

Woretygen neparwówek (Luxturna<sup>®</sup>)  
w leczeniu dziedzicznej dystrofii  
siatkówki z mutacją genu *RPE65*

Analiza kliniczna

Warszawa, 2020

**Autorzy**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Wkład pracy**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Konflikt interesów**

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Novartis Poland Sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Zamawiający**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
ul. Marynarska 15  
02-674 Warszawa  
Polska  
[www.novartis.com](http://www.novartis.com)

# Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	5
Streszczenie .....	6
<b>1 Analiza problemu decyzyjnego .....</b>	<b>12</b>
<b>2 Cel analizy .....</b>	<b>13</b>
<b>3 Metodyka.....</b>	<b>15</b>
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	15
3.2 Kryteria kwalifikacji badań .....	15
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	17
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	17
3.5 Metody syntezy danych .....	18
<b>4 Wyniki .....</b>	<b>20</b>
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych .....	20
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych .....	21
4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy .....	23
4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy .....	23
4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań .....	29
4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....	31
4.2.1.4 Opis populacji .....	34
4.2.1.5 Opis punktów końcowych .....	38
4.3 Heterogeniczność badań .....	41
4.4 Analiza skuteczności .....	42
4.4.1 Test mobilności multiluminacji .....	42
4.4.1.1 RCT III fazy.....	42
4.4.1.2 Badanie I fazy .....	44
4.4.1.3 Badania kontynuacyjne III fazy i I fazy.....	45
4.4.2 Próg czułości na światło w pełnym polu .....	47
4.4.2.1 RCT III fazy.....	47
4.4.2.2 Badanie I fazy .....	48
4.4.2.3 Badania kontynuacyjne III fazy i I fazy.....	50
4.4.3 Ostrość wzroku .....	51
4.4.3.1 RCT III fazy.....	51
4.4.3.2 Badanie I fazy .....	53
4.4.3.3 Badania kontynuacyjne III fazy i I fazy.....	55
4.4.4 Pole widzenia .....	57
4.4.4.1 RCT III fazy.....	57
4.4.4.2 Badanie I fazy .....	58

4.4.4.3	Badania kontynuacyjne III fazy i I fazy.....	60
4.4.5	Jakość życia związana z zaburzeniami widzenia .....	61
4.5	Analiza bezpieczeństwa .....	62
4.5.1	Zdarzenia niepożądane ogółem .....	62
4.5.2	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem .....	62
4.5.3	Poważne zdarzenia niepożądane .....	63
4.5.3.1	RCT III fazy.....	63
4.5.3.2	Badanie I fazy .....	63
4.5.3.3	Badania kontynuacyjne III fazy i I fazy.....	63
4.5.4	Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem .....	64
4.5.5	Niepożądane reakcje immunologiczne.....	64
4.5.6	Zdarzenia związane z zaburzeniami oka.....	65
4.5.6.1	RCT III fazy.....	65
4.5.6.2	Badanie I fazy .....	66
4.5.6.3	Badania kontynuacyjne III fazy i I fazy.....	66
4.5.7	Systemowe zdarzenia niepożądane .....	68
4.5.8	Zgony .....	72
4.5.8.1	RCT III fazy.....	72
4.5.8.2	Badania kontynuacyjne III fazy i I fazy.....	73
4.6	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL.....	74
<b>5</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>78</b>
<b>6</b>	<b>Dyskusja.....</b>	<b>80</b>
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody .....	80
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych .....	81
6.3	Wyniki innych analiz .....	85
6.3.1	Doniesienia konferencyjne .....	85
<b>7</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>88</b>
<b>8</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>89</b>
8.1	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych .....	89
8.2	Kryteria Cook'a .....	92
8.3	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....	93
8.4	Skala NICE dla badań jednoramiennych.....	95
8.5	Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych.....	96
8.6	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych .....	97
8.7	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych .....	98
8.8	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych .....	99
8.9	Skrótowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	102
8.10	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej .....	105
<b>Spis rycin .....</b>		<b>106</b>

Spis tabel .....	108
Bibliografia .....	111

## Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BCVA	Najlepiej skorygowana ostrość wzroku (ang. <i>best-corrected visual acuity</i> )
b.d.	Brak danych
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
dB	Decybele
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
FST	Próg czułości na światło w pełnym polu (ang. <i>full-field light sensitivity threshold</i> )
GVF	Pole widzenia wyznaczone za pomocą perymetru Goldmanna (ang. <i>Goldmann visual field</i> )
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
IQWiG	<i>Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
IRD	Dziedziczna dystrofia siatkówki (ang. <i>inherited retinal dystrophy</i> )
LCA	Wrodzona ślepota Lebera/wrodzona amauroza Lebera (ang. <i>Leber's Congenital Amaurosis/Leber congenital amaurosis</i> )
MLMT	Obuoczny test mobilności multiluminacji (ang. <i>multi-luminance mobility test</i> )
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PICO(S)	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i> )
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RP	Zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (ang. <i>retinitis pigmentosa</i> )
RPE	Nabłonek barwnikowy siatkówki (ang. <i>retinal pigment epithelium</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VG	Genom wektora
VN	Woretygen neparwówek

# Streszczenie

## Tło kliniczne

Dziedziczne dystrofie siatkówki (IRDs, ang. *inherited retinal dystrophies*) to grupa schorzeń o podłożu genetycznym, wynikających z mutacji jednego z ponad 270 różnych genów. Mutacje te powodują stopniową degenerację wrażliwych na światło komórek (fotoreceptorów) z tylnej części oka - siatkówki, prowadząc do postępującej w czasie utraty wzroku. Objawy kliniczne związane z dziedziczną dystrofią siatkówki wynikają głównie z upośledzenia dwóch typów fotoreceptorów - pręcików, niezbędnych do widzenia peryferyjnego i widzenia nocą oraz czopków, odpowiedzialnych za ostrość wzroku i widzenie barw. Do najczęściej występującego schorzenia IRDs należy zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, charakteryzujące się zmniejszoną zdolnością spostrzegania szczegółów (obniżona ostrość wzroku) oraz postępującym ograniczeniem zakresu pola widzenia. W tym typie dystrofii komórki fotoreceptorowe ulegają stopniowemu zanikowi. Rzadziej występującą, ale cięższą w przebiegu dziedziczną dystrofią siatkówki jest wrodzona ślepotą Lebera, charakteryzująca się wczesnym początkiem, szybką progresją oraz oczopląsem. Oba wyżej opisane schorzenia związane są z bialleliczną mutacją genu *RPE65*, kodującego izomerazę *RPE65 all-trans* estru retinolu - enzymu kluczowego w cyklu widzenia. Mutacja genu *RPE65* objawia się ciężką postacią dziedzicznej dystrofii siatkówki, prowadzącej ostatecznie do całkowitej ślepoty.

Choroba związana z dystrofią siatkówki może ujawnić się w każdym okresie życia - od wczesnego dzieciństwa aż po wiek średni, zaś jej przebieg kliniczny jest bardzo różnorodny. Pierwsze objawy związane z najczęściej występującym schorzeniem IRDs - zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki pojawiają się zwykle w wieku od 5 do 30 lat. W przypadku wrodzonej ślepoty Lebera do pojawienia się pierwszych objawów choroby dochodzi dużo wcześniej. Choroby narządu wzroku stanowią poważny problem medyczny, psychologiczny, społeczny i ekonomiczny. Determinują one wybór szkoły, osiągnięty poziom wykształcenia oraz wpływają na przyszłe życie osobiste. Dystrofia siatkówki, prowadząca do stopniowej w czasie utraty wzroku, bardzo istotnie wpływa nie tylko na jakość życia chorego, ale także całej jego rodziny.

Celem leczenia pacjentów z dziedziczną dystrofią siatkówki powinno być zatrzymanie lub spowolnienie postępu choroby oraz przywrócenie właściwego poziomu percepcji wzrokowej. Do niedawna leczenie opierało się głównie na działaniu zachowawczym obejmującym terapie wspomagające w zakresie wykonywania codziennych czynności oraz poprawy jakości życia. Jedynym leczeniem przyczynowym dziedzicznych dystrofii siatkówki jest terapia genowa. Ideą takiego leczenia jest zmodyfikowanie i naprawienie mutacji nieprawidłowych fragmentów DNA.

Woretygen neparwówek (Luxturna®) jest modyfikowanym genetycznie wirusem przenoszącym zdrowy gen do siatkówki pacjenta. Wstrzyknięcie woretygenu neparwówek do przestrzeni podsiatkówkowej skutkuje transdukcją cDNA kodującego prawidłowe ludzkie białko *RPE65* do komórek nabłonka barwnikowego w siatkówce, zapewniając możliwość przywrócenia cyklu widzenia. Woretygen neparwówek wskazany jest 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. Wnioskowane wskazanie refundacyjne preparatu Luxturna® jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

## Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa woretygenu neparwówek w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65*.

## Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa woretygenu neparwówek w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65* w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook lub zaproponowaną przez NICE skalę do oceny wiarygodności jednoramiennych badań klinicznych (skala NICE).

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 r. oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez przynajmniej dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

## Wyniki przeglądu badań pierwotnych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i zakwalifikowano do analizy jedno randomizowane badanie kliniczne III fazy (Russell 2017), jedno badanie jednoramienne I fazy (Bennett 2016) oraz publikację Maguire 2019, w której zaprezentowano wyniki z kontynuacji badań III fazy (Russell 2017) i I fazy (Bennett 2016). Randomizowane badanie kliniczne obejmowało porównanie woretygenu neparwówek z brakiem interwencji. Oba badania były wysokiej jakości. Włączone do przeglądu randomizowane badanie kliniczne charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane. Badanie jednoramienne uzyskało siedem na osiem możliwych punktów do zdobycia w skali NICE.

Populację w zakwalifikowanych badaniach stanowili pacjenci z dziedziczną dystrofią siatkówki, wywołaną przez bialleliczne mutacje genu *RPE65*. Wszyscy pacjenci randomizowanego badania klinicznego przyjęli woretygen neparwówek w dawce  $1,5 \cdot 10^{11}$  vg do obydwu oczu. Z kolei pacjenci z badania I fazy przyjęli  $1,5 \cdot 10^{11}$  vg woretygenu neparwówek, zgodnie z ChPL, w większości tylko do drugiego oka (ponad 80% pacjentów przyjęło do pierwszego oka inną, niż zarejestrowana, dawkę woretygenu neparwówek). Analiza skuteczności obejmowała zatem wyniki dla oczu, do których podsiatkówkowo wstrzyknięto, właściwą tj. zgodną z ChPL dawkę woretygenu neparwówek.

Pacjenci stanowiący grupę kontrolną randomizowanego badania Russell 2017, po roku od podania dawki leku do drugiego oka pacjentów z grupy z interwencją, również przyjęli terapię woretygenem neparwówek w tej samej dawce i według tego samego schematu. Wyniki dla tej grupy pacjentów przedstawiono w publikacji Maguire 2019.

Pierwszorzędownym punktem końcowym randomizowanego badania klinicznego woretygenu neparwówek, włączonego do niniejszego przeglądu, była zmiana wyniku testu mobilności multiluminacji w ciągu roku w odniesieniu do wartości zarejestrowanej na początku badania. W ramach testu pacjenci mieli za zadanie pokonać trasę z zakrętami i przeszkodami w różnych warunkach oświetlenia. Ocena bezpieczeństwa i tolerancji na przyjęty lek stanowiła pierwszorzędowny punkt końcowy badania I fazy.



Punkty końcowe w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy oceniane były podczas rocznego okresu obserwacji, a w jednoramiennym badaniu I fazy - 3-letniego. Wyniki kontynuacji badań III fazy i I fazy obejmowały łącznie odpowiednio 2- oraz 4-letni okres obserwacji.

### **Wyniki porównania woretygeny neparwówek z brakiem interwencji**

Wyniki porównania skuteczności woretygeny neparwówek po roku od podania terapii wskazały na **znaczącą przewagę woretygeny neparwówek w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych**:

- **poprawy wyniku testu mobilności multiluminacji** dla obydwu oczu (MD=1,6; 95%CI: 0,82-2,38;  $p<0,001$ ), oka wyznaczonego jako pierwsze (MD=1,7; 95%CI: 1,07-2,33;  $p<0,001$ ) oraz oka wyznaczonego jako drugie (MD=2,0; 95%CI: 1,33-2,67;  $p<0,001$ ),
- **poprawy progu czułości na światło w pełnym polu z wykorzystaniem światła białego** dla obydwu oczu (MD=-2,11; 95%CI: (-3,19)-(-1,04);  $p<0,001$ ), oka wyznaczonego jako pierwsze (MD=-2,33; 95%CI: (-2,65)-(-2,01);  $p<0,001$ ) oraz oka wyznaczonego jako drugie (MD=-1,97; 95%CI: (-2,30)-(-1,64);  $p<0,001$ ),
- **poprawy najlepiej skorygowanej ostrości wzroku** wyznaczonej za pomocą skali zaadoptowanej przez Lange'a dla obydwu oczu (MD=7,4; 95%CI: 0,1-14,6;  $p=0,0469$ ),
- **zwiększenia zakresu pola widzenia**, wyznaczonego za pomocą perymetru Goldmanna (MD=378,8; 95%CI: 165,4-592,2;  $p=0,0018$ ),
- **zwiększenia progu czułości plamki żółtej**, wyznaczonego za pomocą testu Humphrey'a (MD=7,9; 95%CI: 4,9-10,9;  $p<0,001$ ),
- **poprawy czynności wzrokowych w życiu codziennym pacjentów**, wyznaczonej za pomocą kwestionariusza funkcji wzrokowych ( $p=0,001$ ).

Podsiatkówkowe przyjęcie woretygeny neparwówek przez pacjentów cierpiących na dziedziczną dystrofię siatkówki z mutacją genu *RPE65* było na ogół dobrze tolerowane. W ciągu roku od podania terapii nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Podanie terapii woretygenem neparwówek nie wywołało również żadnej niepożądanego reakcji immunologicznej. Nie odnotowano znaczącej różnicy między grupą badaną a grupą kontrolną w zakresie wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego oraz poważnego zdarzenia niepożądanego w ciągu roku od przyjęcia woretygeny neparwówek.

Ryzyko wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego związanego z zaburzeniami oka nie różniło się istotnie między woretygenem neparwówek a brakiem interwencji. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami oka w grupie woretygeny neparwówek należały: podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, zapalenie oka oraz śródoperacyjne przedarcie siatkówki (odpowiednio 20%, 10% i 10% pacjentów z analizowanej grupy). Wszystkie te zdarzenia były przemijające i miały łagodny charakter.

Analiza bezpieczeństwa nie wykazała istotnej różnicy między grupą woretygeny neparwówek a grupą kontrolną w zakresie ryzyka wystąpienia: zaburzeń układu krwionośnego i limfatycznego, zaburzeń pracy serca, zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń układu odpornościowego, zakażeń i zarażeń, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach, zaburzeń metabolizmu i odżywiania, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym cysty i polipy),

zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń psychicznych, zaburzeń pracy nerek i dróg moczowych, zaburzeń układu rozrodczego, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń naczyniowych i innych zdarzeń systemowych.

### **Wyniki badania I fazy**

Wyniki skuteczności woretygenu neparwówek w badaniu I fazy, włączonym do niniejszego przeglądu, uwzględniały oko, do którego wstrzyknięto właściwą, tj. zgodną z ChPL dawkę leku. **Przyjęcie terapii woretygenem neparwówek spowodowało istotną, w odniesieniu do wartości zarejestrowanych na początku badania, poprawę w zakresie:**

- **wyniku testu mobilności** ( $p=0,0011$ ),
- **progu czułości na światło w pełnym polu z wykorzystaniem światła białego** ( $p<0,0001$ ),

odnotowaną w ciągu 30 dni od przyjęcia leku. Poprawa utrzymywała się przez 3-letni okres obserwacji.

Podczas 3-letniej obserwacji pacjentów z badania I fazy po przyjęciu terapii woretygenem neparwówek nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z przyjęciem terapii. W czasie 3-letniej obserwacji pacjentów zarejestrowano jedno poważne zdarzenie niepożądane, dotyczące bakteryjnego zapalenia gałki ocznej. Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami oka odnotowano u 5 pacjentów. Zdarzenia te miały przeważnie łagodny charakter i obejmowały tworzenie się dellen, zaćmę oraz ścięczenie siatkówki.

### **Wyniki kontynuacji badań III fazy i I fazy**

Wyniki z kontynuacji badań, obejmujące pacjentów randomizowanego badania klinicznego III fazy oraz badania I fazy wskazały na **utrzymanie się poprawy zarejestrowanej zwykle do 30. dnia od podania terapii przez cały okres obserwacji** (do 4 lat u pacjentów z I fazy badania - najdłuższy okres obserwacji, do 2 lat u pacjentów z III fazy badania) w zakresie wszystkich punktów końcowych poddanych analizie skuteczności tj.:

- **wyniku testu mobilności multiluminacji,**
- **zmiany progu czułości na światło w pełnym polu z wykorzystaniem światła białego,**
- **najlepiej skorygowanej ostrości wzroku wyznaczonej za pomocą skali zaadoptowanej przez Lange'a,**
- **zmiany zakresu pola widzenia wyznaczonego za pomocą perymetru Goldmanna** (dotyczy tylko pacjentów z III fazy badania; nie zaprezentowano wyników pacjentów z I fazy badania, ze względu na zastosowanie perymetru Goldmanna z bodźcem testowym o mniejszej czułości).

Spółród wszystkich pacjentów poddanych analizie, 70% osiągnęła maksymalną możliwą do uzyskania poprawę wyniku testu mobilności multiluminacji, stanowiącego pierwszorzędowny punkt końcowy randomizowanego badania klinicznego (wynik ten dotyczył 63% (5 z 8) pacjentów z badania I fazy oraz 72% (21 z 29) pacjentów badania III fazy).

Pacjenci z badania III fazy, którzy przyjęli terapię rok później, stanowiąc początkowo grupę kontrolną uzyskali podobne wyniki do tych zarejestrowanych dla pacjentów, stanowiących grupę z interwencją od początku badania. W większości wyniki pacjentów z badania III fazy

oraz I fazy w zakresie omawianych punktów końcowych były do siebie zbliżone. Wyjątek stanowiła ocena najlepiej skorygowanej ostrości wzroku. Średnia wyniku w zakresie tego punktu końcowego dla pacjentów z badania I fazy była niższa w porównaniu do pacjentów z badania III fazy podczas większości wizyt kontrolnych. Zależność ta wynikała m.in. z różnicy w zakresie kryteriów kwalifikacji pacjentów do badań III fazy i I fazy dotyczących ostrości wzroku oraz wieku pacjentów.

U 15% (6 z 40) pacjentów poddanych długoterminowej analizie bezpieczeństwa woretygenu neparwówek odnotowano poważne zdarzenia niepożądane, z czego dwa dotyczyły zaburzeń oka (utrata funkcji dołka oraz zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe). Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami oka były częste - dotyczyły 67,5% pacjentów. Większość tych zdarzeń związana była głównie z procedurą podania terapii i ustąpiła przy minimalnej bądź braku ingerencji, bez żadnych powikłań. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami oka należały: zaćma oraz zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe.

### **Doniesienia konferencyjne z RCT**

W ramach przeglądu zidentyfikowano dodatkowo 3 doniesienia konferencyjne z randomizowanego badania klinicznego Russell 2017, włączonego do niniejszej analizy, dotyczące długoterminowej oceny skuteczności terapii woretygenem neparwówek w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65* (Drack 2019, Leroy 2019 i Russell 2018). Odnalezione doniesienia obejmowały łącznie 4-letni okres obserwacji pacjentów z badania klinicznego III fazy. Analiza wyników obejmujących zmianę wyniku testu mobilności multiluminacji, proggu czułości na światło w pełnym polu, najlepiej skorygowanej ostrości wzroku wyznaczonej przy użyciu skali Holladay'a oraz pola widzenia wyznaczonego za pomocą perymetru Goldmanna w odniesieniu do wartości odnotowanych przed przyjęciem terapii wykazała, iż **poprawa uzyskana przez pacjentów w zakresie analizowanych punktów końcowych po przyjęciu woretygenu neparwówek utrzymywała się co najmniej przez 4 lata od przyjęcia terapii.**

### **Wnioski**

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują, iż **woretygen neparwówek charakteryzują się wysoką skutecznością i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.**

Porównanie skuteczności woretygenu neparwówek z brakiem interwencji wykazało znaczącą przewagę terapii w zakresie: poprawy wyniku testu mobilności multiluminacji, poprawy proggu czułości na światło w pełnym polu, poprawy ostrości wzroku, zwiększenia zakresu pola widzenia oraz poprawy czynności wzrokowych w życiu codziennym pacjentów. Analiza wyników z długoterminowej obserwacji pacjentów wykazała, iż poprawa w zakresie mobilności pacjentów, proggu czułości na światło w pełnym polu, ostrości wzroku oraz pola widzenia utrzymywała się przez co najmniej 4 lata od przyjęcia terapii. Analiza danych wykazała, że woretygen neparwówek uzyskał korzystny profil bezpieczeństwa. Nie odnotowano większego ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w grupie woretygenu neparwówek w porównaniu z brakiem interwencji.

**Przyjęcie woretygenu neparwówek - terapii genowej, stanowiącej jedyne możliwe leczenie przyczynowe dziedzicznej dystrofii siatkówki, stanowiłoby szansę na zatrzymanie lub spowolnienie postępu choroby, prowadzącej ostatecznie do całkowitej ślepoty**

**oraz przywrócenie widzenia pacjentom z postępującą lub całkowitą utratą wzroku (u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki).**

# 1 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument Analiza problemu decyzyjnego (APD).

## 2 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa woretygenu neparwówek w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65*. Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*).

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli oraz dzieci i młodzież z utratą wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez potwierdzone bialleliczne mutacje genu <i>RPE65</i> oraz u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki.
Interwencja (I)	Woretygen neparwówek (Luxturna®)
Komparator (C)	Brak interwencji
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> <li>• wynik testu mobilności multiluminacji,</li> <li>• próg czułości na światło w pełnym polu,</li> <li>• ostrość wzroku,</li> <li>• zakres pola widzenia,</li> <li>• jakość życia związana z zaburzeniami widzenia.</li> </ul> Ocena bezpieczeństwa na podstawie raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne,</li> <li>• badania jednoramienne.</li> </ul>

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym woretygenu neparwówek, ujętym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Luxturna®: 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.

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Luxturna® (woretygen neparwówek), w dawkowaniu zgodnym z ChPL, u pacjentów z dziedziczną dystrofią siatkówki, spowodowaną bialleliczną mutacją genu *RPE65*. Szczegółowe informacje dotyczące preparatu Luxturna® (tj. mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

Wyboru komparatorów dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. Obecnie w leczeniu dziedzicznych dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65* nie ma żadnej zarejestrowanej terapii, która mogłaby stanowić komparator dla ocenianej interwencji. W zawiązku z tym, komparator stanowić będzie brak interwencji.

Ocenianymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności leczenia w niniejszej analizie były:

- wynik testu mobilności multiluminacji,
- próg czułości na światło w pełnym polu z wykorzystaniem światła białego,

- ostrość wzroku, oceniona przy użyciu skali Holladay’a i Lange’a,
- zakres pola widzenia, wyznaczony za pomocą za pomocą perymetru Goldmanna oraz testu Humphrey’a,
- jakość życia związana z zaburzeniami widzenia, oceniona za pomocą kwestionariusza funkcji wzrokowych (element PRO (ang. *Patient-reported outcome*)).

W ramach analizy bezpieczeństwa oceniano wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach klinicznych woretygenu neparwówek.

Do analizowanych typów badań należały kontrolowane badania kliniczne z randomizacją oraz badania jednoramienne.

## 3 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych woretygenu neparwówek w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65*.

### 3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa woretygenu neparwówek w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65*.

- Medline (PubMed): do 01.09.2020,
- EMBASE (Embase.com): do 01.09.2020,
- Cochrane Library: do 01.09.2020.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- *Center for Reviews and Dissemination*,
- strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym
  - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
  - IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
  - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
  - HAS (*Haute Autorité de Santé*),
  - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu)), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDAKTOR], a następnie sprawdzona przez drugiego [REDAKTOR]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDAKTOR]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwóch autorów [REDAKTOR].

### 3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli.



Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa woretygenu neparwówek w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65* kwalifikowano kontrolowane badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych. Ponadto, dla szerszego obrazu skuteczności i bezpieczeństwa woretygenu neparwówek, do analizy kwalifikowano również badania jednoramiennie dotyczące pacjentów cierpiących na dziedziczne dystrofie siatkówki z mutacją genu *RPE65*.

Do przeglądu badań wtórnych kwalifikowano przeglądy systematyczne (spełniające co najmniej 4 spośród 5 kryteriów Cook'a: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badania (aneks 8.2), a także pod warunkiem, iż miały zdefiniowane źródła danych oraz strategie wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo woretygenu neparwówek w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65*.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli oraz dzieci i młodzież z utratą wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez potwierdzone bialleliczne mutacje genu <i>RPE65</i> oraz u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki.	Niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	Woretygen neparwówek (Luxturna®) (dawkowanie godnie z ChPL Luxturna®)	Niespełnienie kryteriów włączenia
Komparator	Brak interwencji	Niespełnienie kryteriów włączenia
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>wynik testu mobilności multiluminacji,</li> <li>próg czułości na światło w pełnym polu,</li> <li>ostrość wzroku,</li> <li>zakres pola widzenia,</li> <li>jakość życia związana z zaburzeniami widzenia,</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych,</li> <li>badania jednoramiennie,</li> <li>przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opisy przypadków, serie przypadków,</li> <li>przeglądy wykonane w sposób niesystematyczny,</li> <li>analizy <i>post hoc</i>,</li> <li>artykuły przeglądowe i pogładowe</li> </ul>
Stan publikacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania opublikowane w formie pełnotekstowej,</li> <li>badania nieopublikowane, których wyniki dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa zamieszczono na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>raporty badań klinicznych,</li> <li>listy do redakcji,</li> <li>doniesienia konferencyjne</li> </ul>
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim i polskim	publikacje w innych językach niż angielski i polski

### 3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza przez jednego z autorów opracowania [REDAKTOWANE], a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza [REDAKTOWANE], pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

### 3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Przeprowadzono ocenę jakości badań włączonych do analizy w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopnia w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (AOT-MiT 2016).

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego (Aneks 0) opisanej w podręczniku *Cochrane* (Cochrane Handbook).

Do oceny jakości badań jednoramiennych użyto skali NICE, którą przedstawiono w Aneksie 8.4 (skala NICE).

Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (ITT, ACA, PP),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority, equivalent*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku (Tab. 3).

Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

### 3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych.

Jeżeli dane dostępne były jedynie na wykresach, do szczytania wartości z wykresów wykorzystywano program WebPlotDigitizer, starając się zachować jak największą dokładność odczytu.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (*relative risk*, *RR*) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference*, *RD*). W przypadku zmiennych ciągłych średnią różnicę (ang. *mean difference*, *MD*) obliczano na podstawie dostępnych danych. W przypadku, gdy w badaniach brakowało informacji o SD, a podane były wartości błędu standardowego (*SE*, ang. *standard error*), wartość SD obliczano na podstawie wzoru:

$$SD = SE\sqrt{N},$$

gdzie:

SE - błąd standardowy,

N – liczebność populacji.

Założono, że w sytuacji, gdy dany punkt końcowy byłby oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, a badania charakteryzowałyby się niską heterogenicznością przeprowadzana zostałaby metaanaliza skuteczności i/lub bezpieczeństwa zgodnie z zaleceniami QUOROM. Nie wykonano metaanalizy wyników, ponieważ do analizy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy oraz rozszerzenia badania III fazy, obejmujące również pacjentów z kontynuacji badania I fazy.

Do analizy wyników z poszczególnych badań wykorzystywano program RevMan wersja 5.3 oraz Microsoft Excel 2016.

## 4 Wyniki

### 4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa woretygenu neparwówek w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65* nie zidentyfikowano żadnego przeglądu systematycznego.

## 4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań woretygenu neparwówek w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65* oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDACTED]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby [REDACTED].

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych przedstawiono na Ryc. 1.

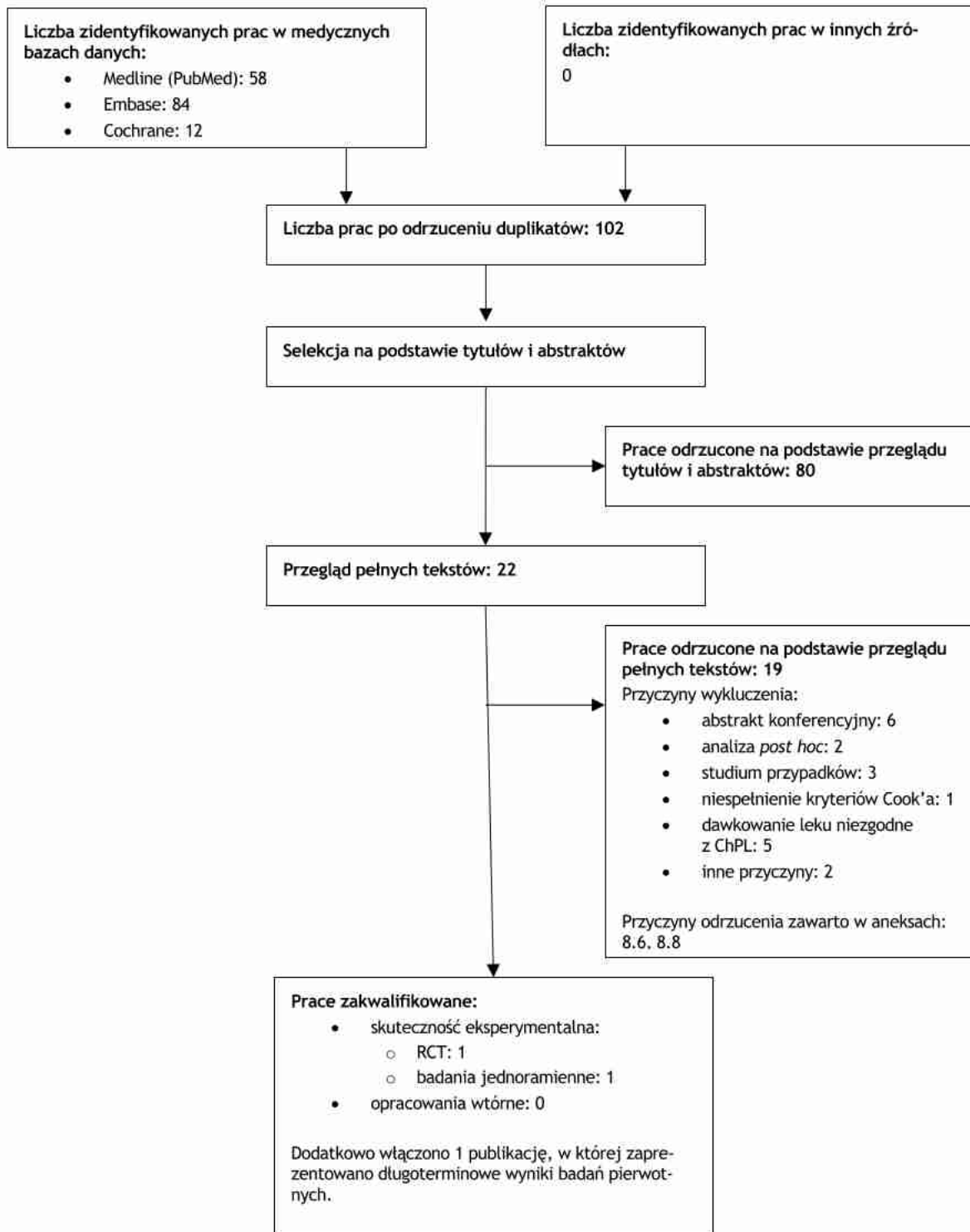
Do dnia 01.09.2020 zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej:

- 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy (Russell 2017),
- 1 badanie jednoramienne I fazy (Bennett 2016),
- oraz publikację Maguire 2019, w której zaprezentowano wyniki z kontynuacji badań III fazy (Russell 2017) i I fazy (Bennett 2016).

Badanie pierwotne zakwalifikowane do analizy zestawiono w aneksie 8.7, natomiast badania wykluczone wraz z powodem odrzucenia w aneksie 8.8.

W ramach przeglądu zidentyfikowano dodatkowo 3 abstrakty konferencyjne (Drack 2019, Le-roy 2019 i Russell 2018), w których zaprezentowano długoterminowe wyniki skuteczności terapii woretygenem neparwówek pacjentów z randomizowanego badania klinicznego, włączonego do niniejszej analizy. Odnalezione abstrakty nie spełniły kryteriów włączenia, jednak zdecydowano się opisać ich wyniki dla uzyskania szerszego obrazu skuteczności terapii woretygenem neparwówek u pacjentów z dziedziczną dystrofią siatkówki, spowodowaną przez bialleliczne mutacje genu *RPE65*. Wyniki zaprezentowany zostały w rozdziale Dyskusja.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania (PRISMA).



## 4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy

### 4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa woretygenu neparwówek włączono 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy - Russell 2017 oraz 1 jednoramiennie kontynuacyjne badanie I fazy - Bennett 2016, spełniające predefiniowane kryteria kwalifikacji. W ramach przeglądu zidentyfikowano dodatkowo publikację Maguire 2019, w której zaprezentowano wyniki z kontynuacji badań III fazy (Russell 2017) i I fazy (Bennett 2016).

#### *Badanie III fazy*

Badanie III fazy przeprowadzono w dwóch ośrodkach, znajdujących się na terenie Stanów Zjednoczonych. Badanie obejmowało 31 pacjentów  $\geq 3$  roku życia, cierpiących na dziedziczną dystrofię siatkówki spowodowaną przez potwierdzone bialleliczne mutacje genu *RPE65*. W wyniku randomizacji pacjentów przydzielono do dwóch grup: woretygen neparwówek oraz brak aktywnej interwencji (grupa kontrolna). Pacjenci z pierwszej grupy przyjęli podsiatkówkowe wstrzyknięcie  $1,5 \cdot 10^{11}$  vg woretygenu neparwówek najpierw do jednego, a następnie do drugiego oka w odstępie 6-18 dni. Czas obserwacji w badaniu wynosił 1 rok po podaniu dawki do drugiego oka. Trzy dni przed wstrzyknięciem woretygenu neparwówek do pierwszego oka pacjenci rozpoczęli leczenie immunomodulujące. W ramach powyższego przez 7 dni przyjmowali oni doustnie prednizon w dawce 1 mg/kg masy ciała dziennie (maksymalnie 40 mg na dobę). Leczenie immunomodulujące dla drugiego oka przebiegło według tego samego schematu (po zakończeniu leczenia immunomodulującego pierwszego oka).

Pacjenci stanowiący grupę kontrolną randomizowanego badania Russell 2017, po roku od podania dawki leku do drugiego oka pacjentów z grupy badanej, również przyjęli terapię woretygenem neparwówek w tej samej dawce i odstępie czasowym między podaniem do każdego oka. Wyniki dla tej grupy pacjentów przedstawiono w osobnej publikacji - Maguire 2019, w której zaprezentowano wyniki z kontynuacji badania III fazy. Przebieg badania III fazy woretygenu neparwówek przedstawiono na Ryc. 2.

#### *Badanie I fazy*

Badanie I fazy przeprowadzono w jednym ośrodku, na terenie Stanów Zjednoczonych. Badanie obejmowało 11 pacjentów  $\geq 8$  roku życia, cierpiących na dziedziczną dystrofię siatkówki spowodowaną przez potwierdzone bialleliczne mutacje genu *RPE65*, którzy ukończyli badanie I fazy z eskalacją dawki - Maguire 2009. W badaniu Maguire 2009 pacjenci otrzymali podsiatkówkowe wstrzyknięcie woretygenu neparwówek do jednego oka, a w omawianej kontynuacji badania Bennett 2016 - do drugiego oka. Czas między przyjęciem obu dawek wynosił od 1,71 do 4,58 lat. Nie uwzględniono wyników badania Maguire 2009, gdyż 75% pacjentów (9 spośród 12 pacjentów) przyjęło do pierwszego oka inną, niż zarejestrowana, dawkę woretygenu neparwówek- 3 pacjentów przyjęło  $1,5 \cdot 10^{10}$  vg oraz 6 pacjentów przyjęło  $4,8 \cdot 10^{10}$  vg, obie dawki w objętości 0,15 mL. W zakwalifikowanym do niniejszej analizy badaniu Bennett 2016 wszyscy pacjenci przyjęli do drugiego oka dawkę woretygenu neparwówek równą  $1,5 \cdot 10^{11}$  vg, zgodną z ChPL. Reasumując w niniejszej analizie uwzględniono wyniki dotyczące wyłącznie oczu, do których wstrzyknięto właściwą, tj. zgodną z ChPL, dawkę woretygenu neparwówek. Czas obserwacji pacjentów w badaniu Bennett 2016 wynosił 3 lata. Przebieg badania I fazy woretygenu neparwówek przedstawiono na Ryc. 3.

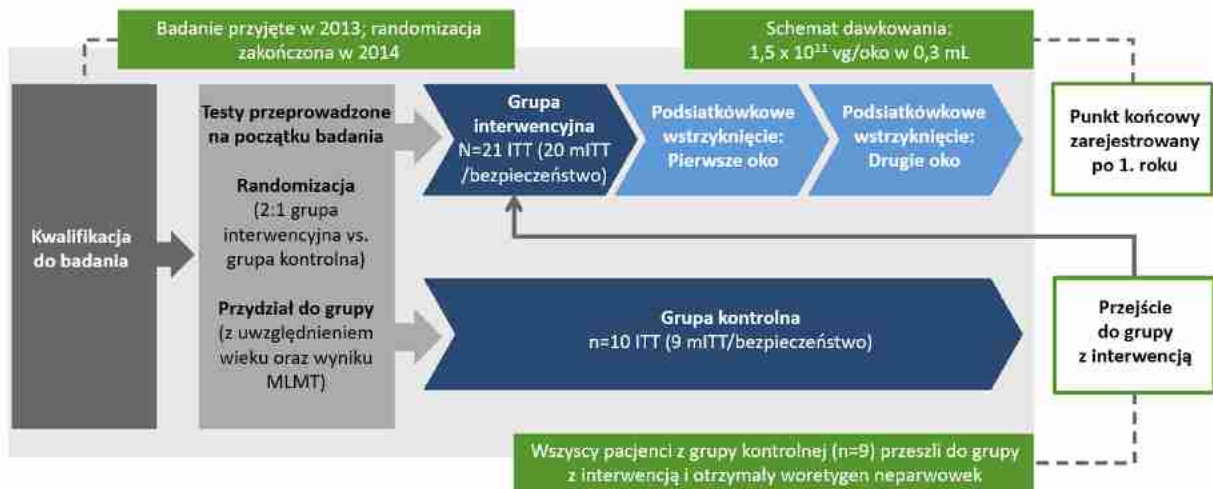


### *Badania kontynuacyjne III fazy i I fazy*

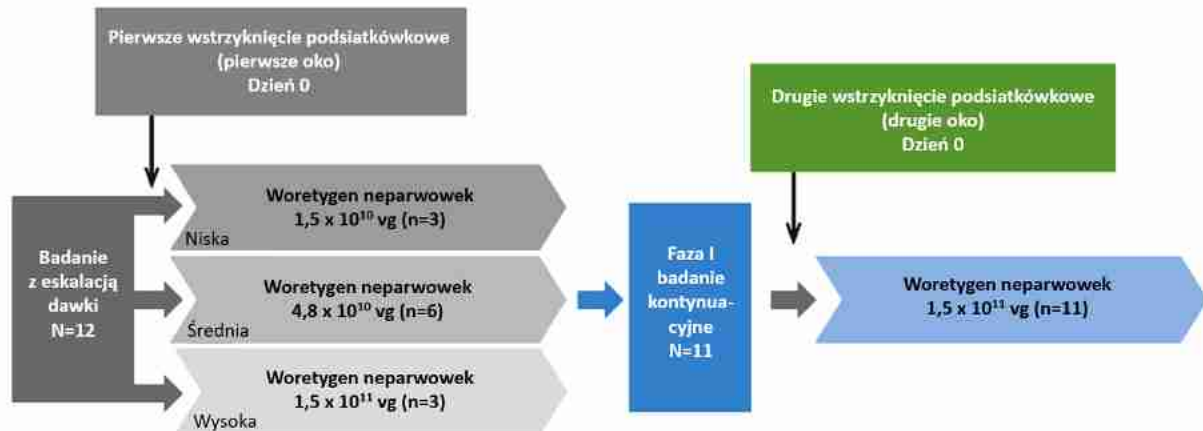
Kontynuację badań III fazy i I fazy przedstawiono w publikacji Maguire 2019. Populację kontynuujących badania III fazy i I fazy stanowiło łącznie 40 pacjentów. Większość tych pacjentów (72,5%) ukończyła randomizowane badanie kliniczne III fazy (Russell 2017). Wszyscy pacjenci z badania Russell 2017 przyjęli woretygen neparwówek w dawce  $1,5 \cdot 10^{11}$  vg do obu oczu, jednak 9 spośród 29 pacjentów, stanowiąc początkowo grupę kontrolną badania, przyjęło terapię rok później w odniesieniu do pozostałych. Mniejszą część pacjentów stanowiła populacja, która ukończyła kontynuację badania I fazy (Bennett 2016) (N=11). W publikacji Maguire 2019 uwzględniono wyniki dotyczące wyłącznie oczu, do których wstrzyknięto zgodną z ChPL, dawkę woretygenu neparwówek, tj. do drugiego oka w przypadku pacjentów z badania I fazy. Wyniki przedstawione w publikacji Maguire 2019 obejmowały łącznie 2- oraz 4-letni okres obserwacji pacjentów z badania odpowiednio III fazy oraz I fazy.

Charakterystykę badań włączonych do przeglądu przedstawiono w Tab. 4 i Tab. 5.

Ryc. 2. Przebieg badania III fazy woretygeny neparwówek (Maguire 219, zmodyfikowane).



Ryc. 3. Przebieg badania I fazy woretygeny neparwówek (Maguire 219, zmodyfikowane).



Tab. 4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa woretygeny neparwówek w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65*.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n(%)	Metoda badania
<b>Badanie III fazy</b>								
Russell 2017	wieloośrodkowe (2), USA	31	1 rok po podaniu dawki leku do drugiego oka*	pacjenci $\geq 3$ lat z dziedziczną dystrofią siatkówki spowodowaną przez potwierdzone bialleliczne mutacje genu <i>RPE65</i>	podsiatkówkowe wstrzyknięcie $1,5 \cdot 10^{11}$ vg woretygeny neparwówek w całkowitej objętości 0,3 mL do każdego oka (podanie dawki do każdego oka wykonywane w odstępie 6-18 dni) (21)	brak interwencji (10)**	2 (6,5%)	RCT, otwarte, III faza
<b>Badanie I fazy</b>								
Bennett 2016	jednośrodkowe, USA	11***	3 lata****	pacjenci $\geq 8$ lat z dziedziczną dystrofią siatkówki spowodowaną przez potwierdzone bialleliczne mutacje genu <i>RPE65</i> , którzy ukończyli badanie I fazy z eskalacją dawki	podsiatkówkowe wstrzyknięcie $1,5 \cdot 10^{11}$ vg woretygeny neparwówek w całkowitej objętości 0,3 mL do drugiego oka^	-	0 (0,0%)	otwarte, I faza
<b>Badania kontynuacyjne III fazy i I fazy</b>								
Maguire 2019 (kontynuacja Russell 2017 i Bennett 2016)	wieloośrodkowe (3), USA	40^^	1 rok^^^	pacjenci $\geq 3$ lat z dziedziczną dystrofią siatkówki spowodowaną przez potwierdzone bialleliczne mutacje genu <i>RPE65</i> , którzy ukończyli badanie I fazy - Bennett 2016 lub fazę III badania Russell 2017	podsiatkówkowe wstrzyknięcie $1,5 \cdot 10^{11}$ vg woretygeny neparwówek w całkowitej objętości 0,3 mL do co najmniej 1 oka (40)^^^	-	0 (0,0%)	otwarte, kontynuacyjne III fazy i I fazy

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n(%)	Metoda badania
<p>*monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa zaplanowano na co najmniej 5 lat w czasie corocznych wizyt pacjentów (testy mobilności, badanie funkcji siatkówki i widzenia, ocena bezpieczeństwa) oraz przez 15 lat za pomocą kwestionariuszy podczas corocznych wizyt lub rozmów telefonicznych</p> <p>**po roku pacjenci z grupy kontrolnej, spełniający nadal kryteria włączenia do badania, przyjęli woretygen neparwówek zgodnie z protokołem przyjmowania terapii przez grupę z interwencją</p> <p>***w analizie wyników uwzględniono 10 z 11 pacjentów, którzy przyjęli terapię; 1 pacjent został wykluczony z analizy, ponieważ po operacji doświadczył bakteryjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej wywołanego przez <i>Staphylococcus epidermidis</i></p> <p>****monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa zaplanowano na 5 lat podczas corocznych wizyt kontrolnych</p> <p>^woretygen neparwówek do pierwszego oka podano w badaniu poprzedzającym, jednak ponad 80% pacjentów przyjęło terapię w dawce niezgodnej z ChPL, przez co nie zostało ono uwzględnione w niniejszej analizie</p> <p>^^w tym 29 pacjentów, którzy ukończyli randomizowane badanie kliniczne III fazy Russell 2017 oraz 11 pacjentów, którzy ukończyli badanie I fazy Bennett 2016</p> <p>^^^łącznie czas obserwacji pacjentów z randomizowanego badania klinicznego Russell 2017 wynosił 2 lata, z kolei łączny czas obserwacji pacjentów z badania Bennett 2016 - 4 lata</p> <p>^^^^wszyscy pacjenci (N=29), którzy ukończyli randomizowane badanie kliniczne Russell 2017 przyjęli dawkę woretygenu neparwówek równą <math>1,5 \cdot 10^{11}</math> vg do obu oczu, z kolei 9 spośród 11 pacjentów, którzy ukończyli badanie Bennett 2016, przyjęła do pierwszego oka inną dawkę woretygenu neparwówek (3 pacjentów przyjęło <math>1,5 \cdot 10^{10}</math> vg w objętości 0,15 mL oraz 6 pacjentów przyjęło <math>4,8 \cdot 10^{10}</math> vg w objętości 0,15 mL), nie uwzględnioną w niniejszej analizie</p>								

Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa woretygeny neparwówek w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65* – cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
<b>Badanie III fazy</b>						
Russell 2017	IIA	Opisane	Tak	<i>superiority</i>	ITT (skuteczność) mITT (skuteczność i bezpieczeństwo)**	Spark Therapeutics
<b>Badanie I fazy</b>						
Bennett 2016	IID	Opisane	Tak <sup>^</sup>	Badanie niekontrolowane	<i>per protocol</i> <sup>^^</sup>	Spark Therapeutics
<b>Badania kontynuacyjne III fazy i I fazy</b>						
Maguire 2019 (kontynuacja Russell 2017 i Bennett 2016)	IID <sup>^^</sup>	Opisane	Tak <sup>^</sup>	Badanie niekontrolowane	ITT (pacjenci z badania Bennett 2016) mITT (pacjenci z badania Russell 2017)	Spark Therapeutics
<p>*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3)</p> <p>**populację ITT stanowili wszyscy pacjenci poddani randomizacji, zmodyfikowana populacja ITT - mITT nie obejmowała pacjentów, którzy zostali wykluczeni z badania w dniu randomizacji lub przed przyjęciem terapii (przed rozpoczęciem badania w przypadku grupy kontrolnej)</p> <p><sup>^</sup>wynikała z liczby pacjentów z badań poprzedzających</p> <p><sup>^^</sup>analiza wyników przeprowadzona została dla 10 spośród 11 pacjentów, którzy przyjęli VN - 1 pacjent miał bakteryjne zapalenie wnętrza gałki ocznej</p>						

#### 4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie dla randomizowanego badania klinicznego woretygenu neparwówek Russell 2017 przedstawione zostały w Tab. 6 i Tab. 7. Badanie charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego. Pomimo, iż pacjenci nie byli zaślepieni podczas badania (co wynikało ze specyfiki badania) nie miało to wpływu na wyniki końcowe. Ocena skuteczności w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego badania - mobilności pacjentów oraz ich orientacji w przestrzeni przeprowadzona została przez niezależny zespół, któremu dostarczano zakodowane pliki wideo, nie mające odniesienia do daty czy grupy przydziału.

Ocenę wiarygodności jednoramiennego badania klinicznego I fazy, włączonego do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury zaproponowanej przez NICE (skala NICE).

Według skali NICE maksymalny wynik, jaki oceniane badanie może uzyskać to osiem punktów. Punkty przyznawane są za każdą twierdzącą odpowiedź na pytanie dotyczące ocenianego zagadnienia. Stosując skalę NICE ocenia się takie obszary badania jak:

- lokalizacja badania,
- hipoteza badania,
- kryteria włączenia oraz wykluczenia,
- punkty końcowe badania,
- sposób gromadzenia danych,
- sposób rekrutacji uczestników,
- wyniki badania,
- analiza w podgrupach.

W Tab. 8 ocenie poddano włączone do analizy badanie jednoramienne Bennett 2016. Badanie to uzyskało siedem na osiem możliwych punktów do zdobycia. Jeden punkt został odjęty za to, że badanie przeprowadzone zostało tylko w jednym ośrodku. Biorąc pod uwagę rzadkość schorzenia, etap badań klinicznych (badanie I fazy) oraz interwencyjny charakter technologii, decyzja o ograniczeniu badania do jednego ośrodka wydaje się całkowicie zrozumiała.

Tab. 6. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego Russell 2017 włączonego do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
Russell 2017	Pacjenci byli randomizowani według wygenerowanej pod kierunkiem niezależnego biostatysty listy randomizacyjnej w stosunku 2:1 ze stratyfikacją ze względu na wiek (<10 lat, ≥10 lat) oraz wyjściowy wynik testu mobilności (zaliczenie przy ≥125 luksach lub <125 luksów)	Osobom oceniającym wynik testu mobilności pacjentów dostarczano zakodowane pliki wideo, które nie miały odniesienia do daty czy grupy przydziału. O przydziale do grup nie wiedziały także osoby oceniające ogólną mobilność i orientację przestrzenną pacjentów.	Ze względu na charakter badania pacjenci nie zostali zaślepieni. O przydziale do grup nie wiedziały natomiast osoby oceniające wynik testu mobilności pacjentów, ich ogólnej mobilności oraz orientacji w przestrzeni. Wszystkie inne osoby zaangażowane w badanie wiedziały o przydziale do grup.	Osoby oceniające pierwszorzędowy punkt końcowy związane były z niezależną jednostką badawczą. Dostarczano im zakodowane pliki wideo, które nie miały odniesienia do daty czy grupy przydziału. Wszystkie inne osoby zaangażowane w badanie wiedziały o przydziale do grup.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.

Tab. 7. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego Russell 2017 włączonego do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
Russell 2017	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Tab. 8. Ocena jakości badania jednoramiennego Bennett 2016 włączonego do przeglądu wg skali NICE (skala NICE).

Pytanie	Ocena
	Bennett 2016
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Nie
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak*
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Tak**
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	7/8
*kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów sprecyzowano w publikacjach badania poprzedzającego	
**pacjenci kontynuowali leczenie	

### 4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

#### *Badanie III fazy*

Do randomizowanego badania klinicznego Russell 2017 kwalifikowano pacjentów w wieku  $\geq 3$  lat, z potwierdzoną genetycznie bialleliczną mutacją genu *RPE65*, u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki. Kryterium włączenia były również: ostrość wzroku pacjentów równa lub mniejsza niż 20/60 w obu oczach i/lub ograniczone pole widzenia do obszaru poniżej 20 stopni oraz poddanie się testom mobilności multiluminacji (MLMT) i uzyskaniem wyniku  $\leq 1$  przy 400 luksach lub mniej oraz niemożność przejścia testu mobilności przy 1 luksie.

Do kryteriów wykluczenia pacjentów z badania Russell 2017 należały: uczestnictwo w innej terapii genowej lub badaniu nad omawianym lekiem, przyjmowanie wysokich dawek związków retinoidowych, operacja wewnątrzgałkowa w ciągu ostatnich 6 miesięcy, nadwrażliwość na leki zaplanowane do przyjmowania w okresie okołoperacyjnym, wcześniejsze choroby oczu lub choroby ogólnoustrojowe, które uniemożliwiłyby planowaną operację bądź zakłóciłyby poprawną interpretację wyników badania, brak zdolności do poddania się testom mobilności multiluminacji (MLMT) z powodów innych niż słaby wzrok np. wynikających z ograniczeń fizycznych oraz ciąży.

#### *Badanie I fazy*

Głównym kryterium włączenia do kontynuacji badania I fazy (Bennett 2016) było ukończenie I fazy badania z eskalacją dawki, podczas którego przyjęto woretygen neparwówek do jednego oka. Do badania I fazy kwalifikowano pacjentów w wieku  $\geq 8$  lat, z potwierdzoną genetycznie wrodzoną ślepotą Lebera (LCA), wywołaną mutacją genu *RPE65*, u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki. Kryterium włączenia, podobnie jak w badaniu III fazy, było ograniczone pole widzenia do obszaru poniżej 20 stopni lub ostrość wzroku równa lub mniejsza niż 20/200 (ostrość wzroku mniejsza niż w badaniu III fazy).



Do kryteriów wykluczenia pacjentów z badania I fazy należały: uczestnictwo w innej terapii genowej lub badaniu nad omawianym lekiem, przyjmowanie wysokich dawek związków retinoidowych, operacja oka w ciągu ostatnich 6 miesięcy, nadwrażliwość na leki zaplanowane do przyjmowania w okresie okołoperacyjnym, wcześniejsze choroby oczu lub choroby ogólnoustrojowe, które uniemożliwiłyby planowaną operację bądź zakłóciłyby poprawną interpretację wyników badania oraz ciąży.

#### Badania kontynuacyjne III fazy i I fazy

W publikacji Maguire 2019 uwzględniono pacjentów, którzy uczestniczyli w III fazie randomizowanego badania klinicznego (Russell 2017) lub w kontynuacji badania I fazy, podczas której pacjenci przyjęli woretygen neparwówek do drugiego oka (Bennett 2016). Kryterium włączenia do analizy skuteczności w publikacji Maguire 2019, które dotyczyło pacjentów z I fazy było również spełnienie przez nich kryteriów kwalifikacji do badania III fazy. Do analizy bezpieczeństwa poddano wszystkich pacjentów, którzy ukończyli badanie Bennett 2016 i zgodzili się na dalszą obserwację.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia z badań włączonych do niniejszej analizy przedstawiono w Tab. 9.

Tab. 9. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Badanie III fazy</b>		
Russell 2017 <sup>^</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci w wieku <math>\geq 3</math> lat,</li> <li>- potwierdzona genetycznie bialleliczna mutacja genu <i>RPE65</i>,</li> <li>- ostrość wzroku równa lub mniejsza niż 20/60 w obu oczach i/lub ograniczone pole widzenia do obszaru poniżej 20 stopni,</li> <li>- wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki, oszacowana w optycznej tomografii koherencyjnej (OTC), fotografii dna oka i/lub oftalmoskopii (obszar siatkówki w obrębie tylnego bieguna <math>&gt;100</math> mikronów grubości, <math>\geq 3</math> obszary dyskooidalne siatkówki bez atrofii lub zwyrodnienia barwnikowego w obrębie tylnego bieguna lub pole widzenia w granicach 30 stopni w czasie fiksacji),</li> <li>- poddanie się testom mobilności multiluminacji (MLMT) – uzyskanie wyniku <math>\leq 1</math> przy 400 luksach lub mniej podczas kwalifikacji do leczenia oraz niemożność przejścia testu mobilności przy 1 luksie podczas kwalifikacji do leczenia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- uczestnictwo w innej terapii genowej lub badaniu nad omawianym lekiem,</li> <li>- przyjmowanie wysokich dawek związków retinoidowych (<math>&gt;7500</math> jednostek retinolu [lub <math>&gt;3300</math> IU] ekwiwalentnych do dziennej dawki witaminy A) lub ich prekursorów w ciągu ostatnich 18 miesięcy, które potencjalnie mogłyby wpływać na aktywność biochemiczną enzymu <i>RPE65</i>,</li> <li>- operacja wewnątrzgałkowa w ciągu ostatnich 6 miesięcy,</li> <li>- nadwrażliwość na leki zaplanowane do przyjmowania w okresie okołoperacyjnym,</li> <li>- wcześniejsze choroby oczu lub choroby ogólnoustrojowe, które uniemożliwiłyby planowaną operację bądź zakłóciłyby poprawną interpretację wyników badania np. nowotwory złośliwe, których leczenie może wpływać na czynność OUN (np. radioterapia oczodołu, białaczka z zajęciem OUN/nerwu wzrokowego), cukrzyca lub niedokrwistość sierpowata z objawami zaawansowanej retinopatii (np. obrzęk płamki lub zmiany proliferacyjne), niedobór odporności (nabyty lub wrodzony), który może zwiększać podatność na zakażenia oportunistyczne tj. zapalenie siatkówki wywołane wirusem CMV,</li> <li>- brak zdolności do poddania się testom mobilności multiluminacji (MLMT) z powodów innych niż słaby wzrok np. wynikających z ograniczeń fizycznych,</li> <li>- ciąży.</li> </ul>
<b>Badanie I fazy</b>		

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bennett 2016 <sup>***^</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ukończenie badania I fazy z eskalacją dawki, podczas którego przyjęto woretygen neparwówek do jednego oka,</li> <li>- pacjenci w wieku <math>\geq 8</math>;</li> <li>- potwierdzona genetycznie wrodzona ślepotą Lebera (LCA), wywołana mutacją genu <i>RPE65</i>,</li> <li>- ostrość wzroku równa lub mniejsza niż 20/200 lub ograniczone pole widzenia do obszaru poniżej 20 stopni.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- uczestnictwo w badaniu klinicznym nad omawianym lekiem w ciągu ostatnich 6 miesięcy,</li> <li>- przyjmowanie wysokich dawek związków retinoidowych lub ich prekursorów w ciągu ostatnich 18 miesięcy, które potencjalnie mogłyby wpływać na aktywność biochemiczną enzymu <i>RPE65</i>,</li> <li>- wcześniejsze choroby oczu, które uniemożliwiłyby planowaną operację bądź zakłóciłyby poprawną interpretację wyników badania np. jaskra, choroby rogówki lub znaczne zmętnienie soczewki,</li> <li>- nie wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki, oszacowana metodami nieinwazyjnymi takimi jak optyczna tomografia koherencyjna (OTC) i/lub oftalmoskopia (w szczególności gdy wykryty zostanie mniej niż 1 obszar dyskoidalny siatkówki bez zwyrodnienia barwnikowego, grubość siatkówki poniżej 100 mikronów lub włókien nerwowych siatkówki),</li> <li>- powikłania chorób ogólnoustrojowych lub istotne klinicznie nieprawidłowe wyjściowe wartości parametrów laboratoryjnych, które leczenia lub sama choroba mogłaby wpływać na czynność oczu np. nowotwory złośliwe, których leczenie może wpływać na czynność OUN (np. radioterapia oczodołu, białaczka z zajęciem OUN/nerwu wzrokowego),</li> <li>- choroby obniżające odporność, które mogłyby zwiększać podatność na zakażenia oportunistyczne tj. zapalenie siatkówki wywołane wirusem CMV,</li> <li>- cukrzyca lub niedokrwistość sierpowata z objawami zaawansowanej retinopatii (np. obrzęk płamki lub zmiany proliferacyjne),</li> <li>- młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (zwiększone ryzyko zakażenia po operacji z powodu słabego gojenia się ran),</li> <li>- wirusowe zapalenie wątroby typu B i C, zakażenie wirusem HIV,</li> <li>- operacja oka w ciągu ostatnich 6 miesięcy,</li> <li>- nadwrażliwość na leki zaplanowane do przyjmowania w okresie okołoperacyjnym,</li> <li>- ciąża,</li> <li>- obecność przeciwciał neutralizujących przeciwko AAV2 powyżej 1:000.</li> </ul>
<b>Badania kontynuacyjne III fazy i I fazy</b>		
Maguire 2019 (kontynuacja Russell 2017 i Bennett 2016)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- uczestnictwo pacjentów w badaniu III fazy badania nad woretygenem neparwówek lub w programie klinicznym I fazy woretygenu neparwówek pod warunkiem spełnienia dodatkowo następujących kryteriów: uczestniczenie w kontynuacji badania I fazy, podczas którego pacjenci przyjęli lek do drugiego oka oraz spełnienie kryteriów kwalifikacji do badania III fazy<sup>***</sup>.</li> </ul>	Niespełnienie kryteriów włączenia.
<sup>^</sup> dane uzupełnione na podstawie informacji ze strony <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a>		
<sup>***</sup> dane uzupełnione na podstawie informacji w suplemencie badania Maguire 2008 (poprzedzające I fazy)		

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
***dotyczy to tylko pacjentów, którzy mają zostać poddani analizie skuteczności, ocenie bezpieczeństwa poddani zostaną wszyscy pacjenci, którzy ukończyli badanie Bennett 2016 i zgodzili się na dalszą obserwację, kryteria kwalifikacji pacjentów z III fazy badania opisano wyżej (Russell 2017)		

#### 4.2.1.4 Opis populacji

##### *Badanie III fazy*

W randomizowanym badaniu klinicznym Russell 2017, do którego kwalifikowano pacjentów w wieku  $\geq 3$  roku życia, średni wiek pacjentów mieścił się w zakresie 4-44 lata. Nieznaczną przewagę stanowiła płeć żeńska (58%). Do badania włączano pacjentów różnych ras. Przeważającą część pacjentów stanowiła rasa biała - 68%, mniejszą azjatycka - 16%, włączano także inne rasy.

Wszyscy pacjenci cierpieli na dziedziczną dystrofię siatkówki z mutacją genu *RPE65*. W publikacji badania nie podano informacji czy mutacja ta przyczyniła się do zwyrodnienia barwnikowego siatkówki (RP) czy wrodzonej ślepoty Lebera (LCA), jednak na stronie clinicaltrials.gov zidentyfikowano informację, iż populację badania III fazy stanowili pacjenci z LCA.

W badaniu Russell 2017 podano charakterystykę początkową pacjentów pod względem zdawalności testu mobilności multiluminacji (MLMT) przy poziomie oświetlenia  $< 125$  luksów lub  $\geq 125$  luksów. Nieznaczna większość pacjentów (52%) zdała test przy oświetleniu  $< 125$  luksów. W grupie z interwencją odsetek tych pacjentów stanowił 57%, z kolei w grupie kontrolnej - 40%. Przy porównaniu charakterystyki pacjentów z dwóch grup - woretygen neparwówek oraz braku aktywnej interwencji zważyć należy na to, iż randomizacja pacjentów przebiegała ze stratyfikacją ze względu wiek ( $< 10$  i  $\geq 10$  lat) oraz na wyjściowy wynik testu mobilności (zaliczenie przy  $\geq 125$  luksach lub  $< 125$  luksów).

Hiszpanie lub Latynosi stanowili 24% grupy woretygen neparwówek oraz 10% grupy kontrolnej. W pozostałych przypadkach nie odnotowano znacznej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami.

##### *Badanie I fazy*

W badaniu Bennett 2016 średnia wieku była wyższa niż w badaniu Russell 2017 i wyniosła 22,8 lat, co wynikało z kryteriów kwalifikacji - do badania I fazy włączano pacjentów  $\geq 8$  roku życia. Nieznaczną przewagę w badaniu I fazy stanowiła płeć męska (55%). Do badania włączano pacjentów różnych ras. Przeważającą część pacjentów stanowiła rasa biała - 91%, mniejszą azjatycka - 9%.

W badaniu I fazy podano również charakterystykę początkową pacjentów pod względem zdawalności testu mobilności multiluminacji (MLMT) przy poziomie oświetlenia  $< 125$  luksów lub  $\geq 125$  luksów. Nieznaczna większość pacjentów (55%) zdała test przy oświetleniu  $< 125$  luksów.

##### *Badania kontynuacyjne III fazy i I fazy*

Charakterystykę populacji uwzględnionej w publikacji Maguire 2019 przedstawiono z podziałem na 4 grupy: 2 dotyczące pacjentów z badania I fazy oraz 2 obejmujące pacjentów z badania III fazy. Wśród pacjentów z badania I fazy wyróżniono tych, którzy spełniając kryteria włączenia do badania III fazy poddani zostali ocenie skuteczności (spełnili kryteria kwalifikacji dotyczące wyniku testu MLMT) oraz tych poddanych analizie bezpieczeństwa (wszyscy

pacjenci, którzy w kontynuacji badania I fazy przyjęli woretygen neparwówek). Z kolei pacjenci z badania III fazy podzieleni zostali na tych, którzy przyjęli woretygen neparwówek na początku badania oraz tych, którzy początkowo stanowili grupę kontrolną, a po roku przyjęli podsiatkówkowe wstrzyknięcie woretygenu neparwówek.

Wiek analizowanej populacji pacjentów z badania III fazy i I fazy w momencie przyjęcia terapii woretygenem neparwówek mieścił się w zakresie 4-46 lat i wynosił średnio 16,8 lat. Średni wiek populacji był nieco wyższy w przypadku pacjentów z kontynuacji badania I fazy w porównaniu z wiekiem pacjentów z badania III fazy, co wynikało z niższej granicy wieku w kryteriach włączenia do badania III fazy. Przeważającą część pacjentów stanowiła rasa biała - 75%.

Nieznaczna większość populacji, uwzględnionej w publikacji Maguire 2019 (52%) zdała test mobilności multiluminacji (MLMT) przy poziomie oświetlenia <125 luksów. Analiza w podgrupach wykazała, iż w jednej z nich większość stanowili jednak pacjenci, którzy nie byli w stanie przejść MLMT przy tak niskim poziomie oświetlenia - 60% pacjentów z badania III fazy, stanowiących początkowo grupę kontrolną badania.

Charakterystykę populacji zakwalifikowanych badań przedstawiono w Tab. 10.

Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z podziałem na główne przyczyny przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 10. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań klinicznych włączonych do opracowania.

Badanie	Grupa badana (N)	Wiek, lata (SD)**	Płeć męska, n (%)	Grupa wiekowa, lata*		Rasa, N (%)			Pochodzenie etniczne		Zdawalność MLMT, poziom oświetlenia*	
				<10	≥10	biała	azjatycka	inna	Hiszpan lub Latynos	inne	<125 luksów	≥125 luksów
<b>Badanie III fazy</b>												
Russell 2017	woretygen neparwówek 1,5·10 <sup>11</sup> vg (21)	14,7 (11,8)	9 (43)	9 (43)	12 (57)	14 (67)	3 (14)	4 (19)	5 (24)	16 (76)	12 (57)	9 (43)
	brak aktywnej interwencji (10)	15,9 (9,5)	4 (40)	4 (40)	6 (60)	7 (70)	2 (20)	1 (10)	1 (10)	9 (90)	4 (40)	6 (60)
	wszyscy pacjenci (31)	15,1 (10,9)	13 (42)	13 (42)	18 (58)	21 (68)	5 (16)	5 (16)	6 (19)	25 (81)	16 (52)	15 (48)
<b>Badanie I fazy</b>												
Bennett 2016 <sup>^^^</sup>	woretygen neparwówek 1,5·10 <sup>11</sup> vg do drugiego oka (11)	22,8 (10,3)	6 (55)	-	-	10 (91)	1 (9)	0 (0)	0 (0)	11 (100)	6 (55)	5 (45)
<b>Badania kontynuacyjne III fazy i I fazy</b>												
Maguire 2019 (kontynuacja Russell 2017 i Bennett 2016)	pacjenci z kont. I fazy (8) <sup>^</sup>	19,9 (8,0)	5 (62)	-	-	7 (88)	1 (12)	0 (0)	0 (0)	8 (100)	5 (62)	3 (38)
	pacjenci z kont. I fazy (11) <sup>^^</sup>	22,8 (10,3)	6 (55)	-	-	10 (91)	1 (9)	0 (0)	0 (0)	11 (100)	6 (55)	5 (45)
	pacjenci z III fazy, stanowiący grupę VN od pocz. badania (20)	14,6 (12,0)	8 (40)	-	-	14 (70)	2 (10)	4 (20)	5 (25)	15 (75)	12 (57)	9 (43)
	pacjenci z III fazy, stanowiący początkowo grupę kontrolną badania (9)	15,2 (8,3)	3 (33)	-	-	6 (67)	2 (22)	1 (11)	1 (11)	8 (89)	4 (40)	6 (60)
	wszyscy pacjenci (40)	16,8 (11,1)	17 (43)	-	-	30 (75)	5 (13)	5 (13)	6 (15)	34 (85)	16 (52)	15 (48)
*stratyfikacja przy randomizacji												
**w przypadku publikacji Maguire 2019 wiek w momencie przyjęcia woretygenu neparwówek												
<sup>^</sup> populacja poddana analizie skuteczności; 8 z 11 pacjentów kont. I fazy, którzy spełnili kryteria włączenia do badania III fazy												
<sup>^^</sup> populacja poddana ocenie bezpieczeństwa - wszyscy pacjenci, którzy przyjęli VN w kont. I fazy (11 z 11 pacjentów)												
<sup>^^^</sup> dane pochodzące z publikacji Maguire 2019												

Tab. 11. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy.

Parametr	Russell 2017 (31)	Bennett 2016 (11)	Maguire 2019 (40)
Przerwanie leczenia, n (%)	2 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Przyczyna przerwania leczenia, n (%)			
Naruszenie protokołu badania	1 (3,2)*	-	-
Wycofanie zgody	1 (3,2)**	-	-
*decyzja lekarza na podstawie wyników optycznej tomografii koherencyjnej wykonanej na początku badania, które wskazały na ciężką atrofię lub zwyrodnienie siatkówki z prawie całkowitym brakiem warstwy fotoreceptorów w obszarze plamki, decyzja o przerwaniu leczenia została podjęta zanim uczestnik badania lub lekarz zostali poinformowani o przydziale do grupy			
**pacjent wycofał się z badania z powodów osobistych, decyzja o przerwaniu leczenia została podjęta zanim uczestnik badania lub lekarz zostali poinformowani o przydziale do grupy			

#### 4.2.1.5 Opis punktów końcowych

##### *Badanie III fazy*

W ramach pierwszorzędowego punktu końcowego randomizowanego badania klinicznego Russell 2017 oceniano zmianę wyniku testu mobilności multiluminacji (MLMT, ang. *multi-luminance mobility testing*) w ciągu roku w odniesieniu do wartości zarejestrowanej na początku badania. Jako drugorzędowe punkty końcowe oceniano: próg czułości na światło w pełnym polu (FST, ang. *full-field light sensitivity threshold*), zmianę wyniku testu MLMT dla oka wyznaczonego jako pierwsze, najlepiej skorygowaną ostrość wzroku (BCVA, ang. *best-corrected visual acuity*) oraz bezpieczeństwo.

W badaniu Russell 2017 określono tzw. eksploracyjne punkty końcowe, które mogą dostarczyć dodatkowych informacji na temat skuteczności analizowanej terapii i efektów leczenia, ale nie stanowią głównego celu badawczego. Eksploracyjnymi punktami końcowymi była ocena zakresu pola widzenia za pomocą perymetru Goldmanna oraz skomputeryzowanego testu Humphrey'a, wynik kwestionariusza funkcji wzrokowych, wrażliwość na kontrast, odruch źreniczny na światło (PLR), orientacja i mobilność w domu oraz ogólna mobilność.

Z racji tego, iż wyniki dotyczące zakresu pola widzenia, wyznaczonego za pomocą perymetru Goldmanna, przedstawiono w publikacji Maguire 2019, obejmującej rozszerzenie badań, zdecydowano się przedstawić wyniki dla tego punktu końcowego również w randomizowanym badaniu klinicznym, mimo iż stanowił on eksploracyjny punkt końcowy. W wyniku braku danych dotyczących jakości życia pacjentów w omawianych badaniach, zdecydowano również o przedstawieniu wyników eksploracyjnego punktu końcowego jakim był wynik kwestionariusza funkcji wzrokowych, stanowiącego element PRO (ang. *Patient-reported outcome*).

Okres obserwacji w randomizowanym badaniu klinicznym Russell 2017 wynosił 1 rok. Pacjenci, w ramach raportowanych punktów końcowych, oceniani byli podczas każdej wizyty kontrolnej tj. na początku badania, po 30, 90 i 180 dniach oraz po roku od przyjęcia terapii woretygenem neparwówek.

##### *Badanie I fazy*

Pierwszorzędowym punktem końcowym kontynuacji badania I fazy (Bennett 2016) była ocena bezpieczeństwa i tolerancji na przyjęcie terapii. W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano: ostrość wzroku wyznaczona za pomocą skali Holladay'a, pole widzenia wyznaczone za pomocą perymetru Goldmana, odruch źreniczny na światło, mobilność, próg czułości na światło w pełnym polu oraz wrażliwość na kontrast.

Punkty końcowe wspólne dla kontynuacji badania I fazy oraz badania III fazy obejmowały: zmianę wyniku testu mobilności multiluminacji (MLMT), próg czułości na światło w pełnym polu (FST), ostrość wzroku oraz pole widzenia. Jednakże pole widzenia w badaniu I fazy oceniane było za pomocą perymetru Goldmana z bodźcem testowym V4e, podczas gdy w badaniu III fazy zastosowana została większa czułość bodźca - III4e. W związku z powyższym nie było możliwości porównania wyników pacjentów z obu badań w zakresie tego punktu końcowego.

Czas obserwacji w badaniu Bennett 2016 wynosił 3 lata. Pacjenci badania I fazy oceniani byli podczas wizyt kontrolnych tj. na początku badania, 1., 3., 14., 30., 90. i 180. dnia, a następnie po 1., 2. i 3. roku od przyjęcia terapii.

##### *Badania kontynuacyjne III fazy i I fazy*

W publikacji Maguire 2019, w której zaprezentowano wyniki przedłużonej obserwacji pacjentów z badań III fazy i I fazy w ramach punktów końcowych oceniano MLMT, FST, BCVA oraz zakres pola widzenia przy pomocy perymetru Goldmana.

Wyniki z publikacji Maguire 2019, stanowiące rozszerzenie badania Russell 2017 oraz Bennett 2016 obejmowały łącznie 2- oraz 4-letni okres obserwacji pacjentów odpowiednio z III fazy oraz I fazy. Wyniki dotyczące punktów końcowych przedstawiono w odstępach rocznych.

Wszystkie wskazane w badaniach punkty końcowe zestawiono w Tab. 12. Opis skal, testów i kwestionariuszy przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 12. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Eksploracyjne punkty końcowe
<b>Badanie III fazy</b>			
Russell 2017	- zmiana wyniku testu mobilności multiluminacji (MLMT) (zmiana w luksach dla najniższego poziomu światła) po 1. roku w odniesieniu do wartości zarejestrowanej na początku badania.	- próg czułości na światło w pełnym polu (FST) z wykorzystaniem światła białego dla obu oczu, - zmiana wyniku testu MLMT dla oka wyznaczonego jako pierwsze, - najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) uśredniona dla obu oczu, - ocena bezpieczeństwa (obejmująca badanie fizykalne i okulistyczne, laboratoryjną ocenę kliniczną, testy immunologiczne, zgłaszane zdarzenia niepożądane dotyczące oczu oraz niezwiązane z oczami).	- pole widzenia wyznaczone za pomocą perymetru Goldmana metodą kinetyczną oraz za pomocą skomputeryzowanego testu Humphrey'a dla pól statycznych plamki z dotkowymi progami wrażliwości, - wynik kwestionariusza funkcji wzrokowych (ang. <i>Visual Function Questionnaire</i> ), - ocena wrażliwości na kontrast*, - ocena odruchu źrenicznego na światło (PLR)*, - ocena orientacji oraz mobilności w domu pacjenta*.
<b>Badanie I fazy</b>			
Bennett 2016**	- bezpieczeństwo i tolerancja	- ostrość wzroku wyznaczona za pomocą skali Holladay'a, - pole widzenia wyznaczone za pomocą perymetru Goldmana, - ocena odruchu źrenicznego na światło, - test mobilności, - próg czułości na światło w pełnym polu z wykorzystaniem światła białego, czerwonego i niebieskiego, - ocena wrażliwości na kontrast.	-
<b>Badania kontynuacyjne III fazy i I fazy</b>			
Maguire 2019 (kontynuacja Russell 2017 i Bennett 2016)	- zmiana wyniku testu mobilności multiluminacji (MLMT) (zmiana w luksach dla najniższego poziomu światła), - próg czułości na światło w pełnym polu (FST), - ostrość wzroku, - pole widzenia wyznaczone za pomocą perymetru Goldmana, - bezpieczeństwo.		
*w publikacji badania nie przedstawiono sumarycznych wyników dla tych punktów końcowych **dane uzupełnione na podstawie informacji ze strony clinicaltrials.gov			



Tab. 13. Zestawienie skal, kwestionariuszy i testów dotyczących oceny funkcji narządu wzroku z badań klinicznych włączonych do analizy.

Skala/kwestionariusz/test	Charakterystyka
MLMT (ang. <i>multi-luminance mobility test</i> )	<p>Standaryzowany test laboratoryjny symulujący codzienne środowisko przemieszczania się. Uczestnicy są obserwowani poruszając się po trasie na różnej wysokości przy różnym poziomie oświetlenia.</p> <p>Test ocenia zdolności osoby badanej do utrzymywania kierunku precyzyjnie i w rozsądnym tempie w różnie oświetlonym otoczeniu. Zdolność ta zależy od ostrości wzroku osoby badanej, jej pola widzenia oraz zakresu ślepoty zmierzchovej (obniżona zdolność odbierania i/lub widzenia w przyćmionym świetle).</p> <p>Pacjenci po 40-minutowej adaptacji do ciemności przechodzą test z zakrytym pierwszym okiem, z zakrytym drugim okiem, a następnie z odkrytymi dwoma oczami. Procedura ta powtarzana jest przy różnych poziomach oświetlenia, przechodzącym od niższego do wyższego poziomu natężenia światła.</p> <p>Stosowane są różne poziomy oświetlenia pomieszczeń wyrażane w luksach. W niniejszej analizie wykorzystano 7-stopniową standaryzowaną skalę oświetlenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poziom 0 - 400 luksów (odpowiada dla jasno oświetlonego biura),</li> <li>• poziom 1 - 250 luksów (odpowiada wnętrzu windy),</li> <li>• poziom 2 - 125 luksów (odpowiada dla wagonu pociągu w nocy),</li> <li>• poziom 3 - 50 luksów (odpowiada stacji kolejowej w nocy),</li> <li>• poziom 4 - 10 luksów (odpowiada miastu godzinę po zachodzie słońca),</li> <li>• poziom 5 - 4 luksy (odpowiada parkingowi w nocy),</li> <li>• poziom 6 - 1 luks (odpowiada bezksiężycowej letniej nocy).</li> </ul> <p>Wynik dodatni zmiany oznacza przejście MLMT przy niższym poziomie oświetlenia.</p>
Test FST (ang. <i>full-field light sensitivity threshold</i> )	<p>Test służący do badania progu czułości na światło w pełnym polu, który może być wykonany zarówno przy użyciu światła białego, jak i bodźców chromatycznych. Test ma na celu zbadanie podstawowej funkcji fizjologicznej fotoreceptorów tj. pręciki i czopki, na które głównie wpływa mutacja genu <i>RPE65</i>.</p> <p>Zmienność wyniku testu FST określona została na poziomie 0,3 log, a znacząca zmiana ustalona na 10 dB lub 1 log.</p>
Skala Holladay'a i skala Lang'a	<p>Skala Holladay'a oraz skala zaproponowana przez Lonag'a i współpracowników wykorzystane zostały do oceny najlepiej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA, ang. <i>best-corrected visual acuity</i>). Skale dostosowane zostały do przypisania logarytmu minimalnego kąta rozdzielczości (LogMAR) dla pomiarów widzenia. Mniejsze wartości LogMAR wskazują na lepszą ostrość wzroku (tj. mniejsze pogorszenie BCVA).</p> <p>W analizie BCVA przyjęto iż poprawa wyniku o 0,3 LogMAR odpowiada 15-literowej poprawie (odpowiednik 3 wierszy) na standardowej tablicy ETDRS (ang. <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i> - Studium nad wczesną terapią retinopatii cukrzycowej). Różnicę w zakresie ostrości wzroku odpowiadającą ponad 15-literowej zmianie przyjęto za istotną klinicznie.</p>
Perymetr Goldmanna	<p>Perymetr Goldmanna umożliwia kinetyczną ocenę zakresu pola widzenia pacjentów.</p> <p>Perymetr Goldmanna stanowi pusta w środku kulista miska umieszczona w określonej odległości od pacjenta. Badacz prezentuje testowe światło o różnej wielkości i natężeniu. Światło może przemieszczać się w kierunku od środka do obwodu (perymetria kinetyczna) lub pozostać w jednym miejscu (perymetria statyczna). Metoda ta umożliwia badanie całego zakresu widzenia peryferyjnego i od lat stosowana jest do monitorowania zmian wzroku u pacjentów z jaskrą. Obecnie częściej stosuje się perymetrię automatyczną.</p> <p>W badaniu ocenę zakresu pola widzenia przeprowadzono dla 24 południków (linii opisujących gałkę oczną, które łączą ze sobą bieguny oka) w każdym</p>

	oku. Miarą wyniku była suma stopni od centralnej fiksacji do punktu przecięcia izopterów (linie łączące punkty o tej samej czułości, tworzące dwuwymiarowy obraz współśrodkowych okręgów o określonej wartości i zmniejszającej się wielkości) dla każdego z 24 południków lub całkowita suma stopni. Wyższa wartość całkowitej sumy stopni wskazuje na większy obszar funkcjonalnej, wrażliwej na światło siatkówki, co odpowiada większemu polu widzenia badanego. Przy zastosowaniu tego podejścia maksymalne pole widzenia może wynosić około 1200 do 1400 całkowitej sumy stopni z bodźcem testowym III4e lub u osób bez wad wzroku.
Test Humphrey'a	Skomputeryzowany test Humphrey'a umożliwia ocenę zakresu pola widzenia dla pól statycznych plamki z dołkowymi progami wrażliwości. Analizator pola widzenia jest narzędziem wykorzystywanym przez optometrystów, ortoptystów i okulistów, w szczególności do oceny jednoocznego pola widzenia. Analizator wyświetla serię bodźców światła białego o różnym natężeniu (janości) w równomiernie oświetlonej misie. Pacjent używa ręcznego przycisku, którym wskazuje kiedy widzi światło. Pozwala to na ocenę zdolności siatkówki do wykrywania bodźca w określonych punktach w polu widzenia tj. wrażliwość siatkówki, zapisywaną w decybelach (dB).
Kwestionariusz funkcji wzrokowych	Kwestionariusz zaprojektowany do oceny codziennych czynności pacjentów (osobny dla badanych oraz rodziców/opiekunów młodszych pacjentów) związanych z deficytami wzroku spowodowanymi mutacjami genu <i>RPE65</i> . Kwestionariusz składa się z 25 pytań z odpowiedziami w zakresie od 0 („najgorsze” widzenie) do 10 („najlepsze” widzenie). Kwestionariusz prawdopodobnie stworzony został na potrzeby badania. Kwestionariusz nie został zwalidowany.

### 4.3 Heterogeniczność badań

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016 przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy należy określić stopień i przyczyny niejednorodności wyników badań (AOTMiT 2016). Ocenę heterogeniczności przeprowadzono zgodnie z metodyką opisaną w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Cochrane Handbook).

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności:

- heterogeniczność metodologiczna, wynikająca z projektu badania,
- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych,
- heterogeniczność statystyczna - zmienność w wynikach leczenia, wynikająca z heterogeniczności metodologicznej lub klinicznej.

W wyniku przeglądu do analizy zakwalifikowano 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy, 1 jednoramienne kontynuacyjne badanie I fazy oraz publikację, w której zaprezentowano długoterminowe wyniki badań III fazy I fazy woretygeny neparwówek w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65*. Za komparator w randomizowanym badaniu klinicznym przyjęto brak interwencji. Wszyscy pacjenci z grupy z interwencją badania III fazy przyjęli do obu oczu właściwą, tj. zgodną z ChPL, dawkę woretygeny neparwówek. W kontynuacji badania I fazy pacjenci przyjęli właściwą dawkę woretygeny neparwówek w większości tylko do drugiego oka (w badaniu poprzedzającym większość tych pacjentów przyjęło do pierwszego oka dawkę niezarejestrowaną), wobec czego analizie skuteczności poddano wyniki dotyczące tylko oczu, do których podsiatkówkowo wstrzyknięto zarejestrowaną dawkę leku. Ze względu na to, iż do analizy zakwalifikowano dwa badania o różnym typie - randomizowane badanie kliniczne oraz badanie jednoramienne, nie przeprowadzono metaanalizy wyników.

## 4.4 Analiza skuteczności

Skuteczność woretygeny neparwówek w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65* oceniono na podstawie randomizowanego badania klinicznego III fazy - Russell 2017, kontynuacji badania I fazy - Bennett 2016 oraz publikacji Maguire 2019, obejmującej długoterminową ocenę pacjentów z obu wymienionych badań.

Randomizowane badanie kliniczne trwało 1 rok, a kontynuacja badania I fazy - 3 lata. Wyniki z publikacji Maguire 2019, przedstawiające kontynuację badania Russell 2017 oraz Bennett 2016, obejmowały łącznie 2- oraz 4-letni okres obserwacji pacjentów, odpowiednio, z III fazy oraz I fazy.

Analiza skuteczności przeprowadzona została w oparciu o punkty końcowe raportowane w randomizowanym badaniu klinicznym Russell 2017 oraz jego rozszerzeniu, przedstawionym w publikacji Maguire 2019. Analiza skuteczności w badaniu III fazy obejmowała wyniki zarejestrowane dla obydwu oczu, a w przypadku badania I fazy - dla jednego oka, do którego wstrzyknięto właściwą, tj. zgodną z ChPL dawkę woretygeny neparwówek.

Skuteczność terapii oceniano z podziałem na wyniki randomizowanego badania klinicznego III fazy - Russell 2017, kontynuacji jednoramiennego badania I fazy - Bennett 2016 oraz kontynuacji obydwu badań.

### 4.4.1 Test mobilności multiluminacji

#### 4.4.1.1 RCT III fazy

Pierwszorzędownym punktem końcowym randomizowanego badania klinicznego Russell 2017 była zmiana wyniku testu mobilności multiluminacji (MLMT, ang. *multi-luminance mobility testing*) (zmiana w luksach dla najniższego poziomu światła) po roku od podsiatkówkowego wstrzyknięcia woretygeny neparwówek do obu oczu, w odniesieniu do wartości zarejestrowanej na początku badania.

W teście MLMT zastosowano siedem różnych stopni oświetlenia w zakresie od 400 luksów do 1 luksa. Na początku badania dla każdego uczestnika ustalono najniższy poziom oświetlenia, przy którym pacjent mógł przejść MLMT. Badanie każdego pacjenta nagrywano na taśmie wideo, która oceniana była przez niezależnych badaczy. Dodatni wynik zmiany w zakresie tego punktu końcowego wskazuje na przejście MLMT przy niższym poziomie oświetlenia, a wynik 6 luksów oznacza maksymalną możliwą poprawę MLMT. Charakterystyka MLMT wraz z 7-stopniową standaryzowaną skalą, odpowiadającą danemu oświetleniu wyrażonemu w luksach przedstawiona została w podrozdziale 4.2.1.5. Pacjenci oceniani byli pod kątem dokładności oraz szybkości w MLMT na początku badania, po 30, 90 i 180 dniach oraz roku od przyjęcia terapii woretygenem neparwówek.

Przyjęcie terapii woretygenem neparwówek spowodowało istotnie większą poprawę wyniku MLMT zarejestrowaną po roku dla obydwu oczu w porównaniu do braku interwencji (MD=1,6; 95%CI: 0,82-2,38;  $p<0,001$ ; Tab. 14). Średnie zmiany wyniku MLMT dla obydwu oczu były podobne do tych, zarejestrowanych dla jednego oka (1,8 vs. 1,9 (pierwsze oko) i 2,1 (drugie oko)).

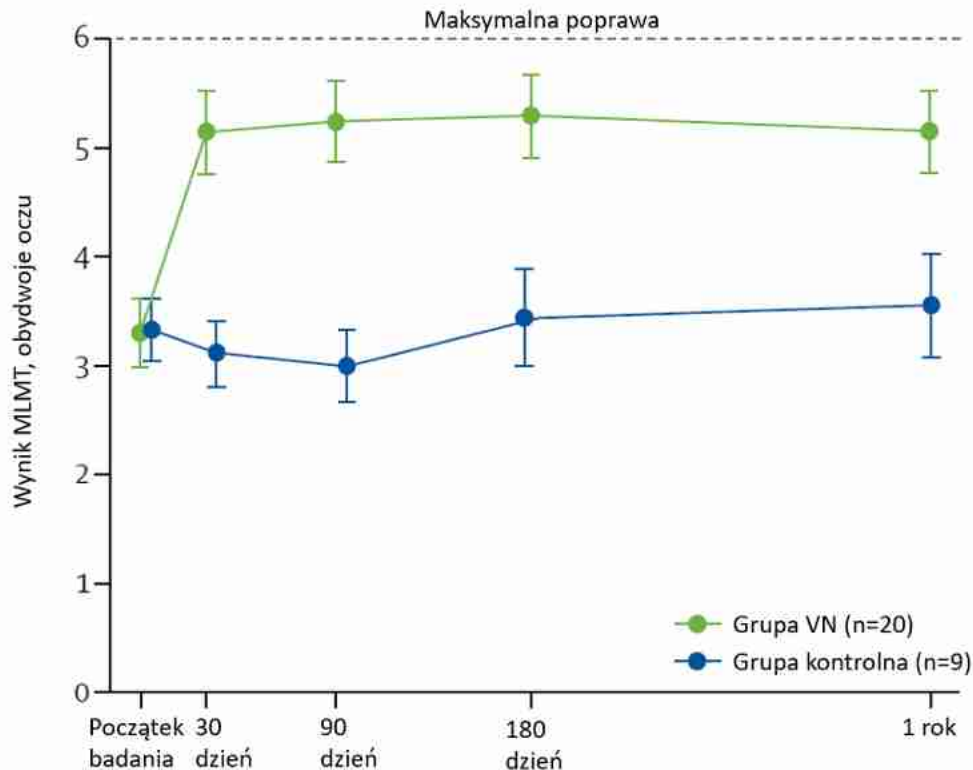
Odpowiedź pacjentów na obuoczne podanie woretygeny neparwówek była szybka. Zmiany w zakresie wyniku MLMT w grupie badanej oraz grupie kontrolnej w ciągu roku od podania terapii przedstawiono na Ryc. 4. Średni wynik MLMT pacjentów poprawił się do 30. dnia od

podania terapii i pozostawał na stabilnym poziomie przez cały okres obserwacji (1 rok). Po roku od podania terapii 65% pacjentów z grupy woretygenu neparwówek wykazało maksymalną możliwą poprawę wyniku MLMT. Maksymalna możliwa poprawa wyniku testu związana jest z przejściem MLMT przy najniższym rejestrowanym poziomie luminacji tj. 1 luks. Żaden pacjent z grupy kontrolnej nie przeszedł MLMT przy 1 luksie po 1 roku obserwacji.

Tab. 14. Porównanie skuteczności woretygenu neparwówek z brakiem interwencji w badaniu Russell 2017: zmiana wyniku MLMT po roku od przyjęcia terapii.

Woretygen neparwówek		Brak interwencji		MD (95% CI), p-value
średnia zmiana [luksy] (SD)	N	średnia zmiana [luksy] (SD)	N	
<b>Obydwoje oczu</b>				
1,8 (1,1)	21	0,2 (1,0)	10	1,6 (0,82; 2,38) p<0,001
<b>Pierwsze oko</b>				
1,9 (1,2)	21	0,2 (0,6)	10	1,7 (1,07; 2,33) p<0,001
<b>Drugie oko</b>				
2,1 (1,2)	21	0,1 (0,7)	10	2,0 (1,33; 2,67) p<0,001
MLMT- test mobilności multiluminacji				

Ryc. 4. Średni wynik MLMT w grupie woretygenu neparwówek (VN) oraz w grupie kontrolnej w ciągu roku od podania terapii (Russell 2017, zmodyfikowane).



#### 4.4.1.2 Badanie I fazy

Ocena mobilności pacjentów z kontynuacji badania I fazy obejmowała 3-letni okres obserwacji. Testy mobilności poddane zostały ocenie w kategoriach: wynik pozytywny bądź negatywny na podstawie wcześniej wyznaczonej wagi dla danych dotyczących dokładności i szybkości przejścia. Badanie każdego pacjenta nagrywano na taśmie wideo, która oceniana była przez niezależnych badaczy. Oceniający nie wiedzieli o schemacie leczenia tj. które oko otrzymało, właściwą, zgodną z ChPL, dawkę woretygenu neparwówek oraz o poziomie oświetlenia pomieszczenia.

Pacjenci oceniani byli testem mobilności na początku badania, po 30, 90 i 180 dniach oraz po 1., 2. i 3. roku od przyjęcia terapii woretygenem neparwówek. Analizie wyników w zakresie omawianego punktu końcowego poddano drugie oko, do którego wstrzyknięto właściwą, tj. zgodną z ChPL, dawkę leku.

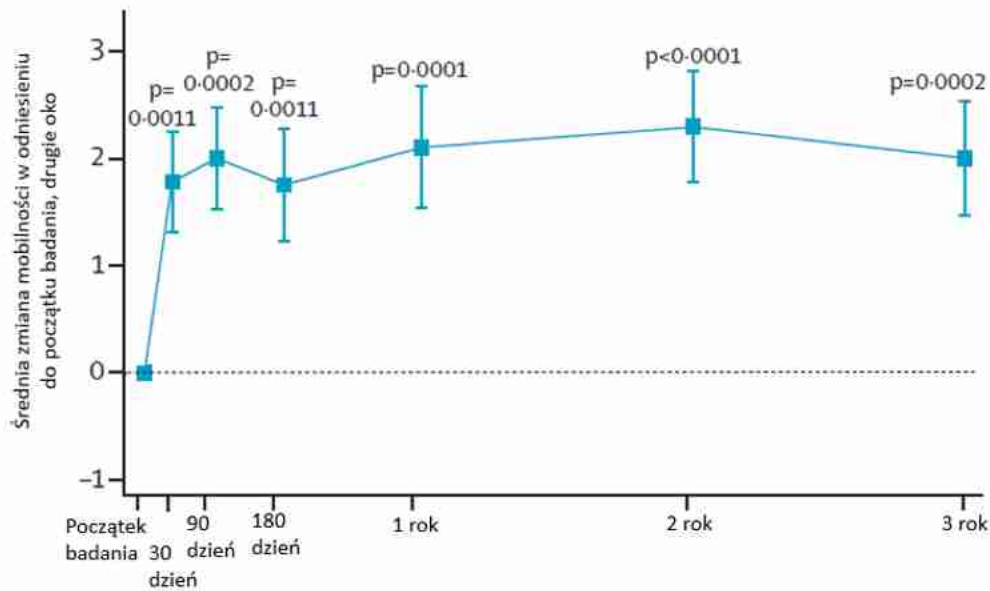
Przyjęcie terapii woretygenem neparwówek spowodowało istotną poprawę wyniku testu mobilności, w odniesieniu do wartości zarejestrowanych na początku badania, w ciągu 30 dni od przyjęcia terapii ( $p=0,0011$ ). Zarejestrowana poprawa utrzymywała się przez 3-letni okres obserwacji (Ryc. 5). Wyniki przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Skuteczność woretygenu neparwówek w badaniu Bennett 2016\*: zmiana wyniku testu mobilności w ciągu 3 lat od przyjęcia terapii woretygenem neparwówek wyznaczona dla drugiego oka.

Punkt czasowy w badaniu	Woretygen neparwówek			
	Średnia zmiana**	N	95%CI	p-value***^
30. dzień	1,80	10	0,72; 2,87	0,0011
90 dzień.	2,00	10	0,96; 3,04	0,0002
180. dzień	1,85	10	0,74; 2,96	0,0011
1. rok	2,10	10	1,06; 3,14	0,0001
2. rok	2,30	10	1,26; 3,34	<0,0001
3. rok	2,00	10	0,96; 3,04	0,0002

\*wyniki zamieszczono w suplemencie badania  
 \*\*w odniesieniu do wartości zarejestrowanej na początku badania  
 ^na podstawie danych z publikacji

Ryc. 5. Średnia zmiana mobilności pacjentów w odniesieniu do początku badania w ciągu 3 lat od przyjęcia terapii woretygenem neparwówek wyznaczona dla drugiego oka (Bennett 2016, zmodyfikowane).



#### 4.4.1.3 Badania kontynuacyjne III fazy i I fazy

Wyniki testu mobilności multiluminacji (MLMT, ang. *multi-luminance mobility testing*) pacjentów rejestrowano w rozszerzeniu badania III fazy (Russell 2017) oraz badania I fazy (Bennett 2016). Analiza wyników rozszerzenia badań obejmowała trzy następujące grupy:

- pacjentów, którzy przyjęli woretygen neparwówek na początku badania III fazy (2-letni okres obserwacji),
- pacjentów, którzy przez pierwszy rok badania III fazy stanowili grupę kontrolną, a następnie przyjęli woretygen neparwówek (roczny okres obserwacji) oraz
- pacjentów, którzy ukończyli kontynuację badania I fazy (4-letni okres obserwacji).

Analiza wyników MLMT z badania III fazy oraz kontynuacji badania I fazy opierała się na wykorzystaniu tej samej 7-stopniowej standaryzowanej skali, opisanej w podrozdziale 4.2.1.5. Badanie każdego pacjenta nagrywano na taśmie wideo, która oceniana była przez niezależnych badaczy. Dodatni wynik zmiany w zakresie tego punktu końcowego wskazuje na przejście MLMT przy niższym poziomie oświetlenia, a wynik 6 luksów oznacza maksymalną możliwą poprawę MLMT. W publikacji Maguire 2019 zaprezentowano zmianę wyniku MLMT w odniesieniu do wartości zarejestrowanej na początku badania po 30, 90 i 180 dniach oraz po 1., 2., 3. i 4. roku od przyjęcia terapii woretygenem neparwówek.

U pacjentów z badania I fazy wyniki MLMT przedstawiono tylko dla drugiego oka, do którego podsiatkówkowo wstrzyknięto właściwą (zgodną z ChPL) dawkę woretygeny neparwówek. W przypadku pacjentów z badania III fazy wyniki zaprezentowano dla obydwu oczu.

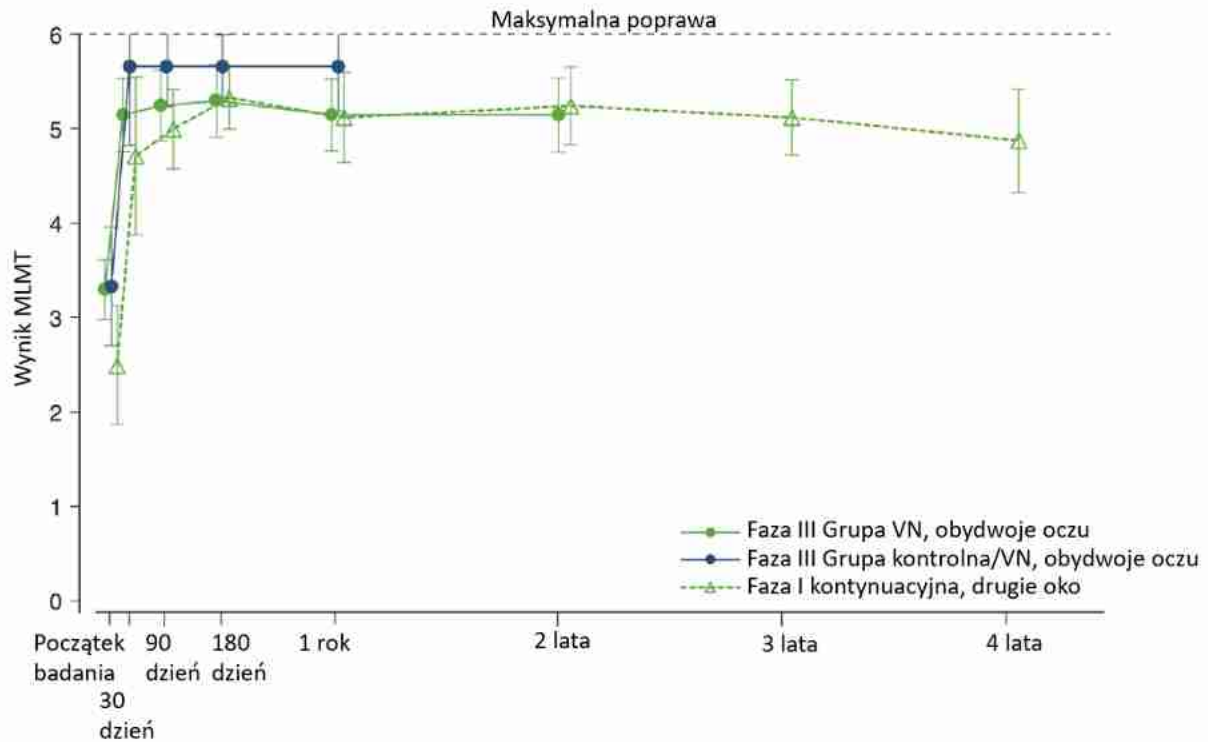
Średnie z wyników MLMT pacjentów z kontynuacji badania I fazy oraz z badania III fazy były do siebie zbliżone (Ryc. 6). W obydwu badaniach wynik MLMT poprawił się do 30. dnia od podania terapii. Poprawa utrzymywała się do końca trwania obserwacji (do 4 lat u pacjentów z badania I fazy). 70% pacjentów przeszło MLMT przy najniższym badanym poziomie natężenia światła (1 luks) po roku od podania terapii, co stanowi maksymalną możliwą poprawę

wyniku MLMT. Wynik ten dotyczył 63% pacjentów z badania I fazy oraz 72% pacjentów z badania III fazy (w tym 65% pacjentów stanowiących grupę VN od początku badania i 89% pacjentów stanowiących początkowo (przez 1 rok) grupę kontrolną badania). Średnie zmiany wyniku MLMT w poszczególnych analizowanych grupach po określonym czasie obserwacji od przyjęcia terapii woretygenem neparwówek przedstawiono w Tab. 16.

Tab. 16. Długoterminowa skuteczność woretygenu neparwówek przedstawiona w publikacji Maguire 2019: zmiana wyniku MLMT po 1 roku, 2, 3 oraz 4 latach od przyjęcia terapii.

Badanie/grupa badana	Czas obserwacji	Woretygen neparwówek	
		średnia zmiana (SD)	N
<b>Pacjenci z badania III fazy, grupa VN (2-letni okres obserwacji), obydwójce oczu</b>			
Maguire 2019	1 rok	1,9 (1,0)	20
	2 lata	1,9 (1,1)	20
<b>Pacjenci z badania III fazy, grupa kontrolna/VN (roczny okres obserwacji), obydwójce oczu</b>			
Maguire 2019	1 rok	2,1** (1,6)	9
<b>Pacjenci z kontynuacji badania I fazy* (4-letni okres obserwacji), drugie oko</b>			
Maguire 2019	1 rok	2,6 (1,6)	8
	2 lata	2,8 (1,5)	8
	3 lata	2,6 (1,2)	8
	4 lata	2,4 (1,3)	8
MLMT- test mobilności multiluminacji			
*pacjenci, którzy spełnili kryteria włączenia do badania III fazy (8 z 11 pacjentów)			
**średnia zmiana wyniku MLMT po roku przed przejściem tych pacjentów do grupy VN wyniosła 0,2 (SD=1,1), co dało średnią różnicę w leczeniu równą 1,6 (95%CI: 0,76-2,5; p=0,004), żaden z pacjentów z grupy kontrolnej nie przeszedł MLMT przy 1 luksie po roku badania (bez przyjęcia VN)			

Ryc. 6. Średni wynik MLMT w dwóch grupach pacjentów z badania III fazy oraz jednej grupy z badania I fazy woretygeny neparwówek w ciągu odpowiednio: 1 roku, 2 lat oraz 4 lat od podania terapii (Maguire 2019, zmodyfikowane).



## 4.4.2 Próg czułości na światło w pełnym polu

### 4.4.2.1 RCT III fazy

Jednym z drugorzędowych punktów końcowych randomizowanego badania klinicznego Russell 2017 było badanie zmiany progu czułości na światło w pełnym polu (FST, ang. *full-field light sensitivity threshold*) z wykorzystaniem światła białego po przyjęciu woretygeny neparwówek w odniesieniu do wartości zarejestrowanej na początku badania.

Zmienność wyniku testu FST określona została na poziomie 0,3 log, a znacząca zmiana ustalona na 10 dB lub 1 log. Test FST wykonany został na początku badania, po 30, 90, 180 i 365 dniach od przyjęcia terapii woretygenem neparwówek.

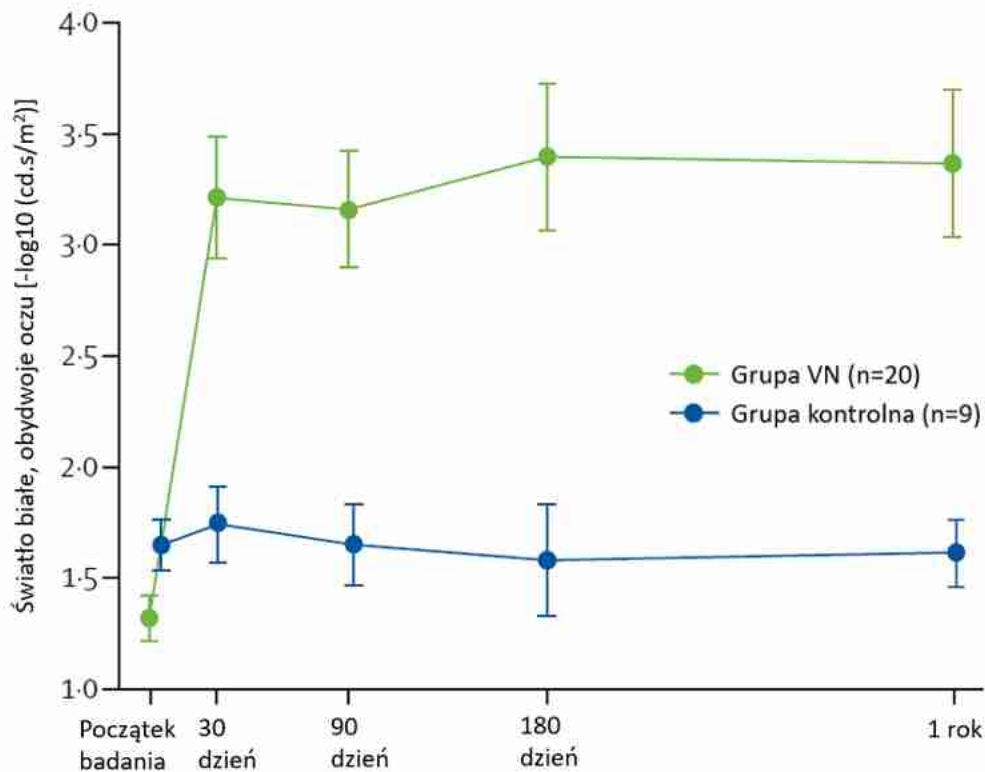
Po roku od przyjęcia terapii woretygenem neparwówek odnotowano istotnie większą poprawę progu czułości na światło w pełnym polu (FST) zarejestrowaną dla obydwu oczu w porównaniu do braku interwencji (MD=-2,11; 95%CI: (-3,19)-(-1,04);  $p < 0,001$ ; Tab. 17). Średnia poprawa wyniku testu FST dla obojga oczu (z wykorzystaniem światła białego (jako  $\log_{10}$  (cd.s/m<sup>2</sup>)) w grupie VN rejestrowana do 30. dnia od przyjęcia terapii była większa niż dwie jednostki logarytmiczne (ponad 100-krotna poprawa). Średnie zmiany testu FST dla obydwu oczu były podobne do tych, zarejestrowanych dla jednego oka. Poprawa w zakresie FST utrzymywała się przez cały okres obserwacji badania (1 rok). Zmiany w zakresie wyniku testu FST w grupie badanej oraz grupie kontrolnej w ciągu roku od podania terapii przedstawiono na Ryc. 7.



Tab. 17. Porównanie skuteczności woretygenu neparwówek z brakiem interwencji w badaniu Russell 2017\*: zmiana wyniku testu FST po roku od przyjęcia terapii.

Woretygen neparwówek		Brak interwencji		MD (95% CI), p-value
średnia zmiana [log <sub>10</sub> (cd·s/m <sup>2</sup> )] (SD)	N	średnia zmiana [log <sub>10</sub> (cd·s/m <sup>2</sup> )] (SD)	N	
<b>Obydwoje oczu</b>				
b.d. (b.d.)	20	b.d. (b.d.)	9	-2,11 (-3,19; -1,04) p<0,001**
<b>Pierwsze oko</b>				
-2,21 (0,30)	19	0,12 (0,45)	9	-2,33 (-2,65; -2,01) p<0,001
<b>Drugie oko</b>				
-1,93 (0,31)	19	0,04 (0,46)	9	-1,97 (-2,30; -1,64) p<0,001
FST - próg czułości na światło w pełnym polu *wyniki uzupełniono na podstawie danych dostępnych w ChPL Luxturna **wyniki z publikacji badania Russell 2017				

Ryc. 7. Średni wynik testu FST w grupie woretygenu neparwówek (VN) oraz w grupie kontrolnej w ciągu roku od podania terapii (Russell 2017, zmodyfikowane).



#### 4.4.2.2 Badanie I fazy

Wyniki dotyczące zmiany progu czułości na światło (FST, ang. *full-field light sensitivity threshold*) z wykorzystaniem światła białego po przyjęciu woretygenu neparwówek w odniesieniu do wartości zarejestrowanej na początku badania Bennett 2016 obejmowały 3-letni okres obserwacji.

Zmiana FST rejestrowana była na początku badania, po 30, 90 i 180 dniach oraz po 1., 2. i 3. roku od przyjęcia terapii woretygenem neparwówek. Analizie wyników w zakresie omawianego punktu końcowego poddano drugie oko, do którego wstrzyknięto właściwą, tj. zgodną z ChPL, dawkę leku.

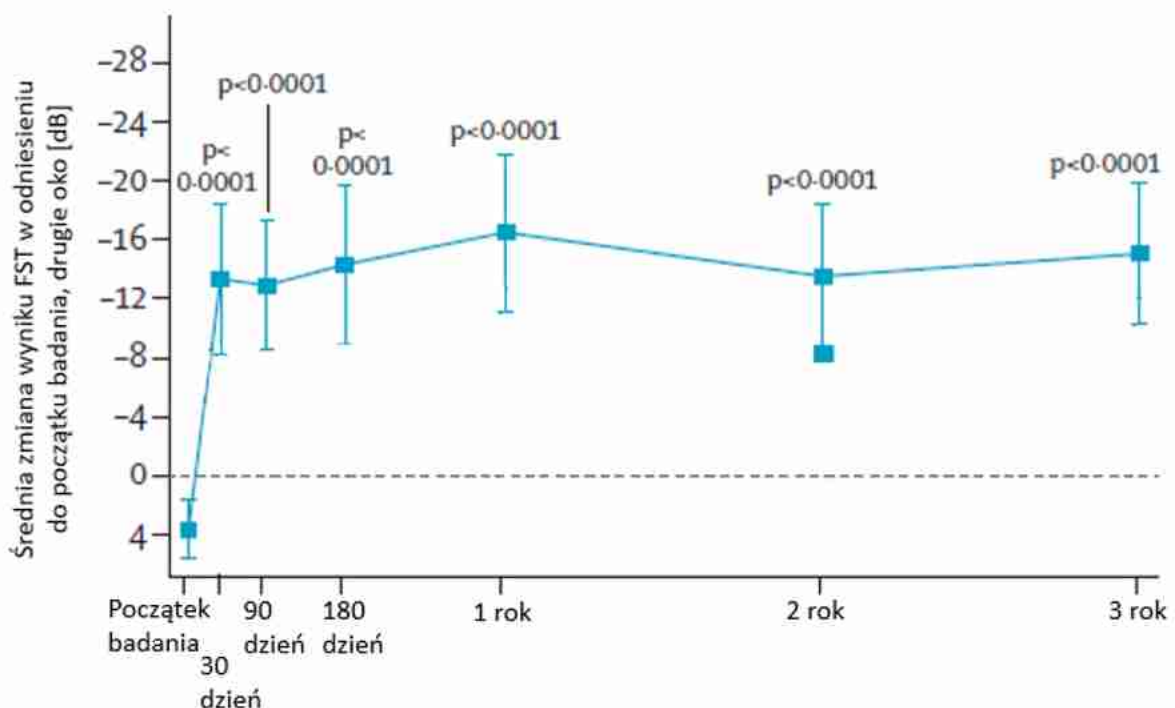
Przyjęcie terapii woretygenem neparwówek spowodowało istotną poprawę progu czułości na światło w pełnym polu (FST), w odniesieniu do wartości zarejestrowanych na początku badania, w ciągu 30 dni od przyjęcia terapii ( $p < 0,0001$ ), która utrzymywała się przez 3-letni okres obserwacji (Ryc. 8). Wyniki przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Skuteczność woretygeny neparwówek w badaniu Bennett 2016\*: zmiana wyniku testu FST w ciągu 3 lat od przyjęcia terapii woretygenem neparwówek wyznaczona dla drugiego oka.

Punkt czasowy w badaniu	Woretygen neparwówek			
	Średnia zmiana [dB]**	N	95%CI	p-value***^
30. dzień	-16,97	10	-23,68; -10,25	<0,0001
90 dzień.	-16,52	10	-23,24; -9,81	<0,0001
180. dzień	-17,93	10	-24,65; -11,22	<0,0001
1. rok	-20,12	10	-26,83; -13,40	<0,0001
2. rok	-17,15	10	-23,86; -10,43	<0,0001
3. rok	-18,66	10	-25,38; -11,95	<0,0001

FST - próg czułości na światło w pełnym polu  
 \*wyniki zamieszczono w suplemencie badania  
 \*\*w odniesieniu do wartości zarejestrowanej na początku badania  
 ^na podstawie danych z publikacji

Ryc. 8. Średnia zmiana wyniku testu FST w ciągu 3 lat od przyjęcia terapii woretygenem neparwówek wyznaczona dla drugiego oka w odniesieniu do wartości zarejestrowanych na początku badania (Bennett 2016, zmodyfikowane).



### 4.4.2.3 Badania kontynuacyjne III fazy i I fazy

Wyniki dotyczące zmian progu czułości na światło w pełnym polu (FST, ang. *full-field light sensitivity threshold*) z wykorzystaniem światła białego rejestrowano w rozszerzeniu badania III fazy (Russell 2017) oraz badania I fazy (Bennett 2016). Analiza wyników rozszerzenia badań obejmowała trzy następujące grupy:

- pacjentów, którzy przyjęli woretygen neparwówek na początku badania III fazy (2-letni okres obserwacji),
- pacjentów, którzy przez pierwszy rok badania III fazy stanowili grupę kontrolną, a następnie przyjęli woretygen neparwówek (roczny okres obserwacji) oraz
- pacjentów, którzy ukończyli kontynuację badania I fazy (4-letni okres obserwacji).

Zmienność wyniku testu FST określona została na poziomie 0,3 log, a znacząca zmiana ustalona na 10 dB lub 1 log. W publikacji Maguire 2019 zaprezentowano zmianę wyniku testu FST w odniesieniu do wartości zarejestrowanej na początku badania po 30, 90 i 180 dniach oraz po 1., 2., 3. i 4. roku od przyjęcia terapii woretygenem neparwówek.

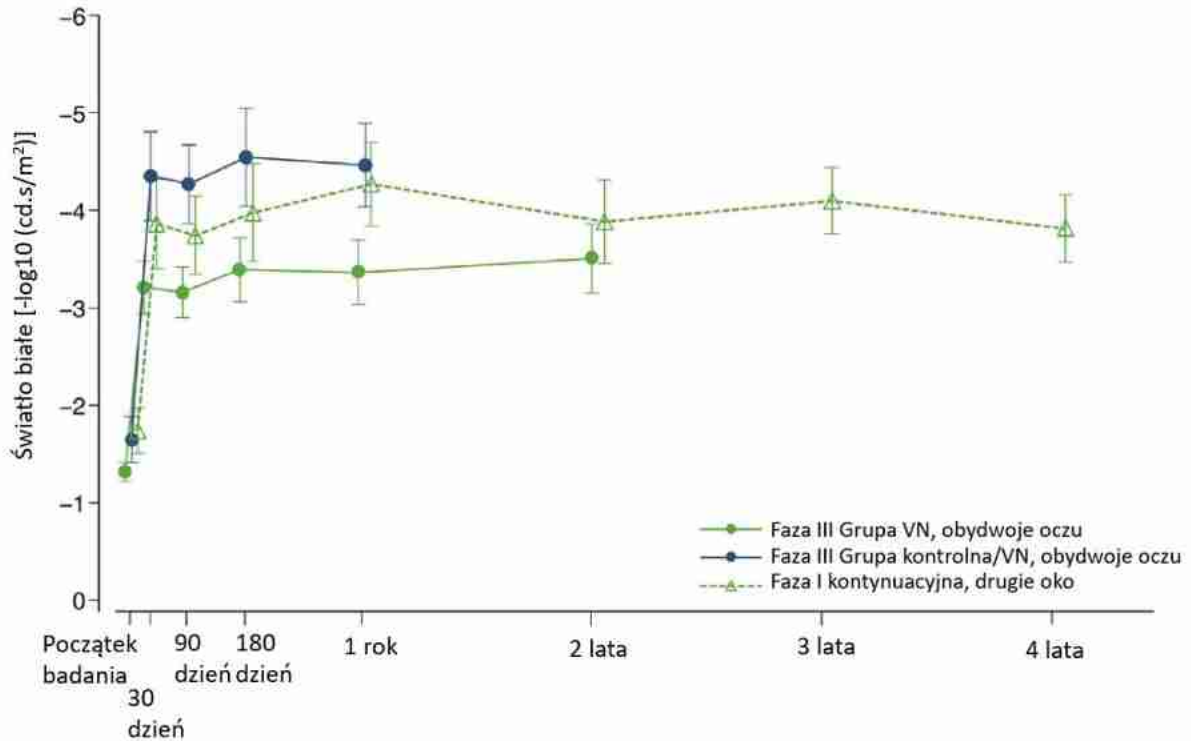
U pacjentów z badania I fazy wyniki testu FST przedstawiono tylko dla drugiego oka, do którego podsiatkówkowo wstrzyknięto właściwą (zgodną z ChPL) dawkę woretygenu neparwówek. W przypadku pacjentów z badania III fazy wyniki zaprezentowano dla obydwu oczu.

We wszystkich grupach pacjentów poddanych analizie poprawa w zakresie progu czułości na światło w pełnym polu utrzymywała się do końca trwania obserwacji (do 4 lat u pacjentów z badania I fazy). Do 30. dnia od otrzymania terapii średnia poprawa wyniku FST była większa niż 1,8 log<sub>10</sub> jednostek (log<sub>10</sub>(cd.s/m<sup>2</sup>)). Po roku od przyjęcia woretygenu neparwówek średnia wartość wyniku FST wzrosła do 2,3 log<sub>10</sub> jednostek. Zmiany w zakresie omawianego punktu końcowego w poszczególnych analizowanych grupach po określonym czasie obserwacji od przyjęcia terapii woretygenem neparwówek przedstawiono na Ryc. 9.

Tab. 19. Długoterminowa skuteczność woretygenu neparwówek przedstawiona w publikacji Maguire 2019: zmiana wyniku testu FST po 1 roku, 2, 3 oraz 4 latach od przyjęcia terapii.\*

Czas obserwacji	Woretygen neparwówek	
	średnia zmiana [log <sub>10</sub> (cd.s/m <sup>2</sup> )] (SD)	N
<b>Pacjenci z badania III fazy, grupa VN (2-letni okres obserwacji), obydwie oczy</b>		
1 rok	-2,00 (b.d.)	20
2 lata	-2,15(b.d.)	20
<b>Pacjenci z badania III fazy, grupa kontrolna/VN (roczny okres obserwacji), obydwie oczy</b>		
1 rok	-2,76 (b.d.)	9
<b>Pacjenci z kontynuacji badania I fazy** (4-letni okres obserwacji), drugie oko</b>		
1 rok	-2,46 (b.d.)	8
2 lata	-2,11 (b.d.)	8
3 lata	-2,31 b.d.	8
4 lata	-2,03 (b.d.)	8
FST - próg czułości na światło w pełnym polu		
*wyniki liczbowe odczytane z wykresu		
**pacjenci, którzy spełnili kryteria włączenia do badania III fazy (8 z 11 pacjentów)		

Ryc. 9. Średni wynik testu FST w dwóch grupach pacjentów z badania III fazy oraz jednej z badania I fazy woretygeny neparwówek w ciągu odpowiednio 1 roku, 2 lat oraz 4 lat od podania terapii (Maguire 2019, zmodyfikowane).



### 4.4.3 Ostrość wzroku

#### 4.4.3.1 RCT III fazy

W randomizowanym badaniu klinicznym Russell 2017 oceniano najlepiej skorygowaną ostrość wzroku (BCVA, ang. *best-corrected visual acuity*) przy użyciu skali Holladay'a, dostosowanej do przypisania logarytmu minimalnego kąta rozdzielczości (LogMAR) dla pomiarów widzenia oraz przy wykorzystaniu skali zaproponowanej przez Lange'a i współpracowników.

Wyniki BCVA zaprezentowane zostały w jednostkach LogMAR, gdzie mniejsze wartości wskazują na lepszą ostrość wzroku (tj. mniejsze pogorszenie BCVA). W analizie BCVA przyjęto iż poprawa wyniku o 0,3 LogMAR odpowiada 15-literowej poprawie (odpowiednik 3 wierszy) na standardowej tablicy ETDRS (ang. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*). Różnicę w zakresie ostrości wzroku odpowiadającą ponad 15-literowej zmianie przyjęto za istotną klinicznie. Zmianę BCVA zaprezentowano w odniesieniu do wartości zarejestrowanej na początku badania po 30, 90 i 180 dniach oraz po 1. roku od przyjęcia terapii woretygenem neparwówek.

Przyjęcie terapii woretygenem neparwówek przyczyniło się do poprawy najlepiej skorygowanej ostrości wzroku pacjentów (uśrednionej dla obydwu oczu), wyznaczonej za pomocą tablic Holladay'a (Tab. 20, Ryc. 10). Odnotowane zmiany LogMAR odpowiadały średniej poprawie o 8,1 liter na tablicy w grupie woretygeny neparwówek w porównaniu ze wzrostem o 1,6 litery w grupie kontrolnej. Zmiany te nie były jednak znaczące. Modelowana średnia dla obydwu oczu odnotowana po roku w populacji ITT zmniejszyła się o 0,16 LogMAR w grupie VN w odniesieniu do wartości zarejestrowanej na początku badania i wzrosła o 0,01 LogMAR w grupie kontrolnej (MD= -0,16 LogMAR; 95%CI: -0,41-0,08; p=0,17; Tab. 20).

Na zlecenie organów regulacyjnych i rady monitorującej bezpieczeństwo danych z badania wykonano analizę ostrości wzroku za pomocą skali zaadoptowanej przez Lange'a i współpracowników (analiza *post hoc*). W populacji mITT, przyjęcie terapii woretygenem neparwówek przyczyniło się do znaczącej poprawy ostrości wzroku wyznaczonej za pomocą skali zaadoptowanej przez Lange'a po roku od przyjęcia terapii do obydwu oczu. Pacjenci z grupy woretygenu neparwówek wykazali znaczącą, 9,0-literową poprawę w porównaniu z 1,6-literową poprawą zarejestrowaną w grupie kontrolnej, uśrednioną dla obydwu oczu (MD=7,4 litery; 95%CI: 0,1-14,6; *post hoc* p=0,0469; Ryc. 11). Poprawa ostrości wzroku dla oka wyznaczonego jako pierwsze wyniosła średnio 10,5 litery w grupie VN w porównaniu do 2,1 litery w grupie kontrolnej (MD= 8,4 litery; 95%CI: -0,3-17,1, *post hoc*; p=0,0592). U 30% oczu leczonych jako pierwsze odnotowano poprawę ostrości wzroku o przynajmniej 15 liter ( $\geq 0,3$  LogMAR) po roku od przyjęcia terapii. Poprawa ostrości wzroku dla oka wyznaczonego jako drugie wyniosła średnio 7,5 litery w grupie VN w porównaniu z 1,1 litery w grupie kontrolnej (MD= 6,4 litery; 95%CI: -0,8-13,6, *post hoc*; p=0,0809). U 20% oczu leczonych jako drugie odnotowano poprawę ostrości wzroku o przynajmniej 15 liter ( $\geq 0,3$  LogMAR) po roku od przyjęcia terapii. U nikogo z grupy kontrolnej nie zaobserwowano takiej poprawy ostrości wzroku - ani w pierwszym ani w drugim oku. Wyniki w zakresie BCVA wyznaczone za pomocą skali Lange'a zestawiono w Tab. 21.

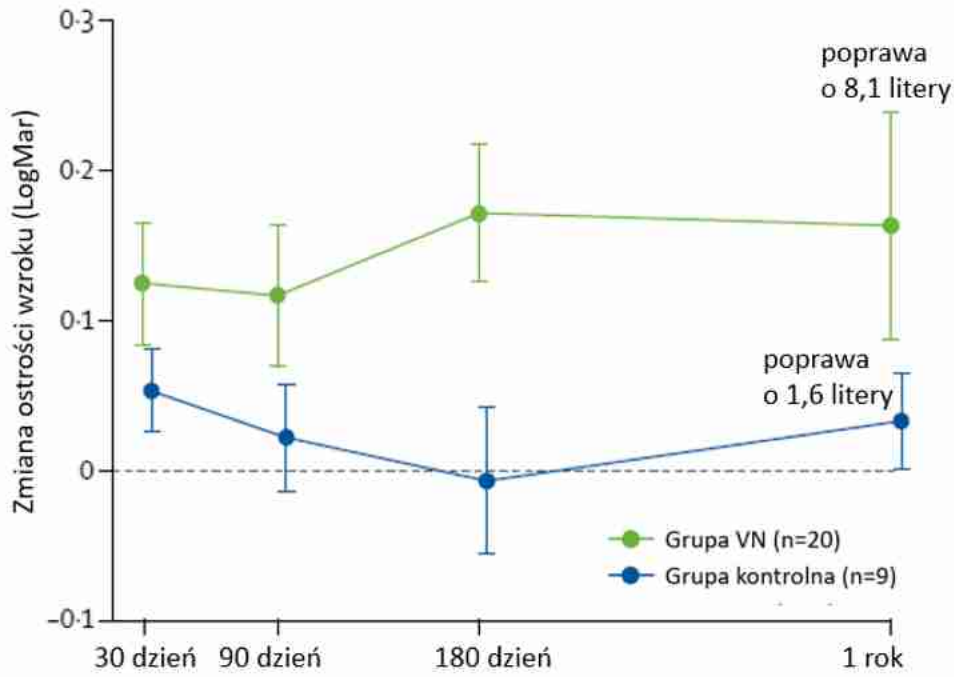
Tab. 20. Porównanie skuteczności woretygenu neparwówek z brakiem interwencji: zmiana BCVA wzroku przy użyciu skali Holladay'a dla obydwu oczu po roku od przyjęcia terapii w badaniu Russell 2017.

Woretygen neparwówek		Brak interwencji		MD (95% CI), p-value
średnia zmiana [LogMAR] (SD)	N	średnia zmiana [LogMAR] (SD)	N	
-0,16* (0,32)	21	0,01** (0,32)	10	-0,16 (-0,41; 0,07) p=0,18
BCVA - najlepiej skorygowana ostrość wzroku *poprawa o 8,1 litery **poprawa o 1,6 litery				

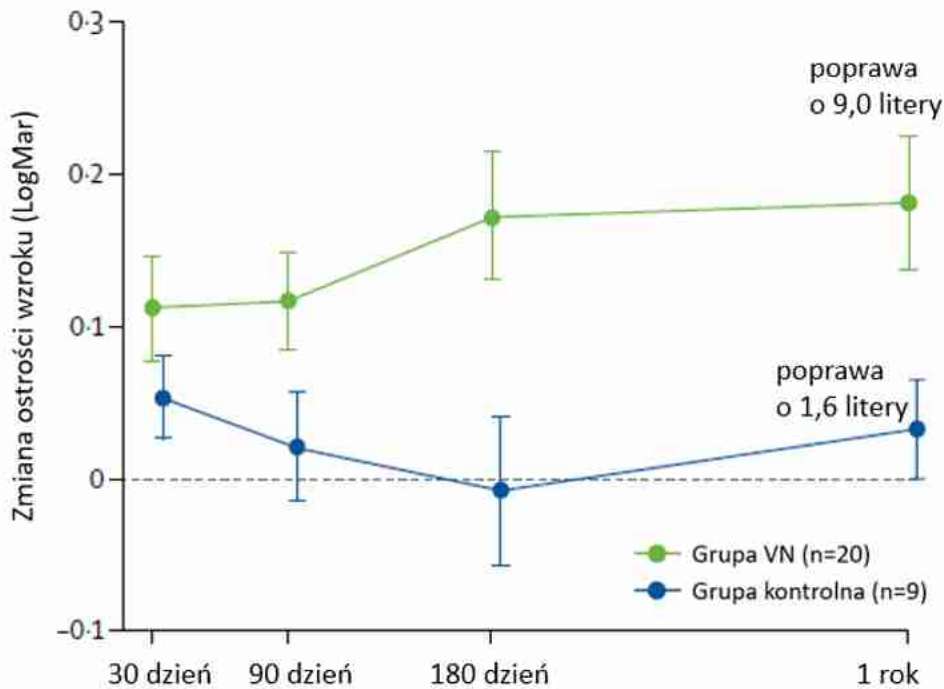
Tab. 21. Porównanie skuteczności woretygenu neparwówek z brakiem interwencji: zmiana BCVA wzroku przy użyciu skali Lange'a dla obydwu oczu po roku od przyjęcia terapii (*post hoc*) w badaniu Russell 2017.

Woretygen neparwówek		Brak interwencji		MD (95% CI), p-value
średnia zmiana [liczba liter] (SD)	N	średnia zmiana [liczba liter] (SD)	N	
<b>Obydwoje oczu</b>				
9,0 (b.d.)	20	1,6 (b.d.)	9	7,4 (0,1; 14,6) p=0,0469*
<b>Pierwsze oko</b>				
10,5(b.d.)	20	2,1 (b.d.)	9	8,4 (-0,3; 17,1) p=0,0592*
<b>Drugie oko</b>				
7,5 (b.d.)	20	1,1 (b.d.)	9	6,4 (-0,8; 13,6) p=0,0809*
BCVA - najlepiej skorygowana ostrość wzroku *wyniki z publikacji badania Russell 2017				

Ryc. 10. Średnia zmiana BCVA w populacji mITT dla obydwu oczu przy użyciu skali Holladay'a (Russell 2017, zmodyfikowane).



Ryc. 11. Średnia zmiana BCVA w populacji mITT dla obydwu oczu przy użyciu skali Lange'a (Russell 2017, zmodyfikowane).



#### 4.4.3.2 Badanie I fazy

Wyniki dotyczące zmiany ostrości wzroku (VA, ang. *visual acuity*) po przyjęciu woretygenu neparwówek, w odniesieniu do wartości zarejestrowanej na początku badania Bennett 2016,

obejmowały 3-letni okres obserwacji. Ostrość wzroku oceniana była przy użyciu skali Holladay'a oraz Lange'a

Zmiana VA rejestrowana była: na początku badania, po 30, 90 i 180 dniach oraz po 1, 2 i 3 latach od przyjęcia terapii woretygenem neparwówek. Analizie wyników w zakresie omawianego punktu końcowego poddano drugie oko, do którego wstrzyknięto właściwą, tj. zgodną z ChPL, dawkę leku.

Przyjęcie terapii woretygenem neparwówek nie spowodowało znaczącej zmiany w zakresie ostrości wzroku wyznaczonej za pomocą skali Holladay'a i Lange'a, w odniesieniu do wartości zarejestrowanych na początku badania, w czasie 3 lat od przyjęcia terapii. Wyniki przedstawiono w Tab. 22 i Tab. 23 oraz na Ryc. 12.

Tab. 22. Skuteczność woretygeny neparwówek w badaniu Bennett 2016\*: zmiana VA przy użyciu skali Holladay'a w ciągu 3 lat od przyjęcia terapii woretygenem neparwówek wyznaczona dla drugiego oka.

Punkt czasowy w badaniu	Woretygen neparwówek			
	Średnia zmiana [LogMAR]**	N	95%CI	p-value***^
30. dzień	-0,00	10	-0,23; 0,23	0,9727
90 dzień.	-0,03	10	-0,26; 0,20	0,8105
180. dzień	-0,03	10	-0,26; 0,20	0,8171
1. rok	-0,05	10	-0,28; 0,18	0,6810
2. rok	-0,04	10	-0,27; 0,19	0,7319
3. rok	0,00	10	-0,23; 0,24	0,9890

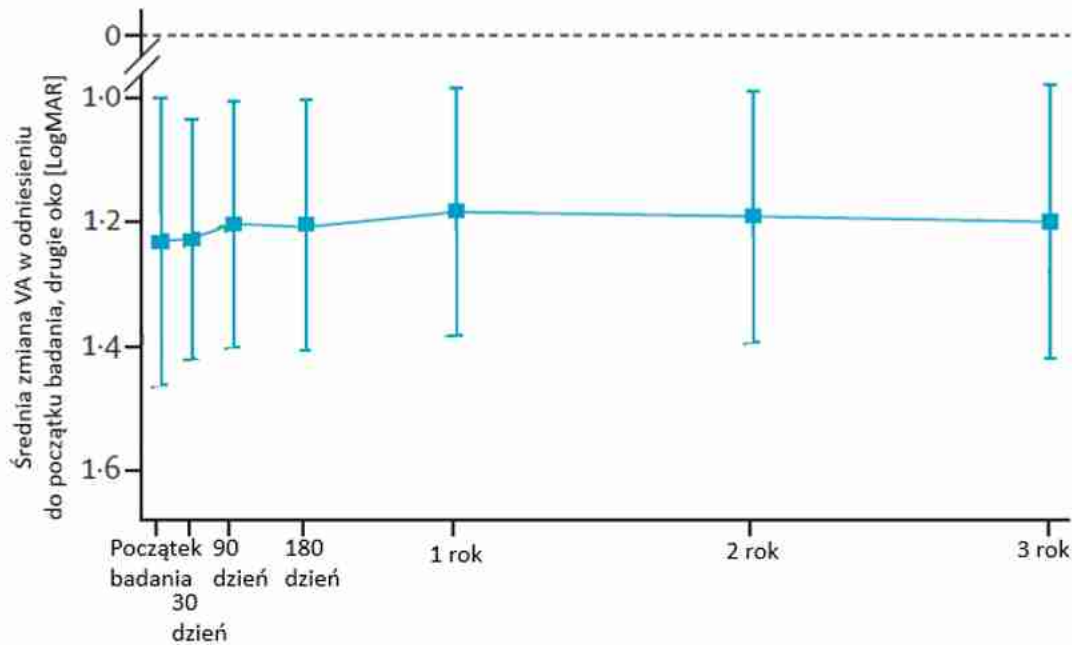
VA - ostrość wzroku  
 \*wyniki zamieszczono w suplemencie badania  
 \*\*w odniesieniu do wartości zarejestrowanej na początku badania  
 ^na podstawie danych z publikacji

Tab. 23. Skuteczność woretygeny neparwówek w badaniu Bennett 2016\*: zmiana VA przy użyciu skali Lange'a w ciągu 3 lat od przyjęcia terapii woretygenem neparwówek wyznaczona dla drugiego oka.

Punkt czasowy w badaniu	Woretygen neparwówek			
	Średnia zmiana [LogMAR]**	N	95%CI	p-value***^
30. dzień	0,03	10	-0,19; 0,25	0,7853
90 dzień.	0,01	10	-0,22; 0,23	0,9509
180. dzień	0,01	10	-0,22; 0,23	0,9440
1. rok	-0,01	10	-0,24; 0,21	0,9090
2. rok	-0,01	10	-0,23; 0,22	0,9650
3. rok	0,04	10	-0,19; 0,27	0,7525

VA - ostrość wzroku  
 \*wyniki zamieszczono w suplemencie badania  
 \*\*w odniesieniu do wartości zarejestrowanej na początku badania  
 ^na podstawie danych z publikacji

Ryc. 12. Średnia zmiana VA (skumulowane wyniki dla skali Holladay'a i Lange'a) w odniesieniu do początku badania w ciągu 3 lat od przyjęcia terapii woretygenem neparwówek, wyznaczona dla drugiego oka (Bennett 2016, zmodyfikowane).



#### 4.4.3.3 Badania kontynuacyjne III fazy i I fazy

Wyniki dotyczące zmiany najlepiej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA, ang. *best-corrected visual acuity*) rejestrowano w rozszerzeniu badania III fazy (Russell 2017) oraz badania I fazy (Bennett 2016). Analiza wyników rozszerzenia badań obejmowała trzy następujące grupy:

- pacjentów, którzy przyjęli woretygen neparwówek na początku badania III fazy (2-letni okres obserwacji),
- pacjentów, którzy przez pierwszy rok badania III fazy stanowili grupę kontrolną, a następnie przyjęli woretygen neparwówek (roczny okres obserwacji) oraz
- pacjentów, którzy ukończyli kontynuację badania I fazy (4-letni okres obserwacji).

Zmianę ostrości wzroku monitorowano przy użyciu skali Lange'a. Wyniki BCVA zaprezentowane zostały w jednostkach LogMAR, gdzie mniejsze wartości wskazują na lepszą ostrość wzroku (tj. mniejsze pogorszenie BCVA). W analizie BCVA przyjęto iż poprawa wyniku o 0,1 LogMAR odpowiada 5-literowej poprawie (odpowiednik 1 wiersza) na standardowej tablicy ETDRS (ang. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* - Studium nad wczesną terapią retinopatii cukrzycowej). Zmianę BCVA zaprezentowano w odniesieniu do wartości zarejestrowanej na początku badania po 30, 90 i 180 dniach oraz po 1., 2., 3. i 4. roku od przyjęcia terapii woretygenem neparwówek.

Zmiana średniej wartości wyników BCVA przy użyciu skali Lange'a w czasie długoterminowej obserwacji pacjentów po przyjęciu terapii woretygenem neparwówek przedstawiona została na Ryc. 13. W przeciwieństwie do oczekiwanego tempa spadku BCVA w ciągu 4 lat (związanego z naturalnym przebiegiem IRD związanej z mutacją genu *RPE65*) pacjenci z badania I fazy zachowali ostrość wzroku prawie na stabilnym poziomie do 4. roku obserwacji - średnia zmiana w odniesieniu do wartości wyjściowej wzrosła do 0,10 (SD=0,21) LogMAR („utrata” 5



liter). Na wynik badania I fazy wpływ miał 1 spośród 8 pacjentów, u którego wystąpiła depigmentacja nabłonka barwnikowego siatkówki związana z wysoką krótkowzrocznością, czemu towarzyszył spadek BCVA z 0,75 LogMAR zarejestrowanej na początku badania do 1,82 LogMAR w 3. roku obserwacji.

Zgodnie z analizą *post hoc* w zakresie oceny BCVA wg skali Lange'a, poprawa w jednym i drugim oku pacjentów z badania III fazy, którzy przyjęli VN na początku badania, po pierwszym roku obserwacji była minimalna - poprawa o 0,21 LogMAR (SD=0,25) w pierwszym oku i poprawa o 0,15 LogMAR (SD=0,19) w drugim oku (poprawa odpowiednio o 11 i 8 liter). Zmiana ta była nieistotna statystycznie w porównaniu z grupą kontrolną. Średnia zmiana BCVA po 2 latach obserwacji w stosunku do wartości zarejestrowanej na początku badania była podobna i wyniosła -0,20 LogMar (SD=0,27) w pierwszym oku i -0,15 LogMAR (SD=0,22) w drugim oku (poprawa o odpowiednio - 10 i 8 liter). Średnia zmiana BVCA w 1. roku obserwacji u pacjentów z III fazy badania, którzy stanowili początkowo grupę kontrolną wyniosła -0,10 LogMAR (SD=0,21) dla pierwszego oka i -0,08 LogMAR (SD=0,25) dla drugiego oka (poprawa o odpowiednio o 5 i 4 litery). Dane z analizy *post hoc* dotyczące długoterminowego monitorowania zmian w zakresie BCVA po przyjęciu terapii woretygenem neparwówek przedstawiono w Tab. 24.

Średnia BCVA dla pacjentów z badania I fazy badania była niższa w porównaniu do średniej BCVA dla pacjentów z badania III fazy podczas wszystkich wizyt badawczych (z wyjątkiem początkowej średniej ostrości wzroku w oku wyznaczonym jako pierwsze w grupie woretygenu neparwówek z badania III fazy). Zależność ta wynikała z m.in. z kryteriów kwalifikacji pacjentów badania I fazy dotyczących ostrości wzroku (w badaniu I fazy 120/60 lub mniejsze, podczas gdy w badaniu III fazy 20/60 lub mniejsze) oraz średniego wieku pacjentów (średni wiek pacjentów I fazy wynosił 19,9 lat, podczas gdy w badaniu III fazy równy był 14,3 lat), co mogło mieć znaczący wpływ na zmianę ostrości wzroku, biorąc pod uwagę naturalny przebieg choroby.

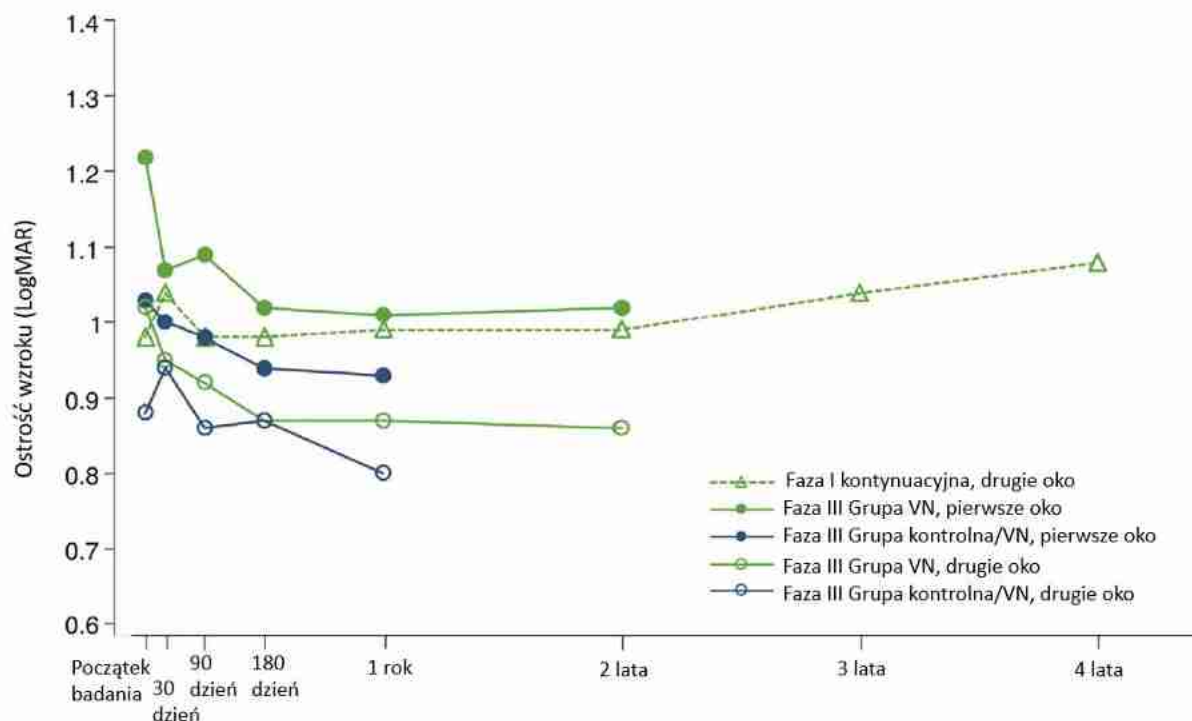
Tab. 24. Długoterminowa skuteczność woretygenu neparwówek przedstawiona w publikacji Maguire 2019: zmiana BCVA wg skali Lange'a po 1 roku, 2, 3 oraz 4 latach od przyjęcia terapii (analiza *post hoc*).

Czas obserwacji	Woretygen neparwówek	
	średnia zmiana [LogMAR] (SD)	N
<b>Pacjenci z badania III fazy, grupa VN (2-letni okres obserwacji), obydwójce oczu</b>		
<b>Pierwsze oko</b>		
1 rok	-0,21 (0,25)	20
2 lata	-0,20 (0,27)	20
<b>Drugie oko</b>		
1 rok	-0,15 (0,19)	20
2 lata	-0,15 (0,22)	20
<b>Pacjenci z badania III fazy, grupa kontrolna/VN (roczny okres obserwacji), obydwójce oczu</b>		
<b>Pierwsze oko</b>		
1 rok	-0,10 (0,21)	9
<b>Drugie oko</b>		
1 rok	-0,08 (0,25)	9
<b>Pacjenci z kontynuacji badania I fazy* (4-letni okres obserwacji), drugie oko**</b>		

1 rok	0,01 (b.d.)	8
2 lata	0,01 (b.d.)	8
3 lata	0,06 (b.d.)	8
4 lata	0,10 (b.d.)	8

BCVA - najlepiej skorygowana ostrość wzroku  
 \*pacjenci, którzy spełnili kryteria włączenia do badania III fazy (8 z 11 pacjentów)  
 \*\*\*wyniki liczbowe odczytane z wykresu

Ryc. 13. Zmiana ostrości wzroku wg skali Lange'a w czterech grupach pacjentów z badania III fazy oraz jednej z badania I fazy woretygeny neparwówek w ciągu odpowiednio 1 roku, 2 lat oraz 4 lat od podania terapii (Maguire 2019, zmodyfikowane).



#### 4.4.4 Pole widzenia

##### 4.4.4.1 RCT III fazy

W randomizowanym badaniu klinicznym Russell 2017 przeprowadzono ocenę zakresu pola widzenia pacjentów za pomocą perymetru Goldmanna metodą kinetyczną oraz za pomocą skomputeryzowanego testu Humphrey'a dla pól statycznych plamki z dołkowymi progami wrażliwości. Wykorzystano zarówno kinetyczne jak i statyczne typy badań perymetrycznych w celu oceny zmian funkcjonowania różnych obszarów siatkówki. Ocenę zakresu pola widzenia w badaniu określono jako tzw. eksploracyjny punkt końcowy, który może dostarczyć dodatkowych informacji na temat skuteczności leczenia, ale nie stanowi głównego celu badania klinicznego.

Zakres pola widzenia pacjentów wyznaczono na początku badania oraz po roku od przyjęcia terapii woretygenem neparwówek.

Odnotowano istotne zwiększenie zakresu pola widzenia pacjentów, wyznaczonego za pomocą perymetru Goldmanna (bodziec testowy III4e), w porównaniu do braku interwencji, po przyjęciu terapii woretygenem neparwówek (MD=378,8; 95%CI: 165,4-592,2; p=0,0018; Tab.

25). Wyższa suma stopni wskazuje na większy obszar funkcjonalnej, wrażliwej na światło siatkówki, co odpowiada większemu polu widzenia badanego (przy zastosowaniu tego podejścia maksymalne pole widzenia może wynosić około 1200 do 1400 całkowitej sumy stopni z bodźcem testowym III4e lub u osób bez wad wzroku). Średnia suma stopni pola widzenia wg Goldmanna uległa niemalże podwojeniu w grupie woretygenu neparwówek i zmniejszyła się w grupie kontrolnej.

Przyjęcie terapii woretygenem neparwówek spowodowało także istotne zwiększenie progu czułości plamki żółtej, wyznaczonego za pomocą testu Humphrey'a, w porównaniu do grupy kontrolnej (MD=7,9 dB; 95%CI: 4,9-10,9;  $p<0,001$ ; Tab. 25). Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie czułości dołkowej (wyznaczonej także testem Humphrey'a).

Tab. 25. Porównanie skuteczności woretygenu neparwówek z brakiem interwencji: zmiana pola widzenia po roku od przyjęcia terapii w badaniu Russell 2017.

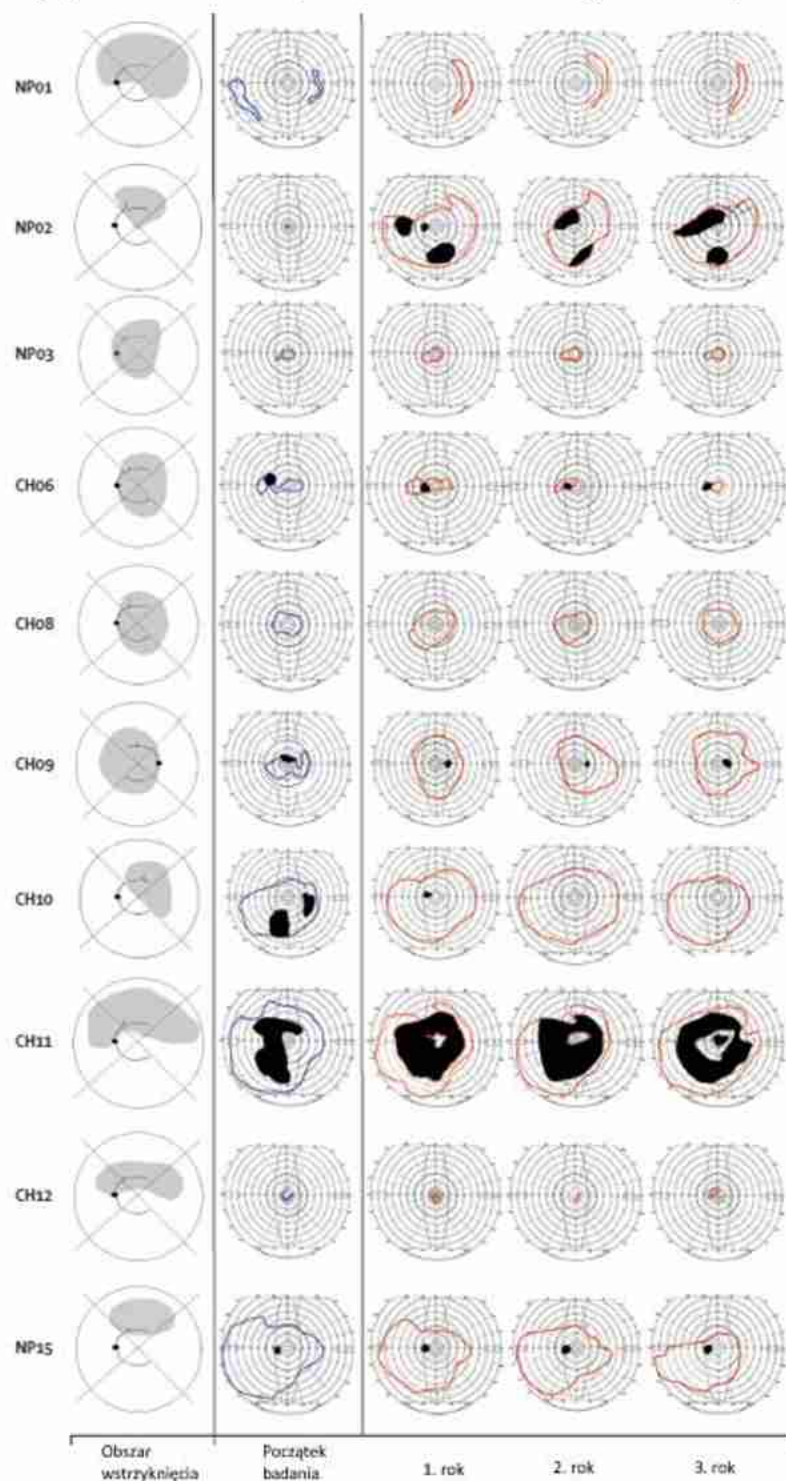
Woretygen neparwówek		Brak interwencji		MD (95% CI), p-value
średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	N	
<b>Perymetr Goldmanna z bodźcem testowym III4e (suma stopni)</b>				
302,1 (289,6)	19	-76,7 (258,7)	9	378,8 (165,4; 592,2) p=0,0018
<b>Test Humphrey'a, czułość dołkowa (dB)</b>				
2,4 (9,7)	19	2,3 (5,3)	9	0,1 (-5,5; 5,7) p=0,9722
<b>Test Humphrey'a, próg czułości plamki żółtej (dB)</b>				
7,7 (6,2)	19	-0,2 (1,7)	9	7,9 (4,9; 10,9) p<0,001

#### 4.4.4.2 Badanie I fazy

Ocenę zakresu pola widzenia po 3 latach od przyjęcia terapii woretygenem neparwówek w kontynuacji badania I fazy przeprowadzono za pomocą perymetru Goldmanna.

Analiza jakościowa wyników pacjentów z badania I fazy wykazała zwiększenie pola widzenia dla drugiego oka u 4 pacjentów w ciągu 30 dni od podania terapii, co odpowiadało obszarowi wstrzyknięcia podsiatkówkowego. U jednego pacjenta przywrócone zostało widzenie w obszarach, w których obecne były mroczki. Pole widzenie u jednego z pacjentów uległo zmniejszeniu w czasie, jednak zdolność widzenia w obszarach odpowiadających wstrzyknięciu woretygenu neparwówek utrzymywała się przez okres 3 lat obserwacji w badaniu. Wyniki w zakresie omawianego punktu końcowego przedstawiono graficznie na Ryc. 14, dla każdego pacjenta indywidualnie.

Ryc. 14. Podsiatkówkowe obszary wstrzyknięcia VN do drugiego oka oraz zmiana pola widzenia wyznaczona za pomocą perymetru Goldmanna w ciągu 3 lat obserwacji pacjentów z badania I fazy (mroczki i martwe pola zaznaczone zostały na czarno, Bennett 2016).



#### 4.4.4.3 Badania kontynuacyjne III fazy i I fazy

Wyniki dotyczące zmiany zakresu pola widzenia rejestrowano w rozszerzeniu badania III fazy (Russell 2017) oraz badania I fazy (Bennett 2016). Analiza wyników rozszerzenia badań obejmowała trzy następujące grupy:

- pacjentów, którzy przyjęli woretygen neparwówek na początku badania III fazy (2-letni okres obserwacji),
- pacjentów, którzy przez pierwszy rok badania III fazy stanowili grupę kontrolną, a następnie przyjęli woretygen neparwówek (roczny okres obserwacji) oraz
- pacjentów, którzy ukończyli kontynuację badania I fazy (4-letni okres obserwacji).

W publikacji Maguire 2019 nie zaprezentowano wyników pacjentów z badania I fazy, ze względu na zastosowanie perymetru Goldmanna z bodźcem testowym o mniejszej czułości w porównaniu z badaniem III fazy oraz w wyniku dużej zmienności w zakresie pola widzenia między poszczególnymi wizytami pacjentów z I fazy (prawdopodobnie wynikających z trudności wykonania tego testu u osób ze słabym wzrokiem).

W ciągu roku po przyjęciu terapii przez pacjentów badania III fazy średni wzrost liczby stopni pola widzenia w teście Goldmanna (bodziec testowy III4e) wyniósł 267 (SD=276). Suma punktów uzyskana przez pacjentów z badania III fazy, którzy przyjęli VN na początku badania, po roku wzrosła o 302 (SD=290), stanowiąc 92-procentowy przyrost w stosunku do wartości zarejestrowanej na początku badania. Wyższa wartość całkowitej sumy stopni wskazuje na większy obszar funkcjonalnej, wrażliwej na światło siatkówki, co odpowiada większemu polu widzenia badanego (przy zastosowaniu tego podejścia maksymalne pole widzenia może wynosić około 1200 do 1400 całkowitej sumy stopni z bodźcem testowym III4e lub u osób bez wad wzroku). Zakres pola widzenia pozostał stabilny przez kolejny rok obserwacji (poprawa o 312 stopni (SD=295) w stosunku do wartości wyjściowej).

W grupie pacjentów z badania III fazy, którzy przez pierwszy rok stanowili grupę kontrolną, po roku od przyjęcia terapii woretygenem neparwówek odnotowano wzrost o 194 (SD=245) stopnie, co stanowi 49-procentowy przyrost tej wartości w porównaniu z 16-procentowym spadkiem (-77; SD=259) w zakresie sumy stopni pola widzenia po roku, w którym ci pacjenci stanowili grupę kontrolną.

Tab. 26. Długoterminowa skuteczność woretygeny neparwówek przedstawiona w publikacji Maguire 2019: zmiana pola widzenia za pomocą perymetru Goldmanna po 1. i 2. roku od przyjęcia terapii.

Czas obserwacji	Woretygen neparwówek	
	średnia zmiana [suma stopni] (SD)	N
<b>Pacjenci z badania III fazy, stanowiący grupę VN od początku badania (2-letni okres obserwacji)</b>		
1 rok	302 (290)	20
2 lata	312 (295)	20
<b>Pacjenci z badania III fazy, stanowiący początkowo (1 rok) grupę kontrolną badania (1-roczny okres obserwacji)</b>		
1 rok	194 (245)	9

#### 4.4.5 Jakość życia związana z zaburzeniami widzenia

W randomizowanym badaniu klinicznym Russell 2017 oceniono jakość życia pacjentów związaną z zaburzeniami widzenia. Do oceny zmiany w zakresie codziennego funkcjonowania pacjentów wykorzystano kwestionariusz funkcji wzrokowych, stanowiący element PRO (ang. *Patient-reported outcome*). Ocenę funkcji wzrokowych w badaniu określono jako tzw. eksploracyjny punkt końcowy, który może dostarczyć dodatkowych informacji na temat skuteczności leczenia, ale nie stanowi głównego celu badania klinicznego.

Pacjenci (lub rodzice/opiekunowie w przypadku młodszych uczestników badania) po roku od podania terapii woretygenem neparwówek poproszeni zostali o wypełnienie kwestionariusza. Kwestionariusz składał się z 25 pytań, na każde pytanie można było udzielić odpowiedzi w skali od 0 („najgorsze widzenie”) do 10 („najlepsze” widzenie).

Wyniki kwestionariusza funkcji wzrokowych (wypełnionego zarówno przez uczestników jak i rodziców/opiekunów) wskazały na zauważalną poprawę czynności wzrokowych w życiu codziennym pacjentów. Po roku od przyjęcia terapii woretygenem neparwówek odnotowano istotnie większą poprawę w zakresie funkcji wzroku pacjentów, ocenionej za pomocą kwestionariusza, w porównaniu do grupy kontrolnej ( $p=0,001$  w przypadku ankiet wypełnionych przez badanych oraz  $p=0,002$  w przypadku ankiet wypełnionych przez rodziców/opiekunów, *post hoc*).

Średnia zmiana wyniku w przypadku ankiet wypełnionych przez pacjentów w grupie woretygenu neparwówek, w stosunku do wartości zarejestrowanych na początku badania, mieściła się w zakresie od  $1,8\pm 1,9$  po 30 dniach do  $2,6\pm 1,8$  po roku oraz odpowiednio - od  $3,1\pm 2,2$  do  $3,9\pm 1,9$  dla ankiet wypełnianych przez rodziców/opiekunów. Wyniki kwestionariusza zarejestrowane w grupie kontrolnej badania nie uległy znaczącej zmianie przez cały okres trwania badania (zakres zmian od  $-0,2$  do  $0,2$ ).

## 4.5 Analiza bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo terapii woretygenem neparwówek w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65* oceniono na podstawie randomizowanego badania klinicznego III fazy - Russell 2017, kontynuacji badania I fazy - Bennett 2016 oraz publikacji Maguire 2019, obejmującej długoterminową ocenę pacjentów z badań III fazy i I fazy

Randomizowane badanie kliniczne III fazy trwało 1 rok, a kontynuacja badania I fazy - 3 lata. Wyniki z publikacji Maguire 2019, przedstawiające kontynuację badania Russell 2017 oraz Bennett 2016 obejmowały łącznie 2- oraz 4-letni okres obserwacji pacjentów odpowiednio z III fazy oraz I fazy.

Bezpieczeństwo terapii oceniano (jeśli to możliwe) z podziałem na wyniki randomizowanego badania klinicznego III fazy, jednoramiennego badania klinicznego I fazy oraz kontynuacji obydwu badań.

### 4.5.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego w ciągu pierwszego roku po podaniu woretygenu neparwówek w porównaniu z brakiem interwencji było parametrem bezpieczeństwa monitorowanym w randomizowanym badaniu klinicznym Russell 2017.

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych stwierdzono u 65% pacjentów po przyjęciu woretygenu neparwówek w porównaniu do 11% pacjentów z grupy kontrolnej. Nie wykazano istotnej różnicy między grupą woretygenu neparwówek a brakiem interwencji w zakresie ryzyka wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (RR=5,85; 95% CI: 0,90-38,17; p=0,065 Tab. 27). Jednak bezwzględna różnica ryzyka między grupami w zakresie omawianego punktu końcowego była statystycznie istotna (RD=0,54; 95%CI: 0,25-0,83; p<0,001), co wynikać może z małej liczebności pacjentów w badaniu.

Tab. 27. Porównanie bezpieczeństwa woretygenu neparwówek z brakiem interwencji w badaniu Russell 2017\* w ciągu roku od przyjęcia terapii: zdarzenia niepożądane ogółem.

Woretygen neparwówek			Brak interwencji			p- <i>value</i>	RR (95% CI)	RD (95% CI)
n	N	%	n	N	%			
13	20	65,0	1	9	11,1	0,007	5,85 (0,90; 38,17) p=0,065	0,54 (0,25; 0,83) p<0,001

\*dane uzupełnione na podstawie informacji z clinicaltrials.gov

### 4.5.2 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W kontynuacji badania I fazy - Bennett 2016 monitorowano wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem.

Podczas 3-letniej obserwacji pacjentów z badania I fazy po przyjęciu terapii woretygenem neparwówek nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z przyjęciem terapii. Wyniki przedstawiono w Tab. 28.

Tab. 28. Bezpieczeństwo woretygenu neparwówek w badaniu Bennett 2016 w ciągu 3 lat od przyjęcia terapii: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

Analizowana grupa	Woretygen neparwówek
-------------------	----------------------

	n	N	%
Pacjenci z badania I fazy	0	10	0,0

### 4.5.3 Poważne zdarzenia niepożądane

#### 4.5.3.1 RCT III fazy

W badaniu Russell 2017 analizowano wystąpienie co najmniej jednego poważnego zdarzenia niepożądanego w ciągu pierwszego roku po podaniu woretygenu neparwówek w porównaniu z brakiem interwencji.

Nie wykazano istotnie większego ryzyka wystąpienia co najmniej jednego poważnego zdarzenia niepożądanego w grupie woretygenu neparwówek w porównaniu do braku interwencji. Wyniki przedstawiono w Tab. 29.

Występowanie poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem stwierdzono u 10% (2 z 20) pacjentów po przyjęciu woretygenu neparwówek. Odnotowane zdarzenia niepożądane nie były związane z leczeniem - jeden z pacjentów doświadczył konwulsji, wynikających już z wcześniej występującymi napadami złożonymi, a u drugiego wystąpiły powikłania po zabiegu w jamie ustnej (niepożądana reakcja na lek).

Tab. 29. Porównanie bezpieczeństwa woretygenu neparwówek z brakiem interwencji w badaniu Russell 2017\* w ciągu roku od przyjęcia terapii: poważne zdarzenia niepożądane.

Woretygen neparwówek			Brak interwencji			p-value	RR (95% CI)	RD (95% CI)
n	N	%	n	N	%			
2	20	10,0	0	9	0,0	0,326	2,38 (0,13; 45,11) p=0,563	0,10 (-0,09; 0,29) p=0,311

\*dane uzupełnione na podstawie informacji z clinicaltrials.gov

#### 4.5.3.2 Badanie I fazy

W kontynuacji badania I fazy - Bennett 2016 analizowano wystąpienie poważnego zdarzenia niepożądanego w ciągu 3 lat po podaniu woretygenu neparwówek.

W czasie 3-letniej obserwacji pacjentów zarejestrowano jedno poważne zdarzenie niepożądane. Zdarzenie to dotyczyło bakteryjnego zapalenia gałki ocznej, którego leczenie doprowadziło do podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego, a następnie zaniku nerwu wzrokowego. Wyniki przedstawiono w Tab. 30.

Tab. 30. Bezpieczeństwo woretygenu neparwówek w badaniu Bennett 2016 w ciągu 3 lat od przyjęcia terapii: poważne zdarzenia niepożądane.

Analizowana grupa	Woretygen neparwówek		
	n	N	%
Pacjenci z badania I fazy	1	10	10,0

#### 4.5.3.3 Badania kontynuacyjne III fazy i I fazy

Poważne zdarzenia niepożądane rejestrowano w rozszerzeniu badania III fazy (Russell 2017) oraz badania I fazy (Bennett 2016). Analiza wyników rozszerzenia badań obejmowała trzy następujące grupy:



- pacjentów, którzy przyjęli woretygen neparwówek na początku badania III fazy (2-letni okres obserwacji),
- pacjentów, którzy przez pierwszy rok badania III fazy stanowili grupę kontrolną, a następnie przyjęli woretygen neparwówek (roczny okres obserwacji) oraz
- pacjentów, którzy ukończyli kontynuację badania I fazy (4-letni okres obserwacji).

U 6 spośród łącznie 40 (15%) pacjentów poddanych długoterminowej analizie bezpieczeństwa woretygenu neparwówek odnotowano poważne zdarzenia niepożądane. Dwa spośród poważnych zdarzeń niepożądanych dotyczyły zaburzeń oka, w tym:

- zaburzenia siatkówki (utrata funkcji dołka), odnotowane jako związane z procedurą podania terapii oraz
- zwiększonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (z towarzyszącym zanikiem nerwu wzrokowego) u pacjenta z zapaleniem wnętrza gałki ocznej, który otrzymał leki przeciwzakaźne oraz okołogałkowe wstrzyknięcie steroidu.

Wyniki przedstawiono w Tab. 31.

Tab. 31. Długoterminowe bezpieczeństwo woretygenu neparwówek przedstawione w publikacji Maguire 2019: poważne zdarzenia niepożądane.

Analizowana grupa	Woretygen neparwówek		
	n	N	%
Wszyscy pacjenci - I faza i III faza	6	40	15,0

#### 4.5.4 Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W randomizowanym badaniu klinicznym Russell 2017 analizowano wystąpienie co najmniej jednego poważnego zdarzenia niepożądanego związanego z przyjęciem terapii woretygen neparwówek w ciągu pierwszego roku w porównaniu z brakiem interwencji.

W ciągu roku od podania terapii woretygenem neparwówek nie wystąpiły żadne poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Wyniki przedstawiono Tab. 32.

Tab. 32. Porównanie bezpieczeństwa woretygenu neparwówek z brakiem interwencji w badaniu Russell 2017 w ciągu roku od przyjęcia terapii: poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

Woretygen neparwówek			Brak interwencji			p-value	RR (95% CI)	RD (95% CI)
n	N	%	n	N	%			
0	20	0,0	0	9	0,0	n/a	-	-

#### 4.5.5 Niepożądane reakcje immunologiczne

W randomizowanym badaniu klinicznym Russell 2017 monitorowano odpowiedź immunologiczną pacjenta na podanie terapii woretygenem neparwówek.

Podanie woretygenu neparwówek nie wywołało żadnej niepożądanego reakcji immunologicznej. Wyniki przedstawiono w Tab. 33.

Tab. 33. Porównanie bezpieczeństwa woretygenu neparwówek z brakiem interwencji w badaniu Russell 2017 w ciągu roku od przyjęcia terapii: niepożądana reakcja immunologiczna.

Woretygen neparwówek			Brak interwencji			p-value	RR (95% CI)	RD (95% CI)
n	N	%	n	N	%			
0	20	0,0	0	9	0,0	n/a	-	-

## 4.5.6 Zdarzenia związane z zaburzeniami oka

### 4.5.6.1 RCT III fazy

W badaniu Russell 2017 analizowano występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami oka w ciągu pierwszego roku po podaniu woretygenu neparwówek w porównaniu z brakiem interwencji.

Nie wykazano istotnie większego ryzyka wystąpienia zdarzenia związanego z zaburzeniami oka w grupie woretygenu neparwówek w porównaniu do braku interwencji. Wyniki przedstawiono w Tab. 34.

Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami oka należały: podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, zapalenie oka oraz śródoperacyjne przedarcie siatkówki. Wszystkie te zdarzenia były przemijające i miały łagodny charakter.

Tab. 34. Porównanie bezpieczeństwa woretygenu neparwówek z brakiem interwencji w badaniu Russell 2017 w ciągu roku od przyjęcia terapii: zaburzenia oka.

Punkt końcowy	Stopień ciężkości	Woretygen neparwówek			Brak interwencji			p-value	RR (95% CI)	RD (95% CI)
		n	N	%	n	N	%			
Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe	Łagodny	4	20	20,0	0	9	0,0	0,148	4,29 (0,25; 72,12) p=0,312	0,20 (-0,02; 0,42) p=0,077
Zaćma	Łagodny	3	20	15,0	0	9	0,0	0,220	3,33 (0,19; 58,55) p=0,4103	0,15 (-0,06; 0,36) p=0,159
Przedarcie siatkówki	Łagodny do umiarkowanego	2	20	10,0	0	9	0,0	0,326	2,38 (0,13; 45,11) p=0,563	0,10 (-0,09; 0,29) p=0,311
Zapalenie oka	Łagodny	2	20	10,0	0	9	0,0	0,326	2,38 (0,13; 45,11) p=0,563	0,10 (-0,09; 0,29) p=0,311
Torbiel spojówki	Łagodny	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,311
Wirusowe zapalenie spojówki	Łagodny	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Podrażnienie oka	Umiarkowany	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Ból oka	Łagodny	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Świąd oka	Umiarkowany	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Obrzęk oka	Łagodny	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Uczucie obecności ciała obcego w oczach	Łagodny	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Zapalenie tęczęwki	Łagodny	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574

Punkt końcowy	Stopień ciężkości	Woretygen neparwówek			Brak interwencji			p-value	RR (95% CI)	RD (95% CI)
		n	N	%	n	N	%			
Otwór w plamce/degeneracja plamki żółtej	Łagodny do umiarkowanego	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Makulopatia/patologia błony epiretinalnej	Łagodny	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Pseudoobrząk tarczy nerwu wzrokowego	Łagodny	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Krwotok siatkówkowy	Łagodny	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Fotopsja**	b.d.	0	20	0,0	1	9	11,1	0,129	0,16 (0,01; 3,56) p=0,246	-0,11 (-0,34; 0,12) p=0,345

\*uniesienie dysku wzrokowego niezwiązane ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym lub obrzękiem nerwu wzrokowego  
\*\*dane dostępne na stronie clinicaltrials.gov

#### 4.5.6.2 Badanie I fazy

Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami oka monitorowane były w kontynuacji badania I fazy - Bennett 2016 i obejmowały 3-letni okres obserwacji po przyjęciu terapii woretygenem neparwówek.

Zarejestrowano łącznie 6 zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami oka u 5 pacjentów. Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami oka, wynikające z procedury podania leku, miały przeważnie łagodny charakter i obejmowały tworzenie się dellien (tj. nierównej powierzchni rogówki) przy szwie we wczesnym okresie pooperacyjnym u trzech pacjentów oraz zaćmę u dwóch pacjentów. Nierównomierne zagłębienia rogówki ustąpiły po zastosowaniu leczenia miejscowego, a zaćmę z powodzeniem wyleczono podczas standardowej operacji. U jednego z pacjentów, który cierpiał na ciężką krótkowzroczność (wymagającą korekty o więcej niż -10 dioptrii) po wstrzyknięciu woretygeny neparwówek do drugiego oka odnotowano ścięczenie siatkówki. Pacjent ten jednak miał mniejszą objętość plamki żółtej i cieńszy dotek siatkówki w porównaniu z innymi pacjentami na początku badania. Wyniki przedstawiono w Tab. 35.

Tab. 35. Bezpieczeństwo woretygeny neparwówek w badaniu Bennett 2016w ciągu 3 lat od przyjęcia terapii: zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami oka.

Punkt końcowy	Woretygen neparwówek		
	n	N	%
Dellen	3	10	30,0
Zaćma	2	10	20,0
Ścięczenie siatkówki	1	10	10,0

#### 4.5.6.3 Badania kontynuacyjne III fazy i I fazy

Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami oka pacjentów rejestrowano w rozszerzeniu badania III fazy (Russell 2017) oraz badania I fazy (Bennett 2016). Analiza wyników rozszerzenia badań obejmowała trzy następujące grupy:

- pacjentów, którzy przyjęli woretygen neparwówek na początku badania III fazy (2-letni okres obserwacji),
- pacjentów, którzy przez pierwszy rok badania III fazy stanowili grupę kontrolną, a następnie przyjęli woretygen neparwówek (roczny okres obserwacji) oraz
- pacjentów, którzy ukończyli kontynuację badania I fazy (4-letni okres obserwacji).

U 27 spośród łącznie 40 (68%) pacjentów poddanych długoterminowej analizie bezpieczeństwa woretygenu neparwówek odnotowano zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami oka, z których większość związana była głównie z procedurą podania terapii i ustąpiła przy minimalnej bądź braku ingerencji, bez żadnych powikłań. Do najczęściej raportowanego zdarzenia niepożądanego związanego z zaburzeniami oka należała zaćma - 18% pacjentów poddanych analizie. Autorzy badania wskazują jednak, iż zaćma jest dobrze znanym powikłaniem witrektomii (niezależnie od przyczyny witrektomii). Do innych najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (18% wszystkich pacjentów) związanych z zaburzeniami oka należało zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe. Wyniki przedstawiono w Tab. 36.

Tab. 36. Długoterminowe bezpieczeństwo woretygenu neparwówek przedstawione w publikacji Maguire 2019: zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami oka.

Punkt końcowy	Kont. badania I fazy			Badanie III fazy									Wszyscy pacjenci - kont. I fazy i III faza		
				Grupa VN			Grupa kontrolna/VN*			Wszyscy pacjenci					
	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
TEAE**** związane z zaburzeniami oka	8	11	73,0	12	20	60,0	7	9	78,0	19	29	66,0	27	40	68,0
Zaburzenia oka	8	11	73,0	10	20	50,0	6	9	67,0	16	29	55,0	24	40	60,0
Zaćma	3	11	27,0	4	20	20,0	0	9	0,0	4	29	14,0	7	40	18,0
Gradowka	1	11	9,0	0	20	0,0	0	9	0,0	0	29	0,0	1	40	3,0
Krwotok nadnaczyniówkowy	0	11	0,0	0	20	0,0	1	9	11,0	1	29	3,0	1	40	3,0
Torbiel spojówki	0	11	0,0	1	20	5,0	0	9	0,0	1	29	3,0	1	40	3,0
Przekrwienie spojówki**	0	11	0,0	0	20	0,0	1	9	11,0	1	29	3,0	1	40	3,0
Dellen	3	11	27,0	0	20	0,0	0	9	0,0	0	29	0,0	3	40	8,0
Podwójne widzenie	1	11	9,0	0	20	0,0	0	9	0,0	0	29	0,0	1	40	3,0
Zapalenie oka^	1	11	9,0	2	20	10,0	0	9	0,0	2	29	7,0	3	40	8,0
Podrażnienie oczu	1	11	9,0	1	20	5,0	0	9	0,0	1	29	3,0	2	40	5,0
Ból oka	1	11	9,0	1	20	5,0	1	9	11,0	2	29	7,0	3	40	8,0
Świąd oka	0	11	0,0	1	20	5,0	1	9	11,0	2	29	7,0	2	40	5,0
Obrzęk oka	0	11	0,0	1	20	5,0	0	9	0,0	1	29	3,0	1	40	3,0
Uczucie obecności ciała obcego w oczach	0	11	0,0	1	20	5,0	0	9	0,0	1	29	3,0	1	40	3,0
Zapalenie tęczówki	0	11	0,0	1	20	5,0	0	9	0,0	1	29	3,0	1	40	3,0

Zwyrodnienie plamki żółtej^^	0	11	0,0	1	20	5,0	0	9	0,0	1	29	3,0	1	40	3,0
Otwór w plamce	0	11	0,0	1	20	5,0	1	9	11,0	2	29	7,0	2	40	5,0
Makulopatia#	1	11	9,0	1	20	5,0	0	9	0,0	1	29	3,0	2	40	5,0
Dyskomfort oka	0	11	0,0	0	20	0,0	1	9	11,0	1	29	3,0	1	40	3,0
Zanik nerwu wzrokowego	1	11	9,0	0	20	0,0	0	9	0,0	0	29	0,0	1	40	3,0
Światłowstręt	1	11	9,0	0	20	0,0	0	9	0,0	0	29	0,0	1	40	3,0
Pseudopapille-dema	0	11	0,0	1	20	5,0	0	9	0,0	1	29	3,0	1	40	3,0
Złogi siatkówki##	0	11	0,0	0	20	0,0	3	9	33,0	3	29	10,0	3	40	8,0
Zaburzenia siatkówki^^^	0	11	0,0	0	20	0,0	1	9	11,0	1	29	3,0	1	40	3,0
Krwotok siatkówkowy	0	11	0,0	1	20	5,0	0	9	0,0	1	29	3,0	1	40	3,0
Przedarcie siatkówki***	0	11	0,0	2	20	10,0	1	9	11,0	3	29	10,0	3	40	8,0
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	0	11	0,0	1	20	5,0	0	9	0,0	1	29	3,0	1	40	3,0
Wirusowe zapalenie spojówek	0	11	0,0	1	20	5,0	0	9	0,0	1	29	3,0	1	40	3,0
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	0	11	0,0	0	20	0,0	1	9	11,0	1	29	3,0	1	40	3,0
Rozejście się ran	0	11	0,0	0	20	0,0	1	9	11,0	1	29	3,0	1	40	3,0
Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe	2	11	18,0	4	20	20,0	1	9	11,0	5	29	17,0	7	40	18,0

\*pacjenci, którzy przez pierwszy rok w badaniu stanowili grupę kontrolną, a następnie przyjęli woretygen neparwówek

\*\*obejmuje podrażnienia i reakcje na założenie szwu

^w tym 1 przypadek zapalenia wnętrza gałki ocznej

^^przerzedzenie plamki

#obejmuje błonę epiretinalną i fald plamkowy

##podsiatkówkowy wysięk

^^^obejmuje przerwienie dołka i utratę funkcji dołka

\*\*\*przedoperacyjne przedarcie siatkówki związane ze sklerotomią, leczone w standardowy sposób metodą laserową; brak następstw/brak wpływu na leczenie

\*\*\*\*zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment Emergent Adverse Events*)

## 4.5.7 Systemowe zdarzenia niepożądane

Systemowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu Russell 2017 obejmowały: zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego, zaburzenia pracy serca, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia układu odpornościowego, zakażenia i zarażenia, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym cysty i polipy), zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia psy-

chiczne, zaburzenia pracy nerek i dróg moczowych, zaburzenia układu rozrodczego, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia naczyniowe i inne.

Analiza danych nie wykazała istotnej różnicy między grupą woretygenu neparwówek a grupą kontrolną pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w zakresie wyżej wymienionych zaburzeń systemowych.

Tab. 37. Porównanie bezpieczeństwa woretygenu neparwówek z brakiem interwencji w badaniu Russell 2017\* w ciągu roku od przyjęcia terapii: zaburzenia systemowe.

Punkt końcowy	Woretygen neparwówek			Brak interwencji			p-value	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego</b>									
Leukocytoza	9	20	45,0	0	9	0,0	0,015	9,05 (0,58; 140,45) p=0,116	0,45 (0,20; 0,70) p<0,001
<b>Zaburzenia pracy serca</b>									
Tachykardia	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>									
Wzdęcia brzucha	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Ból w nadbrzuszu	2	20	10,0	0	9	0,0	0,326	2,38 (0,13; 45,11) p=0,563	0,10 (-0,09; 0,29) p=0,311
Nieregularne ruchy jelit	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Zaparcia	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Biegunka	2	20	10,0	1	9	11,0	0,928	0,90 (0,09; 8,69) p=0,927	-0,01 (-0,25; 0,23) p=0,929
Nieżyt żołądka	0	20	0,0	1	9	11,0	0,129	0,16 (0,01; 3,56) p=0,246	-0,11 (-0,34; 0,12) p=0,345
Choroba refluksowa przełyku	0	20	0,0	1	9	11,0	0,129	0,16 (0,01; 3,56) p=0,246	-0,11 (-0,34; 0,12) p=0,345
Ból wargi	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Nudności	6	20	30,0	1	9	11,0	0,271	2,70 (0,38; 19,27) p=0,322	0,19 (-0,10; 0,48) p=0,197
Wymioty	8	20	40,0	2	9	22,0	0,351	1,80 (0,47; 6,84) p=0,388	0,18 (-0,17; 0,52) p=0,314
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>									
Niepożądana reakcja na lek	2	20	10,0	0	9	0,0	0,326	2,38 (0,13; 45,11) p=0,563	0,10 (-0,09; 0,29) p=0,311
Ból w klatce piersiowej	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Dreszcze	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Ból twarzy	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Zmęczenie	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574

Punkt końcowy	Woretygen neparwówek			Brak interwencji			p-value	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Ból	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Gorączka	7	20	35,0	1	9	11,0	0,183	3,15 (0,45; 21,96) p=0,247	0,24 (-0,05; 0,53) p=0,110
<b>Zaburzenia układu odpornościowego</b>									
Alergia sezonowa	0	20	0,0	1	9	11,0	0,129	0,16 (0,01; 3,56) p=0,246	-0,11 (-0,34; 0,12) p=0,345
<b>Zakażenia i zarażenia</b>									
Wirusowe zapalenie spojówek	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Zakażenie ucha	1	20	5,0	1	9	11,0	0,548	0,45 (0,03; 6,42) p=0,556	-0,06 (-0,29; 0,17) p=0,597
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	7	20	35,0	2	9	22,0	0,491	1,58 (0,40; 6,14) p=0,513	0,13 (-0,21; 0,47) p=0,465
Paciorkowcowe zapalenie gardła	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Zapalenie zatok	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Zakażenie górnych dróg oddechowych	2	20	10,0	3	9	33,0	0,124	0,30 (0,06; 1,50) p=0,142	-0,23 (-0,57; 0,10) p=0,172
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>									
Ugryzienie przez zwierzę	2	20	10,0	0	9	0,0	0,326	2,38 (0,13; 45,11) p=0,563	0,10 (-0,09; 0,29) p=0,311
Złamanie kostki	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Przeccos	0	20	0,0	1	9	11,0	0,129	0,16 (0,01; 3,56) p=0,246	-0,11 (-0,34; 0,12) p=0,345
Uraz oka	0	20	0,0	1	9	11,0	0,129	0,16 (0,01; 3,56) p=0,246	-0,11 (-0,34; 0,12) p=0,345
Złamanie kości śródstopia	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Skrcenie stawu	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Skaleczenie	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Wzmoczone napięcie mięśniowe	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>									
Hiperkaliemia	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Hipoglikemia	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>									
Ból pleców	0	20	0,0	1	9	11,0	0,129	0,16 (0,01; 3,56) p=0,246	-0,11 (-0,34; 0,12) p=0,345
Ból mięśniowo-szkieletowy	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574

Punkt końcowy	Woretygen neparwówek			Brak interwencji			p-value	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Ból szyi	0	20	0,0	1	9	11,0	0,129	0,16 (0,01; 3,56) p=0,246	-0,11 (-0,34; 0,12) p=0,345
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym cysty i polipy)</b>									
Włókniak jamy ustnej	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>									
Drgawki	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Zawroty głowy	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Ból głowy	7	20	35,0	2	9	22,0	0,491	1,58 (0,40; 6,14) p=0,513	0,13 (-0,21; 0,47) p=0,465
Migrena	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Stan przedomdleniowy	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Omdlenie	0	20	0,0	1	9	11,0	0,129	0,16 (0,01; 3,56) p=0,246	-0,11 (-0,34; 0,12) p=0,345
<b>Zaburzenia psychiczne</b>									
Niepokój	0	20	0,0	1	9	11,0	0,129	0,16 (0,01; 3,56) p=0,246	-0,11 (-0,34; 0,12) p=0,345
Deficyt uwagi/nadpobudliwość	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Emetofobia	0	20	0,0	1	9	11,0	0,129	0,16 (0,01; 3,56) p=0,246	-0,11 (-0,34; 0,12) p=0,345
Bezsensowność	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
<b>Zaburzenia pracy nerek i dróg moczowych</b>									
Krwimocz	3	20	15,0	1	9	11,0	0,779	1,35 (0,16; 11,27) p=0,782	0,04 (-0,22; 0,30) p=0,768
Nieprawidłowości w moczu	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
<b>Zaburzenia układu rozrodczego</b>									
Dysmenorrhoea	1	20	8,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Menometrorrhagia	1	20	8,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Nieregularne miesiączkowanie	1	20	8,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>									
Kaszel	6	20	30,0	1	9	11,0	0,271	2,70 (0,38; 19,27) p=0,322	0,19 (-0,10; 0,48) p=0,197
Duszności	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Krwawienie z nosa	2	20	10,0	0	9	0,0	0,326	2,38 (0,13; 45,11) p=0,563	0,10 (-0,09; 0,29) p=0,311
Niedrożność nosa	2	20	10,0	0	9	0,0	0,326	2,38 (0,13; 45,11) p=0,563	0,10 (-0,09; 0,29) p=0,311
Ból jamy ustnej i gardła	6	20	30,0	4	9	44,0	0,449	0,68 (0,25; 1,82) p=0,437	-0,14 (-0,53; 0,24) p=0,458



Punkt końcowy	Woretygen neparwówek			Brak interwencji			p-value	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>									
Trądzik	0	20	0,0	1	9	11,0	0,129	0,16 (0,01; 3,56) p=0,246	-0,11 (-0,34; 0,12) p=0,345
Wyprysk	0	20	0,0	1	9	11,0	0,129	0,16 (0,01; 3,56) p=0,246	-0,11 (-0,34; 0,12) p=0,345
Wysypka	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Obrzęk twarzy	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>									
Nadciśnienie	1	20	5,0	1	9	11,0	0,548	0,45 (0,03; 6,42) p=0,556	-0,06 (-0,29; 0,17) p=0,597
<b>Inne</b>									
Wzrost poziomu fosfatazy zasadowej we krwi	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Podwyższony poziom cholesterolu we krwi	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Zwiększone ciśnienie krwi	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Odwrócone załamki T na elektrodiagramie	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe	4	20	20,0	0	9	0,0	0,148	4,29 (0,25; 72,12) p=0,312	0,20 (-0,02; 0,42) p=0,077
Zmniejszenie masy ciała	0	20	0,0	1	9	11,0	0,129	0,16 (0,01; 3,56) p=0,246	-0,11 (-0,34; 0,12) p=0,345
*dane uzupełnione na podstawie informacji z suplementu badania Russell 2017									

## 4.5.8 Zgony

### 4.5.8.1 RCT III fazy

W ciągu roku od podania terapii woretygenem neparwówek nie odnotowano żadnego zgonu wśród pacjentów z randomizowanego badania klinicznego Russell 2017. Wyniki przedstawiono w Tab. 38.

Tab. 38. Porównanie bezpieczeństwa woretygenu neparwówek z brakiem interwencji w badaniu Russell 2017\* w ciągu roku od przyjęcia terapii: zgony.

Woretygen neparwówek			Brak interwencji			p-value	RR (95% CI)	RD (95% CI)
n	N	%	n	N	%			
0	21	0,0	0	10	0,0	n/a	-	-
*dane uzupełnione na podstawie informacji z clinicaltrials.gov								

#### 4.5.8.2 Badania kontynuacyjne III fazy i I fazy

Dane dotyczące zgonów rejestrowano w rozszerzeniu badania III fazy (Russell 2017) oraz badania I fazy (Bennett 2016). Analiza wyników rozszerzenia badań obejmowała trzy następujące grupy:

- pacjentów, którzy przyjęli woretygen neparwówek na początku badania III fazy (2-letni okres obserwacji),
- pacjentów, którzy przez pierwszy rok badania III fazy stanowili grupę kontrolną, a następnie przyjęli woretygen neparwówek (roczny okres obserwacji) oraz
- pacjentów, którzy ukończyli kontynuację badania I fazy (4-letni okres obserwacji).

W ciągu całego okresu obserwacji w badaniu nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. Wyniki przedstawiono w Tab. 39.

Tab. 39. Długoterminowe bezpieczeństwo woretygenu neparwówek przedstawione w publikacji Maguire 2019: zgony.

Analizowana grupa	Woretygen neparwówek		
	n	N	%
Wszyscy pacjenci - I faza i III faza	0	40	0,0

## 4.6 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL

Do 06.10.2020 przeprowadzono pogłębione wyszukiwanie danych dotyczących bezpieczeństwa woretygenu neparwówek.

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie woretygenu neparwówek.

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA), w dokumencie podsumowującym Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające EPAR (ang. *European Public Assessment Report*) dotyczącym leku Luxturna® zamieszczono informacje dotyczące najczęściej występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Luxturna® (EPAR Luxturna)

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Luxturna® (mogące wystąpić u więcej niż 1 na 20 pacjentów) to przekrwienie spojówkowe (zwiększony dopływ krwi do oka prowadzący do zaczerwienienia oka), zaćma (zmętnienie soczewki) oraz zwiększone ciśnienie wewnątrz oka.

Leku Luxturna® nie wolno stosować u pacjentów z zakażeniem lub zapaleniem oka.

Na stronie internetowej FDA odnaleziono dokument z 2017 roku, w którym zawarto informacje jakie należy przekazać pacjentom bądź ich opiekunom, dotyczące następujących zagrożeń związanych z przyjęciem terapii woretygenem neparwówek:

- zapalenie wnętrza gałki ocznej i inne infekcje oczu

Poważne zakażenie wewnątrz oka może prowadzić do ślepoty. W takim przypadku należy bezzwłocznie wdrożyć leczenie. Pacjenci, którzy odczuwają męty ciała szklistego oka, ból oka lub jakąkolwiek zmianę w zakresie widzenia powinni skonsultować się z lekarzem prowadzącym.

- trwałe spadki ostrości wzroku

Po podsiatkówkowym wstrzyknięciu produktu Luxturna® może dojść do trwałego pogorszenia ostrości wzroku. Pacjenci, którzy odczuwają jakąkolwiek zmianę w zakresie widzenia powinni skonsultować się z lekarzem prowadzącym.

- nieprawidłowości siatkówki

Leczenie produktem Luxturna® może powodować pewne defekty siatkówki, takie jak niewielkie przedarcie lub przedarcie siatkówki w pobliżu wstrzyknięcia. Terapia może spowodować ścięczenie środkowej części siatkówki lub jej krwawienie. Pacjenci powinni odbywać regularne wizyty kontrolne oraz bezzwłocznie zgłaszać wszelkie objawy związane z pogorszeniem widzenia, niewyraźnym widzeniem, błyskami światła lub mętami w ciele szklistym oka.

- zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe

Leczenie produktem Luxturna® może powodować przemijający bądź trwały wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego. Nieleczony wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego może z kolei spowodować ślepotę. W celu wykrycia i leczenia jakiegokolwiek wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego pacjenci powinni skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

- ekspansja wewnątrzgałkowych pęcherzyków powietrza

Pacjenci powinni unikać podróży samolotem, innej podróży na dużej wysokości lub nurkowania dopóki pęcherzyk powietrza powstały w wyniku podania produktu Luxturna® nie zniknie całkowicie z oka. Wszelkie zmiany wysokości, w momencie gdy pęcherzyk powietrza jest nadal obecny, mogą spowodować nieodwracalne uszkodzenia.

- zaćma

Należy poinformować pacjentów, iż po leczeniu produktem Luxturna® może rozwinąć się zaćma lub pogorszyć stan istniejącej.

- wydzielanie produktu Luxturna®

We łzach pacjenta może dojść do przejściowego złuszczenia produktu Luxturna® o małym nasileniu. Należy poinformować pacjentów lub ich opiekunów, aby odpowiednio obchodzili się z odpadami z opatrunków, łez i wydzielin z nosa, co może obejmować przechowywanie odpadów w szczelnie zamykanych torebkach przed ich usunięciem. Wymienione środki ostrożności należy zachowywać do 7 dni od podania produktu Luxturna® (FDA Luxturna®).

W Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leku Luxturna® znaleziono poniższe informacje dotyczące bezpieczeństwa (ChPL Luxturna®).

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Wystąpiły trzy, nieciężkie działania niepożądane w postaci złogów w siatkówce u trzech spośród 41 (7%) uczestników badania, które uznano za związane z woretygenem neparwówek. Wszystkie trzy zdarzenia były przejściowym wystąpieniem bezobjawowych złogów w siatkówce poniżej miejsca wstrzyknięcia w siatkówce, 1-6 dni po wstrzyknięciu i które ustąpiły bez następstw. Ciężkie działania niepożądane związane z procedurą podania produktu zgłoszono u trzech pacjentów w czasie trwania programu klinicznego. U jednego (2%) spośród 41 pacjentów zgłoszono ciężkie zdarzenie niepożądane w postaci podwyższonego ciśnienia śródgałkowego (wtórne do podania steroidów o przedłużonym uwalnianiu) w przebiegu leczenia zapalenia wnętrza gałki ocznej związanego z procedurą podania produktu i które doprowadziło do zaniku nerwu wzrokowego; u jednego (2%) spośród 41 pacjentów zgłoszono ciężkie zdarzenie niepożądane dotyczące zaburzeń siatkówki (utrata czynności dołka siatkówki), które oceniono jako związane z procedurą podania produktu. U jednego (2%) spośród 41 pacjentów zgłoszono ciężkie zdarzenie niepożądane w postaci odwarstwienia siatkówki, które oceniono jako związane z procedurą podania produktu.

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 płamce, złogi podsiatkówkowe, zapalenie struktur oka, podrażnienie oka, ból oka i makulopatia (zmarszczenie powierzchni płamki).

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania stosując następującą konwencję: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 40. Działania niepożądane związane z woretygenem neparwówek (ChPL Luxturna®).

Klasyfikacja układów i narządów/Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia oka	
Często	Złogi siatkówkowe

Tab. 41. Działania niepożądane związane z procedurą podania produktu (ChPL Luxturna®).

Klasyfikacja układów i narządów/Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia psychiczne	
Często	Lęk
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Ból głowy, zawroty głowy
Zaburzenia oka	
Bardzo często	Przekrwienie spojówek, zaćma
Często	Przedarcie siatkówki, dellen, otwór w plamce, zapalenie oka, podrażnienie oka, ból oka, makulopatia, krwotok naczyniówkowy, torbiel spojówki, choroba oka, opuchnięcie oka, uczucie obecności ciała obcego w oczach, degeneracja plamki żółtej, zapalenie wnętrza gałki ocznej, odwarstwienie siatkówki, choroba siatkówki, krwotok siatkówkowy
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu, ból wargi
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wysypka, opuchnięcie twarzy
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Wzrost ciśnienia śródgałkowego
Często	Odwroćenie załamka T w badaniu elektrokardiograficznym
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Często	Powikłanie intubacji dotchawiczej, rozejście się brzegów rany

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

Przygotowując i podając produkt leczniczy Luxturna® należy zawsze przestrzegać zasad aseptyki.

Następujące działania niepożądane obserwowano podczas zabiegu podania produktu:

- Zapalenie struktur oka (w tym zapalenie wnętrza gałki ocznej), przedarcie siatkówki i odwarstwienie siatkówki. Należy poinstruować pacjentów, aby bezzwłocznie zgłaszali wszystkie objawy mogące sugerować zapalenie wnętrza gałki ocznej lub odwarstwienie siatkówki; należy wdrożyć odpowiednie leczenie.
- Choroba siatkówki (ścięczenie dołka siatkówki, utrata funkcji dołka siatkówki), otwór w plamce, makulopatia (błona nasiatkówkowa, zespół pomarszczenia plamki żółtej) i choroba oka (rozejście się dołka).
- Wzrost ciśnienia śródgałkowego. Należy monitorować ciśnienie śródgałkowe przed i po podaniu produktu leczniczego oraz wdrożyć odpowiednie leczenie. Należy poinstruować pacjentów, aby unikali podróży samolotem lub innych podróży na dużej wysokości do czasu, gdy pęcherzyk powietrza, który powstał w wyniku podania produktu leczniczego Luxturna, rozproszy się całkowicie w oku. Rozproszenie się pęcherzyka może potrwać do jednego tygodnia lub dłużej od momentu wstrzyknięcia; rozproszenie pęcherzyka należy zweryfikować w badaniu okulistycznym. Szybki wzrost wysokości w czasie, gdy pęcherzyk powietrza jest nadal obecny może powodować wzrost ciśnienia w oku i nieodwracalną utratę wzroku.

W ciągu kilku tygodni po podaniu produktu mogą wystąpić czasowo zaburzenia widzenia, takie jak niewyraźne widzenie i światłowstręt. Pacjentów należy poinstruować, aby skontaktowali się z przedstawicielem fachowego personelu medycznego, jeżeli zaburzenia widzenia będą się utrzymywać. Pacjenci powinni unikać pływania z powodu zwiększonego ryzyka rozwoju zakażenia oka. Pacjenci powinni unikać forsownej aktywności fizycznej z powodu zwiększonego ryzyka urazu oka. Pacjenci mogą powrócić do pływania i forsownej aktywności po upływie przynajmniej jednego do dwóch tygodni, w zależności od zaleceń przedstawiciela fachowego personelu medycznego.

#### Wydalanie wirusa

We łzach pacjentów może wystąpić przejściowo wydalanie wektora o małym nasileniu. Pacjentów/opiekunów należy poinstruować, aby odpowiednio obchodzili się z odpadami z opatrunków, łez i wydzielin z nosa, co może obejmować przechowywanie odpadów w szczelnie zamykanych torebkach przed ich usunięciem. Wymienione środki ostrożności związane z obchodzeniem się z odpadami należy zachowywać przez 14 dni po podaniu woretygeny neparwówek. Zaleca się, aby pacjenci/opiekunowie zakładali rękawiczki na czas zmiany opatrunku i usuwania odpadów, zwłaszcza w przypadku trwającej ciąży, karmienia piersią lub niedoboru odporności u opiekuna.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Luxturna® nie powinni oddawać krwi, narządów, tkanek i komórek do transplantacji.

#### Immunogenność

W celu redukcji potencjalnej immunogenności pacjentom należy podawać kortykosteroidy ogólnoustrojowo przed oraz po wstrzyknięciu podsiatkówkowym woretygeny neparwówek do każdego oka. Kortykosteroidy mogą zmniejszyć nasilenie potencjalnych reakcji immunologicznych na kapsyd wektora (wirus zależny od adenowirusów o serotypie 2 [AAV2] jako wektor) lub na produkt transgeniczny (białko nabłonka barwnikowego siatkówki o masie 65 kDa [RPE65]).

## 5 Ograniczenia

Do przeglądu systematycznego włączono 1 randomizowane otwarte badanie kliniczne III fazy - Russell 2017 oraz 1 kontynuację badania I fazy - Bennett 2016 dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa woretygenu neparwówek w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65*. W ramach przeglądu zidentyfikowano dodatkowo publikację Maguire 2019, w której zaprezentowano wyniki z kontynuacji badań III fazy (Russell 2017) i I (Bennett 2016). Ograniczona liczba zidentyfikowanych badań może być spowodowana rzadkością występowania choroby.

Włączone do przeglądu randomizowane badanie kliniczne Russell 2017, mimo iż było badaniem otwartym, charakteryzowało się wysoką jakością (niskie ryzyko błędu wg Cochrane). Pacjenci nie byli zaślepieni podczas badania ze względu na specyfikę terapii, jednak nie miało to wpływu na wyniki końcowe.

Badanie Bennett 2016 uzyskało siedem na osiem możliwych punktów do zdobycia w skali NICE, przeznaczonej do oceny wiarygodności jednoramiennych badań klinicznych. Jeden punkt został odjęty za to, że badanie przeprowadzone zostało tylko w jednym ośrodku.

W randomizowanym badaniu klinicznym komparatorem dla woretygenu neparwówek był brak interwencji. Jednak po roku pacjenci stanowiący grupę kontrolną badania również przyjęli terapię w tej samej dawce i odstępie czasowym między podaniem do każdego oka. Wyniki dla tej grupy pacjentów przedstawiono w publikacji Maguire 2019.

Większość pacjentów, uczestniczących w kontynuacji badań przedstawionej w publikacji Maguire 2019, ukończyła randomizowane badanie kliniczne III fazy, pozostałą część stanowili pacjenci z kontynuacji badania I fazy. Wszyscy pacjenci z badania klinicznego III fazy przyjęli woretygen neparwówek w dawce  $1,5 \cdot 10^{11}$  vg do obu oczu. Natomiast ponad 80% pacjentów z badania I fazy przyjęło do pierwszego oka inną, niż zarejestrowana, dawkę woretygenu neparwówek - 3 pacjentów przyjęło  $1,5 \cdot 10^{10}$  vg oraz 6 pacjentów przyjęło  $4,8 \cdot 10^{10}$  vg, obie dawki w objętości 0,15 mL. Do drugiego oka wszyscy pacjenci z I fazy przyjęli dawkę woretygenu neparwówek, równą  $1,5 \cdot 10^{11}$  vg, zgodnie z ChPL. W związku z powyższym analiza skuteczności woretygenu neparwówek w publikacji Maguire 2019 jak i w niniejszej analizie obejmowała wyłącznie drugie oko pacjentów badania I fazy.

Zidentyfikowane badania obejmowały względnie niewielką liczbę uczestników tj. 31 w randomizowanym badaniu klinicznym, 11 w badaniu jednoramiennym i łącznie 40 uczestniczących w kontynuacji tych badań. Jednak niewielka populacja biorąca udział w badaniach jest spowodowana rzadkością występowania dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65*.

Czas obserwacji w randomizowanym badaniu klinicznym wynosił 1 rok, a w badaniu jednoramiennym 3 lata. Analiza wyników rozszerzenia badań, przedstawiona w publikacji Maguire 2019 obejmowała trzy następujące grupy (i okresy obserwacji): pacjentów, którzy przyjęli woretygen neparwówek na początku badania III fazy (2-letni okres obserwacji), pacjentów, którzy przez pierwszy rok badania III fazy stanowili grupę kontrolną, a następnie przyjęli woretygen neparwówek (roczny okres obserwacji) oraz pacjentów, którzy ukończyli kontynuację badania I fazy (4-letni okres obserwacji).

Wobec powyższego analiza wyników w publikacji Maguire 2019 przeprowadzona została z uwzględnieniem trzech grup: pacjentów, którzy przyjęli woretygen neparwówek na początku badania III fazy (2-letni okres obserwacji), pacjentów, którzy przez pierwszy rok badania III fazy stanowili grupę kontrolną, a następnie przyjęli woretygen neparwówek (roczny okres obserwacji) oraz pacjentów, którzy ukończyli kontynuację badania I fazy (4-letni okres obserwacji).

W ramach pierwszorzędowego punktu końcowego randomizowanego badania klinicznego oceniano zmianę wyniku testu mobilności multiluminacji (MLMT). Test ten charakteryzuje się mniejszą rozpoznawalnością w porównaniu do tradycyjnych środków okulistycznych. Wykazano jednak klinicznie użyteczną wysoką korelację między MLMT a FST (próg czułości na światło w pełnym polu), z czego drugi test jest powszechnie znany, dostępny i może być stosowany do oceny odpowiedzi na przyjęcie terapii woretygenem neparwówek.

Wyniki badań często prezentowane były wyłącznie na wykresach, więc dane liczbowe należało odczytywać samodzielnie, co jest obarczone pewnym błędem. Jednym z ograniczeń niniejszej analizy jest także kwestia brakujących danych tj. brak informacji o wartości SD lub SE (dla wyników przedstawionych na wykresach) lub podanie tylko średniej różnicy wyników między grupami bez wyników dla poszczególnej grupy (dotyczy to wartości FST dla populacji ITT w randomizowanym badaniu klinicznym).

Jednym z ograniczeń analizy jest również brak danych dotyczących jakości życia pacjentów. Jednak w ramach tzw. eksploracyjnych punktów końcowych randomizowanego badania klinicznego przeprowadzono ocenę pacjentów w zakresie ich codziennego funkcjonowania, wykorzystując kwestionariusz funkcji wzrokowych, stanowiący element PRO (ang. *Patient-reported outcome*).



## 6 Dyskusja

### 6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa woretygenu neparwówek w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65* w porównaniu z brakiem interwencji.

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa woretygenu neparwówek w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65* w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań kontrolowanych z randomizacją oraz badań jednoramiennych spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook lub zaproponowaną przez NICE skalę do oceny wiarygodności jednoramiennych badań klinicznych (skala NICE).

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych Oceny Technologii Medycznych (HTA) AOTMiT z 2016 r. oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i zakwalifikowano do analizy jedno randomizowane badanie kliniczne III fazy (Russell 2017) oraz jedno jednoramienne badanie kliniczne I fazy (Bennett 2016). W ramach przeglądu zidentyfikowano dodatkowo publikację Maguire 2019, w której zaprezentowano wyniki z kontynuacji badań III fazy (Russell 2017) i I fazy (Bennett 2016). Rozszerzenie badań, przedstawione w publikacji Maguire 2019, obejmowało łącznie 2- oraz 4-letni okres obserwacji pacjentów z badania, odpowiednio, III fazy oraz I fazy.

Randomizowane badanie kliniczne obejmowało porównanie woretygenu neparwówek z brakiem interwencji. Pacjenci stanowiący grupę kontrolną randomizowanego badania Russell 2017, po roku od podania dawki leku do drugiego oka pacjentów z grupy z interwencją, również przyjęli terapię woretygenem neparwówek w tej samej dawce i według tego samego schematu. Wyniki dla tej grupy pacjentów przedstawiono w publikacji Maguire 2019.

Analiza wyników rozszerzenia badań, przedstawiona w publikacji Maguire 2019, obejmowała pacjentów z III fazy, którzy do obydwu oczu przyjęli podsiatkówkowe wstrzyknięcie  $1,5 \cdot 10^{11}$  vg woretygenu neparwówek oraz pacjentów z kontynuacji badania I fazy, którzy przyjęli woretygen neparwówek do drugiego oka również w dawce  $1,5 \cdot 10^{11}$  vg, zgodnej z ChPL. W publikacji Maguire 2019, jak i w niniejszej analizie nie uwzględniono wyników dla pierwszego oka pacjentów z badania I fazy, gdyż ponad 80% pacjentów przyjęło do pierwszego oka inną, niż zarejestrowana, dawkę woretygenu neparwówek.

Analiza wyników rozszerzenia badań, przedstawiona w publikacji Maguire 2019 obejmowała zatem trzy następujące grupy: pacjentów, którzy przyjęli woretygen neparwówek na początku badania III fazy (2-letni okres obserwacji), pacjentów, którzy przez pierwszy rok badania III fazy stanowili grupę kontrolną, a następnie przyjęli woretygen neparwówek (roczny

okres obserwacji) oraz pacjentów, którzy ukończyli kontynuację badania I fazy (4-letni okres obserwacji).

W badaniach zakwalifikowanych do analizy oceniano takie punkty końcowe jak:

- wynik testu mobilności multiluminacji (MLMT),
- próg czułości na światło w pełnym polu (FST) z wykorzystaniem światła białego,
- ostrość wzroku,
- zakres pola widzenia,
- jakość życia związana z zaburzeniami widzenia,
- zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- poważne zdarzenia niepożądane,
- poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- niepożądane reakcje immunologiczne,
- zdarzenia związane z zaburzeniami oka,
- systemowe zdarzenia niepożądane,
- zgony.

## 6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Porównanie woretygeny neparwówek z brakiem interwencji pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego randomizowanego badania klinicznego - zmiany wyniku testu mobilności multiluminacji (MLMT) po roku od podsiatkówkowego wstrzyknięcia woretygeny neparwówek do obu oczu w odniesieniu do wartości zarejestrowanej na początku badania, wykazało znaczącą przewagę terapii (MD=1,6; 95%CI: 0,82-2,38;  $p<0,001$ ). Średnie zmiany wyniku MLMT dla obydwu oczu były podobne do tych, zarejestrowanych dla jednego oka (1,8 vs. 1,9 (pierwsze oko) i 2,1 (drugie oko)). Odpowiedź pacjentów na obuoczne podanie woretygeny neparwówek była szybka - średni wynik MLMT pacjentów poprawił się do 30 dnia od podania terapii i pozostawał stały przez cały okres obserwacji (1 rok). Spośród pacjentów, którzy przyjęli terapię woretygenem neparwówek 65% wykazało maksymalną możliwą poprawę wyniku MLMT (przeszli oni MLMT przy najniższym rejestrowanym poziomie luminacji tj. 1 luks).

Przyjęcie woretygeny neparwówek do drugiego oka przez pacjentów z badania I fazy spowodowało istotną poprawę wyniku testu mobilności, w odniesieniu do wartości zarejestrowanych na początku badania, w ciągu 30 dni od przyjęcia terapii ( $p=0,0011$ ). Zarejestrowana poprawa utrzymywała się przez 3-letni okres obserwacji

Wyniki kontynuacji badań, obejmujące pacjentów randomizowanego badania klinicznego III fazy oraz badania I fazy dotyczące zmian w zakresie MLMT były do siebie zbliżone. W obydwu badaniach średni wynik MLMT poprawił się do 30. dnia od podania terapii. Poprawa utrzymywała się do końca trwania obserwacji (do 4 lat u pacjentów z badania I fazy). 70% pacjentów poddanych analizie osiągnęła maksymalną możliwą do uzyskania poprawę wyniku MLMT.

Zmiana progu czułości na światło w pełnym polu (FST) z wykorzystaniem światła białego po przyjęciu woretygeny neparwówek, w odniesieniu do wartości zarejestrowanej na początku badania, stanowiła jeden z drugorzędowych punktów końcowych randomizowanego badania klinicznego. Po roku przyjęcie terapii woretygenem neparwówek spowodowało istotnie większą poprawę w zakresie FST zarejestrowaną dla obydwu oczu w porównaniu do braku interwencji (MD=-2,11; 95%CI: (-3,19)-(-1,04);  $p<0,001$ ). Odnotowano ponad 100-krotną poprawę wyniku FST zarejestrowaną dla obydwu oczu w ciągu 30 dni od przyjęcia terapii woretygenem neparwówek. Średnie zmiany testu FST dla obydwu oczu były podobne do tych, zarejestrowanych dla jednego oka. Poprawa w zakresie FST utrzymywała się przez cały okres obserwacji badania (1 rok).

W ciągu 30 dni od przyjęcia woretygeny neparwówek do drugiego oka przez pacjentów z badania I fazy odnotowano istotną poprawę progu czułości na światło w pełnym polu (FST), w odniesieniu do wartości zarejestrowanych na początku badania ( $p<0,0001$ ). Poprawa utrzymywała się przez 3-letni okres obserwacji.

We wszystkich grupach poddanych długoterminowej analizie, obejmującej pacjentów randomizowanego badania klinicznego III fazy oraz badania I fazy, poprawa w zakresie progu czułości na światło w pełnym polu po przyjęciu woretygeny neparwówek utrzymywała się do końca trwania obserwacji (do 4 lat u pacjentów z badania I fazy - najdłuższy okres obserwacji).

W ramach drugorzędowego punktu końcowego randomizowanego badania klinicznego przeprowadzono badanie najlepiej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) pacjentów rok po przyjęciu terapii woretygenem neparwówek. Stosując skalę Holladay'a nie stwierdzono istotnej różnicy w zakresie BCVA między woretygenem neparwówek a grupą kontrolną po 1 roku obserwacji. Jednak odnotowana po roku średnia dla obydwu oczu zmniejszyła się o 0,16 LogMAR (poprawa ostrości wzroku) w grupie woretygeny neparwówek w odniesieniu do wartości zarejestrowanej na początku badania i wzrosła o 0,01 LogMAR w grupie kontrolnej (MD= -0,16 LogMAR; 95%CI: -0,41-0,08;  $p=0,17$ ). Na zlecenie organów regulacyjnych i rady monitorującej bezpieczeństwo danych w badaniu wykonano analizę ostrości wzroku za pomocą skali zaadoptowanej przez Lange'a i współpracowników (analiza *post hoc*). Wyniki BCVA wyznaczone za pomocą skali Lange'a wskazały na znaczącą poprawę ostrości wzroku, w porównaniu do braku interwencji. Pacjenci z grupy woretygeny neparwówek uzyskali 9,0-literową poprawę w porównaniu z 1,6-literową poprawą zarejestrowaną w grupie kontrolnej, uśrednioną dla obydwu oczu (MD=7,4 litery; 95%CI: 0,1-14,6; *post hoc*  $p=0,0469$ ). Jednak ocena BCVA obejmująca zmianę ostrości wzroku wyłącznie dla oka wyznaczonego jako pierwsze oraz wyłącznie dla oka wyznaczonego jako drugie nie wskazała na istotne różnice między grupą woretygeny neparwówek a grupą kontrolną (odpowiednio MD= 8,4 litery; 95%CI: -0,3-17,1, *post hoc*;  $p=0,0592$  vs. MD= 6,4 litery; 95%CI: -0,8-13,6, *post hoc*;  $p=0,0809$ ).

W czasie 3 lat od przyjęcia terapii woretygenem neparwówek do drugiego oka pacjentów z badania I fazy nie odnotowano znaczącej zmiany w zakresie ostrości wzroku wyznaczonej za pomocą skali Holladay'a i Lange'a, w odniesieniu do wartości zarejestrowanych na początku badania.

Długoterminowa skuteczność woretygeny neparwówek w zakresie BCVA wyznaczonej za pomocą skali Lange'a dla oka wyznaczonego jako pierwsze oraz dla oka wyznaczonego jako drugie była podobna do tej zarejestrowanej po roku od przyjęcia terapii w randomizowanym badaniu klinicznym. Mniejsze zmiany odnotowano u pacjentów, którzy przyjęli woretygen

neparwówek rok po rozpoczęciu randomizowanego badania klinicznego (stanowili wówczas grupę kontrolną). W czasie 4-letniego okresu obserwacji ostrość wzroku pacjentów z badania I fazy pozostała prawie na stabilnym poziomie - średnia zmiana w odniesieniu do wartości wyjściowej wzrosła do 0,10 LogMAR („utrata” 5 liter). Zmiany BCVA dla pacjentów z badania I fazy były niższe w porównaniu do średniej BCVA dla pacjentów z badania III fazy podczas większości wizyt kontrolnych. Zależność ta wynikała z m.in. z kryteriów kwalifikacji pacjentów badania I fazy dotyczących ostrości wzroku (w badaniu I fazy 120/60 lub mniejsze, podczas gdy w badaniu III fazy 20/60 lub mniejsze) oraz średniego wieku pacjentów badania I fazy (średni wiek pacjentów badania I fazy wynosił 19,9 lat, podczas gdy w badaniu III fazy równy był 14,3 lat), co mogło mieć znaczący wpływ na zmianę ostrości wzroku, biorąc pod uwagę naturalny przebieg choroby.

W randomizowanym badaniu klinicznym przeprowadzono ocenę zakresu pola widzenia metodą kinetyczną (za pomocą perymetru Goldmanna) oraz statyczną (za pomocą skomputeryzowanych testów Humphrey’a). Ocena zakresu pola widzenia stanowiła tzw. eksploracyjny punkt końcowy, który może dostarczyć dodatkowych informacji na temat skuteczności leczenia, ale nie stanowi głównego celu badania klinicznego. Wyniki analizy wskazały na znaczącą przewagę terapii woretygenem neparwówek w zakresie pola widzenia pacjentów, wyznaczonego za pomocą perymetru Goldmanna oraz skomputeryzowanych testów Humphrey’a w porównaniu do braku interwencji. Po roku od przyjęcia terapii odnotowano istotną poprawę w porównaniu z grupą kontrolną w zakresie pola widzenia Goldmanna (MD=378,8; 95%CI: 165,4-592,2; p=0,0018) oraz czułości plamki żółtej, wyznaczonej za pomocą testu Humphrey’a (MD=7,9 dB; 95%CI: 4,9-10,9; p<0,001). Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie czułości dołkowej Humphrey’a.

Analiza jakościowa wyników w zakresie pola widzenia wyznaczonego za pomocą perymetru Goldmanna u pacjentów z badania I fazy wykazała poprawę u 4 spośród 10 pacjentów w ciągu 30 dni od podania terapii, co odpowiadało obszarowi wstrzyknięcia podsiatkówkowego.

Długoterminową ocenę pola widzenia, obejmującą pacjentów randomizowanego badania klinicznego III fazy, przeprowadzono za pomocą perymetru Goldmanna. Nie zaprezentowano wyników pacjentów badania I fazy ze względu na zastosowanie perymetru Goldmanna z bodźcem testowym o mniejszej czułości w porównaniu z badaniem III fazy. Zakres pola widzenia pozostał stabilny przez kolejny rok obserwacji pacjentów, którzy przyjęli terapię na początku randomizowanego badania klinicznego. Po dwóch latach obserwacji odnotowano 99-procentowy przyrost wartości w zakresie omawianego punktu końcowego, w odniesieniu do danych zarejestrowanych na początku badania. W grupie pacjentów z badania III fazy, którzy przez pierwszy rok stanowili grupę kontrolną, po roku od przyjęcia terapii woretygenem neparwówek odnotowano 49-procentowy przyrost stopni pola widzenia, w porównaniu z 16-procentowym spadkiem w zakresie sumy stopni pola widzenia po roku, w którym ci pacjenci stanowili grupę kontrolną.

Kolejnym eksploracyjnym punktem końcowym w randomizowanym badaniu klinicznym była ocena codziennego funkcjonowania pacjentów za pomocą kwestionariusza funkcji wzrokowych. Kwestionariusz, stanowiący element PRO (ang. *Patient-reported outcome*) przystosowany został do użytku u pacjentów cierpiących na dziedziczne dystrofie siatkówki, z naciśkiem na wykonywanie czynności dnia codziennego, zależnych od wzroku. Wyniki kwestionariusza u pacjentów bądź ich opiekunów po roku od przyjęcia terapii jednoznacznie wskazały na znaczącą poprawę czynności wzrokowych w codziennym funkcjonowaniu pacjentów

w odniesieniu do danych zarejestrowanych na początku badania w porównaniu z grupą kontrolną.

Analiza bezpieczeństwa obejmowała łącznie roczny, 2-letni i 4 letni okres obserwacji - odpowiednio: pacjentów z randomizowanego badania klinicznego III fazy, którzy stanowili przez pierwszy rok grupę kontrolną badania, pacjentów z badania III fazy, którzy przyjęli woretygen neparwówek na początku badania oraz pacjentów z kontynuacji badania I fazy, którzy przyjęli zgodną z ChPL dawkę woretygenu neparwówek do drugiego oka.

W randomizowanym badaniu klinicznym nie wykazano istotnej różnicy między grupą woretygenu neparwówek a brakiem interwencji w zakresie ryzyka wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego po roku od podania terapii. W ciągu roku od przyjęcia terapii woretygenem neparwówek nie odnotowano znaczącej różnicy między grupą z interwencją a grupą kontrolną także w zakresie wystąpienia co najmniej jednego poważnego zdarzenia niepożądanego. Podczas 3-letniej obserwacji pacjentów z badania I fazy po przyjęciu terapii woretygenem neparwówek nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z przyjęciem terapii. W randomizowanym badaniu klinicznym nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Podanie terapii woretygenem neparwówek nie wywołało również żadnej niepożądanego reakcji immunologicznej. U 15% spośród wszystkich pacjentów poddanych długoterminowej analizie bezpieczeństwa woretygenu neparwówek odnotowano poważne zdarzenia niepożądane. Dwa spośród poważnych zdarzeń niepożądanych dotyczyły zaburzeń oka - odnotowano jeden przypadek zaburzenia siatkówki (utrata funkcji dołka), odnotowany jako związany z procedurą podania terapii oraz jeden przypadek zwiększonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (z towarzyszącym zanikiem nerwu wzrokowego) u pacjenta z zapaleniem wnętrza gałki ocznej.

Nie wykazano istotnie większego ryzyka wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z zaburzeniami oka w grupie woretygenu neparwówek w porównaniu do braku interwencji po roku od przyjęcia terapii. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami oka należały: podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, zapalenie oka oraz śródoperacyjne przedarcie siatkówki. Wszystkie te zdarzenia były przemijające i miały łagodny charakter. Podczas 3-letniej obserwacji pacjentów z badania I fazy po przyjęciu terapii woretygenem neparwówek odnotowano łącznie 6 zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami oka u 5 spośród 10 pacjentów badania. W długoterminowej analizie bezpieczeństwa woretygenu neparwówek zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami oka odnotowano u 68% pacjentów, jednak większość związana była głównie z procedurą podania terapii i ustąpiła przy minimalnej bądź braku ingerencji, bez żadnych powikłań. Do najczęściej raportowanego zdarzenia niepożądanego związanego z zaburzeniami oka należała zaćma oraz zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe. Autorzy publikacji wskazują jednak, iż zaćma jest dobrze znanym, możliwym zdarzeniem niepożądanym po witrektomii, przeprowadzonej niezależnie od przyczyny.

Analiza bezpieczeństwa nie wykazała istotnej różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia systemowych zdarzeń niepożądanych między grupą woretygenu neparwówek a grupą kontrolną. Systemowe zdarzenia niepożądane monitorowane w badaniu obejmowały: zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego, zaburzenia pracy serca, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia układu odpornościowego, zakażenia i zarażenia, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym cysty i polipy), zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia psychiczne, zaburzenia

pracy nerek i dróg moczowych, zaburzenia układu rozrodczego, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia naczyniowe i inne.

W ciągu całego okresu obserwacji w badaniach nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

## 6.3 Wyniki innych analiz

### 6.3.1 Doniesienia konferencyjne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, korzystając także z referencji odnalezionych doniesień, zidentyfikowano 3 abstrakty konferencyjne randomizowanego badania klinicznego III fazy Russell 2017 dotyczące długoterminowej oceny skuteczności terapii woretygenem neparwówek w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65* (Drack 2019, Leroy 2019 i Russell 2018).

Odnalezione doniesienia obejmowały łącznie 4-letni okres obserwacji pacjentów z badania klinicznego III fazy. Wyniki skuteczności przedstawiały zmianę wyniku testu mobilności multiluminacji (MLMT), progę czułości na światło w pełnym polu (FST), najlepiej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) przy użyciu skali Holladay'a oraz pola widzenia wyznaczonego za pomocą perymetru Goldmanna z bodźcem testowym III4e (GVF) w odniesieniu do danych zarejestrowanych na początku badania (przed przyjęciem terapii woretygenem neparwówek). Zmiany w zakresie tych punktów końcowych w ciągu odpowiednio 4 lub 3 lat obserwacji zestawiono w Tab. 42, wraz z wynikami pochodzącymi z badań klinicznych włączonych do głównej części analizy (odpowiednio 2-letni i roczny okres obserwacji).

Wyniki obejmujące zmianę MLMT, FST, BCVA oraz GVF w odniesieniu do wartości odnotowanych przed przyjęciem terapii w ciągu 4-letniego okresu obserwacji przedstawiono odpowiednio na Ryc. 15, Ryc. 16, Ryc. 17, Ryc. 18.

Tab. 42. Długoterminowe zmiany w zakresie MLMT, FST, BCVA oraz GVF po przyjęciu woretygenu neparwówek w odniesieniu do danych zarejestrowanych na początku badania dla obydwu oczu na podstawie danych z doniesień konferencyjnych.

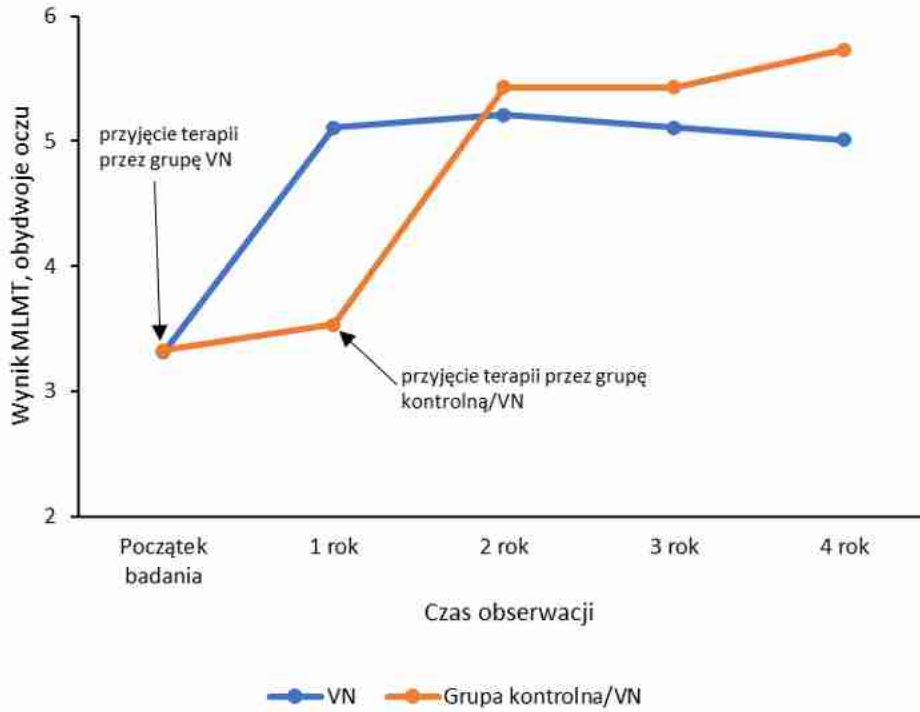
Punkt końcowy	Woretygen neparwówek				Grupa kontrolna/woretygen neparwówek***		
	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	1. rok	2. rok	3. rok
MLMT, średnia zmiana [luksy]	1,8	1,9	1,8	1,7	2,1	2,1	2,4
FST, średnia [ $\log_{10}(\text{cd}\cdot\text{s}/\text{m}^2)$ ]	b.d.	-2,27	-2,04	-1,90	-2,86	-2,69	-2,91
BCVA, średnia zmiana [liczba liter]*	8,1	7,8	-	-	4,5	-	-
GVF III4e**, średnia zmiana [suma stopni]	302	312	282	-	194,3	183	-

\*wyznaczone przy użyciu skali Holladay'a

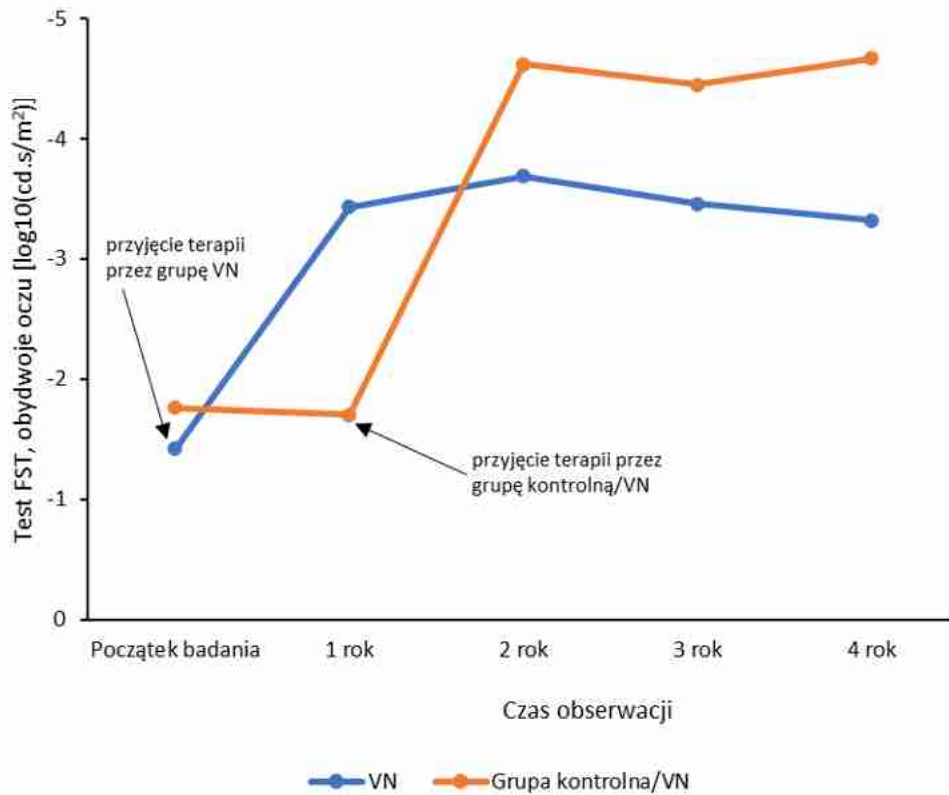
\*\*pole widzenia wg Goldmanna z bodźcem testowym III4e

\*\*\*grupa pacjentów z badania III fazy, która przyjęła terapię rok później, stanowiąc początkową grupę kontrolną badania

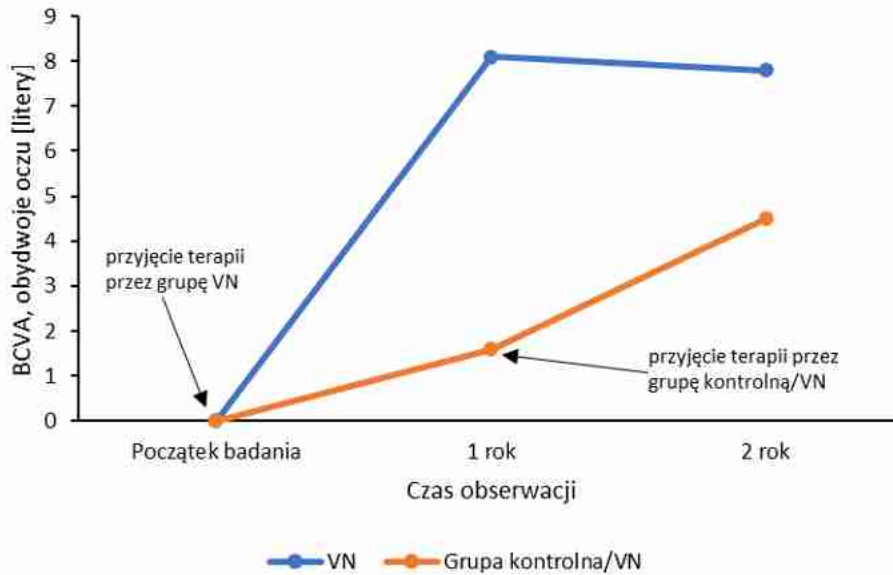
Ryc. 15. Zmiana wyniku MLMT w ciągu 4 lat od rozpoczęcia randomizowanego badania klinicznego Russell 2017.



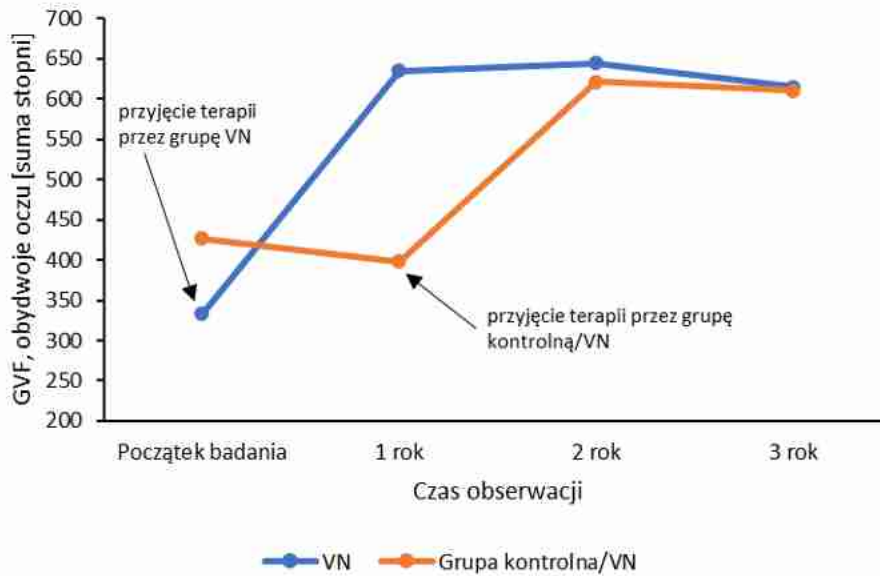
Ryc. 16. Zmiana wyniku testu FST w ciągu 4 lat od rozpoczęcia randomizowanego badania klinicznego Russell 2017.



Ryc. 17. Zmiana wyniku BCVA przy użyciu skali Holladay'a w ciągu 2 lat od rozpoczęcia randomizowanego badania klinicznego Russell 2017 (przy założeniu, iż początkowa wartość BCVA wyniosła 0 liter).



Ryc. 18. Zmiana wyniku GFV w ciągu 3 lat od rozpoczęcia randomizowanego badania klinicznego Russell 2017.



Analiza wyników obejmujących zmianę MLMT, FST, BCVA oraz GFV w odniesieniu do wartości odnotowanych przed przyjęciem terapii wykazała, iż poprawa uzyskana przez pacjentów w zakresie analizowanych punktów końcowych po przyjęciu woretygeny neparwówek utrzymywała się co najmniej przez 4 lata od przyjęcia terapii (odpowiednio Ryc. 15, Ryc. 16, Ryc. 17, Ryc. 18, wartości zarejestrowane na początku badania odczytano z wykresów w publikacji Russell 2017).



## 7 Wnioski

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują, iż woretygen neparwówek charakteryzuje się wysoką skutecznością i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Porównanie skuteczności woretygenu neparwówek z brakiem interwencji pozwoliło wykazać znaczącą przewagę terapii w zakresie: poprawy wyniku testu mobilności multiluminacji, poprawy progu czułości na światło w pełnym polu, poprawy ostrości wzroku, zwiększenia zakresu pola widzenia oraz poprawy czynności wzrokowych w życiu codziennym pacjentów. Analiza wyników z długoterminowej obserwacji pacjentów wykazała, iż poprawa w zakresie mobilności pacjentów, progu czułości na światło w pełnym polu, ostrości wzroku oraz pola widzenia utrzymywała się przez co najmniej 4 lata od przyjęcia terapii. Analiza danych wykazała, że woretygen neparwówek uzyskał korzystny profil bezpieczeństwa. Nie odnotowano większego ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w grupie woretygenu neparwówek w porównaniu z brakiem interwencji.

Przyjęcie woretygenu neparwówek - terapii genowej, stanowiącej jedyne możliwe leczenie przyczynowe dziedzicznych dystrofii siatkówki, stanowiłoby szansę na zatrzymanie lub spowolnienie postępu choroby, prowadzącej ostatecznie do całkowitej ślepoty oraz przywrócenie widzenia pacjentom z postępującą lub całkowitą utratą wzroku (u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki).

## 8 Aneks

### 8.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tab. 43. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa woretygeny neparwówek w leczeniu dziedzicznych dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65* w bazie Medline (PubMed) na dzień 01.09.2020.

1.	retinal dystrophy[MeSH Terms]	9 116
2.	retinal degeneration[MeSH Terms]	42 549
3.	retinal disorder[MeSH Terms]	131 117
4.	retinal disease[MeSH Terms]	131 117
5.	retinal dystrophy[Text Word]	1 605
6.	retinal dystrophies[Text Word]	1 252
7.	retinal degeneration[Text Word]	13 451
8.	retinal degenerations[Text Word]	909
9.	retinal disorder[Text Word]	255
10.	retinal disorders[Text Word]	884
11.	retinal disease[Text Word]	2 435
12.	retinal diseases[Text Word]	23 292
13.	IRDs[Text Word]	437
14.	IRD[Text Word]	841
15.	RPE65[Text Word]	843
16.	RPE 65[Text Word]	19
17.	leber congenital amaurosis[Text Word]	1 030
18.	leber's congenital amaurosis[Text Word]	305
19.	leber disease[Text Word]	10
20.	leber's disease[Text Word]	123
21.	LCA[Text Word]	6 734
22.	retinitis pigmentosa[Text Word]	10 821
23.	pigmentary retinopathy[Text Word]	546
24.	RP[Text Word]	33 584
25.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	176 854
26.	voretigene neparvovec[Text Word]	33
27.	voretigene neparvovec-rzyl[Text Word]	19
28.	VN[Text Word]	2 894
29.	AAV2-hRPE65V2[Text Word]	12
30.	Luxturna[Text Word]	34
31.	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	2 951
32.	#25 AND #31	58

**Tab. 44. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa woretygeny neparwówek w leczeniu dziedzicznych dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65* w bazie Embase na dzień 01.09.2020.**

1.	retinal dystrophy'/exp	3 700
2.	retinal degeneration'/exp	61 687
3.	retinal dystrophy':ab,ti,kw	2 282
4.	retinal dystrophies':ab,ti,kw	1 328
5.	'retinal degeneration':ab,ti,kw	9 574
6.	'retinal degenerations':ab,ti,kw	1 885
7.	'retinal disorder':ab,ti,kw	357
8.	'retinal disorders':ab,ti,kw	1 139
9.	'retinal disease':ab,ti,kw	3 396
10.	'retinal diseases':ab,ti,kw	4 595
11.	'irds':ab,ti,kw	680
12.	'ird':ab,ti,kw	1 344
13.	rpe65':ab,ti,kw	1 291
14.	'rpe 65':ab,ti,kw	31
15.	'leber congenital amaurosis':ab,ti,kw	1 238
16.	'lebers congenital amaurosis':ab,ti,kw	19
17.	leber disease':ab,ti,kw	15
18.	'lebers disease':ab,ti,kw	1
19.	'lca':ab,ti,kw	11 126
20.	'retinitis pigmentosa':ab,ti,kw	11 036
21.	'pigmentary retinopathy':ab,ti,kw	736
22.	'rp':ab,ti,kw	55 839
23.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	137 136
24.	'voretigene neparvovec':ab,ti,kw	65
25.	'voretigene':ab,ti,kw	66
26.	'voretigene neparvovec-rzyl':ab,ti,kw	25
27.	'vn':ab,ti,kw	3 435
28.	'aav2-hrpe65v2':ab,ti,kw	14
29.	'luxturna':ab,ti,kw	47
30.	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	3 521
31.	#23 AND #30	89
32.	#23 AND #30 AND [embase]/lim	84

Tab. 45. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa woretygeny neparwówek w leczeniu dziedzicznych dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65* w bazie Cochrane na dzień 01.09.2020.

1.	MeSH descriptor: [Retinal Dystrophies] explode all trees	116
2.	MeSH descriptor: [Retinal Degeneration] explode all trees	2 555
3.	MeSH descriptor: [Retinal Diseases] explode all trees	4 870
4.	(retinal dystrophy):ti,ab,kw	73
5.	(retinal degeneration):ti,ab,kw	1 226
6.	(retinal disorder):ti,ab,kw	607
7.	(retinal disease):ti,ab,kw	2 866
8.	(IRDs):ti,ab,kw	112
9.	(IRD):ti,ab,kw	114
10.	(RPE65):ti,ab,kw	31
11.	(RPE 65):ti,ab,kw	155
12.	(leber congenital amaurosis):ti,ab,kw	23
13.	(leber's congenital amaurosis):ti,ab,kw	23
14.	(leber disease):ti,ab,kw	60
15.	(leber's disease):ti,ab,kw	46
16.	(LCA):ti,ab,kw	191
17.	(retinitis pigmentosa):ti,ab,kw	250
18.	(pigmentary retinopathy):ti,ab,kw	7
19.	(RP):ti,ab,kw	2 300
20.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	9 861
21.	(voretigene neparvovec):ti,ab,kw	12
22.	(voretigene):ti,ab,kw	12
23.	(voretigene neparvovec-rzyl):ti,ab,kw	3
24.	(VN):ti,ab,kw	135
25.	(Luxturna):ti,ab,kw	0
26.	(AAV2 hrPE65V2):ti,ab,kw	5
27.	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	140
28.	#20 AND #27	12

## 8.2 Kryteria Cook'a

Tab. 46 Kryteria Cook'a (Cook 1997)

Kryteria Cook'a	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

## 8.3 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tab. 47. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Bada- nie	Randomi- zacja	Ukrycie kodu ran- domizacji	Zaślepie- nie bada- czy i pa- cjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekom- pletne dane zaadreso- wane	Selektywne raportowa- nie	Inne źró- dła błę- dów

Legenda (Cochrane Handbook):

- Randomizacja
  - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
  - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
  - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie oceny efektów
  - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Niekompletne dane zaadresowane
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Selektywne raportowanie
  - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego

- niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Ogólna jakość
  - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu
  - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu

## 8.4 Skala NICE dla badań jednoramiennych

Tab. 48. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE (skala NICE).

Pytanie	Bennett 2016
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Nie
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Tak
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	7/8



## 8.5 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych

Nie odnaleziono badań wtórnych dotyczących woretygenu neparwówek w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65*.

## 8.6 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Kang 2020	Kang C, Scott LJ. Woretigene Neparvovec: A Review in <i>RPE65</i> Mutation-Associated Inherited Retinal Dystrophy. <i>Molecular Diagnosis &amp; Therapy</i> 2020;24(4):487-95.	niespełnienie kryteriów systematyczności wg kryteriów Cook'a

## 8.7 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych

Kod badania	Referencja
Bennett 2016	Bennett J, Wellman J, Marshall KA et al. Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by RPE65 mutations: a follow-on phase 1 trial. <i>Lancet</i> 2016;288(10045):661-72.
Maguire 2019	Maguire AM, Russell S, Wellman JA et al. Efficacy, Safety, and Durability of Voretigene Neparvovec-rzyl in RPE65 MutationAssociated Inherited Retinal Dystrophy Results of Phase 1 and 3 Trials. <i>Ophthalmology</i> 2019;126(9):1273-85.
Russell 2017	Russell S, Bennett J, Wellman JA et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with <i>RPE65</i> -mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet</i> 2017; 390: 849-60.

## 8.8 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Ashtari 2011	Ashtari M, Cyckowski LL, Monroe JF et al. The human visual cortex responds to gene therapy-mediated recovery of retinal function. <i>The Journal of Clinical Investigation</i> 2011;121(6):2160-8.	badanie I fazy, dawkowanie do pierwszego oka w przypadku większości pacjentów niezgodne z ChPL
Chung 2017	Chung DC, Russell SR, Bennett J et al. Correlation of multi-luminance mobility testing with visual function tests in a phase 3 trial of voretigene neparvovec for biallelic RPE65-mediated inherited retinal disease. <i>ARVO Annual Meeting Abstract</i> 2017;58:3292.	abstrakt konferencyjny
Chung 2019	Chung DC, Lee K, Reape, High KA, Lacey S, Viriato D. 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>Investigative Ophthalmology and Visual Science</i> 2019;60,3398.	analiza <i>post hoc</i>
Drack 2019	Drack AV, Bennett J, Russell S et al. How long does gene therapy last? 4-year follow-up of phase 3 voretigene neparvovec trial in RPE65-associated LCA/inherited retinal disease. <i>Journal of AAPOS</i> 2019;23(4):e7.	abstrakt konferencyjny
Hussain 2019	Hussain RM, Tran KD, Berrocal AM. Subretinal Injection of Voretigene Neparvovec-rzyl in a Patient With RPE65-Associated Leber's Congenital Amaurosis. <i>Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina</i> 2019;50(10):661-3.	studium przypadków
Lacey 2019	Lacey S, Aouadj C, Chung DC et al. Impact of Voretigene Neparvovec on Legal Blindness in Germany in Patients with RPE65 Mutation-Associated Inherited Retinal Dystrophy – Post Hoc Analysis of Phase III Trial Data. <i>ARVO Annual Meeting Abstract</i> 2019;60:3388.	analiza <i>post hoc</i>
Leroy 2019	Leroy BP, Drack A, Bennett J, et al. Duration of effect of ocular gene therapy: 4 year follow-up data from the phase III voretigene neparvovec trial in patients with biallelic RPE65 mutation associated retinal dystrophy [abstract]. In: 19th EURETINA Congress. 2019.	abstrakt konferencyjny

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Maguire 2008	Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA et al. Safety and Efficacy of Gene Transfer for Leber's Congenital Amaurosis. <i>N Engl J Med</i> 2008;358:2240-8.	badanie I fazy, dawkowanie do pierwszego oka w przypadku większości pacjentów niezgodne z ChPL
Maguire 2009	Maguire AM, High KA, Auricchio A et al. Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. <i>The Lancet</i> 2009;374(9701):1597-605.	badanie I fazy, dawkowanie do pierwszego oka w przypadku większości pacjentów niezgodne z ChPL
Nagiel 2019	Nagiel A, Lee TC. Outcomes of subretinal delivery of voretigene neparvovec for leber congenital amaurosis: the CHLA experience. <i>Journal AAPOS</i> 2019;23(4):e45.	studium przypadków
Russell 2017a	Russell SR, Bennett J, Wellan JA et al. Year 2 results for a phase 3 trial of voretigene neparvovec in biallelic RPE65-mediated inherited retinal disease." <i>Investigative Ophthalmology and Visual Science</i> 2017;58:4122.	abstrakt konferencyjny
Russell 2018a	Russell S, Bennett J, Maguire AM, High KA. Voretigene neparvovec-rzyl for the treatment of biallelic RPE65 mutation-associated retinal dystrophy. <i>Expert Opinion on Orphan Drugs</i> 2018; <a href="https://doi.org/10.1080/21678707.2018.1508340">https://doi.org/10.1080/21678707.2018.1508340</a> .	artykuł przeglądowy
Russell 2018	Russell SR, Bennett J, Wellman et al. Three-year update for the phase 3 voretigene neparvovec study in biallelic RPE65 mutation-associated inherited retinal disease. <i>RVO Annual Meeting Abstract</i> 2018;59:3900.	abstrakt konferencyjny
Simonelli 2010	Simonelli F, Maguire AM, Testa F et al. Gene Therapy for Leber's Congenital Amaurosis is Safe and Effective Through 1.5 Years After Vector Administration. <i>The American Society of Gene &amp; Cell Therapy</i> 2010;18(3):643-50.	badanie I fazy, dawkowanie do pierwszego oka w przypadku większości pacjentów niezgodne z ChPL
Testa 2013	Testa F, Maguire AM, Rossi S et al. Three-year follow-up after unilateral subretinal delivery of adeno-associated virus in patients with Leber congenital Amaurosis type 2. <i>Ophthalmology</i> 2013;120(6):1283-91.	badanie I fazy, dawkowanie do pierwszego oka w przypadku większości pacjentów niezgodne z ChPL
Utz 2018	Utz VM, Coussa RG, antaki F, Traboulsi EI. Gene therapy for RPE65-related retinal disease, <i>Ophthalmic Genetics</i> 2018;39(6):671-7.	artykuł przeglądowy
van den Born 2018	van den Born, Russell S, Bennett J, Chung D, Mahuire AM. Three-year update for the phase 3 voretigene neparvovec	abstrakt konferencyjny

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	study in biallelic RPE65 mutation-associated inherited retinal disease. Acta ophthalmologica 2018;96,Supplement 260:28.	
Weng 2019	Weng CY. Bilateral Subretinal Voretigene Neparvovec-rzyl (Luxturna) Gene Therapy. Ophthalmol Retina 2019;3(5):450.	studium przypadków

## 8.9 Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Tab. 49. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Russell 2017</p> <p>Źródło finansowania: Spark Therapeutics</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b> wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA</p> <p><b>Ryzyko błędu systematycznego:</b> niskie</p> <p><b>Typ analizy:</b> ITT (skuteczność), mITT (skuteczność i bezpieczeństwo)</p> <p><b>Hipoteza:</b> <i>superiority</i></p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 1 rok</p> <p><b>Interwencja:</b> 1,5 · 10<sup>11</sup> vg woretygen neparwówek w całkowitej objętości 0,3 mL do każdego oka</p> <p><b>Komparator:</b> brak interwencji</p> <p><b>Liczebność populacji:</b> 31</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- uczestnictwo w innej terapii genowej lub badaniu nad omawianym lekiem,</li> <li>- przyjmowanie wysokich dawek związków retinoidowych (&gt;7500 jednostek retinolu [lub &gt;3300 IU] ekwiwalentnych do dziennej dawki witaminy A) lub ich prekursorów w ciągu ostatnich 18 miesięcy, które potencjalnie mogłyby wpływać na aktywność biochemiczną enzymu RPE65,</li> <li>- operacja wewnątrzgałkowa w ciągu ostatnich 6 miesięcy,</li> <li>- nadwrażliwość na leki zaplanowane do przyjmowania w okresie okotooperacyjnym,</li> <li>- wcześniejsze choroby oczu lub choroby ogólnoustrojowe, które uniemożliwiłyby planowaną operację bądź zakłóciłyby poprawną interpretację wyników badania np. nowotwory złośliwe, których leczenie może wpływać na czynność OUN (np. radioterapia oczodołu, białaczka z zajęciem OUN/nerwu wzrokowego), cukrzyca lub niedokrwistość sierpowata z objawami zaawansowanej retinopatii (np. obrzęk płamki lub zmiany proliferacyjne), niedobór odporności (nabyty lub wrodzony), który może zwiększać podatność na zakażenia oportunistyczne tj. zapalenie siatkówki wywołane wirusem CMV,</li> <li>- brak zdolności do poddania się testom mobilności multiluminacji (MLMT) z powodów innych niż słaby wzrok np. wynikających z ograniczeń fizycznych,</li> <li>- ciąża.</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana wyniku testu mobilności multiluminacji (MLMT) (zmiana w luksach dla najniższego poziomu światła) po 1. roku w odniesieniu do wartości zarejestrowanej na początku badania</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- próg czułości na światło w pełnym polu (FST) z wykorzystaniem światła białego dla obu oczu,</li> <li>- zmiana wyniku testu MLMT dla oka wyznaczonego jako pierwsze,</li> <li>- najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) uśredniona dla obu oczu,</li> <li>- ocena bezpieczeństwa (obejmująca badanie fizykalne i okulistyczne, laboratoryjną ocenę kliniczną, testy immunologiczne, zgłaszane zdarzenia niepożądane dotyczące oczu oraz niezwiązane z oczami),</li> </ul> <p><b>Eksplozacyjne punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pole widzenia wyznaczone za pomocą perymetru Goldmana metodą kinetyczną oraz za pomocą skomputeryzowanego testu Humphrey'a dla pól statycznych płamki z dołkowymi progami wrażliwości,</li> <li>- wynik kwestionariusza funkcji wzrokowych (ang. <i>Visual Function Questionnaire</i>),</li> <li>- ocena wrażliwości na kontrast,</li> <li>- ocena odruchu źrenicznego na światło (PLR),</li> <li>- ocena orientacji oraz mobilności w domu pacjenta.</li> </ul>
<p>Bennett 2016</p> <p>Źródło finansowania: Spark Therapeutics</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b> jednoośrodkowe, otwarte</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IID</p> <p><b>Ocena skalą NICE:</b> 7/8</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ukończenie badania I fazy z eskalacją dawki, podczas którego przyjęto woretygen neparwówek do jednego oka,</li> <li>- pacjenci w wieku ≥8;</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bezpieczeństwo i tolerancja</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ostrość wzroku wyznaczona za pomocą skali Holladay'a,</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Typ analizy: <i>per protocol</i></p> <p>Okres obserwacji: 3 lata</p> <p>Interwencja: <math>1,5 \cdot 10^{11}</math> vg worety- genu neparwówek w całkowitej ob- jętości 0,3 mL do drugiego oka</p> <p>Liczebność populacji: 11</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- potwierdzona genetycznie wrodzona ślepota Lebera (LCA), wywołana mutacją genu <i>RPE65</i>,</li> <li>- ostrość wzroku równa lub mniejsza niż 20/200 lub ograniczone pole widzenia do obszaru poniżej 20 stopni.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uczestnictwo w badaniu klinicznym nad omawianym lekiem w ciągu ostatnich 6 miesięcy,</li> <li>- przyjmowanie wysokich dawek związków retinoidowych lub ich prekursorów w ciągu ostatnich 18 miesięcy, które potencjalnie mogłyby wpływać na aktywność biochemiczną enzymu <i>RPE65</i>,</li> <li>- wcześniejsze choroby oczu, które uniemożliwiłyby planowaną operację bądź zakłóciłyby poprawną interpretację wyników badania np. jaskra, choroby rogówki lub znaczne zmętnienie soczewki,</li> <li>- nie wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki, oszacowana metodami nieinwazyjnymi takimi jak optyczna tomografia koherencyjna (OTC) i/lub oftalmoskopia (w szczególności gdy wykryty zostanie mniej niż 1 obszar dyskoidalny siatkówki bez zwyrodnienia barwnikowego, grubość siatkówki poniżej 100 mikronów lub włókien nerwowych siatkówki),</li> <li>- powikłania chorób ogólnoustrojowych lub istotnie klinicznie nieprawidłowe wyjściowe wartości parametrów laboratoryjnych, które leczenie lub sama choroba mogłyby wpływać na czynność oczu np. nowotwory złośliwe, których leczenie może wpływać na czynność OUN (np. radioterapia oczodołu, białaczka z zajęciem OUN/nerwu wzrokowego),</li> <li>- choroby obniżające odporność, które mogłyby zwiększać podatność na zakażenia oportunistyczne tj. zapalenie siatkówki wywołane wirusem CMV,</li> <li>- cukrzyca lub niedokrwistość sierpowata z objawami zaawansowanej retinopatii (np. obrzęk płamki lub zmiany proliferacyjne,</li> <li>- młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (zwiększone ryzyko zakażenia po operacji z powodu słabego gojenia się ran),</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pole widzenia wyznaczone za pomocą perymetru Goldmana,</li> <li>- ocena odruchu źrenicznego na światło,</li> <li>- test mobilności,</li> <li>- próg czułości na światło w pełnym polu z wykorzystaniem światła białego, czerwonego i niebieskiego,</li> <li>- ocena wrażliwości na kontrast.</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- wirusowe zapalenie wątroby typu B i C, zakażenie wirusem HIV,</li> <li>- operacja oka w ciągu ostatnich 6 miesięcy,</li> <li>- nadwrażliwość na leki zaplanowane do przyjmowania w okresie okołoperacyjnym,</li> <li>- ciąża,</li> <li>- obecność przeciwciał neutralizujących przeciwko AAV2 powyżej 1:000.</li> </ul>	
<p>Maguire 2019 (kontynuacja Russell 2017 i Bennett 2016)</p> <p>Źródło finansowania: Spark Therapeutics</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b> wieloośrodkowe, otwarte, kontynuacyjne III fazy i I fazy</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IID</p> <p><b>Typ analizy:</b> ITT (pacjenci z badania Bennett 2016), mITT (pacjenci z badania Russell 2017)</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 1 rok</p> <p><b>Interwencja:</b> 1,5 ·10<sup>11</sup> vg woretygen neparwówek w całkowitej objętości 0,3 mL do co najmniej jednego oka</p> <p><b>Liczebność populacji:</b> 40</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uczestnictwo pacjentów w badaniu III fazy nad woretygenem neparwówek lub w programie klinicznym I fazy woretygen neparwówek pod warunkiem spełnienia dodatkowo następujących kryteriów: uczestniczenie w kontynuacji badania I fazy, podczas którego pacjenci przyjęli lek do drugiego oka oraz spełnienie kryteriów kwalifikacji do badania III fazy</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> Niespełnienie kryteriów włączenia.</p>	<p><b>Punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana wyniku testu mobilności multiluminacji (MLMT) (zmiana w luksach dla najniższego poziomu światła),</li> <li>- próg czułości na światło w pełnym polu (FST),</li> <li>- ostrość wzroku,</li> <li>- pole widzenia wyznaczone za pomocą perymetru Goldmana,</li> <li>- bezpieczeństwo.</li> </ul>

## 8.10 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 01.09.2020
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 4.2
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1, 4.2.1.4
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1.4
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną	Dobór komparatorów opisany w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 4.2, 8.7
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.4, 4.5
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 4.6
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	-

## Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania (PRISMA). .....	22
Ryc. 2. Przebieg badania III fazy woretygenu neparwówek (Maguire 219, zmodyfikowane). .....	25
Ryc. 3. Przebieg badania I fazy woretygenu neparwówek (Maguire 219, zmodyfikowane). .....	25
Ryc. 4. Średni wynik MLMT w grupie woretygenu neparwówek (VN) oraz w grupie kontrolnej w ciągu roku od podania terapii (Russell 2017, zmodyfikowane). .....	43
Ryc. 5. Średnia zmiana mobilności pacjentów w odniesieniu do początku badania w ciągu 3 lat od przyjęcia terapii woretygenem neparwówek wyznaczona dla drugiego oka (Bennett 2016, zmodyfikowane). .....	45
Ryc. 6. Średni wynik MLMT w dwóch grupach pacjentów z badania III fazy oraz jednej grupy z badania I fazy woretygenu neparwówek w ciągu odpowiednio: 1 roku, 2 lat oraz 4 lat od podania terapii (Maguire 2019, zmodyfikowane). .....	47
Ryc. 7. Średni wynik testu FST w grupie woretygenu neparwówek (VN) oraz w grupie kontrolnej w ciągu roku od podania terapii (Russell 2017, zmodyfikowane). .....	48
Ryc. 8. Średnia zmiana wyniku testu FST w ciągu 3 lat od przyjęcia terapii woretygenem neparwówek wyznaczona dla drugiego oka w odniesieniu do wartości zarejestrowanych na początku badania (Bennett 2016, zmodyfikowane). .....	49
Ryc. 9. Średni wynik testu FST w dwóch grupach pacjentów z badania III fazy oraz jednej z badania I fazy woretygenu neparwówek w ciągu odpowiednio 1 roku, 2 lat oraz 4 lat od podania terapii (Maguire 2019, zmodyfikowane). .....	51
Ryc. 10. Średnia zmiana BCVA w populacji mITT dla obydwu oczu przy użyciu skali Holladay'a (Russell 2017, zmodyfikowane). .....	53
Ryc. 11. Średnia zmiana BCVA w populacji mITT dla obydwu oczu przy użyciu skali Lange'a (Russell 2017, zmodyfikowane). .....	53
Ryc. 12. Średnia zmiana VA (skumulowane wyniki dla skali Holladay'a i Lange'a) w odniesieniu do początku badania w ciągu 3 lat od przyjęcia terapii woretygenem neparwówek, wyznaczona dla drugiego oka (Bennett 2016, zmodyfikowane). .....	55
Ryc. 13. Zmiana ostrości wzroku wg skali Lange'a w czterech grupach pacjentów z badania III fazy oraz jednej z badania I fazy woretygenu neparwówek w ciągu odpowiednio 1 roku, 2 lat oraz 4 lat od podania terapii (Maguire 2019, zmodyfikowane). .....	57
Ryc. 14. Podsiatkówkowe obszary wstrzyknięcia VN do drugiego oka oraz zmiana pola widzenia wyznaczona za pomocą perymetru Goldmanna w ciągu 3 lat obserwacji pacjentów z badania I fazy (mroczki i martwe pola zaznaczone zostały na czarno, Bennett 2016). .....	59
Ryc. 15. Zmiana wyniku MLMT w ciągu 4 lat od rozpoczęcia randomizowanego badania klinicznego Russell 2017. ....	86
Ryc. 16. Zmiana wyniku testu FST w ciągu 4 lat od rozpoczęcia randomizowanego badania klinicznego Russell 2017. ....	86
Ryc. 17. Zmiana wyniku BCVA przy użyciu skali Holladay'a w ciągu 2 lat od rozpoczęcia randomizowanego badania klinicznego Russell 2017 (przy założeniu, iż początkowa wartość BCVA wyniosła 0 liter). .....	87

Ryc. 18. Zmiana wyniku GFV w ciągu 3 lat od rozpoczęcia randomizowanego badania klinicznego Russell 2017..... 87

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....	13
Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego. ....	16
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016). ....	18
Tab. 4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa woretygenu neparwówek w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu <i>RPE65</i> . ....	26
Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa woretygenu neparwówek w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu <i>RPE65</i> – cd. ....	28
Tab. 6. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego Russell 2017 włączonego do analizy. ....	30
Tab. 7. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego Russell 2017 włączonego do analizy. ....	30
Tab. 8. Ocena jakości badania jednoramiennego Bennett 2016 włączonego do przeglądu wg skali NICE (skala NICE). ....	31
Tab. 9. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy. ....	32
Tab. 10. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań klinicznych włączonych do opracowania. ....	36
Tab. 11. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy. ....	37
Tab. 12. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy. ....	39
Tab. 13. Zestawienie skal, kwestionariuszy i testów dotyczących oceny funkcji narządu wzroku z badań klinicznych włączonych do analizy. ....	40
Tab. 14. Porównanie skuteczności woretygenu neparwówek z brakiem interwencji w badaniu Russell 2017: zmiana wyniku MLMT po roku od przyjęcia terapii. ....	43
Tab. 15. Skuteczność woretygenu neparwówek w badaniu Bennett 2016*: zmiana wyniku testu mobilności w ciągu 3 lat od przyjęcia terapii woretygenem neparwówek wyznaczona dla drugiego oka. ....	44
Tab. 16. Długoterminowa skuteczność woretygenu neparwówek przedstawiona w publikacji Maguire 2019: zmiana wyniku MLMT po 1 roku, 2, 3 oraz 4 latach od przyjęcia terapii. ....	46
Tab. 17. Porównanie skuteczności woretygenu neparwówek z brakiem interwencji w badaniu Russell 2017*: zmiana wyniku testu FST po roku od przyjęcia terapii. ....	48
Tab. 18. Skuteczność woretygenu neparwówek w badaniu Bennett 2016*: zmiana wyniku testu FST w ciągu 3 lat od przyjęcia terapii woretygenem neparwówek wyznaczona dla drugiego oka. ....	49
Tab. 19. Długoterminowa skuteczność woretygenu neparwówek przedstawiona w publikacji Maguire 2019: zmiana wyniku testu FST po 1 roku, 2, 3 oraz 4 latach od przyjęcia terapii.* ....	50

Tab. 20. Porównanie skuteczności woretygenu neparwówek z brakiem interwencji: zmiana BCVA wzroku przy użyciu skali Holladay’a dla obydwu oczu po roku od przyjęcia terapii w badaniu Russell 2017. ....	52
Tab. 21. Porównanie skuteczności woretygenu neparwówek z brakiem interwencji: zmiana BCVA wzroku przy użyciu skali Lange’a dla obydwu oczu po roku od przyjęcia terapii ( <i>post hoc</i> ) w badaniu Russell 2017. ....	52
Tab. 22. Skuteczność woretygenu neparwówek w badaniu Bennett 2016*: zmiana VA przy użyciu skali Holladay’a w ciągu 3 lat od przyjęcia terapii woretygenem neparwówek wyznaczona dla drugiego oka. ....	54
Tab. 23. Skuteczność woretygenu neparwówek w badaniu Bennett 2016*: zmiana VA przy użyciu skali Lange’a w ciągu 3 lat od przyjęcia terapii woretygenem neparwówek wyznaczona dla drugiego oka. ....	54
Tab. 24. Długoterminowa skuteczność woretygenu neparwówek przedstawiona w publikacji Maguire 2019: zmiana BCVA wg skali Lange’a po 1 roku, 2, 3 oraz 4 latach od przyjęcia terapii (analiza <i>post hoc</i> ). ....	56
Tab. 25. Porównanie skuteczności woretygenu neparwówek z brakiem interwencji: zmiana pola widzenia po roku od przyjęcia terapii w badaniu Russell 2017. ....	58
Tab. 26. Długoterminowa skuteczność woretygenu neparwówek przedstawiona w publikacji Maguire 2019: zmiana pola widzenia za pomocą perymetru Goldmanna po 1. i 2. roku od przyjęcia terapii. ....	60
Tab. 27. Porównanie bezpieczeństwa woretygenu neparwówek z brakiem interwencji w badaniu Russell 2017* w ciągu roku od przyjęcia terapii: zdarzenia niepożądane ogółem. ....	62
Tab. 28. Bezpieczeństwo woretygenu neparwówek w badaniu Bennett 2016 w ciągu 3 lat od przyjęcia terapii: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. ....	62
Tab. 29. Porównanie bezpieczeństwa woretygenu neparwówek z brakiem interwencji w badaniu Russell 2017* w ciągu roku od przyjęcia terapii: poważne zdarzenia niepożądane. ....	63
Tab. 30. Bezpieczeństwo woretygenu neparwówek w badaniu Bennett 2016w ciągu 3 lat od przyjęcia terapii: poważne zdarzenia niepożądane. ....	63
Tab. 31. Długoterminowe bezpieczeństwo woretygenu neparwówek przedstawione w publikacji Maguire 2019: poważne zdarzenia niepożądane. ....	64
Tab. 32. Porównanie bezpieczeństwa woretygenu neparwówek z brakiem interwencji w badaniu Russell 2017 w ciągu roku od przyjęcia terapii: poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. ....	64
Tab. 33. Porównanie bezpieczeństwa woretygenu neparwówek z brakiem interwencji w badaniu Russell 2017 w ciągu roku od przyjęcia terapii: niepożądana reakcja immunologiczna. ....	65
Tab. 34. Porównanie bezpieczeństwa woretygenu neparwówek z brakiem interwencji w badaniu Russell 2017 w ciągu roku od przyjęcia terapii: zaburzenia oka. ....	65
Tab. 35. Bezpieczeństwo woretygenu neparwówek w badaniu Bennett 2016w ciągu 3 lat od przyjęcia terapii: zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami oka. ....	66
Tab. 36. Długoterminowe bezpieczeństwo woretygenu neparwówek przedstawione w publikacji Maguire 2019: zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami oka. ....	67
Tab. 37. Porównanie bezpieczeństwa woretygenu neparwówek z brakiem interwencji w badaniu Russell 2017* w ciągu roku od przyjęcia terapii: zaburzenia systemowe. ....	69

Tab. 38. Porównanie bezpieczeństwa woretygenu neparwówek z brakiem interwencji w badaniu Russell 2017* w ciągu roku od przyjęcia terapii: zgony. ....	72
Tab. 39. Długoterminowe bezpieczeństwo woretygenu neparwówek przedstawione w publikacji Maguire 2019: zgony.....	73
Tab. 40. Działania niepożądane związane z woretygenem neparwówek (ChPL Luxturna®). ....	76
Tab. 41. Działania niepożądane związane z procedurą podania produktu (ChPL Luxturna®). ....	76
Tab. 42. Długoterminowe zmiany w zakresie MLMT, FST, BCVA oraz GVF po przyjęciu woretygenu neparwówek w odniesieniu do danych zarejestrowanych na początku badania dla obydwu oczu na podstawie danych z doniesień konferencyjnych. ....	85
Tab. 43. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa woretygenu neparwówek w leczeniu dziedzicznych dystrofii siatkówki z mutacją genu <i>RPE65</i> w bazie Medline (PubMed) na dzień 01.09.2020. ....	89
Tab. 44. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa woretygenu neparwówek w leczeniu dziedzicznych dystrofii siatkówki z mutacją genu <i>RPE65</i> w bazie Embase na dzień 01.09.2020. ....	90
Tab. 45. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa woretygenu neparwówek w leczeniu dziedzicznych dystrofii siatkówki z mutacją genu <i>RPE65</i> w bazie Cochrane na dzień 01.09.2020. ....	91
Tab. 46 Kryteria Cook’a (Cook 1997) .....	92
Tab. 47. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. ....	93
Tab. 48. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE (skala NICE). ....	95
Tab. 49. Skrótowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy. ....	102

## Bibliografia

- AMSTAR** [http://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php) [dostęp: 06.10.2020]
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016
- APD** ██████████ Woretygen neparwówek (Luxturna®) w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu RPE65. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2020.
- Bennett 2016** Bennett J, Wellman J, Marshall KA et al. Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by RPE65 mutations: a follow-on phase 1 trial. *Lancet* 2016;288(10045):661-72.
- ChPL Luxturna®** Charakterystyka Produktu Leczniczego Luxturna®. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/luxturna-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/luxturna-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 27.08.2020]
- Cochrane Handbook** Narzędzie Cochrane Collaboration służące do oceny ryzyka błędu systematycznego. Podręcznik Cochrane <http://handbook.cochrane.org/>, rozdział 8.5, dostęp: 06.10.2017
- Cook 1997** Cook DJ, Greengold NL, Ellrodt AG, Weingarten SR. The Relation between Systematic Reviews and Practice Guidelines. *Ann Intern Med* 1997;127:210-6.
- Drack 2019** Drack AV, Bennett J, Russell S et al. How long does gene therapy last? 4-year follow-up of phase 3 voretigene neparvovec trial in RPE65-associated LCA/inherited retinal disease. *Journal of AAPOS* 2019;23(4):e7.
- EPAR Luxturna®** Luxturna (woretygen neparwówek) Przegląd wiedzy na temat leku Luxturna i uzasadnienie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE. European Medicines Agency. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/luxturna-epar-medicine-overview\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/luxturna-epar-medicine-overview_pl.pdf) [dostęp: 06.10.2020]
- FDA Luxturna®** <https://www.fda.gov/media/109906/download> [dostęp: 06.10.2020]
- Leroy 2019** Leroy BP, Drack A, Bennett J, et al. Duration of effect of ocular gene therapy: 4 year follow-up data from the phase III voretigene neparvovec trial in patients with biallelic RPE65 mutation associated retinal dystrophy [abstract]. In: 19th EURETINA Congress. 2019.
- Maguire 2009** Maguire AM, High KA, Auricchio A et al. Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. *The Lancet* 2009;374(9701):1597-605.
- Maguire 2019** Maguire AM, Russell S, Wellman JA et al. Efficacy, Safety, and Durability of Voretigene Neparvovec-rzyl in RPE65 MutationeAssociated Inherited Retinal Dystrophy Results of Phase 1 and 3 Trials. *Ophthalmology* 2019;126(9):1273-85.
- PRISMA** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Russell 2017** Russell S, Bennett J, Wellman JA et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited



- retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390: 849-60.
- Russell 2018** Russell SR, Bennett J, Wellman et al. Three-year update for the phase 3 voretigene neparvovec study in biallelic RPE65 mutation-associated inherited retinal disease. *RVO Annual Meeting Abstract* 2018;59:3900.
- skala NICE** Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> [dostęp: 06.10.2020]
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)