. Zarówno wiek, jak i genotyp pacjentów nie miały wpływu na pozytywną odpowiedź na leczenie Luxturna. Jest to przypuszczalnie związane z heterogenicznością i progresją choroby. Nie ustalono jeszcze długoterminowej skuteczności powyżej 3. lat po zastosowaniu leku Luxturna. Pomiary skuteczności powinny być rejestrowane po upływie 3 lat od ekspozycji na produkt leczniczy w celu uzasadnienia długotrwałego utrzymania efektu klinicznego. Dodatkowo należy określić konieczność wykonania dodatkowych zabiegów w przypadku utraty efektu lub podania wielokrotnych wstrzyknięć w celu poszerzenia docelowego obszaru siatkówki.
Dodatkowe informacje dot.	
Komentarz	Kryteria włączenia: • $\geq 3$ lata; • Ostrość widzenia gorsza niż 20/60 (w obu oczach) i/lub pole widzenia mniejsze niż 20 stopni w dowolnym południku, mierzone za pomocą izoptera III4e lub odpowiednika (dla obu oczu); • Wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki, określona metodami nieinwazyjnymi - OCT i/lub oftalmoskopia: 1) obszar siatkówki w obrębie tylnego bieguna $> 100 \mu\text{m}$ grubości, co oszacowano w optycznej tomografii koherencyjnej [OCT] 2) $\geq 3$ obszary krążka siatkówki bez atrofii lub zwyrodnienia barwnikowego w obrębie tylnego bieguna lub 3) pozostałe pole widzenia - 30 stopni od fiksacji zgodnie z pomiarem za pomocą izoptera III4e lub odpowiednika. • Rozpoznanie wrodzonej ślepoty Lebera spowodowanej mutacjami RPE65; potwierdzenie diagnozy mutacji RPE65, przez laboratorium z certyfikatem CLIA (homozygoty i heterozygoty złożone również kwalifikowały się do badania); • Zaliczenie testu mobilności w wyznaczonym czasie. Pacjenci, którzy nie byli w stanie wykonać testu przy oświetleniu 400 luksów lub przeszli go przy oświetleniu 1 luksa nie byli kwalifikowani do badania. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do grupy interwencji lub kontrolnej, ze stratyfikacją według wieku ( $\geq 10$ lat lub $< 10$ lat) i wyniku badania ruchowego (przejsie testu przy oświetleniu $\geq 125$ luksów lub $< 125$ luksów). Do stratyfikacji wykorzystano wyniki testu mobilności dla gorszego oka. W grupie interwencji 43% uczestników miało $< 10$ lat, 57% pacjentów przeszło test mobilności przy $< 125$ luksach. W grupie kontrolnej 40% osób było w wieku $< 10$ lat, 40% badanych przeszło procedury testu mobilności przy $< 125$ luksów.

Profil bezpieczeństwa woretygen neparwówek stosowanego w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży z utratą wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez potwierdzone bialleliczne mutacje genu RPE65 oraz u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki oceniano na podstawie danych pochodzących z ChPL. Najczęstsze działania niepożądane przedstawiono poniżej.

Najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi (częstość występowania  $\geq 5\%$ ) związanymi z procedurą podania leku były: przekrwienie spojówki, zaćma, podwyższone ciśnienie śródgałkowe, przedarcie siatkówki, dellen, otwór w plamce, złogi podsiatkówkowe, zapalenie struktur oka, podrażnienie oka, ból oka i makulopatia (zmarszczenie powierzchni plamki).

Podsumowanie oceny siły interwencji:

W przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego – zmiany wyniku w obuoczny teście mobilności multiluminancji (ang. Multi-Luminance Mobility Testing, MLMT) od rozpoczęcia badania do pierwszego roku obserwacji, oraz drugorzędowych punktów końcowych: zmiany wyniku MLMT dla oka wyznaczonego jako pierwsze oraz badania proggu czułości na światło w pełnym polu (Full-field Sensitivity Threshold, FST) z wykorzystaniem białego światła po roku obserwacji, wyniki były istotne statystycznie na korzyść ramienia interwencji.

## 9. SZACOWANIE LYG

Dla ocenianej interwencji nie przeprowadzono analizy i wyliczenia wartości LYG i tym samym nie określono wartości RMST.

## 10. ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE

W celu odnalezienia informacji na temat statusu refundacyjnego ocenianej technologii w innych krajach przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji finansowych następujących krajów i instytucji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>

- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje refundacyjne odnoszące się do ocenianej technologii.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 8 Zagraniczne rekomendacje refundacyjne**

Organizacja, rok, zasięg/kraj, link	Wynik oceny	Uzasadnienie
Canadian Agency for Drugs Technologies in Health (CADTH), 2020, Kanada, <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SG0643%20Luxturna%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20November%2016%2C%202020_for%20posting.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SG0643%20Luxturna%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20November%2016%2C%202020_for%20posting.pdf</a>	pozytywna warunkowa	<p>Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków CADTH (CDEC) zaleca, aby woretygen neparwówek był refundowany w leczeniu pacjentów z utratą wzroku spowodowaną dziedziczną dystrofią siatkówki (IRD) wywołaną mutacjami białelicznymi białka 65 kDa nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE65) tylko wtedy, gdy spełnione będą następujące warunki.</p> <p>Warunki refundacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kryteria włączenia: <ol style="list-style-type: none"> <li>1.1. Pacjenci, u których występują wszystkie z poniższych cech: <ol style="list-style-type: none"> <li>1.1.1. białeliczne mutacje genu RPE65, co zostało potwierdzone przez akredytowane laboratorium przy użyciu zwalidowanych metod oznaczania;</li> <li>1.1.2. wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki, co zostało stwierdzone przez specjalistę w dziedzinie dziedzicznych chorób siatkówki;</li> <li>1.1.3. wiek – co najmniej cztery lata.</li> <li>1.1.4. ostrość wzroku gorsza niż 20/60 (oboje oczu) i (lub) pole widzenia mniejsze niż 20 stopni w dowolnym południku, mierzone za pomocą izoptera III4e lub równoważnego (oboje oczu).</li> </ol> </li> </ol> </li> <li>2. Warunki prowadzenia terapii: <ol style="list-style-type: none"> <li>2.1. Leczenie powinno być ograniczone do jednego leczenia na jedno oko w ciągu całego życia pacjenta.</li> <li>2.2. Kwalifikacja pacjenta oraz ocena przed- i pooperacyjna powinny być przeprowadzone przez lekarza specjalizującego się w dziedzicznych chorobach siatkówki.</li> <li>2.3. Leczenie preparatem woretygen neparwówek powinno być prowadzone przez chirurga specjalizującego się w operacjach siatkówki (chirurga witreo-retinalnego) posiadającego doświadczenie w wykonywaniu iniekcji w obrębie płamki i leczeniu związanych z tym powikłań.</li> </ol> </li> <li>3. Warunki cenowe: <ol style="list-style-type: none"> <li>3.1. Obniżenie ceny.</li> </ol> </li> </ol> <p>Uzasadnienie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. W randomizowanym, otwartym badaniu III fazy woretygen neparwówek wykazał statystycznie istotną poprawę funkcjonalnego widzenia w warunkach słabego oświetlenia, mierzoną za pomocą testu mobilności multiluminancji (MLMT) rok po leczeniu, w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym. Ta poprawa widzenia funkcjonalnego prawdopodobnie zostałaby uznana za istotną dla pacjentów. Woretygen neparwówek spowodował również statystycznie istotną poprawę progu czułości na światło w pełnym polu (FST) rok po leczeniu.</li> <li>2. CDEC uznało, że istnieje niezaspokojona potrzeba farmaceutycznego i/lub chirurgicznego leczenia utraty wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez potwierdzone białeliczne mutacje genu RPE65 oraz że woretygen neparwówek jest pierwszym lekiem zatwierdzonym w Kanadzie ukierunkowanym na mechanizm leżący u podstaw choroby.</li> <li>3. W oparciu o ponowną analizę CADTH modelu ekonomicznego przedłożonego przez producenta, woretygen neparwówek wiąże się z przyrostowym współczynnikiem opłacalności (ICER) wynoszącym 200 477 CAD za jeden zyskany rok życia skorygowany o jakość (QALY) w porównaniu z najlepszym leczeniem podtrzymującym (BSC). Jednak oszacowanie to wiąże się ze znaczną niepewnością, ponieważ większość modelowanych korzyści dotyczy okresu wykraczającego poza dostępność danych klinicznych. Szacunki kliniczne dotyczące historii naturalnej przebiegu choroby i skuteczności leczenia są niepewne, a model jest wrażliwy na zakładany czas trwania efektów leczenia. Na podstawie ponownej analizy</li> </ol>



		CADTH wynika, że aby osiągnąć ICER poniżej 50 000 CAD za 1 QALY, wymagana byłaby obniżka ceny o ponad 74%.
The Scottish Medicines Consortium (SMC), 2019, Szkocja, <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5066/umar-voretigene-luxturna-final-november-2019-for-website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5066/umar-voretigene-luxturna-final-november-2019-for-website.pdf</a>	pozytywna	Od lipca 2020 roku woretygen neparwówek może być przepisywany w ramach ścieżki ultra-orphan, podczas gdy zbierane są dalsze dowody na jego skuteczność. Po 3 latach firma przedstawi zaktualizowany wniosek do ponownej oceny, aby umożliwić podjęcie decyzji o jego rutynowym stosowaniu w NHSScotland.
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2019, Niemcy, <a href="https://www.iqwig.de/download/g19-10_voretigen-neparvovec_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf?rev=187456">https://www.iqwig.de/download/g19-10_voretigen-neparvovec_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf?rev=187456</a>	–	Zgodnie z § 35a ust. 1 pkt 11 księgi V niemieckiego kodeksu socjalnego (Sozialgesetzbuch, SGB V), dodatkową korzyść sierociego produktu leczniczego uznaje się za udowodnioną na podstawie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Zwolnienie z przeprowadzenia oceny korzyści terapeutycznych nie dotyczy leków sierocych, dla których roczna wartość sprzedaży jest wyższa niż 50 mln EUR, zatem zakres dodatkowych korzyści woretygenu neparwówek został oceniony przez G-BA na podstawie badań rejestracyjnych leku. Dodatkowo G-BA zleciło IQWiG ocenę dokumentacji firmy w odniesieniu do informacji o liczbie pacjentów w populacji docelowej oraz kosztów terapii w systemie ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego (gesetzliche Krankenversicherung, GKV). Liczba pacjentów w populacji docelowej GKV: 189–290 (100–534) osób – Informacje firmy dotyczące wielkości populacji docelowej są w dużej mierze wiarygodne, ale obciążone niepewnością. Roczne koszty terapii na pacjenta w systemie GKV: 826 870,78–830 666,71 EUR – Podane przez firmę roczne koszty terapii są wiarygodne pomimo przeszacowania kosztów dodatkowo wymaganych świadczeń ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego.
National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE), 2020, Irlandia, <a href="http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2019/10/Plain-English-Summary-Voretigene-neparvovec-Luxturna.pdf">http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2019/10/Plain-English-Summary-Voretigene-neparvovec-Luxturna.pdf</a> , <a href="http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2019/10/Technical-Summary-document-voretigene-neparvovec-Luxturna.pdf">http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2019/10/Technical-Summary-document-voretigene-neparvovec-Luxturna.pdf</a>	pozytywna warunkowa	NCPE zaleca, aby woretygen neparwówek (Luxturna®) nie był brany pod uwagę przy refundacji, chyba że uda się poprawić jego efektywność kosztową w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia. Zalecenie to należy rozważyć z uwzględnieniem kryteriów określonych w ustawie o ochronie zdrowia (o cenach i dostawach towarów medycznych) z 2013 r. (Health (Pricing and Supply of Medical Goods) Act 2013). Wynika to z faktu, że NCPE uważa, że lek może działać równie dobrze lub lepiej niż inne sposoby radzenia sobie z tym schorzeniem. Jednak cena leku jest zbyt wysoka w porównaniu z innymi metodami, w związku z czym ma bardzo niski stosunek jakości do ceny.
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019, Wielka Brytania i Walia, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/hst11/documents/final-evaluation-determination-document-2">https://www.nice.org.uk/guidance/hst11/documents/final-evaluation-determination-document-2</a>	pozytywna	Wielka Brytania: Komisja uznała, że dziedziczne dystrofie siatkówki wywołane przez RPE65 są rzadkie i poważne. Ostatecznie prowadzą do niemal całkowitej ślepoty i poważnie wpływają na jakość życia osób cierpiących na tę chorobę, ich rodzin i opiekunów. Obecnie stosowane leczenie to opieka wspomagająca. Wyniki badań klinicznych wskazują, że w krótkim okresie woretygen neparwówek poprawia widzenie i zapobiega pogarszaniu się stanu. Nie ma długoterminowych dowodów klinicznych, ale jest biologicznie prawdopodobne, że efekt leczenia będzie się utrzymywał przez dziesięciolecia. Niektóre założenia w modelowaniu ekonomicznym są niepewne, szczególnie w odniesieniu do wartości użyteczności i czasu trwania efektu leczenia. Pomimo tych wątpliwości, woretygen neparwówek może przynieść istotne korzyści kliniczne osobom z dziedzicznymi dystrofiami siatkówki spowodowanymi RPE65 i uważa się, że jest to właściwe wykorzystanie zasobów NHS w kontekście wysokospecjalistycznego świadczenia. W związku z tym jest on zalecany do stosowania w ramach NHS. Walia: Walijscy ministrowie wydali wytyczne dla NHS w Walii dotyczące wdrażania wytycznych NICE w sprawie technologii wysokospecjalistycznych. W przypadku, gdy wytyczne NICE dotyczące technologii wysokospecjalistycznych zalecają stosowanie leku, terapii lub innej technologii, NHS w Walii musi zazwyczaj zapewnić finansowanie i środki na ich realizację w ciągu 2 miesięcy od pierwszej publikacji dokumentu zawierającego ostateczną ocenę.
Zorginstituut Nederland, 2020, Niderlandy, <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/02/17/pakketadvies-voretigene-neparvovec-luxturna">https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/02/17/pakketadvies-voretigene-neparvovec-luxturna</a>	pozytywna warunkowa	Zorginstituut uznał, że leczenie woretygenem neparwówek jest zgodne ze stanem nauki i praktyki, co oznacza, że leczenie można uznać za skuteczne. Nadal jednak nie wiadomo, jak długo utrzymuje się stwierdzony efekt i czy można zapobiec dalszemu pogarszaniu się stanu zdrowia. Ponadto dowody na opłacalność są niewystarczające. Ze względu na znaczną niepewność co do długoterminowych skutków tej terapii genowej oraz jej opłacalności, Zorginstituut zaleca ministrowi włączenie tej terapii do pakietu świadczeń ubezpieczenia zdrowotnego tylko wtedy, gdy jej cena zostanie znacznie obniżona. Wspomniane wyżej niepewności związane z terapią genową powinny być wyraźnie uwzględnione w negocjacjach cenowych. Bardzo istotną możliwością byłaby umowa typu „pay for performance”, w której zawarto by ustalenia dotyczące stopniowego zwrotu kosztów w zależności od stopnia skuteczności i dostępnych dowodów. Producent zaznaczył, że jest otwarty na takie porozumienie.

		<p>Za radą Zorginstituut minister właściwy ds. zdrowia podjął negocjacje z producentem w sprawie ceny terapii. Te negocjacje cenowe zostały pomyślnie zakończone. Następnie w styczniu 2021 r. Zorginstituut zawarł ze stronami tzw. porozumienie w sprawie leku sierociego. Obejmuje ono uzgodnienia dotyczące właściwego stosowania, powołanie komitetu ds. wskazań oraz gromadzenie danych w międzynarodowym rejestrze. Zorginstituut będzie aktywnie monitorował stosowanie leczenia, w 2025 r. poinformuje ministra o wynikach stosowania leku w praktyce.</p>
<p>Haute Autorité de Santé (HAS), 2019, Francja, <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17535_LUXTURNA_PIC_INS_Avis2_CT17535.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17535_LUXTURNA_PIC_INS_Avis2_CT17535.pdf</a>, <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-08/luxturna_summary_ct17535.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-08/luxturna_summary_ct17535.pdf</a></p>	pozytywna	<p>Rzeczywista korzyść kliniczna (Service Médical Rendu, SMR)*: wysoka. Kliniczna wartość dodana (Amélioration du service médical rendu, ASMR)**: LUXTURNA stanowi kliniczną wartość dodaną na poziomie II (znacząca) w obecnej strategii terapeutycznej.</p> <p>Biorąc pod uwagę :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jakość wykazania skuteczności produktu leczniczego LUXTURNA w randomizowanym, wielośrodkowym badaniu III fazy w porównaniu z brakiem leczenia, pomimo otwartego charakteru badania,</li> <li>- istotność pierwszorzędnego punktu końcowego oceniającego widzenie funkcjonalne pacjentów za pomocą testu mobilności (MLMT) oraz istotność kliniczną wielkości efektu obserwowanego po 1 roku obserwacji w porównaniu z brakiem leczenia,</li> <li>- niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w przypadku choroby powodującej upośledzenie i utratę wzroku,</li> <li>- brak solidnego wykazania wpływu produktu leczniczego LUXTURNA na jakość życia,</li> </ul> <p>Komisja uważa, że preparat LUXTURNA stanowi znaczącą kliniczną wartość dodaną (ASMR II) w leczeniu dorosłych i pediatrycznych pacjentów z utratą wzroku spowodowaną dziedziczną dystrofią siatkówki wynikającą z potwierdzonych biallelicznych mutacji genu RPE65 oraz u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki. LUXTURNA może mieć wpływ na zdrowie publiczne.</p> <p>Specjalne wymagania dotyczące recept:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Produkt leczniczy przeznaczony jest wyłącznie do użytku szpitalnego.</li> <li>- Przepisywanie recept zarezerwowane jest dla specjalistów w dziedzinie okulistyki.</li> <li>- Leczenie musi być rozpoczęte i prowadzone przez chirurga specjalizującego się w operacjach siatkówki (chirurga witreo-retinalnego) z doświadczeniem w przeprowadzaniu zabiegów chirurgicznych w obrębie płamki.</li> </ul> <p>*Rzeczywista korzyść kliniczna (SMR) produktu leczniczego opisuje jego korzyść przede wszystkim pod względem skuteczności klinicznej i ciężkości leczonego schorzenia. Rada Przejrzystości HAS (La Commission de la transparence de la HAS) ocenia SMR, która może być wysoka, umiarkowana, niska lub niewystarczająca, aby produkt leczniczy mógł być finansowany ze środków publicznych.</p> <p>**Kliniczna wartość dodana (ASMR) odpowiada klinicznej poprawie oferowanej przez produkt leczniczy w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia. Rada Przejrzystości HAS (La Commission de la transparence de la HAS) ocenia poziom ASMR od I (istotna) do IV (nieznaczna). Poziom V ASMR (odpowiadający „braku klinicznej wartości dodanej”) oznacza „brak poprawy klinicznej”.</p>
<p>Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), 2019/2021, Niemcy, <a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3984/2019-10-17_AM-RL-XII_Voretigen-Neparvovec_D-436_aktualisiert-2020-12-01.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3984/2019-10-17_AM-RL-XII_Voretigen-Neparvovec_D-436_aktualisiert-2020-12-01.pdf</a>, <a href="https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6053/2019-10-17_AM-RL-XII_Voretigen-Neparvovec_D-436_TrG_akt.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6053/2019-10-17_AM-RL-XII_Voretigen-Neparvovec_D-436_TrG_akt.pdf</a>, <a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4834/2021-05-20_AM-RL-XII_Voretigen-Neparvovec_D-436_BAnz.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4834/2021-05-20_AM-RL-XII_Voretigen-Neparvovec_D-436_BAnz.pdf</a>, <a href="https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7540/2021-05-20_AM-RL-XII_Voretigen-Neparvovec_D-436_TrG.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7540/2021-05-20_AM-RL-XII_Voretigen-Neparvovec_D-436_TrG.pdf</a></p>	pozytywna warunkowa	<p>Zgodnie z § 35a ust. 1 pkt 11 księgi V niemieckiego kodeksu socjalnego (Sozialgesetzbuch, SGB V), dodatkową korzyść sierociego produktu leczniczego uznaje się za udowodnioną na podstawie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Zwolnienie z przeprowadzenia oceny korzyści terapeutycznych nie dotyczy leków sierocych, dla których roczna wartość sprzedaży jest wyższa niż 50 mln EUR, zatem zakres dodatkowych korzyści wrotygeny neparwovek został oceniony przez G-BA na podstawie badań rejestracyjnych leku. Dodatkowo G-BA zleciło IQWiG ocenę dokumentacji firmy w odniesieniu do informacji o liczbie pacjentów w populacji docelowej oraz kosztów terapii w systemie ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego (gesetzliche Krankenversicherung, GKV).</p> <p>W leczeniu dorosłych i dzieci z utratą wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez potwierdzone bialleliczne mutacje genu RPE65 oraz u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki, wskazuje się na istnienie możliwości uzyskania znacznych dodatkowych korzyści ze stosowania wrotygeny neparwovek w porównaniu z monitorującym podejściem typu „wait-and-see”. Jednakże analizy przedstawione w ramach procedury nie pozwoliły obecnie na wydanie rozstrzygającej oceny dodatkowych korzyści dla wrotygeny neparwovek z wystarczającą pewnością, w szczególności z powodu braku długoterminowych danych dotyczących wszystkich istotnych dla pacjenta punktów końcowych. Bez danych długoterminowych nie można było ocenić trwałości pozytywnego efektu terapii genowej. Długotrwałe skutki terapii genowej z zastosowaniem wrotygeny neparwovek, w szczególności w</p>

		<p>odniesieniu do profilu bezpieczeństwa, są obecnie przedmiotem dalszych badań w ramach warunków dopuszczenia do obrotu. Te dane dotyczące bezpieczeństwa, jak również wyniki długoterminowego badania obserwacyjnego, są również istotne dla oceny korzyści zgodnie z § 35a SGB V. Ze względu na oczekujące wyniki badań okres obowiązywania uchwały został ograniczony do 31 grudnia 2021 r.</p> <p>Biorąc pod uwagę informacje przekazane przez firmę farmaceutyczną na temat dostępności danych, w celu umożliwienia włączenia analiz z badania 302, jak również dotychczas dostępnych danych z rejestru PASS do oceny korzyści ze stosowania woretygeny neparwowej, na posiedzeniu w dniu 20 maja 2021 r. postanowiono o przedłużeniu terminu ważności obowiązywania uchwały do dnia 1 kwietnia 2022 r.</p>
--	--	---

## 11. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Podczas analizy zebranych dowodów naukowych dla technologii Luxturna (woretygen neparwowej) we wskazaniu: leczenie dorosłych oraz dzieci i młodzieży z utratą wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez potwierdzone bialleliczne mutacje genu RPE65 oraz u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki zidentyfikowano następujące niepewności odnoszące się do metodyki materiału dowodowego i/lub przenoszalności wyników badania do warunków polskich (ang. *transferability*) i/lub innych danych wykorzystanych do szacowania populacji lub danych epidemiologicznych:

1. Badanie było prowadzone metodą otwartej próby, protokół jest niedostępny.
2. Zgodnie z ograniczeniami zidentyfikowanymi w EPAR narzędzie oceny efektywności działania leku jakim był test mobilności miało pewne niedociągnięcia, które utrudniają prowadzenie dalszej obserwacji.
3. Brak jest wyników oceniających działanie leku po 3 latach od podania.

## 12. DODATKOWE INFORMACJE

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Luxturna.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego lek jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania. W ChPL przedstawiono plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP), który obejmuje następujące czynności: podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: na żądanie Europejskiej Agencji Leków; w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka. Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka: przed wprowadzeniem produktu leczniczego LUXTURNA na rynek w każdym kraju członkowskim podmiot odpowiedzialny (MAH) musi uzgodnić z krajowym organem kompetentnym treść i format programu edukacyjnego, w tym środki komunikowania się, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu. Podmiot odpowiedzialny zapewni, by w każdym kraju członkowskim, w którym produkt LUXTURNA jest w obrocie, był on rozprowadzany za pośrednictwem ośrodków leczniczych, w których wykwalifikowany personel (tj. chirurdzy witreoretinalni i farmaceuci) uczestniczyli w obowiązkowym programie edukacyjnym dotyczącym stosowania produktu oraz w szkoleniu dla aptek, zapewniającym prawidłowe stosowanie produktu leczniczego LUXTURNA, mające na celu minimalizację zagrożeń związanych z podawaniem produktu i (lub) procedurą podawania (zwiększone ciśnienie śródgałkowe, przedarcie siatkówki, zaburzenia plamki, zaćma, zapalenie i (lub) zakażenie wnętrza gałki ocznej związane z zabiegiem podania leku oraz odwarstwienie siatkówki, przeniesienie ciała obcego). Kryteria, jakie powinien spełniać ośrodek badawczy/ośrodek terapeutyczny obejmują: 1. Obecność okulisty z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z dziedziczną dystrofią siatkówki (ang. inherited retinal dystrophy; IRD); 2. Obecność lub możliwość zapewnienia obecności chirurga witreoretinalnego posiadającego doświadczenie i zdolność podania produktu leczniczego LUXTURNA; 3. Obecność apteki mającej możliwość przygotowania i postępowania z produktami terapii genowej zawierającej wektor AAV; Należy również zapewnić szkolenie i instrukcje dotyczące bezpiecznego postępowania i usuwania zanieczyszczonych materiałów przez 14 dni po podaniu produktu, wraz z informacją dotyczącą zakazu dawstwa krwi, narządów, tkanek i komórek do

transplantacji po podaniu produktu leczniczego LUXTURNA. Wykwalifikowanemu personelowi (tj. chirurgom witreoretinalnym i farmaceutom) w ośrodkach prowadzących leczenie należy dostarczyć materiały edukacyjne obejmujące: Charakterystykę Produkt Leczniczego (ChPL); Materiały edukacyjne dla chirurgów dotyczące podawania produktu leczniczego LUXTURNA, w tym opis materiałów i procedur niezbędnych do wykonania podsiatkówkowego wstrzyknięcia produktu leczniczego LUXTURNA lub Podręcznik szkoleniowy dla aptek zawierający informację o przygotowaniu i przechowywaniu produktu leczniczego LUXTURNA; Należy dostarczyć pacjentom i ich opiekunom pakiet informacyjny przeznaczony dla pacjenta, zawierający: Ulotkę informacyjną dla pacjenta, która powinna być także dostępna w alternatywnych formatach (w tym jako tekst wydrukowany dużą czcionką lub w postaci pliku audio); Kartę pacjenta: o Podkreślającą znaczenie wizyt kontrolnych i zgłaszania działań niepożądanych lekarzowi prowadzącemu. o Informującą fachowy personel medyczny, że pacjent otrzymuje terapię genową oraz o znaczeniu zgłaszania zdarzeń niepożądanych. o Zawierającą dane kontaktowe do zgłaszania zdarzeń niepożądanych. o Karta pacjenta będzie dostępna w alternatywnych formatach, w tym jako tekst wydrukowany dużą czcionką i jako plik audio. Karta pacjenta będzie zawierać informacje o tym, jak uzyskać informację podaną w tych specjalnych formatach.

W bazie VigiAccess prowadzonej przez WHO odnaleziono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 90 chorych. Najczęściej odnotowywano: zaburzenia związane z narządem wzroku (75) (m.in. zwyrodnienie siatkówki (9), upośledzenie wzroku (8), ból oka (7), rozwarstwienie siatkówki (7), niewyraźne widzenie (7), zapalenie oka (5), metamorfopsja (5), światłowstręt (5)); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (12) (m.in. atrofia w miejscu podania (7)); badania (zmniejszenie (1) lub zwiększenie (11) ciśnienia wewnątrzgałkowego).

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) odnaleziono informacje na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Luxturna. Zidentyfikowano 54 przypadków działań niepożądanych, w tym 11 ciężkich. Najczęściej występowały: ból oczu (9), wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego (7), rozwarstwienie siatkówki (6), wada wzroku (5), niewyraźne widzenie (5), katarakta (5), przekrwienie oczu (4), zmętnienie ciała szklistego (4).

## 13. PIŚMIENNICTWO

**Tabela 9 Źródła danych/Bibliografia**

<a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/luxturna">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/luxturna</a>
<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/luxturna-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/luxturna-epar-public-assessment-report_en.pdf</a>