Woretygen neparwowek (Luxturna®) w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65*

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2020

healthquest.pl

Autorzy

[redacted]

Wkład pracy

[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
http://www.healthquest.pl

Zamawiający

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa
Polska
www.novartis.com

HealthQuest

Spis treści

Spis treści **2**

Skróty i akronimy **4**

Streszczenie **5**

1 Cel analizy **7**

2 Problem zdrowotny **8**

2.1 Definicja problemu zdrowotnego 8

2.1.1 Etiologia i patogeneza 10

2.1.2 Rozpoznanie 12

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania 15

2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą 16

2.1.4.1 Chorobowość na świecie 16

2.1.4.2 Zapadalność na świecie 18

2.1.4.3 Chorobowość w Polsce 18

2.1.4.4 Zapadalność w Polsce 20

2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne 21

2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne 23

2.2 Wybór populacji docelowej 24

3 Interwencja - Woretygen neparwowek (Luxturna®) 26

3.1 Charakterystyka interwencji 26

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji 27

3.1.2 Mechanizm działania 27

3.1.3 Zarejestrowane wskazania 27

3.1.4 Dawkowanie i sposób podania 27

3.1.5 Przeciwwskazania 29

3.1.6 Przedawkowanie 29

3.1.7 Działania niepożądane 29

3.1.8 Monitorowanie stosowania technologii 30

3.1.9 Kompetencje personelu 30

3.1.10 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania 31

3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach 33

3.2.1 Warunki refundacji woretygenu neparwowek 33

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla woretygenu neparwowek 34

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT 34

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych 35

3.2.5 Refundowane technologie medyczne 37

4 Komparator 38

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora 38

5 Efekty zdrowotne 39

6 Rodzaj i jakość dowodów 40

7 Podsumowanie 41

8 Aneks 42

8.1 Program lekowy 42

Spis rycin 43

Spis tabel 44

Piśmiennictwo 45

Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	*All Wales Medicines Strategy Group*
BVA	Profesjonalne Stowarzyszenie niemieckich okulistów (niem. *Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.)*
CADTH	*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DOG	Niemieckie Towarzystwo Okulistyczne (niem. *Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft*)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)
ERG	Elektroretinografia
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*)
G-BA	*Gemeinsame Bundesausschuss*
HAS	*Haute Autorité de Santé*
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. *Health Technology Assessment*)
IQWIG	*Institute for Quality and Efficiency in Healthcare*
IRD	Dziedziczna dystrofia siatkówki (ang. *inherited retinal dystrophy*)
IRDs	Dziedziczne dystrofie siatkówki (ang. *inherited retinal dystrophies*)
LCA	Wrodzona ślepota Lebera/wrodzona amauroza Lebera (ang. *Leber's Congenital Amaurosis/Leber congenital amaurosis*)
MLMT	Obuoczny test mobilności multiluminacji (ang. m*ulti-luminance mobility test*)
NCPE	*National Centre for Pharmacoeconomics*
NHS	Narodowa Służba Zdrowia (ang. *National Health Service*)
NICE	*National Institute for Health and Care Excellence*
OTC	Konherentna tomografia komputerowa (ang. o*ptical coherence tomography*)
PICO(S)	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study*)
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*)
RG	Niemieckie Towarzystwo Retina (niem. *Retinologische Gesellschaft e.V.)*
RP	zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (ang. *retinitis pigmentosa*)
RPE	Nabłonek barwnikowy siatkówki (ang. *retinal pigment epithelium*)
SMC	*Scottish Medicines Consortium*
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VG	Genom wektora
ZIN	*Zorginstituut Nederland*

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych woretygenu neparwowek (Luxturna®) w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65*.

Dziedziczne dystrofie siatkówki (IRDs) 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 IRD należy zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (znane również jako dystrofia pręcikowo-czopkowa), charakteryzujące się zmniejszoną zdolnością spostrzegania szczegółów (obniżona ostrość wzroku) oraz postępującym ograniczeniem zakresu pola widzenia. Rzadziej występującą, ale cięższą w przebiegu dziedziczną dystrofią siatkówki jest wrodzona ślepota Lebera (znana również pod nazwą wrodzona amauroza Lebera) charakteryzująca się wczesnym początkiem, szybką progresją choroby oraz oczopląsem. Oba wyżej wymienione schorzenia związane są z bialleliczną mutacją genu *RPE65*, kodującego enzym kluczowy w cyklu widzenia, która objawia się ciężką postacią dziedzicznej dystrofii siatkówki, prowadzącej ostatecznie do całkowitej ślepoty.

Dystrofia siatkówki może ujawnić się w różnym okresie życia - od wczesnego dzieciństwa aż po wiek średni. Pierwsze objawy związane z najczęściej występującym schorzeniem IRD - 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, osiągany 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.

Zwyrodnienie barwnikowe siatkówki należy do najczęściej występującego schorzenia spośród wszystkich stanowiących grupę dziedzicznych dystrofii siatkówki. Współczynnik chorobowości mieści się w zakresie od 1/2000 do 1/9000 w USA i krajach europejskich. Wrodzona ślepota Lebera jest drugim najczęściej występującym schorzeniem zaraz po zwyrodnieniu barwnikowym, stanowiąc około 5% wszystkich dystrofii siatkówki. Częstość występowania LCA szacowana jest w zakresie od 1/42 000 do 1/81 000, stanowiąc 20% dzieci uczęszczających do szkół dla niewidomych. Nie stwierdza się różnic w częstości występowania w zależności od płci. Odsetek pacjentów ze zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki oraz wrodzoną ślepotą Lebera, u których potwierdzono mutację genu *RPE65*, na podstawie danych dostępnych w publikacjach dla poszczególnych krajów europejskich, mieścił się w zakresie odpowiednio od 0,0% do 4,2% oraz od 1,8% do 17,4%. Wyniki polskiego badania epidemiologicznego przeprowadzonego w latach 1974-2004, obejmującego dzieci oraz osoby do 24. roku życia wskazały, iż zwyrodnienia siatkówki stanowiły 8,09% spośród wszystkich przyczyn postępującej ślepoty w roku 1998 oraz 7,45% w roku 2004. Zwyrodnienie siatkówki odnotowywano najczęściej w grupie wiekowej 14-18 lat.

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.

Pierwsza terapia genowa w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65* zatwierdzona została 19 grudnia 2017 roku przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków. Terapię genową stanowi produkt leczniczy Luxturna®, będący modyfikowanym genetycznie wirusem przenoszącym zdrowy gen do siatkówki pacjenta. Według najnowszych wytycznych z 2019 roku terapia

genowa woretygenem neparwowek (Luxturna®) stanowi obecnie jedyną opcję terapeutyczną w leczeniu IRD. Stosowanie preparatu Luxturna® uzyskało pozytywną rekomendację refundacyjną brytyjskiej oraz szkockiej agencji HTA. Pozytywną opinię w zakresie skuteczności klinicznej preparatu Luxturna® wydała również francuska i niemiecka agencja HTA uznając wysoką skuteczność oraz znaczną dodatkową korzyść stosowania terapii woretygenem neparwowek u dorosłych oraz dzieci z utratą wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez mutacje genu *RPE65*.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r. obecnie nie ma żadnych substancji finansowanych ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu leczenia dziedzicznych dystrofii siatkówki.

Wnioskuje się o refundację terapii genowej woretygenem neparwowek (Luxturna®) 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, w ramach nowego zaproponowanego programu lekowego: „Leczenie dziedzicznej dystrofii siatkówki u pacjentów z biallelliczną mutacją genu *RPE65* (ICD-10: H35.5)".

Woretygen neparwowek (Luxturna®) jest modyfikowanym genetycznie wirusem przenoszącym zdrowy gen do siatkówki pacjenta.Wstrzyknięcie woretygenu neparwowek do przestrzeni podsiatkówkowej skutkuje transdukcją cDNA kodującego prawidłowe ludzkie białko RPE65 do komórek nabłonka barwnikowego w siatkówce, zapewniając możliwość przywrócenia cyklu widzenia. Woretygen neparwowek 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.

Obecnie w leczeniu dziedzicznych dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65* nie ma skutecznej i zarejestrowanej terapii, która mogłaby stanowić komparator dla ocenianej interwencji. W związku z powyższym komparator stanowić będzie brak interwencji. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Luxturna® przedstawiono w oparciu o randomizowane badania kliniczne.

Preparat Luxturna® (woretygen neparwowek) w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej stanowiłby szansę na zatrzymanie progresji choroby i przywrócenie widzenia pacjentom z postępującą lub całkowitą utratą wzroku (u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki).

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych woretygenu neparwowek (Luxturna®) w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65*.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania woretygenu neparwowek w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Dziedziczne dystrofie siatkówki (IRDs, ang. *inherited retinal dystrophies*) to grupa schorzeń o podłożu genetycznym, wynikających z mutacji jednego z ponad 270 różnych genów (Daiger 2020). Mutacje te powodują stopniową degenerację wrażliwych na światło komórek (fotoreceptorów) z tylnej części oka – siatkówki, prowadząc do postępującej w czasie utraty wzroku.

Siatkówka oka składa się z milionów wrażliwych na światło komórek fotoreceptorowych. W momencie, gdy dochodzi do ich uszkodzenia siatkówka nie jest w stanie prawidłowo funkcjonować powodując zaburzenia w przetwarzaniu i przekazywaniu informacji wzrokowej do mózgu. Wyróżnia się dwa główne typy komórek fotoreceptorowych: czopki oraz pręciki. Pręciki znajdują się głównie w zewnętrznych obszarach siatkówki i są odpowiedzialne za widzenie peryferyjne oraz nocne. W środkowej części siatkówki (plamce) gęsto rozmieszczone są zaś czopki odpowiedzialne za widzenie kolorów oraz percepcję szczegółów (Chung 2019).

Dystrofie siatkówki to grupa schorzeń o cechach niejednorodnych genetycznie i fenotypowo. Choroby dystroficzne siatkówki można podzielić na:

- centralne dystrofie siatkówki (dystrofie plamki):
    - choroba Stargardta (młodzieńcze zwyrodnienie plamki),
    - wrodzona ślepota Lebera (LCA),
    - młodzieńcze rozwarstwienie siatkówki (*retinoschisis*),
    - achromatopsja wrodzona,
    - dystrofie czopkowe i czopkowo-pręcikowe,
    - choroba Besta (żółtkowate zwyrodnienie plamki),
    - zwyrodnienie plamki żółtej (AMD),
    - inne dystrofie plamki,
- obwodowe i uogólnione dystrofie siatkówki:
    - zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (*retinitis pigmentosa*),
    - dystrofie czopkowo-pręcikowe,
    - albinizm oczny i oczno-skórny (OCA),
    - choroideremię (dystrofia naczyniówkowo-siatkówkowa),
    - chorobę Norrie'go,
    - inne dystrofie siatkówki,
- złożone zespoły chorobowe, których elementem są dystrofie siatkówki:
    - zespół Ushera,
    - zespół Bardeta-Biedla,
    - zespół Kearns-Sayre,

- zespół Cohena,
- zespół Alströma,
- dystrofia miotoniczna Steinerta,
- ataksja rdzeniowo-móżdżkowa (SCA),
- inne (np. Refsuma, Cockayne'a, Flynn-Airda itp.) (PZN 2015).

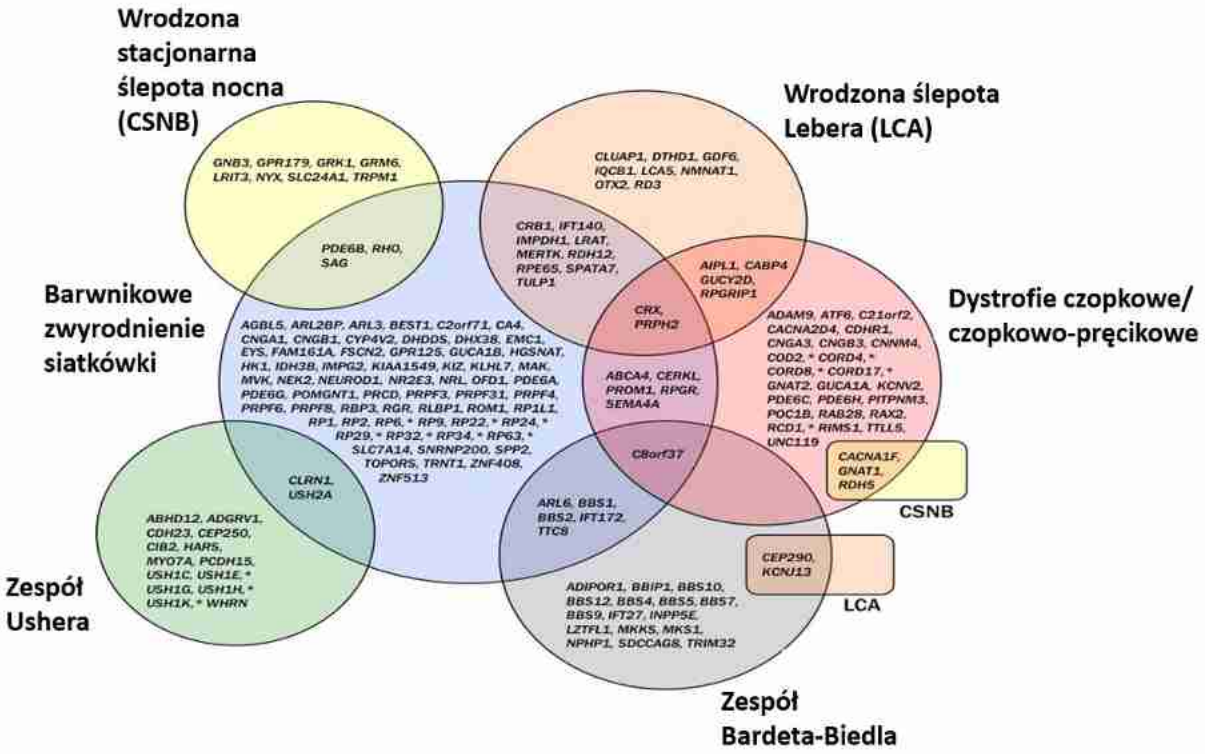
Zgodnie z obowiązującą w Polsce Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 zwyrodnienie dziedziczne siatkówki (H35.5) obejmuje:

- zwyrodnienie:
  - siatkówki (białoplamkowe) (barwnikowe) (żółtakowate),
  - tapetoretinalne,
  - szklistkowo-siatkówkowe,
- zwyrodnienie barwnikowe siatkówki,
- choroba Stargardta (MSKCiPZ 2008).

Dziedziczne dystrofie siatkówki nie są jednoznaczne w klasyfikacji, ale z reguły zawsze obejmują zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (RP, ang. *retinitis pigmentosa*), wrodzoną ślepotę Lebera (LCA, ang. *Leber congenital amaurosis)*, dystrofie pręcikowo-czopkowe, choroidermię (dystrofia naczyniówkowo-siatkówkowa) oraz dystrofie plamki (centralna dystrofia siatkówki) tj. dystrofie czopkowe, chorobę Stargardta (młodzieńcze zwyrodnienie plamki), achromatopsję, a także młodzieńcze rozwarstwienie siatkówki sprzężone z chromosomem X. Rodzaje IRD oraz geny odpowiedzialne za dane schorzenie przedstawiono na Ryc. 1 (FDA 2017).

Do najczęściej występującego schorzenia IRD należy zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, znane również jako dystrofia pręcikowo-czopkowa. Zwyrodnienie barwnikowe charakteryzuje się zmniejszoną zdolnością spostrzegania szczegółów (obniżona ostrość wzroku) oraz postępującym ograniczeniem zakresu pola widzenia. W tym typie dystrofii komórki fotoreceptorowe ulegają stopniowemu zanikowi. Zwyrodnienie barwnikowe siatkówki może wynikać z mutacji w jednym z ponad 85 genów. Rzadziej występującą, ale cięższą w przebiegu dziedziczną dystrofią siatkówki jest wrodzona ślepota Lebera, znana również pod nazwą wrodzona amauroza Lebera. Wrodzona ślepota Lebera charakteryzuje się wczesnym początkiem, szybką progresją oraz oczopląsem. Wrodzoną ślepotę Lebera mogą powodować mutacje w jednym z co najmniej 20 różnych genów (Astuti 2016, den Hollander 2016, FDA 2017). 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 (Redmond 2005).

Ryc. 1. Rodzaje dziedzicznych dystrofii siatkówki wraz z genami odpowiedzialnymi za dane schorzenie (FDA 2017).



2.1.1 Etiologia i patogeneza

Dziedziczne dystrofie siatkówki to grupa schorzeń wynikających z mutacji genów związanych z komórkami zewnętrznej części siatkówki, głównie z fotoreceptorami pręcików i czopków oraz nabłonkiem barwnikowym siatkówki (Hollingsworth 2012).

Dystrofie siatkówki mają pochodzenie genetyczne, co oznacza, że mogą być przenoszone z pokolenia na pokolenia poprzez różne rodzaje dziedziczenia:

- dziedziczenie autosomalne dominujące,
- dziedziczenie autosomalne recesywne,
- dziedziczenie związane z chromosomem X (IMO 2018).

Dziedziczne dystrofie siatkówki stanowią wysoce heterogenną grupę chorób, zarówno pod względem etiologicznym, jak i klinicznym. Jedno ze schorzeń IRD może być wynikiem mutacji kilku genów, podczas gdy jeden gen może być powiązany z różnymi chorobami. Do tej pory zidentyfikowanych zostało ponad 270 różnych genów, których mutacje odpowiedzialne są za pojawienie się tej rzadkiej grupy schorzeń (Daiger 2020). Obecnie dzięki testom genetycznym możliwe jest rozpoznanie dokładnej przyczyny choroby (mutacji konkretnego genu) u około dwóch trzecich wszystkich pacjentów cierpiących na IRD oraz u do 85% u dzieci (Consugar 2015, Wang 2014, Taylor 2017). Mutacje innych genów zidentyfikować można za pomocą sekwencjonowania całego genomu (Ellingford 2016). W wielu ośrodkach istnieją aktywne programy badawcze umożliwiające identyfikacje zmutowanych genów u pacjentów, u których nie ma możliwości rozpoznania mutacji w zakresie obecnie poznanych genów związanych z dziedziczną dystrofią siatkówki (Bujakowska 2017).

Z bialleliczną mutacją genu *RPE65* związane są dwa schorzenia IRD: zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (RP) oraz wrodzona ślepota Lebera (LCA). Zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, jako najczęściej występująca dystrofia siatkówki, może być dziedziczone w sposób autosomalny dominujący (30-40%), autosomalny recesywny (50-60%) oraz związany z chromosomem X (5-15%). Łagodniejszy przebieg, powolną progresję choroby oraz zachowanie użytecznego widzenia aż do piątej lub szóstej dekady życia obserwuje się zazwyczaj u form autosomalnych dominujących. Najbardziej niekorzystną formą jest ta związana z chromosomem X - widzenie centralne traci się zwykle już w trzeciej dekadzie życia. Znane są również sporadyczne przypadki, w których schorzenie to nie występuje w rodzinie (MP 2013). Wrodzona ślepota Lebera zwykle ma autosomalny recesywny wzór dziedziczenia. Podczas gdy LCA jest spowodowana mutacjami w genach CRX lub IMPDH1 zaburzenie ma autosomalny dominujący wzór dziedziczenia. Pozostałe przypadki wynikają z mutacji innych genów lub występują u osób bez historii choroby w ich rodzinie (Retina AMD Polska 2019).

Proces chorobowy IRD, w którym pośredniczy *RPE65*, ma swój początek w fotoreceptorach pręcików, niezbędnych do widzenia peryferyjnego oraz widzenia nocą, a następnie przechodzi do fotoreceptorów czopkowych, odpowiedzialnych za ostrość wzroku i widzenie barw, stąd też w początkowym stadium choroby zwykle zachowane jest widzenie centralne, a do upośledzenia widzenia dochodzi w późniejszym etapie (Chung 2019). Rozwój choroby obejmuje dwa odrębne procesy: blokadę biochemiczną prowadzącą do nieprawidłowego działania pręcików oraz procesy zwyrodnieniowe prowadzące do śmierci komórek nabłonka barwnikowego (RPE), skutkując uszkodzeniem bariery krew-siatkówka oraz utrudnieniem odżywiania fotoreceptorów. Mechanizmy odpowiedzialne za procesy zwyrodnieniowe prowadzące do braku reakcji na światło nie są dotąd dobrze poznane (Jacobson 2005).

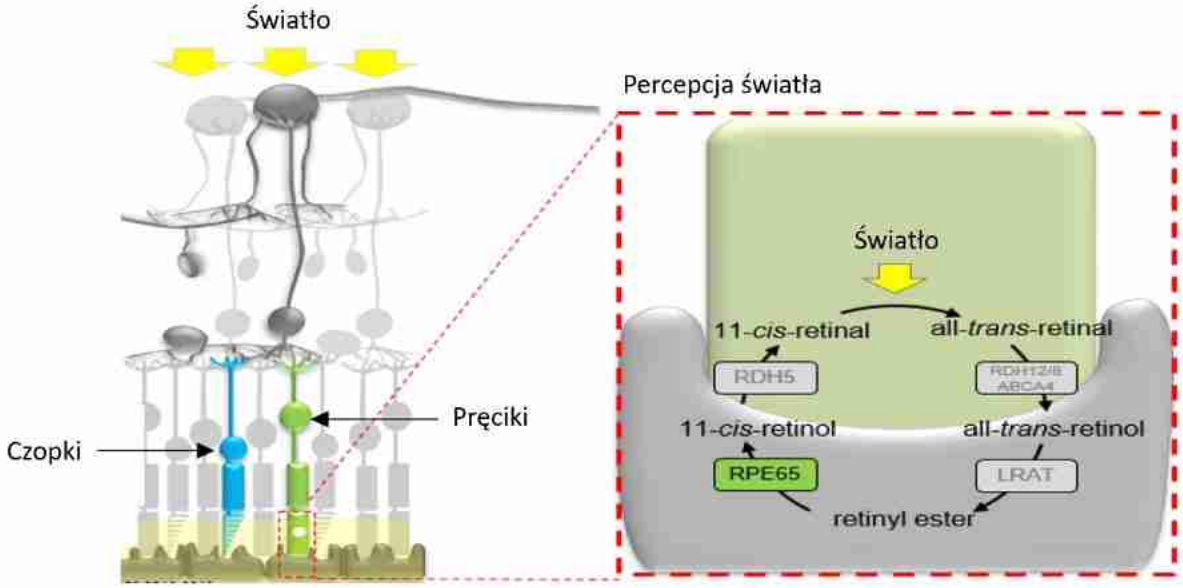
Wspomniane wyżej komórki nabłonka barwnikowego (RPE) tworzą monowarstwę wysoce wyspecjalizowanych komórek barwnikowych neuroektodermy. Komórki neuroektodermy zlokalizowane są między neurosensoryczną siatkówką (która obejmuje między innymi również warstwę pręcików i czopków) a błoną naczyniową gałki ocznej. Komórki nabłonka barwnikowego pośredniczą więc w utrzymaniu prawidłowej fizjologii zewnętrznej części siatkówki oka, w tym również cyklu widzenia (Thumann 2013). W prawidłowym cyklu widzenia światło aktywuje fotoreceptory (pręciki i czopki), w których 11-cis-retinal przekształcany jest do formy *all-trans*-retinalu, a następnie po konwersji do formy *all-trans*-retinolu, transportowany jest z powrotem do komórek RPE. W komórkach RPE 11-cis-retinol regenerowany jest na skutek działania izomerazy *all-trans*-retinolowej RPE65 - enzymu kluczowego w cyklu widzenia, kodowanego przez gen *RPE65* (Travis 2007, Palczewski 2014). Opisany cykl wzrokowy przedstawiono na Ryc. 2.

Biochemiczna blokada cyklu wzrokowego, wynikającego z niedoboru enzymu *RPE65*, powoduje głębokie upośledzenie funkcji wzroku oraz widzenia funkcjonalnego z ewentualną (ale opóźnioną) degeneracją komórek siatkówki (Jacobson 2005). Upośledzenie zdolności odpowiedzi na światło oraz gromadzenie się toksycznych prekursorów, spowodowanych brakiem działania enzymu *RPE65*, ostatecznie prowadzi do śmierci komórek nabłonka barwnikowego (RPE), co w dalszej kolejności prowadzi do śmierci fotoreceptorów (Redmond 1998, Redmond 2001).

Mutacje genu *RPE65*, kodującego enzym *RPE65*, dziedziczone w sposób autosomalny recesywny prowadzą do dziedzicznej dystrofii siatkówki (Redmond 1998, Redmond 2005). Proces chorobowy, wynikający z mutacji genu *RPE65*, dotyczy głównie fotoreceptorów pręcików, które pośredniczą w procesie widzenia peryferyjnego oraz zdolne są do wykrywania światła

o niskiej luminacji. Z kolei fotoreceptory tj. czopki mogą być regulowane przez inny szlak biochemiczny (Tang 2013), przez co pośrednio (wtórnie) mogą być związane z dystrofią siatkówkową LCA i RP spowodowaną potwierdzoną bialleliczną mutacją *RPE65*. W wyniku początkowej degeneracji pręcikowej widzenie peryferyjne jest poważnie upośledzone (początkowa ślepota w nocy przechodzi w całkowity brak widzenia obwodowego), wpływające pośrednio również na widzenie centralne, prowadząc następnie do całkowitej ślepoty (Ferrari 2011).

Ryc. 2. Cykl widzenia w fotoreceptorach siatkówki - pręcikach i czopkach (Moore2005, Sparrow 2003).



2.1.2 Rozpoznanie

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. Pojawiające się zaburzenia widzenia nocnego lub postrzegania barw przechodzą z czasem w całkowitą ślepotę.

W celu postawienia dokładnej diagnozy schorzenia konieczne jest wykonanie szeregu badań przez okulistę posiadającego specjalne przeszkolenie w zakresie leczenia siatkówki lub chorób genetycznych oczu. Diagnostyka dziedzicznej dystrofii siatkówki obejmuje podstawowe badania okulistyczne, a także obrazowanie za pomocą optycznej koherentnej tomografii, badanie genetyczne, perymetrię, elektroretinogram oraz angiografię fluoresceinową. Przeprowadzone testy pozwolą ocenić funkcjonowanie siatkówki oka.

Wszelkie niepokojące objawy związane z zaburzeniem widzenia, w tym z ostrością wzroku, widzeniem barw, widzeniem peryferyjnym lub widzeniem nocą stanowią wskazanie do wizyty w gabinecie okulistycznym. W pierwszej kolejności należy przeprowadzić dokładny wywiad z pacjentem, a następnie wykonać pomiary okulistyczne obejmujące ocenę ostrości wzroku, ocenę zakresu pola widzenia, badanie w lampie szczelinowej, pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz badanie dna oka. Pomiaru ostrości wzroku dokonuje się poprzez przeczytanie przez pacjenta z pewnej odległości liter i/lub cyfr umieszczonych na specjalnych tablicach.

Test ten jest powszechnie wykorzystywany przez wielu optometrystów i okulistów na całym świecie. Do oceny zakresu pola widzenia wykorzystuje się badanie przy pomocy plamek światła wyświetlanych na ciemnym tle. Badanie to pozwala wykryć wszelkie wady widzenia peryferyjnego, które ulega zmniejszeniu wraz z progresją choroby. Do oceny budowy struktur oka wykorzystywane jest badanie w lampie szczelinowej (biomikroskopia). W ramach podstawowych badań okulistycznych wykonuje się również pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego, czyli tonometrię (prawidłowe ciśnienie wewnątrz gałki ocznej powinno mieścić się w granicach 10-21 mmHg). Osłabienie ostrości wzroku lub zaburzenia w widzeniu barw są głównym wskazaniem do wykonania badania dna oka (oftalmoskopia), które pozwoli wykryć zaburzenia funkcjonowania siatkówki. Dodatkowo na pierwszej wizycie powinno zostać przeprowadzone badanie autofluorescencji dna oka przy użyciu promieniowania podczerwonego lub bliskiej podczerwieni. Ta obecnie jedna z najnowocześniejszych metod badania siatkówki pozwoli na obserwację zmian, które zachodzą na jednej z jej warstw - nabłonku barwnikowym (LEI 2020, AAO 2016).

Objawy związane z dystrofią siatkówki często ujawniają się dopiero w zaawansowanych stadiach choroby. Badanie genetyczne umożliwia nie tylko wczesne wykrycie schorzenia, ale również pozwala przewidzieć postęp choroby, a także poznać jej dokładną przyczynę. Molekularne testy genetyczne pacjentów oraz jego rodziny bardzo często niezbędne są w potwierdzeniu ostatecznej diagnozy oraz często stanowią warunek wstępny umożliwiający podejmowanie różnych prób leczenia. Testy mogą przybierać różną formę, w tym analizę pojedynczego genu czy sekwencjonowanie całego genomu. (AAO 2016). Informacje genetyczne zapisane w DNA każdego pacjenta pozwolą wykryć mutację genu *RPE65* odpowiedzialnego za zwyrodnienie barwnikowe siatkówki oraz wrodzoną ślepotę Lebera. Diagnostyka genetyczna otwiera również możliwości zapobiegania i zatrzymywania przyszłej utraty wzroku u chorych pacjentów poprzez opracowanie nowych, zindywidualizowanych terapii, nad którymi prowadzone są obecnie intensywne badania (IMO 2018).

W ramach diagnostyki uzupełniającej należy zastosować techniki tj. koherentna tomografia komputerowa, perymetria, elektroretinogram oraz angiografia fluoresceinowa.

Koherentna tomografia komputerowa (OTC, ang. *optical coherence tomography*) wykorzystując odbicie światła od tkanek o różnej gęstości pozwala na zbudowanie obrazu histologicznego siatkówki. Analiza uzyskanego obrazu pozwala na pomiar grubości siatkówki, segmentację jej warstw, a przez to ocenę progresji choroby (Henderson 2019).

Do udokumentowania zakresu pola widzenia od centrum do dalekiego obwodu, zdefiniowania ślepoty, stopnia niepełnosprawności oraz monitorowania progresji zmian wykorzystuje się badanie perymetryczne. Badanie to pozwala na ocenę zakresu (wielkości) przestrzeni, którą osoba badana w danym momencie obejmuje wzrokiem. W ramach podstawowych metod oceny pola widzenia wyróżnia się metody: kinetyczną i statyczną. W obu badaniach pacjent siedzi przy aparacie i sygnalizuje za pomocą ręcznego przycisku moment pojawienia się świetlnego punktu w jego polu widzenia. W metodzie kinetycznej punkt świetlny przemieszcza się w czasie badania, a w metodzie statycznej pojawia się i znika. Mikroperymetria przydatna jest z kolei w ocenie funkcji plamki u pacjentów z makulopatią (patologia plamki) (AAO 2016).

Badanie elektroretinogramem (elektroretinografia, ERG), będące ostatecznie potwierdzającym testem diagnostycznym, pozwala na obiektywną ocenę funkcjonowania pręcików i czopków całej siatkówki. Wynik badania jest zapisem potencjału czynnościowego wyprodukowa-

nego przez fotoreceptory siatkówki w odpowiedzi na bodźce wzrokowe (MP 2013). Dokładność tego badania może być jednak ograniczona u chorych ze znaczną utratą centralnego widzenia, którzy nie są w stanie utrzymać odpowiedniej fiksacji (AAO 2016).

Pomocnym w postawieniu diagnozy może być także wykonanie angiografii fluoresceinowej, która pozwala na wykazanie obecności rozsianych ubytków nabłonka barwnikowego siatkówki. Badanie to polega na wykonaniu serii fotografii dna oka lub tęczówki po dożylnym podaniu środka cieniującego (fluoresceiny) (MP 2013).

W Tab. 1 przedstawiono rodzaje badań oraz czas, w jakim należy dane badanie przeprowadzić u pacjentów cierpiących na dziedziczne zwyrodnienia siatkówki. Szczególne zalecenia kliniczne odnoszą się do młodszych dzieci, które nie są w stanie wykonać wielu testów. Przez wzgląd na wiek oraz ograniczoną zdolność do współpracy dziecka dostarczone wyniki mogą nie być miarodajne. Uzyskanie wyników wyższej jakości dla bardziej skomplikowanych badań umożliwiają testy wykonane w sedacji (AAO 2016, Górnik 2017).

Tab. 1. Zalecenia kliniczne dla pacjentów z dziedzicznymi zwyrodnieniami siatkówki (AAO 2016, Górnik 2017).

Ocena	Pierwsza wizyta	Kolejne wizyty kontrolne
Wywiad: • okulistyczny, • medyczny z uwzględnieniem leków, które mogą toksycznie działać na siatkówkę	1-4[a]	1-4
Wywiad rodzinny	1-4	1-4
Badanie okulistyczne: • najlepiej skorygowana ostrość wzroku, • badanie w lampie szczelinowej, • pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego, • oftalmoskopia pośrednia	1-4	1-4
Obrazowanie: • zdjęcie dna oka, • SD-OCT, • autofluorescencja dna oka – mała długość fali ze zmniejszonym oświetleniem, • autofluorescencja przy użyciu podczerwieni (gdy jest dostępna)	 1-4 1-4 1-4[b] 1, 3, 4	 1-4 1-4[b] 1, 3, 4
Pole widzenia: • kinetyczne, • statyczne, • mikroperymetria (gdy jest dostępna)	 1-4[c] 1-3[d] 1-4	 1-4[c] 1-3[d] 1-4
ERG: • full-field ERG[e] • wieloogniskowy ERG[f]	 1-4 2, 4	 1-3 2, 4
Testy genetyczne	1-4	

[a] Cyfry odnoszą się do następujących fenotypów klinicznych:
1. Dystrofia pręcikowo-czopkowa, taka jak zwyrodnienie barwnikowe siatkówki.
2. Dystrofia czopkowo-pręcikowa.
3. Dystrofie naczyniówki, takie jak choroidermia czy zanik girlandowaty.
4. Dziedziczne dystrofie obejmujące plamkę, takie jak wrodzone rozwarstwienie siatkówki sprzężone z chromosomem X, choroba Stargardta, dystrofia wzorzysta.

W chorobach takich jak zespół Ushera powinno się pamiętać o skierowaniu pacjenta do otolaryngologa lub audiologa w przypadku problemów ze słuchem czy z równowagą. Należy również pamiętać, że:

[b] badanie autofluorescencji nie jest przeznaczone dla pacjentów z achromatopsją

[c] kinetyczne badanie pola widzenia ma wątpliwą wartość u chorych z dystrofią plamki typu Karolina Północna, chorobą Besta czy dystrofią wzorzystą

[d] perymetria statyczna ma niepewną wartość w rozproszonej, zaawansowanej chorobie

[e] wyniki full-field ERG są wątpliwe u pacjentów z dystrofią plamki typu Karolina Północna choroba Besta czy dystrofią wzorzystą ograniczoną do plamki; poza tym niewykrywalny ERG nie powinien być dalej powtarzany, f wieloogniskowy ERG ma niepewną wartość diagnostyczną u pacjentów, u których centralna ostrość wzroku jest znacznie obniżona lub kiedy mają oni problemy z fiksacją.

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

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. Objawy kliniczne wynikają głównie z upośledzenia dwóch fotoreceptorów - pręcików, niezbędnych do widzenia peryferyjnego i widzenia nocą oraz czopków, odpowiedzialnych za ostrość wzroku i widzenie barw. Pojawiające się zaburzenia widzenia nocnego lub postrzegania barw przechodzą z czasem w całkowitą ślepotę.

Objawy, a także szybkość progresji choroby są różne w zależności od rodzaju dystrofii siatkówki oraz u każdego pacjenta. Najczęściej są to jednak:

- utrata ostrości wzroku - trudność z dostrzeganiem drobnych szczegółów i wykonywaniem precyzyjnych zadań,
- zmniejszone pole widzenia - widzenie tunelowe lub pojawianie się martwych punktów (tzw. mroczków),
- ślepota nocna - problemy z widzeniem w nocy lub ciemnym otoczeniu, a także niska adaptacja do warunków słabego oświetlenia,
- światłowstręt i olśnienie - szczególny dyskomfort spowodowany światłem, widzeniem błysków lub migotaniem światła w warunkach silnego oświetlenia (problemy mogą powodować również przechodzenie z jasnego do ciemnego otoczenia i odwrotnie),
- zniekształcona percepcja obiektów (metamorfopsja),
- zmiana percepcji barw (dyschromatopsja) (IMO 2018).

Pierwsze objawy związane z najczęściej występującym schorzeniem IRD - zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki pojawiają się zwykle w wieku od 5 do 30 lat, choć znane są przypadki, w których choroba ujawniła się znacznie później (Pennesi 2020, RNIB 2017). Pierwszą manifestacją choroby jest nyktalopia, czyli tzw. ślepota zmierzchowa (pot. kurza ślepota), polegająca za zaburzeniu widzenia w warunkach słabego oświetlenia. Osoby dotknięte ślepotą zmierzchową napotykają problemy z adaptacją do ciemności (potrzebują dużo więcej czasu na przystosowanie niż osoba z prawidłowo funkcjonującym narządem wzroku) lub w ogóle nie są w stanie się przystosować (Pennesi 2020, RNIB 2017). Pacjenci stopniowo tracą widzenie obwodowe, co prowadzi do wystąpienia tzw. „widzenia tunelowego". Widzenie centralne na początku jest zwykle niezmienione, ale z czasem także ulega pogorszeniu. Późniejsze stadia choroby mogą skutkować całkowitą ślepotą (Nash 2015). Do problemów ocz-

nych, które mogą towarzyszyć zwyrodnieniu barwnikowemu siatkówki należą: krótkowzroczność, torbielowaty obrzęk plamki, zaćma, jaskra z otwartym kątem, stożek rogówki oraz zmiany w ciele szklistym (najczęściej tylne odłączenie ciała szklistego) (MP 2013).

W przypadku wrodzonej ślepoty Lebera do pojawienia się pierwszych objawów choroby dochodzi dużo wcześniej. Wrodzona ślepota Lebera uważana jest za schorzenie IRD o wczesnym początku, charakteryzujące się szybszą progresją (objawy zaostrzają się z czasem) i oczopląsem (drżenie oczu). Do innych objawów choroby poza drżeniem oczu należą: światłowstręt (wrażliwość na światło), słabe i zmniejszające się widzenie peryferyjne, ślepota nocna oraz zaburzenia źreniczne (osłabienie reakcji źrenic na światło). Osoby dotknięte tym schorzeniem doznają poważnych zaburzeń widzenia już we wczesnym dzieciństwie, często przed 6. miesiącem życia (Pennesi 2020, Francis 2006). Jedna trzecia pacjentów w ogólne nie postrzega światła. Wygląd siatkówki zmienia się już we wczesnych stadiach choroby, jednak wraz z postępem choroby zaobserwować można zmiany jej barwy (Nash 2015). Niemowlęta z LCA często wykazują specyficzne zachowanie polegające na szturchaniu, naciskaniu i pocieraniu oczu palcem (okulo-cyfrowy znak Franceschettiego). Prowadzić może to do intensywnego bólu oraz całkowitej utraty wzroku, a także przyczynić się do pogłębiania osadzenia oczu i utworzenia tzw. stożka rogówki (Jan 1994).

Zdolność widzenia pogarsza się z wraz z rozwojem peryferyjnych martwych punktów w polu widzenia, które ostatecznie łączą się, tworząc widzenie tunelowe i prowadząc do ślepoty (RNIB 2017). Co 5 lat pacjenci tracą około 50% pozostałego pola widzenia (Grover 1997). Pomimo zmniejszania zakresu pola widzenia ostrość wzroku w widzeniu centralnym może być zachowana aż do zaawansowanych stadiów choroby lub utracona wcześniej w przypadku torbielowatego rozwoju plamki (Pennesi 2020, RNIB 2017).

2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.1.4.1Chorobowość na świecie

Zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (RP) należy do najczęściej występującego schorzenia spośród wszystkich stanowiących grupę dziedzicznych dystrofii siatkówki. Współczynnik chorobowości w odnalezionych badaniach mieścił się w zakresie od 1/2100 do 1/9017 w USA i krajach europejskich. Dane dotyczące chorobowości na RP dla USA i krajów europejskich przedstawiono w Tab. 2. Zauważono, iż w populacjach o wysokim wskaźniku pokrewieństwa i dużej liczbie potomstwa chorobowość na RP jest znacznie wyższa. Jednym z przykładów są wyniki badania przeprowadzanego w Izraelu - ze względu na wysoki wskaźnik pokrewieństwa i dużą liczbę potomstwa w niektórych grupach etnicznych odnotowano znacznie większą częstość występowania RP, wynoszącą 1/2100 (Sharon 2020). Wyższy wskaźnik chorobowości odnotowano również w grupie wiekowej powyżej 65 lat (Peterlin 1992, Rim 2017). Płeć zazwyczaj nie odgrywa roli w zakresie częstości wystąpienia RP, jednak w przypadku dziedziczenia z chromosomem płciowym objawy częściej występują u mężczyzn.

Wrodzona ślepota Lebera jest drugim najczęściej występującym schorzeniem zaraz po zwyrodnieniu barwnikowym, stanowiąc około 5% wszystkich dystrofii siatkówki (Weleber 2013). Częstość występowania LCA szacowana jest w zakresie od 1/42 000 do 1/81 000, stanowiąc 20% dzieci uczęszczających do szkół dla niewidomych (Koenekoop 2004, Stone 2007, Weleber 2013). Chorobowość na LCA wynosi od 2/100 000 do 3/100 000 urodzeń (Weleber 2013). Schorzenie to w tym samym stopniu dotyka płeć żeńską i płeć męską (NORD 2020). Istnieje niewiele badań nad chorobowością na wrodzoną ślepotą Lebera. W wyniku przeglądu piśmien-

nictwa odnaleziono 3 badania dotyczące chorobowości na LCA: w USA, Danii i Norwegii (odpowiednio Stone 2007, Bertelsen 2014, Holtan 2019), szacowanej na od 1/81 000 do 1/42 125. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 3.

Odsetek pacjentów z RP oraz pacjentów z LCA, u których potwierdzono mutację genu *RPE65* na podstawie danych dostępnych w publikacjach dla poszczególnych krajów europejskich przedstawiono w Tab. 4. Odsetek ten w przypadku RP mieścił się w zakresie od 0,0% do 4,2%, odpowiednio w Niemczech i Holandii oraz od 1,8% do 17,4% u pacjentów z LCA, odpowiednio w Niemczech i Danii.

Zidentyfikowano również 3 publikacje, w których wyznaczono odsetek pacjentów z mutacją w genie *RPE65* w populacji europejskiej ze zdiagnozowanym zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki oraz wrodzoną ślepotą Lebera. Odsetek ten mieścił się w granicach od 0,6% do 6,0% odpowiednio dla Norwegii i Holandii. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 5.

Tab. 2. Chorobowość na zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (RP) na świecie: zestawienie wyników badań epidemiologicznych.

Kraj (Badanie)	Rok badania	Chorobowość
Korea (Na 2017)	2001-2014	1/9017
Hiszpania (Najera 1995)	1989-1993	1/8 357
Norwegia (Holtan 2019)	2003-2018	1/7135
Szwecja (Ammann 1965)	1959	1/7000
Korea Południowa (Rim 2017)	2011-2014	1/6500
Dania (Bertelsen 2014)	2013	1/6477
Słowenia (Peterlin 1992)	1986-1990	1/6023
Płn. Włochy (Chizzolini 2011)	2006-2009	1/5200
Wielka Brytania (Bundey 1984)	1978	1/4869
USA (Bunker 1984)	1976-1980	1/4756
Norwegia (Grondahl 1987)	1979-1982	1/4756
Płn. Francja (Puech 1991)	1972-1989	1/4235
Irlandia Płn. (O'Neill 2007)	2006	1/3996
Dania (Haim 2002)	1988	1/3943
Chiny (Hu 1987)	1980-1986	1/3784
Izrael (Sharon 2020)	1999-2018	1/2100

Tab. 3. Chorobowość na wrodzoną ślepotę Lebera (LCA) na świecie: zestawienie wyników badań epidemiologicznych.

Kraj (Badanie)	Rok badania	Chorobowość
USA (Stone 2007)	1993-2007	1/81 000
Norwegia (Holtan 2019)	2003-2018	1/74 207
Dania (Bertelsen 2014)	2013	1/42 125

Tab. 4. Częstość diagnozowania mutacji w genie *RPE65* wśród chorych z wrodzoną ślepotą Lebera (LCA) i zwyrodnieniem barwnikowym (RP) w badaniach przeprowadzonych w Europie.

Kraj	Odsetek przypadków LCA z mutacją w genie *RPE65* (Badanie)	Odsetek przypadków RP z mutacją w genie *RPE65* (Badanie)
Niemcy	1,8% (Eisenberger 2013)	0,0% (Eisenberger 2013)
Hiszpania	2,4% (Vallespin 2007)	-

Wielka Brytania	3,4% (Henderson 2007)	0,8% (Wang 2014)
Holandia	6,7% (Haer-Wigman 2017) - 22,2% (Booij 2005)	1,6% (Haer-Wigman 2017) - 4,2% (Pierrache 2018)
Włochy	8,4% (Simonelli 2007)	-
Belgia	8,8% (Coppieters 2010)	-
Francja	16,0% (Bocquet 2013)	1,1% (Bocquet 2013)
Dania	17,4% (Astuti 2016)	-
Średnia	**9,7%**	**0,9%**

Tab. 5. Częstość diagnozowania mutacji w genie *RPE65* wśród łącznej populacji chorych z wrodzoną ślepotą Lebera (LCA) i zwyrodnieniem barwnikowym (RP) w badaniach przeprowadzonych w Europie.

Kraj (Badanie)	Rok badania	Odsetek przypadków z mutacją w genie *RPE65*
Norwegia (Holtan 2019)	2003-2018	0,6%
Niemcy (Eisenberger 2013)	-	0,8%
Holandia (Booij 2005)	-	6,0%

2.1.4.2 Zapadalność na świecie

Istnieje niewiele badań dotyczących zapadalności na zwyrodnienie barwnikowe siatkówki czy wrodzoną ślepotę Lebera. W odnalezionych publikacjach zapadalność na RP oszacowano na 0,6 i 0,79 na 100 tys. na rok, odpowiednio w USA i Danii oraz na 1,64 na 100 tys. pacjento-lat w Korei Południowej. Dane dotyczące zapadalności na LCA zidentyfikowano w jednej publikacji, obejmującej populację z Ameryki Południowej. Zapadalność oszacowana została w zakresie od 1 na 50 tys. do 1 na 100 tys. ludności. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 6 oraz Tab. 7.

Tab. 6. Zapadalność na zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (RP) na świecie: zestawienie wyników badań epidemiologicznych.

Kraj (Badanie)	Rok badania	Zapadalność
USA (Bunker 1984)	1976-1980	0,6 na 100 000/na rok 1 na 3 544 nowych urodzeń
Dania (Haim 2002)	1990-1997	0,79 na 100 000/na rok 40-45 mężczyzn na 100 000 nowych urodzeń, 35-40 kobiet na 100 000 nowych urodzeń
Korea Południowa (Rim 2017)	2011-2014	1,64 na 100 000 pacjento-lat (95%CI: 1,58; 1,70)

Tab. 7. Zapadalność na wrodzoną ślepotę Lebera (LCA) na świecie: zestawienie wyników badań epidemiologicznych.

Kraj (Badanie)	Rok badania	Zapadalność
Ameryka Północna (Zernant 2005)	-	1 na 50 000 - 1 na 100 000

2.1.4.3 Chorobowość w Polsce

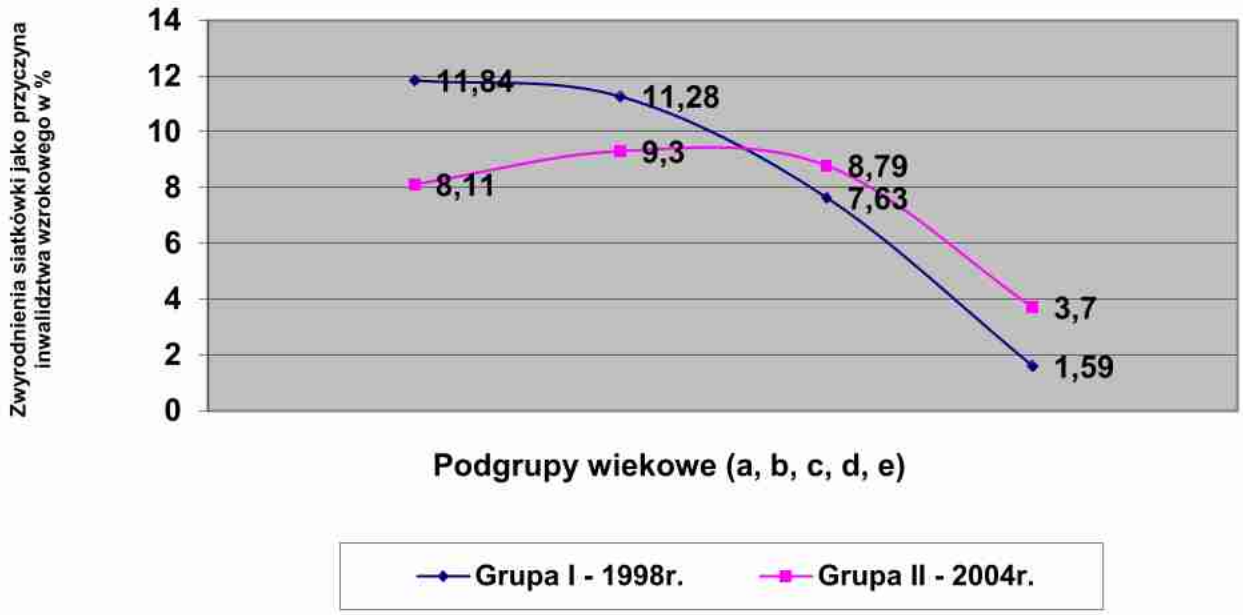
Zidentyfikowano jedno polskie badanie epidemiologiczne dotyczące analizy zmian przyczyn ślepoty i znacznego pogorszenia widzenia u dzieci i młodzieży urodzonych w latach 1974-2004 (Seroczyńska 2007). Populację badaną stanowiło 2518 dzieci oraz osób młodych do 24.

roku życia, będących członkami Polskiego Związku Niewidomych. Wyodrębniono dwie grupy. Pierwszą grupę stanowiło 1504 uczniów i wychowanków szkół i placówek specjalnych dla dzieci niewidomych i słabo widzących zapisanych do Polskiego Związku Niewidomych w latach 1974-1998. Grupę porównawczą stanowiło 1014 dzieci i młodzieży zapisanych do PZN w latach 1999-2004.

Na podstawie badań z 1998 roku obejmujących dzieci i osoby młode do 24. roku życia (urodzone w latach 1974-1998) stwierdzono iż zwyrodnienia siatkówki stanowiły 8,09% spośród wszystkich przyczyn postępującej ślepoty. Schorzenie to odnotowywano najczęściej w grupie wiekowej 14-18 lat (4,82%). Analiza danych z 1998 roku dotyczących wszystkich dzieci z poważnymi zaburzeniami widzenia, urodzonymi w tym samym 5-letnim przedziale czasowym wskazała, iż największy odsetek dzieci ze zwyrodnieniem siatkówki odnotowano w grupie urodzonych do 1980 roku (19-24 lata; 11,84%) oraz w latach 1981-1985 (14-18 lat; 11,28%). Wynika badania wykazały również iż najczęstszą przyczyną prawie całkowitej ślepoty były na równi zaćma wrodzona i zwyrodnienie siatkówki (po 33,31%).

Analiza badań z 2004 roku wykazała, iż zwyrodnienie siatkówki stanowiło 7,45% spośród wszystkich schorzeń uszkadzających wzrok w grupie dzieci i młodzieży do 24. roku życia. Schorzenie to, podobnie jak w roku 1998, odnotowywano najczęściej w grupie wiekowej 14-18 lat (3,57%). Analiza danych z 2004 roku dotyczących wszystkich dzieci z poważnymi zaburzeniami widzenia, urodzonymi w tym samym 5-letnim przedziale czasowym wskazała, iż największy odsetek dzieci ze zwyrodnieniem siatkówki odnotowano w grupie urodzonych w latach 1986-1990 (14-18 lat; 9,3%), 1991-1995 (9-13 lat; 8,79%) oraz do 1985 roku (19-24 lata; 8,11%). Porównanie wyników badań z 1998 i 2004 roku wskazuje, iż wcześniej niż w latach poprzednich diagnozowane są zwyrodnienia siatkówki – w późniejszych latach rozpoznanie stawiane było już około 4. roku życia (w latach wcześniejszych zwyrodnienie barwnikowe diagnozowane było dopiero u nastolatków). Zmianę odsetka diagnozowania zwyrodnienia siatkówki jako przyczyny inwalidztwa wzrokowego w odpowiednich podgrupach wiekowych w polskiej populacji w latach 1974-2004 przedstawiono na Ryc. 3.

Ryc. 3. Zmiana odsetka diagnozowania zwyrodnienia siatkówki jako przyczyny inwalidztwa wzrokowego w odpowiednich grupach wiekowych w polskiej populacji w latach 1974-2004 (Seroczyńska 2007).



„0" oznacza wartość % bliską 0, w grupie I (lata 1974-1998): a-osoby urodzone przed 1980 rokiem, b-dzieci urodzone w latach 1981-85, c-dzieci urodzone w latach 1986-90, d-dzieci urodzone w latach 1991-95, e-dzieci urodzone w latach 1996-98; w grupie II (lata 1998-2004): a-osoby urodzone przed 1985 rokiem (19-24 lata), b-dzieci urodzone w latach 1986-90 (12-18-letnie), c-dzieci urodzone w latach 1991-95 (9-13-letnie), d-dzieci urodzone w latach 1996-2000 (4-8-letnie), e-dzieci urodzone w latach 2000-03 (0-3-letnie).

Analiza wyników w obu badanych grupach wykazała, iż zwyrodnienie siatkówki zajmuje piąte miejsce w zakresie najczęstszej przyczyny kalectwa wzrokowego, za zanikiem nerwu wzrokowego, retinopatią wcześniaków, krótkowzrocznością wysoką oraz zaćmą wrodzoną. Odsetek ten w przypadku zwyrodnienia siatkówki zmniejszył się z 8,09% do 7,45% w latach 1974-2004.

W toku przeglądu piśmiennictwa odnaleziono również badanie obejmujące 1107 dorosłych osób rasy kaukaskiej, w większości mieszkańców Łodzi, których przebadano pod kątem występowania chorób siatkówki (Nowak 2017). Choroby siatkówki rozpoznano u 9,12% badanej populacji (95% CI 7,43–10,82). Najczęściej występującą chorobą siatkówki było zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, które stanowiło 47,5%. Drugą w odniesieniu do częstości występowania była retinopatia cukrzycowa (18,8%). Kolejne najczęściej występujące choroby siatkówki to zakrzep żyły siatkówki (5,9%) i błona nasiatkówkowa (5,9%). Zwyrodnienie siatkówki dotyczyło 1 osoby z badanej populacji (0,99%). Autorzy badania wskazują iż częstotliwość występowania chorób siatkówki wśród mieszkańców Łodzi jest zbliżona do częstotliwości występowania tych chorób w populacjach z innych części świata.

2.1.4.4 Zapadalność w Polsce

Nie odnaleziono danych dotyczących zapadalności na dziedziczne dystrofie siatkówki obejmujących polską populację.

2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne

Głównym celem leczenia pacjentów z dziedziczną dystrofią siatkówki jest zatrzymanie lub spowolnienie postępu choroby oraz przywrócenie właściwego poziomu percepcji wzrokowej. Możliwości leczenia dziedzicznych dystrofii siatkówki są jednak ograniczone. Do niedawna (przed zarejestrowaniem pierwszej na świecie terapii genowej) leczenie opierało się głównie na działaniu zachowawczym obejmującym terapie wspomagające w zakresie wykonywania codziennych czynności oraz poprawy jakości życia (Sahel 2015). Kluczowym w zakresie postępowania z pacjentem chorującym na IRD było i nadal jest przede wszystkim określenie poziomu funkcji wzroku, ustalenie typu dziedziczenia zaburzenia oraz poinformowanie pacjenta o naturalnym przebiegu choroby. Szczególnie istotne jest to w kontekście funkcjonowania społecznego (edukacja, praca), a także podejmowania działań terapeutycznych (RANZCO 2020, Krasodomska 2017).

Obecnie wśród strategii pomocy stosowanych w dystrofiach siatkówki wyróżnia się:

- terapię farmakologiczną,
- terapię genową,
- terapię wykorzystującą komórki macierzyste,
- implanty,
- pomoce wspomagające osoby niedowidzące (Dollfus 2018).

W zależności od stopnia zwyrodnienia siatkówki stosowana jest odpowiednia strategia leczenia. Leczenie farmakologiczne lub terapia genowa możliwa jest tylko u pacjentów, u których zachowała się wystarczająca liczba komórek siatkówki. W przypadku zniszczenia większości komórek fotoreceptorowych wskazane są protezy siatkówki.

W ramach zachowawczego leczenia farmakologicznego rozważyć można następujące preparaty: witaminę A lub jej prekursory, witaminę E, luteinę, kwasy omega-3 oraz blokery kanału wapniowego. Witamina A wpływa między innymi na stabilność błon komórkowych oraz odnowę zewnętrznych segmentów komórek fotoreceptorowych – jest więc niezbędna w ich prawidłowym funkcjonowaniu. Procesy zwyrodnieniowe w obrębie siatkówki mogą prowadzić do miejscowego niedoboru witaminy A i w ten sposób przyczyniać się do rozwoju choroby. Stosowanie wysokich dawek witaminy A może jednak powodować szkodliwe działanie (m.in. nudności, wymioty, bóle głowy, problemy z wątrobą, rozwój osteoporozy). W związku z powyższym w przypadku długotrwałej suplementacji witaminy A, która magazynowana jest w wątrobie należy pamiętać o regularnym oznaczaniu poziomu retinolu, trójglicerydów oraz enzymów wątrobowych we krwi. Konieczne jest również monitorowanie gęstości kości ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia osteoporozy (Krasodomska 2017, Columbiaeye.org 2013). W postępowaniu farmakologicznym rozważana jest także suplementacja witaminy E, jednak nie należy jej stosować w przypadku zwyrodnienia barwnikowego siatkówki (Krasodomska 2013). Stosowanie preparatów zawierających luteinę wykazuje porównywalną skuteczność do przyjmowania witaminy A w bezpiecznych dawkach. Kwasy omega-3 zawarte w odpowiedniej diecie stabilizują proces niszczenia fotoreceptorów w przypadku RP, jednak dokładny mechanizm wpływu na spowolnienie choroby nie został dotąd do końca poznany (Krasodomska 2017, Przegląd Okulistyczny 2010). W niektórych postaciach RP zastosowane mogą być również blokery kanału wapniowego (np. nilwadypina), które według au-

torów niektórych badań zmniejszają degenerację siatkówki, poprzez ochronę fotoreceptorów przed apoptozą (Columbiaeye.org 2013, Przegląd Okulistyczny 2010, Krasodomska 2017). Wyniki kilku badań donoszą także, iż stosowanie kwasu walproinowego może poprawiać ostrość wzroku oraz wyniki badań wieloogniskowego elektroretinogramu (Krasodomska 2017). W leczeniu objawowym rozważyć można także stosowanie tlenoterapii hiperbarycznej, zwłaszcza w początkowych fazach choroby, gdy nie doszło jeszcze do znacznego uszkodzenia fotoreceptorów (Krasodomska 2017).

Wszystkim pacjentom słabowidzącym należy zaproponować rehabilitację w formie treningu orientacji i mobilności, wsparcia edukacyjnego i terapii zajęciowej oraz optyczne i nieoptyczne interwencje korekcyjne (odpowiednie okulary, lampy o dużej intensywności, filtry zwiększające kontrast, urządzenia powiększające obraz). Zaleca się ograniczoną ekspozycję na światło słoneczne oraz używanie okularów przeciwsłonecznych blokujących światło niebieskie i zielone. Należy również unikać palenia tytoniu oraz przyjmowania leków wchodzących w toksyczne interakcje z retinoidami tj. Plaquenil (Sahel 2015).

Ze strony okulistycznej pacjentom ze zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki należy umożliwić leczenie często współistniejących chorób oczu tj. zaćmy oraz torbielowatych zmian plamki, które pogarszają jakość widzenia. U pacjentów tych torbielowaty obrzęk plamki można leczyć doustnymi lub miejscowymi inhibitorami anhydrazy węglanowej. Znaczącą poprawę ostrości wzroku mogą odczuć pacjenci z RP po poddaniu się operacji zaćmy (wskazanej u osób ze zmętnieniem soczewki) (Sahel 2015, Krasodomska 2017).

Jedynym skutecznym leczeniem przyczynowym dziedzicznych dystrofii siatkówki jest terapia genowa. Ideą takiego leczenia jest zmodyfikowanie i naprawienie mutacji nieprawidłowych fragmentów DNA. Pierwsza terapia genowa w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65* zatwierdzona została 19 grudnia 2017 roku przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA). Terapię genową stanowi produkt leczniczy Luxturna®, będący modyfikowanym genetycznie wirusem przenoszącym zdrowy gen do siatkówki pacjenta. Warunkiem aby pacjenci mogli poddać się tej terapii jest wystarczająca liczba komórek siatkówki (Henderson 2019, Ziccardi 2019)

Obecnie nie ma dostępnych terapii komórkami macierzystymi w leczeniu IRD, chociaż liczba badań we wczesnej fazie stale rośnie. Zastąpienie monowarstwy RPE może stanowić realną ścieżkę terapeutyczną w stosunkowo bliskiej przyszłości, jednak wymiana komórek fotoreceptorów i wewnętrznej warstwy siatkówki jest nadal przedmiotem badań przedklinicznych (Henderson 2019). Przyszłość stosowania komórek macierzystych w leczeniu IRD będzie zależała zarówno od zdolności tych komórek do przekształcania się w fotoreceptory oraz od możliwości wykształcenia odpowiednich połączeń synaptycznych we wzrokowej drodze widzenia (Krasodomska 2017).

Opracowano również kilka implantów siatkówki, a jeden z nich jest obecnie zatwierdzony przez FDA/EMA (Argus II). Sztuczna siatkówka wskazana jest u pacjentów z minimalną percepcją światła lub bez niej, jednakże kryterium kwalifikacji jest jakiekolwiek wcześniejsze doświadczenie widzenia. System protez Argus II zapewnia stymulację elektryczną żywych (z pominięciem uszkodzonych) komórek siatkówki, wywołującą percepcję wzrokową u osób z ciężkim barwnikowym zwyrodnieniem siatkówki. Praca systemu polega na konwersji obrazów przechwyconych przez miniaturową kamerę zamontowaną w okularach pacjenta na szereg impulsów elektrycznych, które bezprzewodowo przekazywane są do układu elektrod wszczepionych na powierzchni siatkówki a następnie pobudzają pozostałe komórki siatkówki do postrzegania odwzorowań światła w mózgu (Henderson 2019, Retina AMD Polska 2019).

Innym rozwiązaniem dla pacjentów z wrodzoną bądź nabytą ślepotą jest wykorzystanie urządzenia Brain Port, które pozwala użytkownikowi na odczucie obrazu za pomocą czuciowych zakończeń nerwowych umieszczonych na języku. Urządzenie to zostało dopuszczone na rynek europejski i amerykański (OPTIMED 2015).

2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W Tab. 8 i Tab. 9 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych opublikowanych odpowiednio po i przed rejestracją omawianej interwencji (19 grudnia 2017 roku).

Wyszukiwanie rekomendacji dotyczących leczenia dziedzicznych dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65* przeprowadzono w dniu 18.08.2020 roku. Przeszukano bazę MEDLINE oraz strony towarzystw oraz organizacji zajmujących się przygotowywaniem wytycznych klinicznych.

Zidentyfikowano rekomendacje następujących organizacji/towarzystw naukowych:

- Niemieckie Towarzystwo Okulistyczne (niem. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, DOG), Niemieckie Towarzystwo Retina (niem. Retinologische Gesellschaft e.V., RG), Profesjonalne Stowarzyszenie niemieckich okulistów (niem. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V., BVA) z 2019 roku;
- brytyjskie wytyczne Henderson 2019;
- polskie wytyczne Krasodomska 2017;
- francuskie wytyczne Sahel 2015.

Niewielka liczba odnalezionych wytycznych klinicznych wynika z tego, iż do niedawna (przed zarejestrowaniem pierwszej na świecie terapii genowej pod koniec 2017 roku) leczenie opierało się głównie na działaniu zachowawczym obejmującym terapie wspomagające w zakresie wykonywania codziennych czynności oraz poprawy jakości życia.

Tab. 8. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65* wg wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych po rejestracji omawianej interwencji (19 grudnia 2017 roku).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
DOG, RG, BVA 2019 (Niemcy)	W leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki, wywołanej mutacją genu *RPE65*, zalecane jest zastosowanie terapii **woretygenem neparwowek (Luxturna®)** pod warunkiem spełnienia następujących warunków: • klinicznie potwierdzona dystrofia siatkówki, • potwierdzona bialleliczna mutacja genu *RPE65*, • wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki.
Henderson 2019 (Wlk. Bryt.)	Obecnie jedyną opcją terapeutyczną w leczeniu IRD jest terapia genowa **woretygenem neparwowek.** W ramach suplementacji zastosować można witaminę A lub alternatywne retinoidy, choć dowody na ich skuteczność są ograniczone. W celu spowolnienia obrzęku plamki żółtej, który czasem towarzyszy zaawansowanej chorobie powodując dalsze uszkodzenia wzroku, zastosować można doustnie lub miejscowo inhibitory anhydrazy węglanowej.

Tab. 9. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65* wg wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych przed rejestracją omawianej interwencji (19 grudnia 2017 roku).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Krasodomska 2017 (Polska)	Postępowanie z pacjentem chorującym na RP powinno obejmować przede wszystkim określenie typu dziedziczenia i poinformowanie o naturalnym przebiegu choroby, a w razie konieczności zapewnienie opieki psychologicznej - zarówno dla osób dotkniętych chorobą, jak i ich najbliższych. Jest to szczególnie istotne dla osób młodych, stojących przed wyborem kierunku edukacji i zawodu oraz decyzją o posiadaniu potomstwa. Warto także poinformować o możliwościach doboru systemów optycznych dla osób słabowidzących, takich jak np. lupy z podświetleniem lub bez podświetlenia, okulary lupowe/lornetowe czy specjalistyczne oprogramowanie umożliwiające korzystanie z telefonów komórkowych i komputerów. Ze strony okulistycznej należy umożliwić pacjentom z RP leczenie często współistniejących schorzeń oczu, tj. zaćmy oraz drobnotorbielowatych zmian plamki, które pogarszają ostrość i jakość widzenia. W leczeniu objawowym rozważyć można suplementację: 1) witaminą A bądź jej prekursorami; 2) nilwadypiną;3) stosowanie tlenoterapii hiperbarycznej - zwłaszcza w początkowych fazach choroby, gdy nie doszło jeszcze do znacznego uszkodzenia fotoreceptorów. Wykorzystanie terapii genowej czy komórek macierzystych wymaga jeszcze dalszych badań i potwierdzenia ich efektu na większej liczbie pacjentów. Powinno się także przestrzec pacjentów z RP przed „leczeniem" u osób niezwiązanych z medycyną i proponujących innowacyjne metody terapeutyczne, gdyż ich celem jest jedynie chęć zysku, a nie rzetelna pomoc.
Sahel 2015 (Francja)	Ogólne zalecenia dotyczące leczenia pacjentów cierpiących na dziedziczne zaburzenia siatkówki obejmują terapie wspomagające w zakresie wykonywania codziennych czynności oraz poprawę jakości życia. Wszystkim pacjentom należy zaproponować rehabilitację przeznaczoną dla osób słabowidzących (trening orientacji i mobilności, wsparcie edukacyjne, terapia zajęciowa) oraz optyczne i nieoptyczne interwencje korekcyjne (odpowiednie okulary, lampy o dużej intensywności, filtry zwiększające kontrast, urządzenia powiększające obraz). Zaleca się ograniczoną ekspozycję na światło słoneczne oraz używanie okularów przeciwsłonecznych blokujących światło niebieskie i zielone. Należy unikać palenia tytoniu oraz przyjmowania leków wchodzących w toksyczne interakcje z retinoidami tj. Plaquenilwis. U pacjentów ze zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki torbielowaty obrzęk plamki można leczyć doustnymi lub miejscowymi inhibitorami anhydrazy węglanowej. Znaczącą poprawę ostrości wzroku mogą odczuć pacjenci z RP po poddaniu się operacji zaćmy (wskazanej u osób ze zmętnieniem soczewki). Przy braku przeciwwskazań u pacjentów z RP zastosować można suplementację witaminą A z luteiną oraz omega-3 DHA. Pewne korzyści wykazane zostały u osób z RP, które stosowały luteinę i/lub zeaksantynę (pigmenty plamkowe ze źródeł dietetycznych) samodzielnie lub w połączeniu z witaminą A. Wspomniane wyżej zalecenia mogą w pewnym stopniu pomóc jedynie w spowolnieniu rozwoju choroby. W celu skutecznego zatrzymania postępu choroby lub przywrócenia percepcji wzrokowej prowadzone są aktywne badania ukierunkowane na terapie genowe, nuroprotekcję, alternatywne podejścia farmakologiczne, protetykę siatkówki, optogenetykę, terapię komórkową oraz urządzenia umożliwiające substytucję sensoryczną.

2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią pacjenci z utratą wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez potwierdzone bialleliczne mutacje genu *RPE65*, u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki. Jest to wskazanie zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym w Europie (ChPL Luxturna®).

Kryteria włączenia do programu lekowego:

1) bialleliczna mutacja genu RPE65 potwierdzona badaniem genetycznym;

2) wiek ≥4 roku życia;
3) ostrość wzroku równa lub mniejsza 0,3 w obu oczach i/lub ograniczone pole widzenia do obszaru poniżej 20 stopni;
4) wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki, oszacowana w optycznej koherentnej tomografii (OCT) i/lub oftalmoskopii (spełnienie któregokolwiek z poniższych warunków):
    a) obszar siatkówki w obrębie tylnego bieguna >100 mikronów grubości; lub
    b) ≥3 owalne obszary siatkówki bez atrofii lub zwyrodnienia barwnikowego w obrębie tylnego bieguna; lub
    c) pole widzenia w granicach 30 stopni w czasie fiksacji.

Treść programu lekowego umieszczono w aneksie 8.1.

Dokładna analiza dotycząca liczby potencjalnych pacjentów znajduje się w analizie wpływu na budżet.

3 Interwencja - Woretygen neparwowek (Luxturna®)

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu woretygenu neparwowek w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65* do obrotu została wydana 22 listopada 2018 roku.

Woretygen neparwowek w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65* został zarejestrowany przez *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) 19 grudnia 2017 roku.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące woretygenu neparwowek. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 10 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 10. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu leczenia dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65*.

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod EAN	Luxturna®, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań 5 x 10^{12} genomów wektora (vg)/ml EAN: nie przydzielony
Kod ATC i nazwa grupy	S01XA27 - inne leki oftalmologiczne
Substancja czynna	Woretygen neparwowek
Wnioskowane wskazanie	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.
Dawkowanie	Pojedyncza dawka 1,5 x 10^{11} vg do każdego oka, w całkowitej objętości 0,3 ml. Procedura podania dawki do każdego oka jest wykonywana w różne dni w krótkim odstępie czasu, nie krótszym niż 6 dni.
Droga podania	Podsiatkówkowe
Mechanizm działania	Białko nabłonka barwnikowego siatkówki o masie 65 kilodaltonów (RPE65) znajduje się wkomórkach nabłonka barwnikowego siatkówki i przekształca all-trans-retinol w 11-cis-retinol, który następnie tworzy chromofor, 11-cis-retinal, podczas cyklu widzenia (retinoidowego). Te etapy mają krytyczne znaczenie dla biologicznej konwersji fotonu światła w sygnał elektryczny w obrębie siatkówki. Mutacje genu RPE65 prowadzą do zmniejszonej aktywności lub braku aktywności izomerazy RPE65 all-trans-retinylowej, blokując cykl widzenia i skutkując utratą wzroku. Wraz z upływem czasu akumulacja toksycznych prekursorów prowadzi do obumierania komórek nabłonka barwnikowego siatkówki, a w konsekwencji do postępującego obumierania fotoreceptorów. Osoby z dystrofią siatkówki spowodowaną przez bialleliczne mutacje genu RPE65 przejawiają utratę wzroku, w tym pogorszenie parametrów widzenia, takich jak ostrość wzroku i pole widzenia, które często występuje w dzieciństwie lub okresie dorastania; utrata wzroku postępuje aż do ostatecznej całkowitej utraty wzroku. Wstrzyknięcie woretygenu neparwowek do przestrzeni podsiatkówkowej skutkuje transdukcją cDNA kodującego prawidłowe ludzkie białko RPE65 do komórek nabłonka barwnikowego w siatkówce (uzupełniająca terapia genowa), zapewniając możliwość przywrócenia cyklu widzenia.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji

W Tab. 11 przestawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 11. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	FDA: 19.12.2017 EMA: 22.11.2018
Zarejestrowane wskazania do stosowania	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.
Status leku sierocego	EMA: 02.04.2012 w leczeniu wrodzonej ślepoty Lebera EMA: 28.06.2015 w leczeniu zwyrodnienia barwnikowego siatkówki
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

3.1.2 Mechanizm działania

Białko nabłonka barwnikowego siatkówki o masie 65 kilodaltonów (RPE65) znajduje się w komórkach nabłonka barwnikowego siatkówki i przekształca all-trans-retinol w 11-cis-retinol, który następnie tworzy chromofor, 11-cis-retinal, podczas cyklu widzenia (retinoidowego). Te etapy mają krytyczne znaczenie dla biologicznej konwersji fotonu światła w sygnał elektryczny w obrębie siatkówki. Mutacje genu *RPE65* prowadzą do zmniejszonej aktywności lub braku aktywności izomerazy RPE65 all-trans-retinylowej, blokując cykl widzenia i skutkując utratą wzroku. Wraz z upływem czasu akumulacja toksycznych prekursorów prowadzi do obumierania komórek nabłonka barwnikowego siatkówki, a w konsekwencji do postępującego obumierania fotoreceptorów. Osoby z dystrofią siatkówki spowodowaną przez bialleliczne mutacje genu *RPE65* przejawiają utratę wzroku, w tym pogorszenie parametrów widzenia, takich jak ostrość wzroku i pole widzenia, które często występuje w dzieciństwie lub okresie dorastania; utrata wzroku postępuje aż do ostatecznej całkowitej utraty wzroku.

Wstrzyknięcie woretygenu neparwowek do przestrzeni podsiatkówkowej skutkuje transdukcją cDNA kodującego prawidłowe ludzkie białko RPE65 do komórek nabłonka barwnikowego w siatkówce (uzupełniająca terapia genowa), zapewniając możliwość przywrócenia cyklu widzenia.

3.1.3 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Luxturna jest wskazany 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.

3.1.4 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Pacjenci otrzymają pojedynczą dawkę 1,5 x 10^{11} vg woretygen neparwowek do każdego oka. Każda dawka o całkowitej objętości 0,3 ml zostanie podana do przestrzeni podsiatkówkowej. Procedura podania dawki do każdego oka jest wykonywana w różne dni w krótkim odstępie czasu, nie krótszym niż 6 dni.

Schemat leczenia immunomodulującego

Przed rozpoczęciem stosowania schematu leczenia immunomodulującego i przed podaniem produktu leczniczego Luxturna, należy sprawdzić stan pacjenta w pod kątem czynnych chorób zakaźnych wszelkiego rodzaju, a w przypadku wykrycia takiego zakażenia rozpoczęcie leczenie musi zostać odłożone do czasu powrotu pacjenta do zdrowia.

Zaleca się, aby 3 dni przed podaniem produktu leczniczego Luxturna do pierwszego oka rozpocząć leczenie immunomodulujące według schematu przedstawionego poniżej (Tab. 12). Rozpoczęcie leczenia immunomodulującego dla drugiego oka powinno przebiegać według tego samego schematu i powinno nastąpić po zakończeniu leczenia immunomodulującego pierwszego oka.

Tab. 12. Schemat leczenia immunomodulującego w okresie przed- i pooperacyjnym do każdego oka.

Okres przedoperacyjny	3 dni przed podaniem produktu leczniczego Luxturna	Prednizon (lub jego odpowiednik) 1 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 40 mg/dobę)
Okres pooperacyjny	4 dni (z dniem podania włącznie)	Prednizon (lub jego odpowiednik) 1 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 40 mg/dobę)
	Kontynuowany przez 5 dni	Prednizon (lub jego odpowiednik) 0,5 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 20 mg/dobę)
	Kontynuowany przez 5 dni, jedna dawka co drugi dzień	Prednizon (lub jego odpowiednik) 0,5 mg/kg mc. co drugi dzień (maksymalnie 20 mg/dobę)

<u>*Szczególne grupy pacjentów*</u>

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności woretygenu neparwowek u pacjentów w wieku ≥65 lat, jednak dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i nerek

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności woretygenu neparwowek u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Dostosowanie dawki nie jest wymagane u pacjentów z tej grupy.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności woretygenu neparwowek u dzieci w wieku poniżej 4 lat. Dane nie są dostępne. Dostosowanie dawki u dzieci i młodzieży nie jest wymagane.

<u>Sposób podania</u>

Podanie podsiatkówkowe.

Produkt leczniczy Luxturna to jałowy koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podsiatkówkowych, który wymaga rozmrożenia i rozcieńczenia przed podaniem. Tego produktu medycznego nie wolno podawać we wstrzyknięciu do ciała szklistego.

Produkt leczniczy Luxturna to fiolka jednorazowego użytku do jednorazowgo podania tylko do jednego oka. Produkt podaje się we wstrzyknięciu podsiatkówkowym po przeprowadzeniu witrektomii w każdym oku. Nie należy podawać produktu leczniczego do bezpośredniego sąsiedztwa dołka siatkówki, aby zachować ciągłość dołka siatkówki.

Podanie woretygenu neparwowek należy przeprowadzać w sali operacyjnej w kontrolowanych warunkach aseptycznych. Przed zabiegiem należy zastosować odpowiednie znieczulenie. Źrenica oka, w którym przeprowadzane jest wstrzyknięcie musi być rozszerzona; przed zabiegiem należy zastosować miejscowo środek bakteriobójczy o szerokim spektrum działania, zgodnie ze standardową praktyką medyczną.

3.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (substancje czynne) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (chlorek sodu, jednowodny diwodorofosforan sodu, dwuwodny wodorofosforan disodu, poloksamer 188, woda do wstrzykiwań). Zakażenie wewnątrz gałki ocznej lub zakażenie okołogałkowe. Czynne zapalenie wewnątrzgałkowe.

3.1.6 Przedawkowanie

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego przedawkowania woretygenu neparwowek. W przypadku przedawkowania zaleca się wdrożenie leczenia objawowego i wspomagającego, w zależności od oceny lekarza prowadzącego.

3.1.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Wystąpiły trzy, niecięższkie działania niepożądane w postaci złogów w siatkówce u trzech spośród 41 (7%) uczestników badania, które uznano za związane z woretygenem neparwowek. 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 ≥ 5%) związanymi z procedurą podania leku były: przekrwienie spojówki, zaćma, podwyższone ciśnienie śródgałkowe, przedarcie siatkówki, dellen, otwór w plamce, złogi podsiatkówkowe, zapalenie struktur oka, podrażnienie oka, ból oka i makulopatia (zmarszczenie powierzchni plamki).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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

Tab. 13. Działania niepożądane związane z woretygenem neparwowek.

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

Tab. 14. Działania niepożądane związane z procedurą podania produktu.

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	Odwrócenie 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.

3.1.8 Monitorowanie stosowania technologii

Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

3.1.9 Kompetencje personelu

Leczenie powinno być rozpoczynane i podawane przez chirurga witreo-retinalnego z doświadczeniem w przeprowadzaniu zabiegów chirurgicznych w obrębie plamki.

3.1.10 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 (ścieńczenie 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 woretygenu neparwowek. 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 woretygenu neparwowek 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]).

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu" .

3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r. preparat leczniczy Luxturna® nie jest refundowany w żadnym wskazaniu. (Obwieszczenie MZ 2020)

3.2.1 Warunki refundacji woretygenu neparwowek

Wnioskuje się o dostępność terapii woretygenem neparwowek (Luxturna®) 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 w ramach programu lekowego zgodnie z ustawą refundacyjną za odpłatnością bezpłatnie.

Tab. 15. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	<z AE lub AWB; nowa grupa czy istniejąca?; jeżeli istniejąca, to która?>
Proponowany instrument podziału ryzyka	[redacted]

Tab. 16. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Tak
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	1) bialleliczna mutacja genu *RPE65* potwierdzona badaniem genetycznym; 2) wiek ≥4 roku życia; 3) ostrość wzroku równa lub mniejsza 0,3 w obu oczach i/lub ograniczone pole widzenia do obszaru poniżej 20 stopni; 4) wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki, oszacowana w optycznej koherentnej tomografii (OCT) i/lub oftalmoskopii (spełnienie któregokolwiek z poniższych warunków): a) obszar siatkówki w obrębie tylnego bieguna >100 mikronów grubości; lub b) ≥3 owalne obszary siatkówki bez atrofii lub zwyrodnienia barwnikowego w obrębie tylnego bieguna; lub c) pole widzenia w granicach 30 stopni w czasie fiksacji.

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla woretygenu neparwowek

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania woretygenu naparwowek ze środków publicznych w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją w genie *RPE65* w ramach programu lekowego.

Uzasadnienie grupy limitowej z BIA

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce, a także wcześniejszych uchwał/stanowisk/rekomendacji/opinii Agencji dotyczących leczenia dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65* (ICD-10: H35.5).

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla woretygenu neparwowek (Luxturna®). Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – http://www.nice.org.uk/
- Szkocja – http://www.scottishmedicines.org.uk
- Walia – http://www.awmsg.org/
- Irlandia – http://www.ncpe.ie/
- Francja – http://www.has-sante.fr/
- Holandia – http://www.zorginstituutnederland.nl/
- Niemcy – https://www.g-ba.de/ oraz https://www.iqwig.de/
- Australia – http://www.health.gov.au oraz http://www.pbs.gov.au
- Nowa Zelandia – http://www.pharmac.health.nz
- Kanada – http://www.cadth.ca
- Szwecja - http://www.sbu.se/en/
- Norwegia - http://www.kunnskapssenteret.no/en/publications

W wyniku powyższego przeglądu odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną dla woretygenu neparwowek (Luxturna®) w leczeniu pacjentów z utratą wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez potwierdzone bialleliczne mutacje genu *RPE65*, u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki, wydaną przez brytyjską agencję NICE w 2019 roku.

Agencja SMC w 2020 roku zdecydowała iż woretygen neparwowek może być obecnie stosowany w ramach „systemu skrajnie-sierocych leków" szkockiego NHS. Po 3 latach, na podstawie danych dotyczących skuteczności terapii dostarczonych przez firmę, SMC dokona ponownej oceny leku i podejmie decyzję o jego rutynowej dostępności w ramach szkockiego NHS.

Z kolei holenderska agencja ZIN w 2020 roku zaleciła ministerstwu włączenie leku do pakietu podstawowego refundacji tylko wtedy, gdy cena leku zostanie znacznie obniżona.

Agencja NCPE w 2020 roku nie zaleciła zwrotu kosztów woretygenu neparwowek (Luxturna®) dopóki efektywność kosztowa w stosunku do istniejących metod leczenia nie ulegnie poprawie.

Ponadto, dwie agencje HTA wydały pozytywną opinię w zakresie skuteczności klinicznej preparatu Luxturna®, bez wydania rekomendacji dotyczącej refundacji. Zarówno francuska jak i niemiecka agencja uznały wysoką skuteczność oraz znaczną dodatkową korzyść stosowania terapii woretygenem neparwowek u dorosłych oraz dzieci z utratą wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez potwierdzone bialleliczne mutacje genu *RPE65*, u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki (HAS 2019, G-BA 2019).

Kanadyjska agencja CADTH jest w trakcie przygotowania rekomendacji.

W Tab. 17 zebrano szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych rekomendacji.

Tab. 17. Rekomendacje zagranicznych agencji HTA dla woretygenu neparwowek.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Rekomendacje refundacyjne		
NCPE 2020 (Irlandia)	Leczenie dorosłych oraz dzieci z utratą wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez potwierdzone bialleliczne mutacje genu *RPE65*, u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki.	NCPE nie zaleca zwrotu kosztów woretygenu neparwowek (Luxturna®) dopóki efektywność kosztowa w stosunku do istniejących metod leczenia nie ulegnie poprawie.
SMC 2020 (Szkocja)	Leczenie dorosłych oraz dzieci z utratą wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez potwierdzone bialleliczne mutacje genu *RPE65*, u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki.	Woretygen neparwowek może być stosowany w ramach systemu skrajnie-sierocych leków szkockiego NHS (od lipca 2020). Po 3 latach SMC na podstawie danych dotyczących skuteczności terapii dostarczonych przez firmę dokona ponownej oceny leku i podejmie decyzję o jego rutynowej dostępności w ramach szkockiego NHS.
ZIN 2020 (Holandia)	Leczenie pacjentów z utratą wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki.	ZIN uznał woretygen neparwowek za skuteczny. Biorąc jednak pod uwagę niepewność co do długoterminowych efektów terapii oraz jej opłacalności ZIN zaleca ministerstwu zezwolenie na włączenie leku do pakietu podstawowego refundacji tylko wtedy, gdy cena leku zostanie znacznie obniżona. W 2019 roku minister umieścił woretygen neparwowek w wykazie drogich leków ze względu na spodziewane wysokie koszty. Oznacza to, że lek jest wyłączony z refundacji w ramach pakietu podstawowego do momentu: • wydania pozytywnej rekomendacji przez ZIN, • zaistnienia umowy i gwarancji dot. właściwego przyjmowania terapii, oraz • wynegocjowania z producentem obniżki ceny leku.
NICE 2019 (Wlk. Bryt.)	Leczenie pacjentów z utratą wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez potwierdzone bialleliczne mutacje genu *RPE65*, u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki.	**NICE rekomenduje stosowanie woretygenu neparwowek** w leczeniu pacjentów z dziedziczną dystrofią siatkówki wywołaną mutacją genu *RPE65* pod warunkiem dostarczenia przez firmę leku zgodnie z odpowiednimi ustaleniami handlowymi. Dziedziczne dystrofie siatkówki, wywołane mutacją genu *RPE65*, stanowią rzadkie i poważne schorzenia, obejmujące postępującą utratę wzroku. Ostatecznie prowadzi to do niemal całkowitej ślepoty oraz poważnie wpływa na jakość życia pacjentów i ich opiekunów. Dotychczasowe leczenie stanowiło opiekę wspomagającą. Wyniki badań klinicznych wskazują, iż stosowanie woretygenu neparwowek poprawia widzenie oraz zapobiega postępowi choroby. Woretygen neparwowek, pomimo niepewności co do wartości użyteczności i czasu trwania leczenia, prawdopodobnie przyniesie istotne korzyści kliniczne pacjentom, przez co uważany jest za właściwe wykorzystanie zasobów NHS w kontekście wysoce wyspecjalizowanych usług.
Oceny w zakresie skuteczności klinicznej		
HAS 2019 (Francja)	Leczenie dorosłych oraz dzieci z utratą wzroku z powodu dziedzicz-	Komisja, biorąc pod uwagę skuteczność Luxturny® wykazaną w randomizowanym badaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	nej dystrofii siatkówki spowodowanej przez potwierdzone bialleliczne mutacje genu *RPE65*, u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki.	klinicznym fazy III, niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów w chorobie prowadzącej do całkowitej utraty wzroku oraz brak wyników dot. wpływu terapii na jakość życia, uważa iż Luxturna® wykazuje wysoką skuteczność kliniczną i zapewnia kliniczną wartość dodaną (CAV II) w aktualnym postępowaniu terapeutycznym.
G-BA 2019 (Niemcy)	Leczenie dorosłych oraz dzieci z utratą wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez potwierdzone bialleliczne mutacje genu *RPE65*, u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki.	Wspólny Komitet Federalny (G-BA) ustalił zakres dodatkowych korzyści terapeutycznych oraz liczbę pacjentów, u których te korzyści wystąpią podczas leczenia woretygenem neparwowek. Pacjentami, którzy będą odnosili znaczną dodatkową korzyść ze stosowania woretygenu neparwowek będą pacjenci z utratą wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez potwierdzone bialleliczne mutacje genu *RPE65*, u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki. Według oszacowań liczba pacjentów objęta ustawowym ubezpieczeniem zdrowotnym, dla których istnieje znacząca terapeutyczna korzyść z leczenia wynosi ok. 100-530. G-BA przyjął, że koszt terapii woretygenem neparwowek na jednego pacjenta dla obu oczu wyniesie ok. 821 tys. euro rocznie.
IQWIG 2019 (Niemcy)	Leczenie dorosłych oraz dzieci z utratą wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez potwierdzone bialleliczne mutacje genu *RPE65*, u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki.	Liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia woretygenem neparwowek w ramach wnioskowanego wskazania oszacowano na 189-290, uwzględniając ustalony przez firmę minimalny i maksymalny odsetek pacjentów z LCA lub RP (wywołane mutacjami genu *RPE65*) oraz na 100-534, z uwzględnieniem minimalnego i maksymalnego zakresu odsetka pacjentów z LCA lub RP (wywołane mutacjami genu *RPE65*) oszacowanego przez agencję. Koszt terapii pacjentów kwalifikujących się do leczenia w ramach wnioskowanego wskazania oszacowano na zakres od 826 870,78 € do 830 666,71 €.
Rekomendacje refundacyjne lub oceny w zakresie skuteczności klinicznej w trakcie przygotowywania		
CADTH 2020 (Kanada)	Leczenie dorosłych oraz dzieci z utratą wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez potwierdzone bialleliczne mutacje genu *RPE65*, u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki.	Brak rekomendacji. Rekomendacja jest w trakcie przygotowania.

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie nie ma żadnych substancji finansowanych ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu leczenia dziedzicznych dystrofii siatkówki, wywołanych mutacją genu *RPE65* (Obwieszczenie MZ 2020).

4 Komparator

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu. (Rozporządzenie MZ 2012)

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię." (AOTMiT 2016)

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Biorąc pod uwagę aktualne postępowanie medyczne w Polsce i na świecie, można jednoznacznie stwierdzić, że obecnie w leczeniu dziedzicznych dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65* nie ma skutecznej i zarejestrowanej terapii, która mogłaby stanowić komparator dla ocenianej interwencji.

W związku z powyższym komparator stanowić będzie brak interwencji.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia (AOTMiT 2016).

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint, clinically relevant endpoint, patient important outcome, patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocena skuteczności przeprowadzona zostanie w oparciu o następujące punkty końcowe:

- wynik testu mobilności multiluminacji,
- próg czułości na światło w pełnym polu,
- ostrość wzroku,
- zakres pola widzenia,
- jakość życia związana z zaburzeniami widzenia.

Ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016 poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w Tab. 18) oraz które uwzględniały punkty końcowe zdefiniowane w rozdziale 5. Natomiast do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów.

We wstępnym wyszukiwaniu zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne fazy III oraz 1 badanie jednoramienne fazy I woretygenu neparwowek w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej mutacją genu *RPE65* (Russell 2017, Bennett 2016).

Tab. 18. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych 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. *randomised controlled trial*, RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. *pragmatic randomized controlled trial*, pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. *clinical controlled trial*, CCT).
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczasową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczasową 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 paneli ekspertów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania woretygenu neparwowek (Luxturna®) w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65* w porównaniu z brakiem interwencji.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym woretygenu neparwowek, 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.

Preparat Luxturna® (woretygen neparwowek) w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby dostępny bezpłatnie w ramach nowego programu lekowego „Leczenie dziedzicznej dystrofii siatkówki u pacjentów z biallelliczną mutacją genu *RPE65* (ICD-10: H35.5)", dając szansę pacjentom na zatrzymanie progresji choroby i przywrócenie widzenia.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 19. 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 *RPE65* oraz u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki.
Interwencja (I)	Woretygen neparwowek (Luxturna®)
Komparator (C)	Brak interwencji
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: • wynik testu mobilności multiluminacji, • próg czułości na światło w pełnym polu, • ostrość wzroku, • zakres pola widzenia, • jakość życia związana z zaburzeniami widzenia. Ocena bezpieczeństwa na podstawie raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.
Typ badań (S)	• Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, • badania jednoramienne.

8 Aneks

8.1 Program lekowy

PROGRAM LEKOWY – LECZENIE DZIEDZICZNEJ DYSTROFII SIATKÓWKI U PACJENTÓW Z BIALLELICZNĄ MUTACJĄ GENU *RPE65* (ICD-10: H35.5)

Spis rycin

Ryc. 1. Rodzaje dziedzicznych dystrofii siatkówki wraz z genami odpowiedzialnymi za dane schorzenie (FDA 2017). 10

Ryc. 2. Cykl widzenia w fotoreceptorach siatkówki – pręcikach i czopkach (Moore2005, Sparrow 2003). 12

Ryc. 3. Zmiana odsetka diagnozowania zwyrodnienia siatkówki jako przyczyny inwalidztwa wzrokowego w odpowiednich grupach wiekowych w polskiej populacji w latach 1974-2004 (Seroczyńska 2007). 20

Spis tabel

Tab. 1. Zalecenia kliniczne dla pacjentów z dziedzicznymi zwyrodnieniami siatkówki (AAO 2016, Górnik 2017). 14

Tab. 2. Chorobowość na zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (RP) na świecie: zestawienie wyników badań epidemiologicznych. 17

Tab. 3. Chorobowość na wrodzoną ślepotę Lebera (LCA) na świecie: zestawienie wyników badań epidemiologicznych. 17

Tab. 4. Częstość diagnozowania mutacji w genie *RPE65* wśród chorych z wrodzoną ślepotą Lebera (LCA) i zwyrodnieniem barwnikowym (RP) w badaniach przeprowadzonych w Europie. 17

Tab. 5. Częstość diagnozowania mutacji w genie *RPE65* wśród łącznej populacji chorych z wrodzoną ślepotą Lebera (LCA) i zwyrodnieniem barwnikowym (RP) w badaniach przeprowadzonych w Europie. 18

Tab. 6. Zapadalność na zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (RP) na świecie: zestawienie wyników badań epidemiologicznych. 18

Tab. 7. Zapadalność na wrodzoną ślepotę Lebera (LCA) na świecie: zestawienie wyników badań epidemiologicznych. 18

Tab. 8. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65* wg wytycznych praktyki klinicznej. 23

Tab. 9. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu leczenia dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65*. 26

Tab. 10. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego. 27

Tab. 11. Schemat leczenia immunomodulującego w okresie przed- i pooperacyjnym do każdego oka. 28

Tab. 12. Działania niepożądane związane z woretygenem neparwowek. 30

Tab. 13. Działania niepożądane związane z procedurą podania produktu. 30

Tab. 14. Wnioskowany sposób finansowania. 33

Tab. 15. Wnioskowane wskazanie. 33

Tab. 16. Rekomendacje refundacyjne dla woretygen neparwowek. 36

Tab. 17. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016. 40

Tab. 18. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. 41

Piśmiennictwo

AAO 2016 Recommendations on Clinical Assessment of Patients with Inherited Retinal Degenerations. Clinical Statement. American Academy of Opthalmology 2016.

Ammann 1965 Ammann F, Klein D, Franceschetti A. Genetic and Epidemiological Investigations on Pigmentary Degeneration of the Retina and Allied Disorders in Switzerland. J. neurol. Sci. 1965;2:183-96.

AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)

Astuti 2016 Astuti GD, Bertelsen M, Preising MN et al. Comprehensive genotyping reveals RPE65 as the most frequently mutated gene in Leber congenital amaurosis in Denmark. Eur J Hum Genet 2016;24:1071-9.

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.

Bertelsen 2014 Bertelsen M, Jensen H, Bregnhoj JF, Rosenberg T. Prevalence of Generalized Retinal Dystrophy in Denmark. Ophthalmic Epidemiology 2014;21(4): 217–23.

Bocquet 2013 Bocquet B, Lacroux A, Surget MO et al. Relative Frequencies of Inherited Retinal Dystrophies and Optic Neuropathies in Southern France: Assessment of 21-year Data Management. Ophthalmic Epidemiology 2013;20(1):13–25.

Booij 2005 Booij JC, Flrijn RJ, ten Brink JB et al. Identification of mutations in the AIPL1, CRB1, GUCY2D, RPE65, and RPGRIP1 genes in patients with juvenile retinitis pigmentosa. J Med Genet 2005;42:e.

Bujakowska 2017 Bujakowska KM, Fernandez-Godino R, Place E, et al. Copy-number variation is an important contributor to the genetic causality of inherited retinal degenerations. Genet Med. 2017;19:643–51.

Bundey 1984 Bundey S, Crews SJ. A study of retinitis pigmentosa in the City of Birmingham. I Prevalence. Journal of Medical Genetics, 1984,21,417-20.

Bunker 1984 Bunker CH, Berson El, Bromley WC et al. Prevalence of Retinitis Pigmentosa in Maine. American Journal of Ophthalmology 1984;97:357-65.

CADTH 2020 https://www.cadth.ca/voretigene-neparvovec#files [dostęp: 27.08.2020]

Chizzolini 2011 Chizzolini M, Galan A, Milan E, Sebastian A, Costagliola C, Parmeggiani F. Good Epidemiologic Practice in Retinitis Pigmentosa: From Phenotyping to Biobanking. Current Genomics 2011;12:260-6.

ChPL Luxturna® Charakterystyka Produktu Leczniczego Luxturna®. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/luxturna-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 27.08.2020]

Chung 2019 Chung DC, Bertelsen M, Lorenz B et al. The Natural History of Inherited Retinal Dystrophy Due to Biallelic Mutations in the RPE65 Gene. Am J Ophthalmol 2019; 199:58-70.

Columbiaeye .org 2013). Columbia University Department of Ophthalmology. Retinitis Pigmentosa 2013. https://www.columbiaeye.org/content/retinitis-pigmentosa [21.08.2020]

Consugar 2015 Consugar MB, Navarro-Gomez D, Place EM, et al. Panel-based genetic diagnostic testing for inherited eye diseases is highly accurate and reproducible, and more sensitive for variant detection, than exome sequencing. Genet Med 2015;17:253-61.

Coppieters 2010 Coppieters F, Casteels I, Meire Francoise et al. Genetic Screening of LCA in Belgium: Predominance of CEP290 and Identification of Potential Modifier Alleles in AHI1 of CEP290-related Phenotypes. HUMAN MUTATION Mutation in Brief 2010;31: E1709-E1766.

Daiger 2020 Daiger SP, Sullivan LS, Bowne SJ. [Internet]. Houston: The University of Texas-Houston Health Science Center. RetNet: Summaries of genes and loci causing

	retinal diseases; 2020. https://sph.uth.edu/retnet/sum-dis.htm#B-diseases [dostęp: 26.08.2020]
den Hollander 2016	den Hollander AI. Omics in Ophthalmology: Advances in Genomics and Precision Medicine for Leber Congenital Amaurosis and Age-Related Macular Degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 2016;57(3):1378-87.
DOG, RG, BVA 2019	German Society of Ophthalmology (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, DOG), German Retina Society e.V. (Retinologische Gesellschaft e.V., RG), Professional Association of German Ophthalmologists (Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V., BVA. Statement of the DOG, the RG, and the BVA on the therapeutic use of voretigene neparvovec (Luxturna™) in ophthalmology. Der Ophthalmologe 2019; doi:https://doi.org/10.1007/s00347-019-0906-2
Dollfus 2018	Wykład Prof. Helene Dollfus – Warszawa, luty 2018. Retina AMD Polska. https://retinaamd.org.pl/wyklad-prof-helene-dollfus-warszawa-luty-2018/ [dostęp: 27.08.2020]
Eisenberger 2013	Eisenberger T, Neuhaus C, Khan AO et al. Increasing the Yield in Targeted Next-Generation Sequencing by Implicating CNV Analysis, Non-Coding Exons and the Overall Variant Load: The Example of Retinal Dystrophies. PLOS ONE 2013;8(11):e78496.
Ellingford 2016	Ellingford JM, Barton S, Bhaskar S, et al. Whole genome sequencing increases molecular diagnostic yield compared with current diagnostic testing for inherited retinal disease. Ophthalmology. 2016;123:1143–1150
FDA 2017	INTERNAL_DOC 2017. Voretigene Neparvovec (Voretigene) for Confirmed Biallelic RPE65 Mutation-Associated Retinal Dystrophy: Spark Therapeutics, October 12. https://www.fda.gov/media/108680/download [dostęp: 22.07.2020]
Ferrari 2011	Ferrari S, Di Iorio E, Barbaro V et al. Retinitis pigmentosa: genes and disease mechanisms. Curr Genomics 2011;12:238-49.
Francis 2006	Francis PJ. Genetics of inherited retinal disease. Journal of the Royal Society of Medicine 2006;99:189-91.
G-BA 2019	https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3984/2019-10-17_AM-RL-XII_Voretigen-Neparvovec_D-436_BAnz.pdf [dostęp: 27.08.2020]
Górnik 2017	Górnik A, Jurowski P. Wytyczne oceny klinicznej pacjentów z dziedzicznymi zwyrodnieniami siatkówki. Okulistyka po Dypolomie 2017. https://podyplomie.pl/okulistyka/26126,wytyczne-oceny-klinicznej-pacjentow-z-dziedzicznymi-zwyrodnieniami-siatkowki [dostęp: 27.07.2020]
Grondahl 1987	Grondahl 1987. Estimation of prognosis and prevalence of retinitis pigmentosa and Usher syndrome in Norway. Clinical Genetics 1987;31,255-64.
Grover 1997	Grover S, Fishman GA, Anderson RJ, Alexander KR, Derlacki DJ. Rate of visual field loss in retinitis pigmentosa. Ophthalmology 1997;104:460-5.
Haer-Wigman 2017	Haer-Wigman L, van Zelst-Stams WAG, Pfundt R et al. Diagnostic exome sequencing in 266 Dutch Patients with visual impairment. European Journal of Human Genetics 2017,1–9.
Haim 2002	Haim M. The epidemiology of retinitis pigmentosa in Denmark. Acta Ophthalmol Scand 2002;80:S233:1–34.
HAS 2019	https://www.has-sante.fr/jcms/c_2964759/fr/luxturna [dostęp: 27.08.2020]
Henderson 2007	Henderson RH, Waseem N, Searle R et al. An Assessment of the Apex Microarray Technology in Genotyping Patients with Leber Congenital Amaurosis and Early-Onset Severe Retinal Dystrophy. IOVS,2007,48(12).
Henderson 2019	Henderson RH. Inherited retinal dystrophies. Paediatrics and Child Health 2020;30:19-27.
Hollingsworth 2012	Hollingsworth, T.J.; Gross, A.K. Defective trafficking of rhodopsin and its role in retinal degenerations. In International Review of Cell and Molecular Biology; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2012;293:1–44.

Holtan 2019 Holtan JP, Selmer KK, Heimdal KR, Bragadottir R. Inherited retinal disease in Norway – a characterization of current clinical and genetic knowledge. Acta Ophthalmologica 2019; doi: 10.1111/aos.14218.

Hu 1987 Hu DN. Prevalence and mode of inheritance of major genetic eye diseases in China. Journal of Medical Genetics 1987;24:584-8.

IMO 2018 Institut de microcirugia ocular. https://www.imo.es/en/retinal-dystrophies [dostęp: 27.07.2020]

IQWIG 2019 https://www.iqwig.de/de/suche.1029.html?query_extended=Voretigen&date_from=&date_to= [dostęp: 27.08.2020]

Jacobson 2005 Jacobson SG, Aleman TS, Cideciyan AV et al. Identifying photoreceptors in blind eyes caused by RPE65 mutations: Prerequisite for human gene therapy success. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2019;102:6177-82.

Jan 1994 Jan JE, Good WV, Freeman RD, Esoezel H. Eye-Poking. Developmental Medicine & Child Neurology 1994;36:321-5. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1469-8749.1994.tb11852.x?sid=nlm%3Apubmed [dostęp: 27.08.2020]

Koenekoop 2004 Koenekoop RK. An Overview of Leber Congenital Amaurosis: A Model to Understand Human Retinal Development. SURVEY OF OPHTHALMOLOGY 2004;49:4.

Krasodomska 2017 Krasodomska K, Lubiński W. Postępowanie w zwyrodnieniu barwnikowym siatkówki – przegląd piśmiennictwa. Pomeranian J Life Sci 2017;63(3):10-14.

LEI 2020 Lions Eye Institute. Eye Health Information. Retinal Dystrophy. https://www.lei.org.au/services/eye-health-information/retinal-dystrophy/ [dostęp: 27.07.2020]

Moore 2005 Moore SJ, Green JS, Fan Y et al. Clinical and genetic epidemiology of Bardet-Biedl syndrome in Newfoundland: A 22-year prospective, population-based, cohort study. American Journal of Medical Genetics 2005;132A:352-60.

MP 2013 Medycyna Praktyczna. Mackiewicz J, Dolar-Szczasny. Klinika Chirurgii Siatkówki i Ciała Szklistego Katedry Okulistyki Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Zwyrodnienie barwnikowe siatkówki. https://www.mp.pl/pacjent/okulistyka/chorobyoczu/chorobysiatkowki/85913,zwyrodnienie-barwnikowe-siatkowki [dostęp: 29.07.2020]

MSKCiPZ 2008 Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta, Tom I, wydanie 2008, WORLD Health Organization. https://www.csioz.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf [dostęp: 29.07.2020]

Na 2017 Na KH, Kim HJ, Kim KH et al. Prevalence, Age at Diagnosis, Mortality and Cause of Death in Retinitis Pigmentosa in Korea - A Nationwide Populationbased Study, American Journal of Ophthalmology 2017;doi:10.1016/j.ajo.2017.01.014.

Najera 1995 Najera C, Millan JM, Beneyto M, Prieto F. Epidemiology of Retinis Pigmentosa in the Valencian Community (Spain). Genetic Epidemiology 1995;12:37-46.

Nash 2015 Nash MB, Dale CW, grigg JR, Bennetts B, Jamieson RV. Retinal dystrophies, genomic applications in diagnosis and .prospects for therapy. Transl Pediatr 2015;4(2):139-63.

NCPE 2020 http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2019/10/Plain-English-Summary-Voretigene-neparvovec-Luxturna.pdf [dostęp: 02.11.2020]

NICE 2019 https://www.nice.org.uk/guidance/hst11/resources/voretigene-neparvovec-for-treating-inherited-retinal-dystrophies-caused-by-rpe65-gene-mutations-pdf-50216253809605 [dostęp: 27.08.2020]

NORD 2020 National Organization for Rare Disorders. Rare Disease Database. https://rarediseases.org/rare-diseases/leber-congenital-amaurosis/ [dostęp: 30.07.2020]

Nowak 2017 Nowak MS, Smigielski J, Jurkowski P. The prevalence and pattern of retinal diseases in a sample population of older adults in the city of Lodz, Poland. Klinika oczna 2017;119(3).

O'Neil 2007 O'Neil JJ, McKay GJ, Simpson DA, Silvestri G. The Epidemiology of Retinitis Pigmentosa in Northern Ireland. ARVO Annual Meeting Abstract 2007. https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2386416 [dostęp: 14.10.2020]

Obwieszczenie MZ 2020 Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-24-sierpnia-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2020-r [dostęp: 25.08.2020]

OPTIMED 2015 http://www.zobaczinaczej.pl/ [dostęp: 27.08.2020]

Palczewski 2014 Palczewski K. Chemistry and biology of the initial steps in vision: the Friedenwald lecture. Investigative ophthalmology & visual science 2014;55:6651-72.

Pennesi 2020 Penessi M, Weleber R, Yang P. BMJ Best Practice - Retinitis pigmentosa, 2020. https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1144 [dostęp: 27.08.2020]

Peterlin 1992 Peterlin B, Canki-Klain N, Morela V et al. Prevalence of retinitis pigmentosa in Slovenia. Clinical Genetics 1992;42:122-3.

Pierrache 2018 Pierrache LHM, Thiadens AAHJ, van den Born, Klaver CCW. Prevalence of retinitis pigmentosa subtypes in two Rotterdam-based tertiary care centers. Acta Ophthalmologica 2018.

Przegląd Okulistyczny 2010 Starzyk K. Zwyrodnienie barwnikowe siatkówki. Współczesne metody diagnostyki i próby leczenia. Przegląd Okulistyczny 2010;3(35):1-2. https://www.przegladokulistyczny.pl/zwyrodnienie_barwnikowe_siatkwki [dostęp: 27.08.2020]

Puech 1991 Puech B, Kostrubiec B, Hache JC, Francois P. Epidemiology and prevalence of hereditary retinal dystrophies in the Northern France. Journal Français d Ophtalmologie 1991.

PZN 2015 Polski Związek Niewidomych. Schorzenia genetyczne. http://stara.pzn.org.pl/onzug/index.php/o-projekcie/schorzenia-genetyczne [dostęp: 22.07.2020]

RANZCO 2020 The Royal Australian and New Zealand College of phthalmologists. Guidelines for the assessment and management of patients with inherited retinal degenerations (IRD) 2020.

Redmond 1998 Redmond TM, Yu S, Lee E et al. Rpe65 is necessary for production of 11-cis-vitamin A in the retinal visual cycle. Nat Genet 1998;20:344-51.

Redmond 2001 Redmond TM, Katz ML. Effect of Rpe65 knockout on accumulation of lipofuscin fluorophores in the retinal pigment epithelium. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001;42:3023-30.

Redmond 2005 Redmond TM, Poliakov E, Yu S, et al. Mutation of key residues of RPE65 abolishes its enzymatic role as isomerohydrolase in the visual cycle. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102:13658-63e.

Retina AMD Polska 2019 Retina AMD Polska. Wrodzona Amauroza Lebera (LCA), 2019. http://retinaamd.org.pl/wrodzona-amauroza-lebera-lca/ [dostęp: 27.07.2020]

Rim 2017 Rim TH, Park HW, Kim DW, Chung EJ. Four-year nationwide incidence of retinitis pigmentosa in South Korea: A population-based retrospective study from 2011 to 2014. BMJ Open 2017;7.

RNIB 2017 RNIB Understanding - Retinitis pigmentosa and other inherited retinal dystrophies. The Royal College of Ophthalmologists 2017. https://www.rnib.org.uk/sites/default/files/Understanding_Retinitis_Pigmentosa_NV.pdf [dostęp: 27.08.2020]

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, Bannett J, Wellman JA. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet 2017;390(10097):849-60.
Sahel 2015	Sahel JA, Marazova K, Audo I. Clinical Characteristics and Current Therapies for Inherited Retinal Degenerations. Cold Spring Harb Perspect Med 2015;5:a017111.
Seroczyńska 2007	Seroczyńska M, Grałek M, Kanigowska K. Analysis of the changes in the causes of blindness and significant vision loss among children and young adults born between 1974 and 2004. Med Wieku Rozwoj 2007;11:193-216.
Sharon 2020	Sharon D, Ben-Yosef T, Goldenberg-Cohen N et al. A nationwide genetic analysis of inherited retinal diseases in Israel as assessed by the Israeli inherited retinal disease consortium (IIRDC). Hum Mutat 2020;41:140-9.
Simonelli 2007	Simonelli F, Ziviello C, Testa F et al. Clinical and Molecular Genetics of Leber's Congenital Amaurosis: A Multicenter Study of Italian Patients. Investigative Ophthalmology & Visual Sciencen2007;48(9).
SMC 2020	https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5280/assessment-explained-voretigene-luxturna.pdf [dostęp: 27.08.2020] https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5066/umar-voretigene-luxturna-final-november-2019-for-website.pdf [dostęp: 27.08.2020]
Sparrow 2003	Sparrow JR. Therapy for macular degeneration: insights from acne. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100:4353-4.
Stone 2007	Stone EM. Leber Congenital Amaurosis-A Model for Efficient Genetic Testing of Heterogeneous Disorders: LXIV Edward Jackson Memorial Lecture. ELSEVIER INC 2007; doi:10.1016/j.ajo.2007.08.022.
Tang 2013	Tang PH, Kono M, Koutalos Y, Ablonczy Z, Crouch RK. New insights into retinoid metabolism and cycling within the retina. Prog Retin Eye Res 2013;32:48-63.
Taylor 2017	Taylor RL, Parry NRA, Barton SJ, et al. Panel-based clinical genetic testing in 85 children with inherited retinal disease. Ophthalmology 2017 124:985–91.
Thumann 2013	Thumann G, Dou G, Wang Y et al. Chapter 16 - Cell Biology of the Retinal Pigment Epithelium. In: RYAN, S. J., SADDA, S. R., HINTON, D. R., SCHACHAT, A. P., SADDA, S. R., WILKINSON, C. P., WIEDEMANN, P. & SCHACHAT, A. P. (eds.) Retina (Fifth Edition) 2013; London: W.B. Saunders. https://clinicalgate.com/cell-biology-of-the-retinal-pigment-epithelium/ [dostęp: 23.07.2020]
Travis 2007	Travis GH, Golczak M, Moise AR, Palczewski K. Diseases caused by defects in the visual cycle: retinoids as potential therapeutic agents. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2007;47:469-512.
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)
Vallespin 2007	Vallespin E, Cantalapiedra D, Riveiro-Alvarez R et al. Mutation Screening of 299 Spanish Families with Retinal Dystrophies by Leber Congenital Amaurosis Genotyping Microarray. IOVS 2007,48(12).
Weleber 2013	Weleber RG, Francis PJ, Trzupek KM, Beattie C. Leber Congential Amaurosis - atchived chapter, for historical reference only. GeneReviews 2004.