



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
www.aotmit.gov.pl

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Luxturna (woretygen neparwówek)  
w ramach programu lekowego:  
„Leczenie na wrodzoną ślepotę Lebera (LCA) z  
bialleliczną mutacją genu *RPE65* (ICD-10: H35.5)”  
Analiza weryfikacyjna**

Nr: WS.423.5.2024

Data ukończenia: 07.11.2024 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Novartis Poland Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Novartis Poland Sp. z o.o.).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Novartis Poland Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AAO</b>	<i>American Academy of Ophthalmology</i>
<b>AE</b>	Analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	Analiza kliniczna
<b>AR</b>	Analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	Analiza wpływu na budżet
<b>b.d.</b>	brak danych
<b>BCVA</b>	Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. <i>best corrected visual acuity</i> )
<b>BIA</b>	Analiza wpływu na budżet
<b>BL</b>	Wartość wyjściowa (ang. <i>baseline</i> )
<b>CADTH</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CPC</b>	Chromatyczna kampimetria źrenicowa (ang. <i>chromatic pupil campimetry</i> )
<b>CRA</b>	Zanik naczyńiówkowo-siatkówkowy (ang. <i>chorioretinal atrophy</i> )
<b>CST</b>	Grubość siatkówki w plamce (ang. <i>central subfield thickness</i> )
<b>CUA</b>	Analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility analysis</i> )
<b>DAC</b>	Chromatyczna perymetria w adaptacji do ciemności (ang. <i>dark adapter chromatic perimetry</i> )
<b>DD</b>	Średnica tarczy nerwu wzrokowego (ang. <i>disc diameter</i> )
<b>DI</b>	Opóźniona interwencja (ang. <i>delayed intervention</i> )
<b>DOG</b>	<i>Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft</i>
<b>EFTA</b>	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR</b>	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. <i>European public assessment report</i> )
<b>EQ-5D</b>	5-wymiarowy kwestionariusz EuroQoL (ang. <i>EuroQoL 5 Dimensions</i> )
<b>EQ-5D-3L</b>	3-poziomowy kwestionariusz EuroQoL 5-wymiarowy (ang. <i>3-level EuroQoL 5 Dimensions</i> )
<b>ERG</b>	Elektroretinografia (ang. <i>electroretinography</i> )
<b>ETDRS</b>	Studium nad wczesną terapią retinopatii cukrzycowej (ang. <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i> )
<b>EURETINA</b>	<i>The European Society of Retina Specialists</i>
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FST</b>	badanie progu czułości na światło w pełnym polu (ang. <i>full-field stimulus threshold</i> )
<b>G-BA</b>	<i>Gemeinsame Bundesausschuss</i>
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>GVF</b>	Badanie pola widzenia Goldmanna (ang. <i>Goldmann visual field</i> )
<b>HAS</b>	<i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>HM</b>	Ruchy ręki (ang. <i>hand movements</i> )
<b>HQORL</b>	Ocena jakości życia zależna od stanu zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i> )

<b>HSE</b>	<i>Health Service Executive</i>
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>ICOPH</b>	<i>International Council of Ophthalmology</i>
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i> )
<b>INAHTA</b>	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
<b>IOP</b>	Ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. <i>Intraocular pressure</i> )
<b>IRD</b>	Dziedziczne dystrofie siatkówki (ang. <i>inherited retinal dystrophies</i> ); lub dziedziczne choroby siatkówki (ang. <i>inherited retinal diseases</i> )
<b>IS</b>	Istotność statystyczna
<b>ITT</b>	Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> )
<b>IU</b>	Jednostka międzynarodowa (ang. <i>international unit</i> )
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LCA</b>	Wrodzona ślepota Lebera (ang. <i>Leber congenital amaurosis</i> )
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r. poz. 686)
<b>logMAR</b>	logarytm minimalnego kąta rozdzielczości (ang. <i>logarithm of the minimum angle of resolution</i> )
<b>LP</b>	Percepcja światła (ang. <i>light perception</i> )
<b>MD</b>	Średnia różnica (ang. <i>mean difference</i> )
<b>Me</b>	Mediana
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana populacja ITT (ang. <i>modified intention-to-treat</i> )
<b>MLMT</b>	Test mobilności multiluminacji (ang. <i>Multi-Luminance Mobility Testing</i> )
<b>MSAC</b>	<i>Medical Service Advisory Committete</i>
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	Nie dotyczy
<b>NEI</b>	<i>National Eye Institute</i>
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NGS</b>	Sekwencjonowanie następnej generacji (ang. <i>next generation sequencing</i> )
<b>NHS</b>	<i>National Health Service</i>
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NLP</b>	Brak percepcji światła (ang. <i>no light perception</i> )
<b>OCT</b>	Optyczna tomografia koherencyjna (ang. <i>optical coherence tomography</i> )
<b>OI</b>	Właściwa interwencja (ang. <i>original intervention</i> )
<b>PRAC</b>	Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem (ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> )
<b>PRO</b>	Ocena wyników świadczonych usług medycznych na podstawie opinii pacjentów (ang. <i>patient-reported outcome</i> )
<b>PTO</b>	Polskie Towarzystwo Okulistyczne
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i> )
<b>RANZCO</b>	<i>The Royal Australian and New Zealand College of Ophthalmologists</i>
<b>RCT</b>	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )

<b>RG</b>	<i>Retinologische Gessellschaft</i>
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
<b>RPE</b>	Nabłonek barwnikowy siatkówki (ang. <i>retinal pigment epithelium</i> )
<b>RPE65</b>	białko nabłonka barwnikowego siatkówki, zaangażowane w regenerację 11-cis-retinalu, kodowane przez gen o tej samej nazwie
<b>RR</b>	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>SD-OCT</b>	Spektralna koherentna tomografia optyczna (ang. <i>spectral domain optical coherence tomography</i> )
<b>SE</b>	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
<b>SKVF</b>	Półautomatyczne kinetyczne pole widzenia (ang. <i>semiautomated kinetic visual field</i> )
<b>SMC</b>	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
<b>SoC</b>	Opieka standardowa (ang. <i>standard of care</i> )
<b>TEAE</b>	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>Treatment Emergent Adverse Events</i> )
<b>TEAES</b>	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, będące przedmiotem szczególnego zainteresowania (ang. <i>Treatment Emergent Adverse Event of special interest</i> )
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)
<b>VA</b>	Ostrość widzenia (ang. <i>visual acuity</i> )
<b>VF</b>	Zakres pola widzenia (ang. <i>visual field</i> )
<b>VFQ-25</b>	Kwestionariusz Funkcji Wzrokowych (ang. <i>Visual Function Questionnaire</i> )
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WES</b>	Sekwencjonowanie całego eksomu (ang. <i>whole exome sequencing</i> )
<b>WGS</b>	Sekwencjonowanie całego genomu (ang. <i>whole genome sequencing</i> )
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>WOR</b>	Woretygen neparwówek
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>ZIN</b>	<i>Zorginstituut Nederland</i>

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	12
3.2. Problem zdrowotny .....	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	18
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	20
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>21</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	25
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	28
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	28
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	28
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	40
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	48
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	48
4.2.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu .....	52

4.2.2.3.	Wyniki dotyczące skuteczności .....	54
4.2.2.4.	Wyniki dotyczące bezpieczeństwa .....	59
4.2.2.5.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	62
4.3.	Komentarz Agencji .....	66
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>67</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	67
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	67
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	68
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	69
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	69
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	70
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości .....	70
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	71
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	71
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	72
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	72
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	73
5.4.	Komentarz Agencji .....	73
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>74</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	74
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	74
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	74
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	75
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	76
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	76
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości .....	76
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	76
6.4.	Komentarz Agencji .....	77
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>78</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>80</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>81</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>85</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>87</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>94</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>95</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>96</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>99</b>

# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 14.10.2024 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3529.2024.12.EBI

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

- Luxturna, Voretigene neparvovec, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 x 10<sup>12</sup> genomów wektora/ml, 1 fiol. 0,5 ml koncentratu + 2 fiol. 1,7 ml rozpuszczalnika, GTIN: 07613421040529.

- Wnioskowane wskazanie:

- w ramach programu lekowego „Leczenie na wrodzoną ślepotę Lebera (LCA) z bialleliczną mutacją genu *RPE65* (ICD-10: H35.5)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Wnioskowany poziom odpłatności:

- Bezpłatny

Proponowana cena zbytu netto:

- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlandia

Wnioskodawca

Novartis Poland Sp. z o.o.

ul. Marynarska 15

02-674 Warszawa



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 14.10.2024 r., znak PLR.4500.3529.2024.12.EBI (data wpływu do AOTMiT 14.10.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Luxturna, Voretigene neparvovec, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,  $5 \times 10^{12}$  genomów wektora/ml, 1 fiol. 0,5 ml koncentratu + 2 fiol. 1,7 ml rozpuszczalnika, GTIN: 07613421040529.

#### Korespondencja z wnioskodawcą

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 25.10.2024 r., znak PLR.4500.3529.2024.13.JCZ. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. W dniu 29.10.2024 r. Wnioskodawca przesłał pismo wyjaśniające, w którym wskazuje, że ze względu na ograniczony czas i brak zasobów nie może odnieść się do wymaganych zmian i dostarczyć zaktualizowanych analiz.

#### Eksperci kliniczni

Wystąpiono o opinię do trzech ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac analitycznych otrzymano jedną opinię.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Woretygen neparwówek (Luxturna®) w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65*. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED], Warszawa, 2020;
- Woretygen neparwówek (Luxturna®) w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65*. Analiza kliniczna. [REDACTED] Warszawa, 2020;
- Woretygen neparwówek (Luxturna®) w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65*. Analiza ekonomiczna. [REDACTED], Warszawa, 2021;
- Woretygen neparwówek (Luxturna®) w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65*. Analiza wpływu na budżet. [REDACTED] Warszawa, 2021;
- Woretygen neparwówek (Luxturna®) w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65*. Analiza racjonalizacyjna. [REDACTED], Warszawa, 2021.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego (na podstawie ChPL Luxturna)

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN</b>	Luxturna, Voretigene neparvovec, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, $5 \times 10^{12}$ genomów wektora/ml, 1 fiole. 0,5 ml koncentratu + 2 fiole. 1,7 ml rozpuszczalnika, GTIN: 07613421040529
<b>Kod ATC</b>	S01XA27 – inne leki oftalmologiczne
<b>Substancja czynna</b>	woretygen neparwówek
<b>Droga podania</b>	Podanie do przestrzeni podsiatkówkowej
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Substancja czynna leku Luxturna, woretygen neparwówek to zmodyfikowany wirus, który zawiera prawidłową kopię genu <i>RPE65</i> . Lek po wstrzyknięciu, dostarcza ten gen do komórek siatkówki, warstwy w tylnej części oka, która wykrywa światło. To umożliwia siatkówce wytworzenie białka potrzebnego do widzenia. Wirus stosowany do dostarczenia genu nie powoduje chorób u ludzi.
<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	w ramach programu lekowego „Leczenie na wrodzoną ślepotę Lebera (LCA) z bialleliczną mutacją genu <i>RPE65</i> (ICD-10: H35.5)”
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</p> <p><b>Kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>bialleliczna mutacja genu <i>RPE65</i> potwierdzona badaniem genetycznym w przebiegu wrodzonej ślepoty Lebera;</li> <li>wiek od 4 do 35 lat;</li> <li>ostrość wzroku określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) równa lub większa 0,05 w leczonym oku i pole widzenia ograniczone nie więcej niż do 30 stopni we wszystkich południkach w leczonym oku (badane perymetrem kinetycznym Goldmana znacznikiem III4e);</li> <li>wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki, oszacowana w optycznej koherentnej tomografii (OCT) opisaną kryteriami jak niżej: <ol style="list-style-type: none"> <li>obszar siatkówki w obrębie tylnego bieguna &gt;100 mikronów grubości;</li> <li>obszary siatkówki bez atrofii i zwyrodnienia barwnikowego w obrębie tylnego bieguna o wielkości <math>\geq 3</math> dd (wielkości tarczy nerwu wzrokowego);</li> </ol> </li> <li>niewygaszona bioelektryczna czynność w odpowiedzi fotonowej w badaniu ERG;</li> <li>pozytywny wynik badania progu pełnego pola w badaniu FST na barwę białą przy jednoczesnym pozytywnym badaniu progu pełnego pola w badaniu FST na barwę czerwoną i niebieską;</li> <li>brak innych, współistniejących mutacji biallelicznych genu <i>RPE65</i> potwierdzonych badaniem genetycznym, mających wpływ na funkcje widzenia</li> <li>zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;</li> <li>wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.</li> </ol> <p>Wszystkie kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni dotychczas w ramach innego sposobu finansowania terapii (z wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>

<b>Monitorowanie skuteczności leczenia</b>	<p>Obserwacja i monitorowanie w ramach programu lekowego trwa 12 miesięcy od podania woretygenu neparwówek do danego oka.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku według tablicy ETDRS – u pacjentów, u których niemożliwe jest badanie przy użyciu tablicy ETDRS badanie przeprowadza się przy zastosowaniu skali:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) brak poczucia światła (bpś),</li> <li>b) poczucie światła (pś),</li> <li>c) ruchy ręki przed okiem (rrpo),</li> <li>d) liczy palce przed okiem (lppo);</li> </ol> </li> <li>2) pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego;</li> <li>3) badanie pola widzenia metodą perymetrii kinetycznej Goldmana lub perymetrii komputerowej Humphrey'a;</li> <li>4) badanie FST - badanie proggu czułości na światło białe, czerwone i niebieskie;</li> <li>5) badanie ERG siatkówki.</li> </ol> <p>Badania przeprowadza się po 1, 3, 6 i 12 miesiącach od podania woretygenu neparwówek.</p>
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<p>Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) przyjmowanie wysokich dawek związków retinoidowych (&gt;7500 jednostek retinolu [lub &gt;3300 IU] ekwiwalentnych do dziennej dawki witaminy A lub ich prekursorów w ciągu ostatnich 18 miesięcy, które potencjalnie mogłyby wpływać na aktywność biochemiczną enzymu RPE65;</li> <li>2) operacja wewnątrzgałkowa w ciągu ostatnich 6 miesięcy;</li> <li>3) nadwrażliwość na leki zaplanowane do przyjmowania w okresie okołoperacyjnym;</li> <li>4) wcześniejsze choroby oczu lub choroby ogólnoustrojowe, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego uniemożliwiłyby planowaną operację bądź zakłóciłyby poprawną interpretację wyników badań;</li> <li>5) czynna choroba zakaźna;</li> <li>6) wystąpienie innych chorób lub stanów, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia;</li> <li>7) okres ciąży i karmienia piersią.</li> </ol>
<b>Kryteria wystąpienia odpowiedzi na leczenie</b>	<p>Ocena odpowiedzi na leczenie odbywa się 6 miesięcy od podania woretygenu neparwówek.</p> <p>W przypadku zakwalifikowania przez Zespół Koordynacyjny wyniku leczenia jako poprawy zgodnie z poniższymi kryteriami oraz gdy nie wystąpiły działania niepożądane związane z lekiem i powikłania witrektomii tylnej, które w opinii Zespołu uniemożliwiają kolejne podanie leku, Zespół może wydać zgodę na podjęcie leczenia drugiego oka.</p> <p>Do podjęcia decyzji w niektórych przypadkach może być konieczne przeprowadzenie badania przez członków Zespołu Koordynacyjnego.</p> <p>Jako odpowiedź na leczenie klasyfikowana będzie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) utrzymanie ostrości wzroku z kwalifikacji dla ostrości wzroku wyższych lub równych 0,2 wg. Snellena lub poprawa ostrości wzroku o 15 lub więcej liter na tablicy ETDRS w stosunku do wartości wyjściowych dla ostrości wzroku równych 0,05 i 0,1 wg. Snellena;</li> <li>2) poprawa pola widzenia o 15 stopni (wyznaczonego za pomocą perymetru Goldmana a (bodziec testowy III4e) lub utrzymanie pola widzenia dla prawidłowego pola widzenia;</li> <li>3) poprawa w badaniu ERG bioelektrycznej czynności w odpowiedzi fotonowej;</li> <li>4) poprawa poczucia światła o &gt; 10dB w badaniu FST na barwę białą, czerwoną i niebieską;</li> <li>5) brak trwałych powikłań związanych z przeprowadzoną operacją podania leku.</li> </ol> <p>Wszystkie kryteria muszą być spełnione łącznie.</p>
<b>Dawkowanie</b>	<p>Zalecana dawka pojedyncza: <math>1,5 \times 10^{11}</math> genomów wektora woretygen neparwówek do każdego oka (dawka o 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.</p>

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego (na podstawie ChPL Luxturna)

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	12.11.2018, EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Leczenie dorosłych oraz dzieci i młodzieży z utratą wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez potwierdzone białeliczne mutacje genu <i>RPE65</i> oraz u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki.
<b>Status leku sierocego</b>	Tak (02.04.2012 r. w leczeniu wrodzonej ślepoty Lebera, 28.07.2015 r. w leczeniu zwyrodnienia barwników siatkówki)
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Luxturna był przedmiotem oceny Agencji w zarejestrowanym wskazaniu (tj. leczenie dorosłych oraz dzieci i młodzieży z utratą wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez potwierdzone bialleliczne mutacje genu *RPE65* oraz u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki) w 2021 r. w ramach oceny technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej. Rada Przejrzystości dnia 23 sierpnia 2021 roku wydała opinię (nr 119/2021), w której rekomendowała rozważenie umieszczenia w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej ocenianej technologii.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	brak

#### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

##### Wnioskowane wskazanie kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

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

Wnioskodawca proponuje finansowanie w ramach nowego programu lekowego „Leczenie na wrodzoną ślepotę Lebera (LCA) z bialleliczną mutacją genu *RPE65* (ICD-10: H35.5, ICD-11: 9B70)”. Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy.

##### Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje utworzenie nowej grupy limitowej dla produktu leczniczego Luxturna.

##### Instrument dzielenia ryzyka

Brak propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Wrodzona ślepota Lebera (ICD-10: H35.5; ICD-11: 9B70, ang. *Leber congenital amaurosis*, LCA) – rzadka, dziedziczna autosomalnie recesywnie choroba siatkówki, będąca najczęstszą przyczyną wrodzonej ślepoty. Jest to najcięższa postać dziedzicznej dystrofii siatkówki. Jedną z najczęstszych mutacji prowadzących do jej wystąpienia należy bialleliczna mutacja genu *RPE65*, odpowiadająca za rozwinięcie się wrodzonej ślepoty Lebera typu 2. Białkowym produktem tego genu jest izomeraza retinoidów – RPE65, enzym wykazujący ekspresję w komórkach nabłonka barwnikowego siatkówki i biorący udział w cyklu retinoidowym. Pacjenci z niedoborem RPE65 wykazują brak 11-*cis*-retinalu. Powoduje to zaburzenie funkcjonowania i utratę komórek światłoczułych, co w efekcie może prowadzić do ślepoty (Skorczyk-Werner 2020; Gontarz, 2019; Jaśkowiak, 2022).

### Etiologia i patogenezą

Bialleliczne mutacje genu *RPE65* prowadzą do zakłócenia przemian biochemicznych, niezbędnych do prawidłowego widzenia (zaburzeniu ulega funkcja białka nabłonka barwnikowego siatkówki o masie 65 kDa, zaangażowanego w regenerację 11-*cis*-retinalu). Enzym RPE65 (izomerohydrolaza) odpowiedzialny jest za przekształcenie formy *całkowicie-trans* retinalu do formy *cis* w cyklu wzrokowym. Odgrywa więc kluczową rolę w regeneracji pigmentu wzrokowego i jego powrocie do komórek fotoreceptorowych. Mutacja genu *RPE65*

powoduje niedobór aktywnego enzymu, co prowadzi do gromadzenia się w nabłonku barwnikowym produktów przemian cyklu wzrokowego i upośledzenia zdolności komórek receptorowych do odpowiedzi na światło. Ostatecznie dochodzi do obumierania komórek nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. *retinal pigment epithelium*, RPE), a w konsekwencji - fotoreceptorów (Jaśkowiak, 2022).

### Obraz kliniczny

LCA charakteryzuje wczesny początek oraz szybka progresja. Choroba dotyczy zarówno pręcików, jak i czopków, a jej objawy występują zaraz po urodzeniu. Pacjenci dotknięci chorobą cierpią na poważne zaburzenia widzenia lub ślepotę, która może rozwinąć się już przed szóstym miesiącem życia.

Bialleliczna mutacja genu *RPE65* powoduje utratę percepcji światła w miarę postępu choroby. Wraz z wiekiem chorego, pogorszeniu ulega ostrość wzroku i dochodzi do ograniczenia pola widzenia, a także do strukturalnych zmian dotyczących soczewki, plamki siatkówki, tarczy nerwu wzrokowego i naczyń siatkówki. Objawy kliniczne LCA obejmują: ciężkie zaburzenia widzenia, objaw Franceschetti (uciskanie przez niemowlę pięścią lub kciukami gałek ocznych), oczopląs oraz powolny (lub prawie nieobecny) odruch źreniczny. Od 14-15 r.ż. stwierdzane jest ciężkie zaburzenie widzenia według kryteriów Międzynarodowej Rady Okulistyki (*International Council of Ophthalmology*). Ponad połowa chorych przed ukończeniem 18 r.ż. spełnia prawne kryteria ślepoty (wg. kryteriów amerykańskich) (Skorczyk-Werner 2020; Jaśkowiak, 2022).

### Diagnostyka

Diagnozę LCA należy rozpocząć od dokładnego wywiadu medycznego i okulistycznego. W trakcie wywiadu należy uwzględnić leki przyjmowane przez pacjenta (mogące działać toksycznie na siatkówkę), oraz historię rodzinną. Zalecane okulistyczne badania diagnostyczne obejmują: badanie ostrości wzroku, badanie pola widzenia (kinetycznego, statystycznego), badanie w lampie szczelinowej, pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz oftalmoskopię pośrednią. Z kolei badania obrazujące obejmują: zdjęcie dna oka, spektralną koherentną tomografię optyczną (SD-OCT), badanie autofluorescencji dna oka czy badanie ERG (elektroretinografia). W celu potwierdzenia podtypu choroby należy wykonać badania genetyczne. Najczęściej jest to analiza przesiewowa w obrębie ok. 300 genów związanych z chorobami degeneracyjnymi narządu wzroku (wykonywana metodą sekwencjonowania następnej generacji, NGS) (AAO, 2022).

### Epidemiologia

Wrodzona ślepotą Lebera należy do chorób rzadkich. Około 50% chorych z bialleliczną mutacją genu *RPE65* na pierwszej wizycie klinicznej jest diagnozowanych w kierunku LCA. Liczebność populacji z wrodzoną ślepotą Lebera jest spójna pomiędzy różnymi źródłami danych i wynosi 1-9/100 000 (Orphanet), 1/30 000 (Skorczyk-Werner, 2020) oraz 1/80 000 (EPAR). Średnia zapadalność wynosi ok. 1/75 000 na rok. W populacji europejskiej, odsetek pacjentów, u których za rozwój choroby odpowiada defekt genu *RPE65* wynosi ok. 10% (Jaśkowiak, 2022).

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. Ponadto, przeprowadzono obliczenia własne Agencji.

Zarówno w polskiej, jak i międzynarodowej klasyfikacji ICD-10 brak jest rozpoznania specyficznego dla wrodzonej ślepoty Lebera spowodowanej bialleliczną mutacją genu *RPE65*. W ramach kodu wskazanego w tytule wnioskowanego programu lekowego – H35.5, klasyfikacja ta podaje rozpoznanie ogólne: zwyrodnienie siatkówki dziedziczne. Według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-11 Wrodzona ślepotą Lebera klasyfikowana jest jako - 9B70. Informacje na temat wielkości populacji na świecie i w Europie identyfikowano na podstawie danych EPAR, bazy danych Orphanet oraz innych danych literaturowych. W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie dostępnych danych.

Wielkość populacji oszacowano na podstawie danych dotyczących chorobowości zawartych w EPAR dla populacji Europejskiej. Dla wrodzonej ślepoty Lebera wynosi ona 1 / 80 000 osób. Odsetek pacjentów, u których za rozwój choroby odpowiada defekt genu *RPE65* wynosi ok. 10%. W obliczeniach przyjęto populację Polski dla zakresu wieku: 4-35 lat, wynoszącą ok. 11,5 mln oraz liczbę urodzeń wynoszącą 272 tys. (GUS, 2023).

Liczba osób leczonych rocznie: ok. 10-100 w pierwszym roku, kolejno ok. jedna osoba na rok. Terapia WOR jest terapią jednorazową, co oznacza brak kumulacji pacjentów w kolejnych latach.

Tabela 4. Podsumowanie dostępnych danych epidemiologicznych

Jednostka chorobowa	Europa (EMA)	(Europa EPAR)	Europa* (Jaśkowiak, 2022)		Świat (Orphanet)
	Wrodzona ślepotą Lebera	Wrodzona ślepotą Lebera	Wrodzona ślepotą Lebera	Wrodzona ślepotą Lebera ze stwierdzoną mutacją genu <i>RPE65</i>	Wrodzona ślepotą Lebera
Chorobowość	<10 / 100 000	1 / 80 000	-	10% chorych ze stwierdzoną ślepotą Lebera	1-9 / 100 000
Zapadalność	-	-	Dane ograniczone, szacuje się, że średnia zapadalność wynosi ok. 1 / 75 000 na rok	-	-

\*uśrednione dane dla Niemiec, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii, Holandii, Włoch, Belgii, Francji oraz Danii

Tabela 5. Podsumowanie oszacowania liczebności pacjentów z przedmiotowym wskazaniem

Liczba nowych przypadków (zapadalność)	Liczba pacjentów obecnie (chorobowość) (Orphanet)
<1 / rok	12-104 pacjentów

### Opinia eksperta

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu według ankietowanego przez Agencję eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Marka Ręka, Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki.

Tabela 6. Liczebność populacji według eksperta klinicznego

Liczba pacjentów w Polsce z LCA z białeliczną mutacją genu <i>RPE65</i>	Liczba nowych zachorowań/ rok w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dzieci	5	5	Przy wczesnym rozpoznaniu w mojej ocenie jest to jedyna grupa chorych z chorobą Lebera mająca szanse na uzyskanie poprawy widzenia lub jej stabilizacji na wczesnym etapie rozwoju choroby. W celu wychwycenia tej grupy chorych z populacji należy jednocześnie zwiększyć dostępność do badań genetycznych co jednocześnie podniesie koszty leczenia w zakresie chorób genetycznych w okulistyce – w praktyce obecnej mamy tylko jedną chorobę o przyczynowym leczeniu i należy do niej choroba Lebera. Wydaje się jednak, że badania kliniczne prowadzone obecnie zwiększą liczbę chorób leczonych tą metodą i system zdrowotny będzie również musiał poszukać rozwiązań w tym zakresie (oszacowanie własne).
Dorośli	30	8	Większość chorych ma długo trwające objawy degeneracji siatkówki i w praktyce dochodzi do uszkodzenia struktury anatomicznej i w tym przypadku leczenie przyczynowe nie ma już znaczenia (oszacowanie własne).

## 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Okulistyczne, <https://www.pto.com.pl/>;
- International Council of Ophthalmology, <https://icoph.org/>;
- The European Society of Retina Specialists, <https://euretina.org/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>;
- TripDataBase, <https://www.tripdatabase.com/>;
- bazę danych medycznych PubMed.

Dodatkowo w dniach 24-25.10.2024 r. przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej (wykorzystano słowa kluczowe: *voretigene neparvovec*, *Inherited Retinal Dystrophies*, *Leber Congenital Amaurosis*, *guidelines*, *management*, *statement*, *treatment*, *recommendation*, *consensus*).

Odnaleziono trzy wytyczne postępowania klinicznego (DOG, RG i BVA 2019, RANZCO 2020 oraz HSE 2023). Wszystkie wytyczne (3) zalecają stosowanie WOR wyłącznie u pacjentów z potwierdzonymi biallelicznymi mutacjami genu *RPE65* oraz u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki. Niemieckie wytyczne (DOG, RG i BVA 2019) szczegółowo opisują warunki organizacji terapii genowej z wykorzystaniem WOR. Wytyczne RANZCO 2020 rozszerzają zalecenia o dodatkowe informacje na temat oceny funkcji wzrokowych, rehabilitacji wzroku, monitorowania przebiegu choroby (przed terapią z użyciem WOR), oraz konsultacji genetycznych. Standardy leczenia immunomodulacyjnego, wymaganego przy terapii genowej WOR, zawarto w wytycznych HSE 2023.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>DOG, RG i BVA 2019 (Niemcy)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><b>Oświadczenie niemieckich Towarzystw Naukowych: DOG (<i>Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft</i>), RG (<i>Retinologische Gesellschaft</i>) i BVA (<i>Berufsverband der Augenärzte Deutschlands</i>) w sprawie terapeutycznego zastosowania woretygeny neparwówek (Luxturna) w okulistyce.</b></p> <p><u>Kluczowe wnioski i zalecenia</u></p> <p>1. Przed wykonaniem zabiegu z użyciem Luxturna (WOR) powinny być spełnione wszystkie poniższe warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rozpoznanie dystrofii siatkówki zostało potwierdzone klinicznie. Stopień rekomendacji: ↑↑</li> <li>- Bialleliczne (homozygoty lub heterozygoty złożone) warianty sekwencji w genie <i>RPE65</i> zostały zidentyfikowane jako przyczyna choroby. W idealnym przypadku identyfikacja jest przeprowadzana za pomocą analizy segregacji u rodziców. Stopień rekomendacji: ↑↑</li> <li>- Ustalono, że istnieje wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki, aby uzyskać możliwie najlepszą korzyść z leczenia. Stopień rekomendacji: ↑↑</li> <li>- Pacjent (w stosownych przypadkach również jego opiekun prawny) został poinformowany o naturalnym przebiegu choroby, rokowaniach dotyczących planowanego leczenia, profilu ryzyka związanego z leczeniem, a także o innych możliwych metodach leczenia. Stopień rekomendacji: ↑↑</li> <li>- Brak dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leczenia Luxturna w wieku poniżej 4 lat. Stopień rekomendacji: Oświadczenie (<i>Statement</i>)</li> </ul> <p>2. W celu optymalizacji leczenia produktem Luxturna, powinny być spełnione wszystkie poniższe warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Doświadczenie w chirurgii witreoretinalnej u dzieci i dorosłych. Stopień rekomendacji: ↑↑</li> <li>- Doświadczenie w przeprowadzaniu operacji oczu u pacjentów z zaawansowaną dystrofią siatkówki lub innymi zwyrodnieniami barwnikowymi siatkówki. Stopień rekomendacji: ↑↑</li> <li>- Należy unikać gromadzenia się produktu leczniczego Luxturna w komorze ciała szklistego i tym samym ryzyka mniejszej biodostępności w tkance docelowej i/lub większej dystrybucji ogólnoustrojowej. Stopień rekomendacji: ↑↑</li> <li>- Należy przepisać jednocześnie leki przeciwzapalne zgodnie z informacją o produkcie. Stopień rekomendacji: ↑↑</li> <li>- Odstęp między podaniem pierwszej a drugiej dawki leku powinien być zaplanowany zgodnie z informacją o produkcie. Stopień rekomendacji: ↑↑</li> </ul> <p>3. Zastosowanie śródoperacyjnej optycznej koherentnej tomografii (OCT, ang. <i>optical coherence tomography</i>), a także witrektomii z półautomatyczną prędkością iniekcji kontrolowaną przez chirurga, umożliwia przeprowadzenia podsiatkówkowego podania Luxturna w kontrolowanych warunkach. Stopień rekomendacji: Oświadczenie (<i>Statement</i>)</p> <p>4. Aby móc wykonać zabieg produktem leczniczym Luxturna muszą zostać spełnione wszystkie poniższe warunki techniczne</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zapewnienie edukacji formalnej przez producenta w zakresie przygotowania i chirurgicznego podawania produktu leczniczego Luxturna. Stopień rekomendacji: ↑↑</li> <li>- Dostępność niezbędnego sprzętu do prawidłowego przechowywania i przygotowania roztworu do wstrzykiwań. Stopień rekomendacji: ↑↑</li> <li>- Koncentrat i rozpuszczalnik są przechowywane w temperaturze poniżej -65 °C do momentu podania, przy czym zachowany jest łańcuch chłodniczy. Stopień rekomendacji: ↑↑</li> <li>- Przygotowanie produktu leczniczego powinno odbywać się w kontrolowanych warunkach aseptycznych przez przeszkolony personel zgodnie z zasadą podwójnej kontroli. Stopień rekomendacji: ↑↑</li> <li>- Cały zespół chirurgiczny został przeszkolony w zakresie postępowania ze środkami bezpieczeństwa biologicznego poziomu 1. Stopień rekomendacji: ↑↑</li> <li>- Sposób podania jest zgodny ze specyfikacją producenta lub firmy dystrybuującej produkt leczniczy. Stopień rekomendacji: ↑↑</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>- Utylizacja zawiesiny wirusa oraz dezynfekcja powierzchni na sali operacyjnej odbywa się zgodnie z odpowiednimi przepisami i aktualnymi zaleceniami Instytutu Roberta Kocha. Stopień rekomendacji: ↑↑</p> <p>5. W ramach obserwacji pacjentów po leczeniu Luxturna należy spełnić wszystkie poniższe warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wszystkie działania niepożądane są udokumentowane podczas badania w rejestrze. Stopień zalecenia: ↑↑</li> <li>- Leczenie ewentualnych powikłań realizowane jest przez lekarz prowadzącego i/lub z jego udziałem. Stopień zalecenia: ↑↑</li> <li>- Badanie kliniczne i badanie funkcji wzroku przeprowadzane są w standardowych warunkach. Stopień zalecenia: ↑↑</li> <li>- Aby ocenić skuteczność leczenia przed operacją i w trakcie leczenia należy wykonać przynajmniej: badanie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku, badanie proggu czułości na światło w pełnym polu, a także obrazowanie OCT i autofluorescencji dna oka. Stopień zalecenia: ↑↑</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji (określone przez DOG, RG i BVA):</i>  ↑↑ - <i>Silne zalecenie dotyczące korzystania z interwencji (na podstawie wyników randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego (ang. randomized controlled trial))</i></p>
<p><b>RANZCO 2020 (Australia i Nowa Zelandia)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><b>Wytężone dotyczące oceny i postępowania z pacjentami z dziedzicznymi dystrofiami siatkówki (IRD, ang. inherited retinal diseases).</b></p> <p>Ocena i postępowanie u pacjentów z podejrzeniem dziedzicznej dystrofii siatkówki</p> <p><b>1. Rozpoznanie kliniczne potwierdzające dziedziczną dystrofię siatkówki</b></p> <p>Diagnoza opiera się na połączeniu wywiadu rodzinnego oraz badań ukierunkowanych na identyfikację IRD: optyczna koherentna tomografia (OCT), autofluorescencja dna oka, ocena pola widzenia, badanie widzenia zmierzchowego, badanie elektrofizjologiczne. Angiografia fluoresceinowa nie jest rutynowym badaniem w kierunku IRD, ale może być wskazana w przypadku podejrzenia chorób współistniejących (np. neowaskularyzacji naczyńwkwowej). Ważne jest, aby pamiętać, że pacjenci z IRD często mają choroby współistniejące, które mogą pogarszać wzrok, tj. jaskra, zaćma, obrzęk płamki żółtej, neowaskularyzacja naczyńwkwowa, błona przedsiatkówkowa i druzki tarczy nerwu wzrokowego, które mogą wymagać monitorowania i/lub leczenia.</p> <p><b>2. Określenie poziomu funkcji wzrokowych i zorganizowanie rehabilitacji wzroku</b></p> <p><b>Określenie poziomu funkcji wzrokowych</b> pacjenta ma kluczowe znaczenie dla postępowania, szczególnie w przypadku rozważaniu wsparcia edukacyjnego, doradztwa zawodowego, rehabilitacji wzroku i interwencji terapeutycznych. Poziom funkcji wzrokowych określa się na podstawie kombinacji obiektywnych i subiektywnych pomiarów, w tym: najlepiej skorygowanej ostrości wzroku, oceny pola widzenia i parametrów elektrofizjologicznych wzroku. Te oceny funkcjonalne mogą być skorelowane z pomiarami strukturalnymi, w tym z OCT i autofluorescencją dna oka. W przypadku dzieci ważne jest, aby wada refrakcji (często występująca w IRD) była korygowana i regularnie poddawana ponownej ocenie</p> <p><b>Strategie rehabilitacji wzroku</b> zależą od deficytu wzroku. Na przykład światłowstręt w dystrofii czopków można zminimalizować za pomocą soczewek zabarwionych na czerwono. Przy nyktalopii kluczowe jest odpowiednie oświetlenie w domu i środowisku pracy. Pacjenci z ograniczonym widzeniem centralnym mogą odnieść korzyść z powiększania z wykorzystaniem pomocy wizualnych, czytników elektronicznych i urządzeń do rozpoznawania twarzy. Głębokie uszkodzenie widzenia centralnego i peryferyjnego może wymagać pomocy w poruszaniu się przy pomocy laski lub psa przewodnika. Niezbędne jest także wsparcie psychologiczne dla osób z dystrofią siatkówki oraz ich rodzin.</p> <p><b>3. Postawienie diagnozy genetycznej i poradnictwo genetyczne</b></p> <p>Badania genetyczne są obecnie standardem opieki nad pacjentami. Strategie testowania oparte na wielu genach, w tym ukierunkowane panele sekwencjonowania nowej generacji, sekwencjonowanie całego eksomu (WES, ang. <i>whole exome sequencing</i>) lub sekwencjonowanie całego genomu (WGS, ang. <i>whole genome sequencing</i>) są niezbędne do identyfikacji etiologii molekularnej w grupie zaburzeń IRD, w których zidentyfikowano ponad 250 genów sprawczych. Informacje te pomagają w postawieniu dokładniejszej diagnozy, określenie rokowania oraz ryzyka nawrotu, które pomagają w podejmowaniu świadomych decyzji dotyczących powiększenia rodziny i leczenia. Rutynowe badania genetyczne są również wymagane, aby umożliwić włączenie pacjenta do badań klinicznych, a także określić przydatność zatwierdzonych terapii, takich jak WOR (Luxturna). Ważnym elementem postępowania z pacjentami z IRD jest odpowiednie poradnictwo genetyczne przed otrzymaniem wyników badań genetycznych. Pacjenci są wtedy lepiej przygotowani psychicznie na następstwa otrzymanych wyników. Zarządzanie tym procesem ma kluczowe znaczenie dla zapewnienia pacjentom odpowiedniego doradztwa okulistycznego i genetycznego.</p> <p><b>4. Monitorowanie progresji choroby (historia naturalna) i przygotowanie chorego do interwencji terapeutycznych</b></p> <p>Rozwój konkretnych terapii genowych rodzi pytanie o idealny moment na interwencję. Aby odpowiedzieć na to pytanie, wymagane jest zrozumienie historii naturalnej IRD. Monitorowanie historii naturalnej IRD wymaga spójnych ocen i protokołów. Mierniki wyników obejmują najlepszą korygowalną ostrość wzroku (BCVA, ang. <i>best corrected visual acuity</i>) badanie widzenia barwnego, badanie pola widzenia (kinetyczne i/lub statyczne), OCT. Pacjenci z zaawansowaną chorobą i zaburzeniami fiksacji wzroku, którzy nie mogą wykonać standardowego badania pola widzenia, mogą być monitorowani za pomocą proggu czułości na światło w pełnym polu (FST, ang. <i>full-field stimulus threshold</i>). Niektóre badania są dostępne wyłącznie w wyspecjalizowanych ośrodkach.</p> <p>IRD postępują powoli, dlatego identyfikacja zmian wymaga spójnego protokołu przy ocenie parametrów i biomarkerów funkcjonalnych. U pacjentów z wadą wzroku problemem jest zmienność, którą należy uwzględnić w monitorowaniu. Rozpoznanie spowolnienia progresji choroby jest prawdopodobnie znacznie bardziej osiągalnym celem niż poprawa funkcji wzrokowych.</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i>
<b>HSE 2023 (Irlandia)</b> <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji	<p><b>Wytyczne HSE (<i>Health Service Executive</i>) dotyczące produktu leczniczego Luxturna (WOR) w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki.</b></p> <p>WOR (Luxturna) jest wskazany w leczeniu pacjentów pediatrycznych oraz dorosłych z utratą wzroku, spowodowaną dziedziczną dystrofią siatkówki (IRD) spowodowaną bialleliczną mutacją genu <i>RPE65</i>, u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki.</p> <p><b>1. Rozpoznanie oraz potwierdzenie mutacji biallelicznych genu <i>RPE65</i></b></p> <p>Diagnoza IRD obejmuje ocenę historii medycznej, rodzinnej oraz objawów klinicznych pacjenta. Potwierdzenie diagnozy odbywa się za pomocą badań genetycznych oraz jest wymagane w celu kwalifikacji do leczenia. Do rozważenia leczenia WOR (Luxturna) potrzebne jest potwierdzenie występowania mutacji biallelicznych IV typu (wariant prawdopodobnie patogenny) oraz/lub V typu (wariant patogenny).</p> <p><u>Kryteria kwalifikacji do rozpoczęcia leczenia WOR (Luxturna):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek: <math>\geq 4</math> lata;</li> <li>• Bialleliczna mutacja genu <i>RPE65</i> potwierdzona badaniem genetycznym;</li> <li>• Ostrość wzroku gorsza niż 20/60 oraz/lub pole widzenia ograniczone nie więcej niż do 20 stopni we wszystkich południkach w leczonym oku;</li> <li>• Wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki, oszacowana w optycznej koherentnej tomografii oraz/lub oftalmoskopii, opisana kryteriami:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) obszar siatkówki w obrębie tylnego bieguna <math>&gt;100</math> mikronów grubości;</li> <li>b) obszary siatkówki bez atrofii i zwyrodnienia barwnikowego w obrębie tylnego bieguna o wielkości <math>\geq 3</math> dd (wielkości tarczy nerwu wzrokowego); lub</li> <li>c) pozostałe pole widzenia w zakresie 30 stopni.</li> </ol> </li> </ul> <p><u>Kryteria uniemożliwiające terapię z użyciem substancji WOR (Luxturna):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną (WOR) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL;</li> <li>• Zakażenie wewnątrz gałki ocznej lub zakażenie okołogałkowe;</li> <li>• Czynne zapalenie wewnątrzgałkowe.</li> </ul> <p><b>2. Leczenie immunomodulacyjne przed podaniem leku Luxturna (dla każdego oka)</b></p> <p>Trzy dni przed podaniem leku Luxturna należy podać prednizon (lub jego odpowiednik) w dawce 1 mg/kg/dzień (maksymalnie 40 mg/dzień).</p> <p><b>3. Leczenie WOR (Luxturna)</b></p> <p>Zabieg leczenia lekiem Luxturna powinien być przeprowadzony przez chirurga specjalizującego się w operacjach siatkówki, doświadczonego w wykonywaniu operacji plamki żółtej. Pacjent, zgodnie z ChPL, powinien otrzymać pojedynczą dawkę (<math>1,5 \times 10^{11}</math> genomów wektora) do każdego oka (podanie dawki pojedynczej o objętości 0,3 ml do przestrzeni podsiatkówkowej). Iniekcje odbywają się w oddzielne dni – odstęp nie może być krótszy niż 6 dni.</p> <p><b>4. Leczenie immunomodulacyjne po podaniu leku Luxturna (dla każdego oka)</b></p> <p>Przez 4 dni (wliczając dzień podania) po podaniu leku Luxturna należy podać prednizon (lub jego odpowiednik) w dawce 1 mg/kg/dzień (maksymalnie 40 mg/dzień), następnie przez 5 dni należy podać prednizon (lub jego odpowiednik) w dawce 0,5 mg/kg/dzień (maksymalnie 20 mg/dzień). Schemat leczenia immunomodulacyjnego należy zakończyć leczeniem 5 dniowym, podając prednizon (lub jego odpowiednik) co drugi dzień w dawce 0,5 mg/kg/dzień (maksymalnie 20 mg/dzień). Rozpoczęcie leczenia immunomodulacyjnego dla drugiego oka powinno poprzedzać zakończenie leczenia immunomodulacyjnego dla drugiego oka.</p> <p><b>5. Monitorowanie leczenia</b></p> <p>Monitorowanie leczenia odbywa się za pomocą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania pola widzenia (perymetria);</li> <li>• Badania pola widzenia metodą FST (ang. full-field stimulus test);</li> <li>• Badania ostrości wzroku – najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) mierzona skalą Snellen oraz/lub LogMar;</li> <li>• Dodatkowo: wykonanie fotografii dna oka lub badania autofluorescencji dna oka;</li> <li>• Opcjonalnie: badanie z użyciem optyki adaptatywnej.</li> </ul> <p>Follow-up: pacjenci w ramach jednodniowego pobytu szpitalnego dostają do domu leki w ramach leczenia wspomagającego (prednizon lub jego odpowiednik), dalsze leczenie odbywa się w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Pacjenci wysokiego ryzyka mogą zostać skierowani na obserwację nocną.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px;"> <p><b>Proposed Algorithm to Select Patients with RPE65 AD Disease</b></p> <p>Class V = Pathogenic Mutation - actionable                      Class IV = Likely Pathogenic - actionable                      Class III = Variant of Unknown significance - unactionable</p> <p><i>Algorithm shared by ophthalmologic clinical experts in Mater Misericordiae University Hospital, Dublin</i></p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p> </div>

Skróty: BCVA, najlepsza korygowalna ostrość wzroku (ang. best corrected visual acuity); BVA, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands; ChPL, charakterystyka produktu leczniczego; DOG, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft; FST, próg czułości na światło w pełnym polu (ang. full-field stimulus threshold); HSE, Health Service Executiv; IRD, dziedziczna dystrofia siatkówki (ang. inherited retinal disease); NHS, National Health Service; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; OCT, optyczna koherentna tomografia (ang. optical coherence tomography); RANZCO, The Royal Australian and New Zealand College of Ophthalmologists; RCT, badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial); RG, Retinologische Gesellschaft; WES, sekwencjonowanie całego eksomu (ang. whole exome sequencing); WGS, sekwencjonowanie całego genomu (ang. whole genome sequencing); WOR, woretygen neparwówek.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do trzech ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź spełniającą wymogi formalne, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Pełna treść otrzymanej opinii od eksperta klinicznego dla ocenianej technologii

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki
<p>Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których oceniana technologia:</p>	<p>a) <b>powinna być finansowana ze środków publicznych</b></p> <p>Jest to jedyny lek w formie genoterapii działający przyczynowo na chorobę Lebera</p> <p>b) <b>nie powinna być finansowana ze środków publicznych</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- skuteczność terapii jest niepewna, aż w tym stopniu, że do wykazania minimalnej skuteczności należy stosować specjalnie skonstruowane testy do badania klinicznego. Testy tego typu nie są stosowane w praktyce klinicznej. W praktyce ocena skuteczności jest oceną subiektywną często opartej na wrażeniach samego pacjenta.</li> <li>- mała kosztowo-efektywność terapii z punktu widzenia systemu opieki zdrowotnej</li> <li>- na ostateczny wynik leczenia mają wpływ potencjalne powikłania związane z koniecznością przeprowadzenia witektonii tylnej w czasie podania leku. Głównym powikłaniem w tym przypadku może być odwarstwienie siatkówki nawrotowe, które może sięgać około 10% operowanych pacjentów. Wystąpienie tego powikłania generuje dodatkowe koszty terapii i ogranicza dodatkowo jej skuteczność, gdyż odwarstwienie siatkówki leczone nawet z powodzeniem ma znaczący wpływ na końcową ostrość wzroku chorego.</li> <li>- sceptycyzm wielu autorytetów z dziedziny retinologii oraz wyczekujące stanowisko innych systemów zdrowotnych do implementacji leczenia tą metodą do systemu.</li> </ul>

	- nie wykazano, aby lek voretigene neparvovec leczył większość pacjentów, u których został zastosowany.
Proszę sformułować własne stanowisko w kwestii finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych, w ramach programu lekowego.	<p>Moje stanowisko w tej sprawie jest również sceptyczne. Leczenie nie przywraca widzenia, a może zdarzyć się utrata lub pogorszenie ostrości wzroku. Skuteczność leku oceniano za pomocą testu mobilności w wielu luminancjach (MLMT), a nie standardowej tablicy do badania rutynowego pacjentów. Analiza efektywności kosztów wykazała w USA, że terapia może być opłacalna w porównaniu ze standardową opieką przy wykluczeniu kosztów pośrednich i zastosowaniu horyzontu czasowego oraz zastosowaniu progu 150 tys USD za 1 QUALY. Oprócz bariery cenowej osiągnięcie takich warunków w Polsce będzie trudne. Występują następujące powikłania: związane z witrektomią oraz powikłania w postaci postępującego okołodołkowego zaniku naczyńówki i siatkówki.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Johnson S, Buessing M, O'Connell T, Pitluck S, Ciulla TA. Cost-effectiveness of Voretigene Neparvovec-rzyl vs Standard Care for RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease. JAMA Ophthalmol. 2019 Jul 18;137(10):1115–23.</li> <li>Luxturna® (voretigene neparvovec-rzyl) [prescribing information]. Philadelphia, PA 19104: Spark Therapeutics, Inc; 2017</li> <li>Darrow JJ. Luxturna: FDA documents reveal the value of costly gene therapy. Drug DISCOV Today. 2019;24(4): 949-954. Doj: 10.106/j.druids.2019.01.019</li> <li>Gange WS, Sisk RA, Besirli CG, Lee TC, Havunjan M, Schwartz H, Borchert M, Sengillo JD, Mendoza C, Berrocal AM, Nagiel A. Perifoveal Chorioretinal Atrophy after Subretinal Voretigene Neparvovec-rzyl for RPE65-Mediated Leber Congenital Amaurosis Ophthalmology Retina. Volume 6, Issue 1, January 2022, Pages 58-64.</li> </ol>
Proszę podać korzyści wynikające ze stosowania przedmiotowej technologii z uwzględnieniem jej skuteczności i bezpieczeństwa względem aktualnie refundowanych technologii.	Zastosowanie Voretigene neparvovec stwarza szanse stabilizacji widzenia w przypadkach wcześniej rozpoznanych i krótko obserwowanych. W przypadkach długo obserwowanych dochodzi do zmian morfologicznych i nie rokuje one poprawy funkcji wzrokowej, która na tym etapie z reguły jest niska.
Proszę wymienić technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w analizowanym wskazaniu (w tym brak aktywnego leczenia, obserwacja itp., jeśli dotyczy) oraz wskazać, które z ww. technologii medycznych mogą zostać zastąpione przez ocenianą technologię w przypadku wydania zgody na jej refundację.	<p><u>Technologie obecnie stosowane w Polsce</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenia przyczynowego nie ma.</li> <li>Obserwacja</li> <li>Leki wspomagające krążenie krwi w oku</li> <li>Rehabilitacja widzenia</li> </ul> <p><u>Technologie, które mogą zostać zastąpione przez ocenianą technologię</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Voretigene neparvovec podanie pod siatkówkę w trakcie witrektomii tylnej.</li> </ul>
Proszę określić najtańszą technologię oraz najskuteczniejszą technologię stosowaną w Polsce oraz technologie rekomendowane w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce, w analizowanym wskazaniu. Proszę podać referencje bibliograficzne wytycznych.	<p><u>Technologia najtańsza</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Obserwacja</li> </ul> <p><u>Technologia najskuteczniejsza</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rehabilitacja widzenia</li> </ul> <p><u>Technologie zalecane w wytycznych praktyki klinicznej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wytyczne w chwili obecnej nie powstały. Obecnie jedyną formą terapii jest Voretigene neparvovec.</li> </ul>
Proszę wskazać, jakie potencjalne problemy dostrzega Pan w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	W przypadku wejścia programu lekowego można spodziewać się nacisku na zespół koordynacyjny, konsultanta krajowego na włączanie do programu pacjentów nie spełniających kryteriów.
Proszę wskazać, czy istnieje wysokie ryzyko, że oceniana technologia medyczna będzie stosowana niezgodnie zakresem wskazań refundacyjnych.	<p>Obecny kształt programu lekowego ogranicza wskazania do konieczności wykazania, że bialleliczna mutacja genu <i>RPE65</i> odpowiada za objawy kliniczne. Podobnie jak w innych krajach nie można wykluczyć, że w populacji polskiej poszukiwane będą również nowe warianty genetyczne odpowiedzialne za rozwój choroby.</p> <p>Natsuki Higa N, Hayashi T, Mizobuchi K, Iwasa M, Kubota S, Kuniyoshi K, Kameya S, Kondo H, Kondo M, Nakano T. A novel RPE65 variant p.(Ala391Asp) in Leber congenital amaurosis: a case report and literature review in Japan. Front. Med., 18 September 2024 Sec. Ophthalmology Volume 11 - 2024   <a href="https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1442107">https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1442107</a></p>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianych technologii?	<p>Wprowadzenie voretigene neparvovec pokazuje znaczący postęp terapeutyczny. Większość raportów nie potwierdza wyników badań udokumentowanych przez recenzentów FDA. Tylko połowa leczonych pacjentów osiągnęła próg FDA dla minimalnie znaczącej poprawy. U kilku pacjentów doszło do trwałej utraty wzroku.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Darrow JJ. Luxturna: FDA documents reveal the value of costly gene therapy. Drug DISCOV Today. 2019;24(4): 949-954. Doj: 10.106/j.druids.2019.01.019</li> </ul>

Proszę wskazać kraje, w których oceniana technologia jest refundowana w analizowanym wskazaniu.	Kanada, Wielka Brytania, Szkocja, Holandia, Francja, Niemcy, USA.
Proszę odnieść się do treści programu lekowego ze szczególnym uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów.	Bez uwag do wszystkich części programu (kryteria kwalifikacji, badania przy kwalifikacji do leczenia, monitorowanie leczenia, monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia, czas leczenia w programie, kryteria wyłączenia).
Inne uwagi	Ścisły nadzór nad potencjalnym prowadzeniem programu lekowego.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr.2024.79), obecnie ze środków w publicznych w Polsce, w leczeniu wrodzonej ślepoty Lebera spowodowanej bialleliczną mutacją genu *RPE65* nie jest finansowana żadna technologia medyczna.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca nie wskazał technologii alternatywnych stosowanych w leczeniu wrodzonej ślepoty Lebera spowodowanej bialleliczną mutacją genu *RPE65*. Komparatorem dla WOR jest brak interwencji.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Zgodnie z analizą kliniczną wnioskodawcy (AKL) „*celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania woretygenu neparwówek w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu RPE65 u pacjentów, u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki.*”

W tabeli poniżej przedstawiono predefiniowane kryteria kwalifikacji badań pierwotnych do analizy efektywności klinicznej i praktycznej oraz kryteria ich wykluczenia, zdefiniowanych wg schematu PICOS.

**Tabela 9. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

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

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W ramach przeglądu systematycznego dostarczonego przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania doniesień naukowych m.in. w bazach Medline (PubMed), Embase oraz Cochrane Library opublikowanych do 1 września 2020 roku.

Ponadto przeszukiwano również bazy danych tj.: *Center for Reviews and Dissemination*, strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*) oraz korzystano z referencji odnalezionych doniesień, rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych oraz wyszukiwarek internetowych. Selekcja badań została przeprowadzona niezależnie przez dwie osoby, a w przypadku niezgodności prowadzono dyskusje do czasu osiągnięcia konsensusu.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz stosowanych operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania

(przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej trzech bazach informacji medycznych). Zastrzeżenia Agencji budzi aktualność przedstawionych wyszukiwani wnioskodawcy.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w elektronicznych bazach informacji medycznej: MEDLINE (PubMed), Embase (przez Ovid) i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej populacji i interwencji. Przeszukiwania przeprowadzono dnia 22.10.2024 r. W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli badania opublikowane po dacie wyszukiwania wnioskodawcy: Maguire 2021, Deng 2022, Jung 2024. Dodatkowo do analizy bezpieczeństwa włączono badania, w których WOR podano pacjentom z IRDs: Kassel 2022, Sengillo 2022, Stingl 2023, Fischer 2024, Kortuem 2024, Lorenz 2024, Melillo 2024.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę nie zidentyfikowano badań wtórnych.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

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

Ponadto w AKL wnioskodawcy włączono dodatkowo trzy abstrakty konferencyjne (Drack 2019, Leroy 2019 i Russell 2018), w których zaprezentowano długoterminowe wyniki skuteczności terapii WOR pacjentów z randomizowanego badania klinicznego. Odnalezione abstrakty nie spełniły kryteriów włączenia, jednak zdecydowano się opisać ich wyniki dla uzyskania szerszego obrazu skuteczności terapii WOR u pacjentów z dziedziczną dystrofią siatkówki, spowodowaną przez bialleliczne mutacje genu *RPE65*.

##### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono zestawienie tabelaryczne najważniejszych informacji odnoszących się do charakterystyki badań pierwotnych włączonych do AKL.

**Tabela 10. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa wnioskodawcy**

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

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Pacjenci, którzy nie ukończyli badania, n(%)	Metoda badania
(kontynuacja Russell 2017 i Bennett 2016)				dystrofią siatkówki spowodowaną przez potwierdzone białeliczne mutacje genu <i>RPE65</i> , którzy ukończyli badanie I fazy - Bennett 2016 lub fazę III badania Russell 2017	$\cdot 10^{11}$ vg WOR w całkowitej objętości 0,3 ml do co najmniej 1 oka (40) <sup>^^^</sup>			cyjne III fazy i I fazy

\*monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa zaplanowano na co najmniej 5 lat w czasie corocznych wizyt pacjentów (testy mobilności, badanie funkcji siatkówki i widzenia, ocena bezpieczeństwa) oraz przez 15 lat za pomocą kwestionariuszy podczas corocznych wizyt lub rozmów telefonicznych

\*\*po roku pacjenci z grupy kontrolnej, spełniający nadal kryteria włączenia do badania, przyjęli WOR zgodnie z protokołem przyjmowania terapii przez grupę z interwencją

\*\*\*w analizie wyników uwzględniono 10 z 11 pacjentów, którzy przyjęli terapię; 1 pacjent został wykluczony z analizy, ponieważ po operacji doświadczył bakteryjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej wywołanego przez *Staphylococcus epidermidis*

\*\*\*\*monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa zaplanowano na 5 lat podczas corocznych wizyt kontrolnych

^WOR do pierwszego oka podano w badaniu poprzedzającym, jednak ponad 80% pacjentów przyjęło terapię w dawce niezgodnej z ChPL, przez co nie zostało ono uwzględnione w niniejszej analizie

^^w tym 29 pacjentów, którzy ukończyli randomizowane badanie kliniczne III fazy Russell 2017 oraz 11 pacjentów, którzy ukończyli badanie I fazy Bennett 2016

^^^łącznie czas obserwacji pacjentów z randomizowanego badania klinicznego Russell 2017 wynosił 2 lata, z kolei łączny czas obserwacji pacjentów z badania Bennett 2016 - 4 lata

^^^wszyscy pacjenci (N=29), którzy ukończyli randomizowane badanie kliniczne Russell 2017 przyjęli dawkę WOR równą  $1,5 \cdot 10^{11}$  vg do obu oczu, z kolei 9 spośród 11 pacjentów, którzy ukończyli badanie Bennett 2016, przyjęła do pierwszego oka inną dawkę WOR (3 pacjentów przyjęło  $1,5 \cdot 10^{10}$  vg w objętości 0,15 ml oraz 6 pacjentów przyjęło  $4,8 \cdot 10^{10}$  vg w objętości 0,15 ml), nie uwzględnioną w niniejszej analizie

**Tabela 11. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa wnioskodawcy – cd.**

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
<b>Badanie III fazy</b>						
Russell 2017	IIA	Opisane	Tak	superiority	ITT (skuteczność) mITT (skuteczność i bezpieczeństwo)**	Spark Therapeutics
<b>Badanie I fazy</b>						
Bennett 2016	IID	Opisane	Tak <sup>^</sup>	Badanie niekontrolowane	per protocol <sup>^^</sup>	Spark Therapeutics
<b>Badania kontynuacyjne III fazy i I fazy</b>						
Maguire 2019 (kontynuacja Russell 2017 i Bennett 2016)	IID <sup>^^</sup>	Opisane	Tak <sup>^</sup>	Badanie niekontrolowane	ITT (pacjenci z badania Bennett 2016) mITT (pacjenci z badania Russell 2017)	Spark Therapeutics

\*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**)

\*\*populację ITT stanowili wszyscy pacjenci poddani randomizacji, zmodyfikowana populacja ITT - mITT nie obejmowała pacjentów, którzy zostali wykluczeni z badania w dniu randomizacji lub przed przyjęciem terapii (przed rozpoczęciem badania w przypadku grupy kontrolnej)

<sup>^</sup>wynikała z liczby pacjentów z badań poprzedzających

<sup>^^</sup>analiza wyników przeprowadzona została dla 10 spośród 11 pacjentów, którzy przyjęli WOR - 1 pacjent miał bakteryjne zapalenie wnętrza gałki ocznej W tabelach poniżej przedstawiono punkty końcowe wskazane w badaniach włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy (patrz **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**) oraz zestawienie skal, kwestionariuszy i testów dotyczących oceny funkcji narządu wzroku z badań klinicznych włączonych do ww. analizy wnioskodawcy (patrz **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**).

**Tabela 12. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy**

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Eksploracyjne punkty końcowe
<b>Badanie III fazy</b>			
Russell 2017	zmiana wyniku testu mobilności multiluminacji (MLMT) (zmiana w luksach dla najniższego poziomu światła) po 1. roku w odniesieniu do	próg czułości na światło w pełnym polu (FST) z wykorzystaniem światła białego dla obu oczu, zmiana wyniku testu MLMT dla oka wyznaczonego jako pierwsze, - najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) uśredniona dla obu oczu,	pole widzenia wyznaczone za pomocą perymetru Goldmana metodą kinetyczną oraz za pomocą skomputeryzowanego testu Humphrey'a dla pól statycznych plamki z dołkowymi progami wrażliwości, wynik kwestionariusza funkcji wzrokowych (ang. <i>Visual Function Questionnaire</i> ),

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Eksploracyjne punkty końcowe
	wartości zarejestrowanej na początku badania.	ocena bezpieczeństwa (obejmująca badanie fizykalne i okulistyczne, laboratoryjną ocenę kliniczną, testy immunologiczne, zgłaszane zdarzenia niepożądane dotyczące oczu oraz niezwiązane z oczami).	ocena wrażliwości na kontrast*, ocena odruchu źrenicznego na światło (PLR)*, ocena orientacji oraz mobilności w domu pacjenta*.
<b>Badanie I fazy</b>			
Bennett 2016**	bezpieczeństwo i tolerancja	ostrość wzroku wyznaczona za pomocą skali Holladay'a, pole widzenia wyznaczone za pomocą perymetru Goldmana, ocena odruchu źrenicznego na światło, test mobilności, próg czułości na światło w pełnym polu z wykorzystaniem światła białego, czerwonego i niebieskiego, ocena wrażliwości na kontrast.	-
<b>Badania kontynuacyjne III fazy i I fazy</b>			
Maguire 2019 (kont. Russell 2017 i Bennett 2016)	zmiana wyniku testu mobilności multiluminacji (MLMT) (zmiana w luksach dla najniższego poziomu światła), próg czułości na światło w pełnym polu (FST), ostrość wzroku, pole widzenia wyznaczone za pomocą perymetru Goldmana, bezpieczeństwo.		
*w publikacji badania nie przedstawiono sumarycznych wyników dla tych punktów końcowych			
**dane uzupełnione na podstawie informacji ze strony clinicaltrials.gov			

Poniżej zaprezentowano charakterystykę skal zastosowanych do pomiaru efektu terapii w badaniach włączonych do AKL.

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

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



Skala/ kwestionariusz/ test	Charakterystyka
<b>Perymetr Goldmanna</b>	<p>Perymetr Goldmanna umożliwia kinetyczną ocenę zakresu pola widzenia pacjentów.</p> <p>Perymetr Goldmanna stanowi pusta w środku kulista miska umieszczona w określonej odległości od pacjenta. Badacz prezentuje testowe światło o różnej wielkości i natężeniu. Światło może przemieszczać się w kierunku od środka do obwodu (perymetria kinetyczna) lub pozostać w jednym miejscu (perymetria statyczna). Metoda ta umożliwia badanie całego zakresu widzenia peryferyjnego i od lat stosowana jest do monitorowania zmian wzroku u pacjentów z jaskrą. Obecnie częściej stosuje się perymetrię automatyczną.</p> <p>W badaniu ocenę zakresu pola widzenia przeprowadzono dla 24 południków (linii opisujących gałkę oczną, które łączą ze sobą bieguny oka) w każdym oku. Miarą wyniku była suma stopni od centralnej fiksacji do punktu przecięcia izopterów (linie łączące punkty o tej samej czułości, tworzące dwuwymiarowy obraz współśrodkowych okręgów o określonej wartości i zmniejszającej się wielkości) dla każdego z 24 południków lub całkowita suma stopni. Wyższa wartość całkowitej sumy stopni wskazuje na większy obszar funkcjonalnej, wrażliwej na światło siatkówki, co odpowiada większemu polu widzenia badanego. Przy zastosowaniu tego podejścia maksymalne pole widzenia może wynosić około 1200 do 1400 całkowitej sumy stopni z bodźcem testowym III4e lub u osób bez wad wzroku.</p>
<b>Test Humphrey'a</b>	<p>Skomputeryzowany test Humphrey'a umożliwia ocenę zakresu pola widzenia dla pól statycznych plamki z dołkowymi progami wrażliwości. Analizator pola widzenia jest narzędziem wykorzystywanym przez optometrystów, ortoptystów i okulistów, w szczególności do oceny jednoocznego pola widzenia.</p> <p>Analizator wyświetla serię bodźców światła białego o różnym natężeniu (jasności) w równomiernie oświetlonej misie. Pacjent używa ręcznego przycisku, którym wskazuje kiedy widzi światło. Pozwala to na ocenę zdolności siatkówki do wykrywania bodźca w określonych punktach w polu widzenia tj. wrażliwość siatkówki, zapisywaną w decybelach (dB).</p>
<b>Kwestionariusz funkcji wzrokowych</b>	<p>Kwestionariusz zaprojektowany do oceny codziennych czynności pacjentów (osobny dla badanych oraz rodziców/opiekunów młodszych pacjentów) związanych z deficytami wzroku spowodowanymi mutacjami genu <i>RPE65</i>. Kwestionariusz składa się z 25 pytań z odpowiedziami w zakresie od 0 („najgorsze” widzenie) do 10 („najlepsze” widzenie). Kwestionariusz prawdopodobnie stworzony został na potrzeby badania. Kwestionariusz nie został zwalidowany.</p>

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności randomizowanego badania Russell 2017 zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*. Zgodnie z tą oceną badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego. Wnioskodawca zaznaczył, że pomimo, iż pacjenci nie byli zaślepieni podczas badania (co wynikało ze specyfiki badania) nie miało to wpływu na wyniki końcowe. Ocena skuteczności w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego badania - mobilności pacjentów oraz ich orientacji w przestrzeni przeprowadzona została przez niezależny zespół, któremu dostarczano zakodowane pliki wideo, nie mające odniesienia do daty czy grupy przydziału. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (patrz Tabela 14).

Ocenę wiarygodności włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy jednoramiennego badania klinicznego I fazy (Bennett 2016) przeprowadzono wg procedury zaproponowanej przez NICE. Badanie zostało ocenione na siedem punktów w ośmiostopniowej skali NICE (jeden punkt został odjęty za to, że badanie przeprowadzone zostało tylko w jednym ośrodku). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (patrz Tabela 15).

Ocena przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji.

**Tabela 14. Ocena ryzyka błędu badania randomizowanego włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

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

**Tabela 15. Ocena jakości badania jednoramiennego włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Pytanie	Ocena
	Bennett 2016
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Nie
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak*
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Tak**

Pytanie	Ocena
	Bennett 2016
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak
<b>Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)</b>	<b>7/8</b>

\*kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów sprecyzowano w publikacjach badania poprzedzającego

\*\*pacjenci kontynuowali leczenie

### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Włączone do przeglądu randomizowane badanie kliniczne Russell 2017, mimo iż było badaniem otwartym, charakteryzowało się wysoką jakością (niskie ryzyko błędu wg Cochrane). Pacjenci nie byli zaślepieni podczas badania ze względu na specyfikę terapii, jednak nie miało to wpływu na wyniki końcowe.
- Badanie Bennett 2016 uzyskało siedem na osiem możliwych punktów do zdobycia w skali NICE, przeznaczonej do oceny wiarygodności jednoramiennych badań klinicznych. Jeden punkt został odjęty za to, że badanie przeprowadzone zostało tylko w jednym ośrodku.
- W randomizowanym badaniu klinicznym komparatorem dla WOR był brak interwencji. Jednak po roku pacjenci stanowiący grupę kontrolną badania również przyjęli terapię w tej samej dawce i odstępie czasowym między podaniem do każdego oka. Wyniki dla tej grupy pacjentów przedstawiono w publikacji Maguire 2019.
- Większość pacjentów, uczestniczących w kontynuacji badań przedstawionej w publikacji Maguire 2019, ukończyła randomizowane badanie kliniczne III fazy, pozostałą część stanowili pacjenci z kontynuacji badania I fazy. Wszyscy pacjenci z badania klinicznego III fazy przyjęli WOR w dawce  $1,5 \cdot 10^{11}$  vg do obu oczu. Natomiast ponad 80% pacjentów z badania I fazy przyjęło do pierwszego oka inną, niż zarejestrowana, dawkę WOR - 3 pacjentów przyjęło  $1,5 \cdot 10^{10}$  vg oraz 6 pacjentów przyjęło  $4,8 \cdot 10^{10}$  vg, obie dawki w objętości 0,15 ml. Do drugiego oka wszyscy pacjenci z I fazy przyjęli dawkę WOR, równą  $1,5 \cdot 10^{11}$  vg, zgodnie z ChPL. W związku z powyższym analiza skuteczności WOR w publikacji Maguire 2019 jak i w niniejszej analizie obejmowała wyłącznie drugie oko pacjentów badania I fazy.
- Zidentyfikowane badania obejmowały względnie niewielką liczbę uczestników tj. 31 w randomizowanym badaniu klinicznym, 11 w badaniu jednoramiennym i łącznie 40 uczestniczących w kontynuacji tych badań. Jednak niewielka populacja biorąca udział w badaniach jest spowodowana rzadkością występowania dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65*.
- Czas obserwacji w randomizowanym badaniu klinicznym wynosił 1 rok, a w badaniu jednoramiennym 3 lata. Analiza wyników rozszerzenia badań, przedstawiona w publikacji Maguire 2019 obejmowała trzy następujące grupy (i okresy obserwacji): pacjentów, którzy przyjęli WOR na początku badania III fazy (2-letni okres obserwacji), pacjentów, którzy przez pierwszy rok badania III fazy stanowili grupę kontrolną, a następnie przyjęli WOR (roczny okres obserwacji) oraz pacjentów, którzy ukończyli kontynuację badania I fazy (4-letni okres obserwacji).
- Wobec powyższego analiza wyników w publikacji Maguire 2019 przeprowadzona została z uwzględnieniem trzech grup: pacjentów, którzy przyjęli WOR na początku badania III fazy (2-letni okres obserwacji), pacjentów, którzy przez pierwszy rok badania III fazy stanowili grupę kontrolną, a następnie przyjęli WOR (roczny okres obserwacji) oraz pacjentów, którzy ukończyli kontynuację badania I fazy (4-letni okres obserwacji).
- W ramach pierwszorzędnego punktu końcowego randomizowanego badania klinicznego oceniano zmianę wyniku testu mobilności multiluminacji (MLMT). Test ten charakteryzuje się mniejszą rozpoznawalnością w porównaniu do tradycyjnych środków okulistycznych. Wykazano jednak klinicznie użyteczną wysoką korelację między MLMT a FST (próg czułości na światło w pełnym polu), z czego drugi test jest powszechnie znany, dostępny i może być stosowany do oceny odpowiedzi na przyjęcie WOR.
- Wyniki badań często prezentowane były wyłącznie na wykresach, więc dane liczbowe należało odczytywać samodzielnie, co jest obarczone pewnym błędem. Jednym z ograniczeń niniejszej analizy jest także kwestia brakujących danych tj. brak informacji o wartości SD lub SE (dla wyników

przedstawionych na wykresach) lub podanie tylko średniej różnicy wyników między grupami bez wyników dla poszczególnej grupy (dotyczy to wartości FST dla populacji ITT w randomizowanym badaniu klinicznym).

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

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono nieaktualne dane, przeszukanie nie obejmuje ostatnich czterech lat (bazy danych zostały przeszukane do 01.09.2020 r).
- Do dodatkowej analizy wnioskodawca włączył trzy abstrakty konferencyjne (Drack 2019, Leroy 2019 i Russell 2018) dotyczące długoterminowej oceny skuteczności terapii WOR w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65*. Odnalezione doniesienia konferencyjne obejmowały łącznie 4-letni okres obserwacji pacjentów z badania klinicznego III fazy. Wyniki dotyczące długoterminowej skuteczności WOR zostały już opublikowane w recenzowanym czasopiśmie naukowym *Ophthalmology* (publikacja Maguire 2021).
- Różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów (wiek i wyniki MLMT) w ramionach badania. W grupie z interwencją odsetek pacjentów, którzy zdali test przy oświetleniu <125 luksów stanowił 57%, z kolei w grupie kontrolnej -40%. Należy jednak zaznaczyć, że ze względu na niewielką wielkość populacji jest to sytuacja trudna do uniknięcia.
- Pierwszorzędownym punktem końcowym był MLMT. Wnioskując o skuteczności klinicznej należy wziąć pod uwagę wszystkie analizowane punkty końcowe. Ekspert zwraca uwagę, że skuteczność leku oceniano za pomocą MLMT, a nie standardowej tablicy do badania rutynowego pacjentów. Drugorzędowe punkty końcowe, tj. VF (zakres pola widzenia), VA (ostrość wzroku) i wrażliwość na kontrast są często uważane za niewiarygodne z powodu zmienności między testami, a także nie uwzględniają one charakterystycznych cech choroby, takich jak ślepota nocna.
- Zgodnie z opinią eksperta testy wykorzystane do wykazania skuteczności terapii WOR nie są stosowane w praktyce klinicznej. W praktyce ocena skuteczności jest oceną subiektywną często opartą na wrażeniach samego pacjenta.
- W randomizowanym badaniu klinicznym Russell 2017 oceniano BCVA przy użyciu skali Holladay'a, dostosowanej do przypisania logarytmu minimalnego kąta rozdzielczości (LogMAR) dla pomiarów widzenia. Stosując skalę Holladay'a nie stwierdzono istotnej różnicy w zakresie BCVA między WOR a grupą kontrolną po 1 roku obserwacji. Na zlecenie organów regulacyjnych i rady monitorującej bezpieczeństwo danych z badania wykonano analizę ostrości wzroku za pomocą skali zaadoptowanej przez Lange'a i współpracowników (analiza *post hoc*).
- Ocena zakresu pola widzenia została wykonana za pomocą perymetru Goldmanna, jednak nie wskazano jaka zmiana jest istotna klinicznie.
- Kwestionariusz funkcji wzrokowych został prawdopodobnie stworzony na potrzeby badania i nie został zwalidowany. Kwestionariusz został zmodyfikowany w stosunku do VFQ-25 *National Eye Institute* (NEI). Został zaprojektowany do oceny codziennych czynności pacjentów związanych z deficytem wzroku spowodowanych mutacjami genu *RPE65*. W modyfikacji kwestionariusza VFQ-25 usunięto elementy związane z jakością życia. W badaniach klinicznych nie zastosowano oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia (HQORL, ang. *health-related quality of life*).
- Wyniki Russell 2017 odnoszą się do efektów leczenia w krótkim okresie obserwacji. Wyniki z publikacji Maguire 2019, przedstawiające kontynuację badania Russell 2017 oraz Bennett 2016, obejmowały łącznie 2- oraz 4-letni okres obserwacji pacjentów, odpowiednio, z III fazy oraz I fazy. Biorąc pod uwagę, że jest to terapia genowa, która działa bezpośrednio na przyczynę choroby i z założenia podawana jest raz w życiu, nadal jest to krótki okres obserwacji.

#### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

W AKL wnioskodawcy dla wyników o charakterze dychotomicznym obliczano ryzyko względne (*relative risk*, RR) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference*, RD). W przypadku zmiennych ciągłych średnią różnicę (ang. *mean*

*difference*, MD) obliczano na podstawie dostępnych danych. W przypadku, gdy w badaniach brakowało informacji o SD, a podane były wartości błędu standardowego (SE, ang. standard error), wartość SD obliczano.

Jak wskazuje wnioskodawca, wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych. Jeżeli dane dostępne były jedynie na wykresach, do szczytania wartości z wykresów wykorzystywano program WebPlotDigitizer, starając się zachować jak największą dokładność odczytu.

Nie wykonano metaanalizy wyników, ponieważ do analizy włączono jedno randomizowane badanie kliniczne III fazy oraz rozszerzenia badania III fazy, obejmujące również pacjentów z kontynuacji badania I fazy.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W analizie klinicznej wnioskodawcy skuteczność WOR w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65* oceniono na podstawie randomizowanego badania klinicznego III fazy - Russell 2017, kontynuacji badania I fazy – Bennett 2016 oraz publikacji Maguire 2019, obejmującej długoterminową ocenę pacjentów z obu wymienionych badań.

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

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

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

#### Test mobilności multiluminacji (MLMT)

**RCT III fazy (Russell 2017).** Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była zmiana wyniku testu mobilności multiluminacji (MLMT), (zmiana w luksach dla najniższego poziomu światła) po roku od podsiatkówkowego wstrzyknięcia WOR do obu oczu, w odniesieniu do wartości zarejestrowanej na początku badania.

W teście MLMT zastosowano siedem różnych stopni oświetlenia w zakresie od 400 luksów do 1 luksa. Na początku badania dla każdego uczestnika ustalono najniższy poziom oświetlenia, przy którym pacjent mógł przejść MLMT. Dodatni wynik zmiany w zakresie tego punktu końcowego wskazuje na przejście MLMT przy niższym poziomie oświetlenia, a wynik 6 luksów oznacza maksymalną możliwą poprawę MLMT. Pacjenci oceniani byli pod kątem dokładności oraz szybkości w MLMT na początku badania, po 30, 90 i 180 dniach oraz roku od przyjęcia terapii substancją WOR.

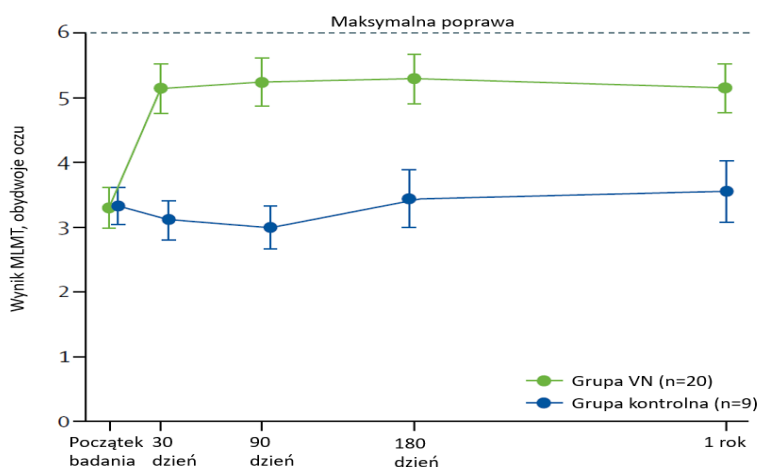
Przyjęcie terapii substancją WOR spowodowało istotnie większą poprawę wyniku MLMT zarejestrowaną po roku dla obydwu oczu w porównaniu do braku interwencji (MD=1,6; 95%CI: 0,82-2,38; p<0,001). Średnie zmiany wyniku MLMT dla obydwu oczu były podobne do tych, zarejestrowanych dla jednego oka (1,8 vs. 1,9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

Odpowiedź pacjentów na obuoczne podanie WOR była szybka. Zmiany w zakresie wyniku MLMT w grupie badanej oraz grupie kontrolnej w ciągu roku od podania terapii przedstawiono na rysunku poniżej. Średni wynik MLMT pacjentów poprawił się do 30. dnia od podania terapii i pozostawał na stabilnym poziomie przez cały okres obserwacji (1 rok). Po roku od podania terapii 65% pacjentów z grupy WOR wykazało maksymalną możliwą poprawę wyniku MLMT. Maksymalna możliwa poprawa wyniku testu związana jest z przejściem MLMT przy najniższym rejestrowanym poziomie luminacji tj. 1 luks. Żaden pacjent z grupy kontrolnej nie przeszedł MLMT przy 1 luksie po 1 roku obserwacji.

**Tabela 16. Porównanie skuteczności WOR z brakiem interwencji w badaniu Russell 2017: zmiana wyniku MLMT po roku od przyjęcia terapii**

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

MLMT- test mobilności multiluminacji

**Rysunek 1. Średni wynik MLMT w grupie WOR (oznaczonej jako VN) oraz w grupie kontrolnej w ciągu roku od podania terapii (analiza wnioskodawcy)**

**Badanie I fazy (Bennett 2016).** Ocena mobilności pacjentów z kontynuacji badania I fazy obejmowała 3-letni okres obserwacji. Testy mobilności poddane zostały ocenie w kategoriach: wynik pozytywny bądź negatywny na podstawie wcześniej wyznaczonej wagi dla danych dotyczących dokładności i szybkości przejścia. Badanie każdego pacjenta nagrywano na taśmie wideo, która oceniana była przez niezależnych badaczy. Oceniający nie wiedzieli o schemacie leczenia tj. które oko otrzymało, właściwą, zgodną z ChPL, dawkę WOR oraz o poziomie oświetlenia pomieszczenia.

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

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

**Tabela 17. Skuteczność WOR w badaniu Bennett 2016\*: zmiana wyniku testu mobilności w ciągu 3 lat od przyjęcia WOR wyznaczona dla drugiego oka**

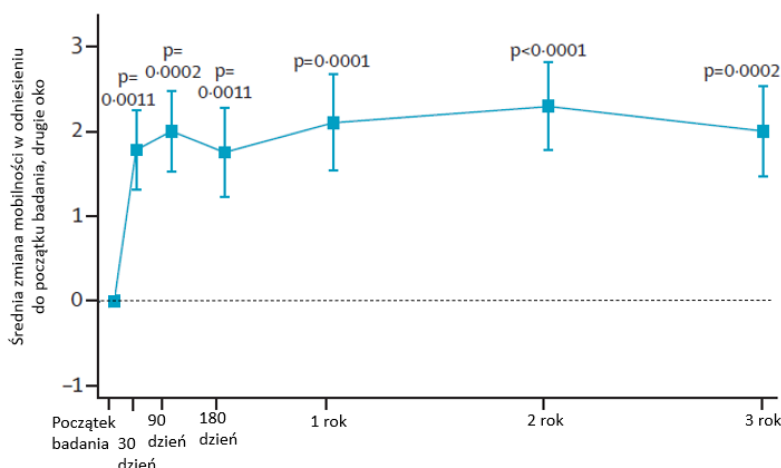
Punkt czasowy w badaniu	WOR			
	Średnia zmiana**	N	95%CI	p-value***
30. dzień	1,80	10	0,72; 2,87	0,0011
90. dzień	2,00	10	0,96; 3,04	0,0002
180. dzień	1,85	10	0,74; 2,96	0,0011
1. rok	2,10	10	1,06; 3,14	0,0001
2. rok	2,30	10	1,26; 3,34	<0,0001
3. rok	2,00	10	0,96; 3,04	0,0002

\*wyniki zamieszczono w suplemencie badania

\*\*w odniesieniu do wartości zarejestrowanej na początku badania

^na podstawie danych z publikacji

**Rysunek 2. Średnia zmiana mobilności pacjentów w odniesieniu do początku badania w ciągu 3 lat od przyjęcia terapii WOR wyznaczona dla drugiego oka (analiza wnioskodawcy)**



**Badania kontynuacyjne III fazy i I fazy.** Analiza wyników z kontynuacji wyżej opisanych badań (Russell 2017 oraz Bennett 2016) obejmowała trzy następujące grupy:

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

Analiza wyników MLMT z badania III fazy oraz kontynuacji badania I fazy opierała się na wykorzystaniu tej samej 7-stopniowej standaryzowanej skali. W publikacji Maguire 2019 zaprezentowano zmianę wyniku MLMT w odniesieniu do wartości zarejestrowanej na początku badania po 30, 90 i 180 dniach oraz po 1., 2., 3. i 4. roku od przyjęcia WOR.

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

Średnie z wyników MLMT pacjentów z kontynuacji badania I fazy oraz z badania III fazy były do siebie zbliżone (patrz Rysunek 3). W obydwu badaniach wynik MLMT poprawił się do 30. dnia od podania terapii. Poprawa utrzymywała się do końca trwania obserwacji (do 4 lat u pacjentów z badania I fazy). 70% pacjentów przeszło MLMT przy najniższym badanym poziomie natężenia światła (1 luks) po roku od podania terapii, co stanowi maksymalną możliwą poprawę wyniku MLMT. Wynik ten dotyczył 63% pacjentów z badania I fazy oraz 72% pacjentów z badania III fazy (w tym 65% pacjentów stanowiących grupę WOR od początku badania i 89% pacjentów stanowiących początkowo (przez 1 rok) grupę kontrolną badania). Średnie zmiany wyniku MLMT w poszczególnych analizowanych grupach po określonym czasie obserwacji od przyjęcia WOR przedstawiono w tabeli poniżej (patrz Tabela 18).

**Tabela 18. Zmiana wyniku MLMT po 1 roku, 2, 3 oraz 4 latach od przyjęcia terapii**

Badanie/grupa badana	Czas obserwacji	WOR	
		średnia zmiana (SD)	N
<b>Pacjenci z badania III fazy, grupa WOR (2-letni okres obserwacji), obydwoje oczu</b>			
Maguire 2019	1 rok	1,9 (1,0)	20
	2 lata	1,9 (1,1)	20
<b>Pacjenci z badania III fazy, grupa kontrolna/WOR (roczny okres obserwacji), obydwoje oczu</b>			
Maguire 2019	1 rok	2,1** (1,6)	9
<b>Pacjenci z kontynuacji badania I fazy* (4-letni okres obserwacji), drugie oko</b>			
Maguire 2019	1 rok	2,6 (1,6)	8
	2 lata	2,8 (1,5)	8
	3 lata	2,6 (1,2)	8
	4 lata	2,4 (1,3)	8

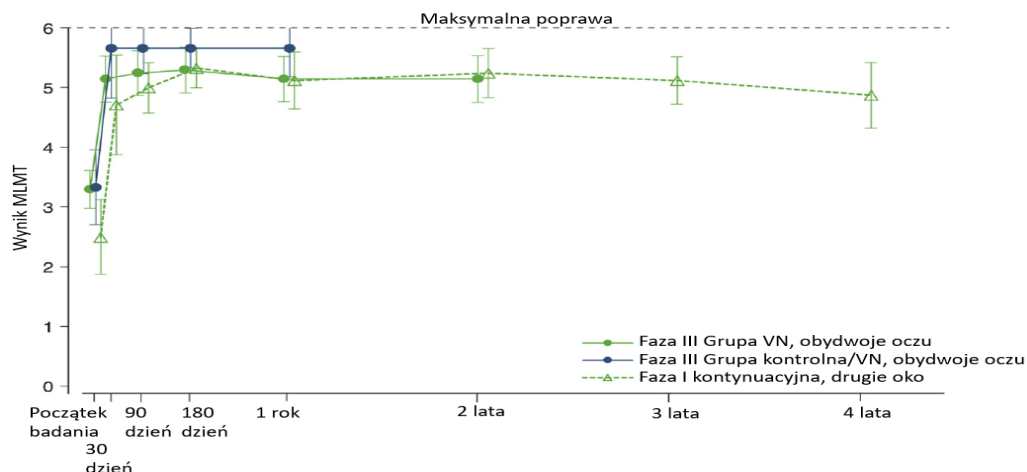
Badanie/grupa badana	Czas obserwacji	WOR	
		średnia zmiana (SD)	N

MLMT- test mobilności multiluminacji

\*pacjenci, którzy spełnili kryteria włączenia do badania III fazy (8 z 11 pacjentów)

\*\*średnia zmiana wyniku MLMT po roku przed przejściem tych pacjentów do grupy WOR wyniosła 0,2 (SD=1,1), co dało średnią różnicę w leczeniu równą 1,6 (95%CI: 0,76-2,5; p=0,004), żaden z pacjentów z grupy kontrolnej nie przeszedł MLMT przy 1 luksie po roku badania (bez przyjęcia WOR)

**Rysunek 3. Średni wynik MLMT w dwóch grupach pacjentów z badania III fazy oraz jednej grupy z badania I fazy WOR (oznaczone jako VN) w ciągu odpowiednio: 1 roku, 2 lat oraz 4 lat od podania terapii (analiza wnioskodawcy)**



#### Próg czułości na światło w pełnym polu

**RCT III fazy (Russell 2017).** Zmiana progu czułości na światło w pełnym polu (FST) z wykorzystaniem światła białego po przyjęciu WOR w odniesieniu do wartości zarejestrowanej na początku badania stanowiła drugorzędowy punkt końcowy badania.

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

Po roku od przyjęcia WOR odnotowano istotnie większą poprawę progu czułości na światło w pełnym polu (FST) zarejestrowaną dla obydwu oczu w porównaniu do braku interwencji (MD=-2,11; 95%CI: (-3,19)-(-1,04); p<0,001). Średnia poprawa wyniku testu FST dla obojga oczu (z wykorzystaniem światła białego (jako log<sub>10</sub>(cd.s/m<sup>2</sup>)) w grupie badanej rejestrowana do 30. dnia od przyjęcia terapii była większa niż dwie jednostki logarytmiczne (ponad 100-krotna poprawa). Średnie zmiany testu FST dla obydwu oczu były podobne do tych, zarejestrowanych dla jednego oka. Poprawa w zakresie FST utrzymywała się przez cały okres obserwacji badania (1 rok). Zmiany w zakresie wyniku testu FST w grupie badanej oraz grupie kontrolnej w ciągu roku od podania terapii przedstawiono na rysunku poniżej (patrz Rysunek 4).

**Tabela 19. Porównanie skuteczności WOR z brakiem interwencji w badaniu Russell 2017\*: zmiana wyniku testu FST po roku od przyjęcia terapii**

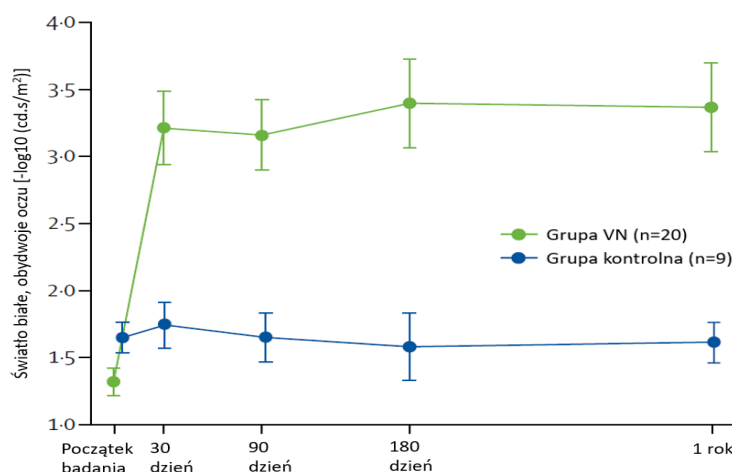
WOR		Brak interwencji		MD (95% CI), p-value
średnia zmiana [log <sub>10</sub> (cd·s/m <sup>2</sup> )] (SD)	N	średnia zmiana [log <sub>10</sub> (cd·s/m <sup>2</sup> )] (SD)	N	
<b>Obydwoje oczu</b>				
b.d. (b.d.)	20	b.d. (b.d.)	9	-2,11 (-3,19; -1,04) p<0,001**
<b>Pierwsze oko</b>				
-2,21 (0,30)	19	0,12 (0,45)	9	-2,33 (-2,65; -2,01) p<0,001
<b>Drugie oko</b>				
-1,93 (0,31)	19	0,04 (0,46)	9	-1,97 (-2,30; -1,64) p<0,001

FST - próg czułości na światło w pełnym polu

\*wyniki uzupełniono na podstawie danych dostępnych w ChPL Luxturna

\*\*wyniki z publikacji badania Russell 2017

**Rysunek 4. Średni wynik testu FST w grupie WOR (oznaczone jako VN) oraz w grupie kontrolnej w ciągu roku od podania terapii (analiza wnioskodawcy)**



**Badanie I fazy (Bennett 2016).** Wyniki dotyczące zmiany FST z wykorzystaniem światła białego po przyjęciu WOR w odniesieniu do wartości zarejestrowanej na początku badania obejmowały 3-letni okres obserwacji.

Przyjęcie WOR spowodowało istotną poprawę progu czułości na światło w pełnym polu (FST), w odniesieniu do wartości zarejestrowanych na początku badania, w ciągu 30 dni od przyjęcia terapii ( $p < 0,0001$ ), która utrzymywała się przez 3-letni okres obserwacji (patrz Rysunek 5). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (patrz Tabela 20).

**Tabela 20. Skuteczność WOR w badaniu Bennett 2016\*: zmiana wyniku testu FST w ciągu 3 lat od przyjęcia WOR wyznaczona dla drugiego oka**

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

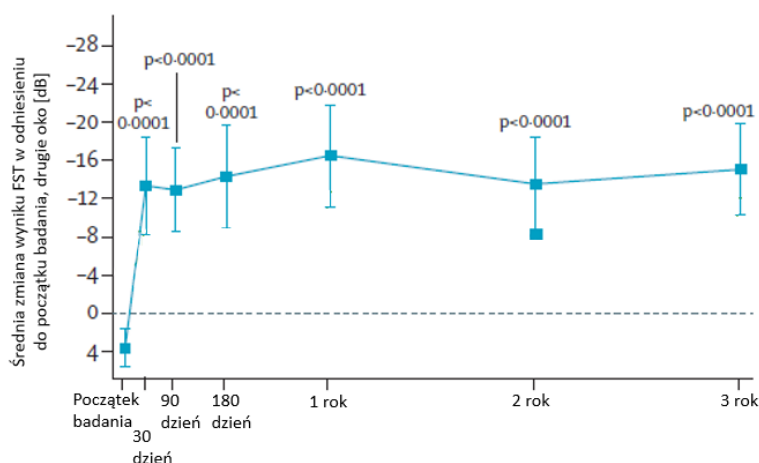
FST - próg czułości na światło w pełnym polu

\*wyniki zamieszczono w suplemencie badania

\*\*w odniesieniu do wartości zarejestrowanej na początku badania

^na podstawie danych z publikacji

**Rysunek 5. Średnia zmiana wyniku testu FST w ciągu 3 lat od przyjęcia WOR wyznaczona dla drugiego oka w odniesieniu do wartości zarejestrowanych na początku badania (analiza wnioskodawcy)**





**Badania kontynuacyjne III fazy i I fazy.** Analiza wyników z kontynuacji wyżej opisanych badań (Russell 2017 oraz Bennett 2016) obejmowała trzy następujące grupy:

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

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

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

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

Rysunek 21). **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

**Tabela 21. Długoterminowa skuteczność WOR przedstawiona w publikacji Maguire 2019: zmiana wyniku testu FST po 1 roku, 2, 3 oraz 4 latach od przyjęcia terapii\***

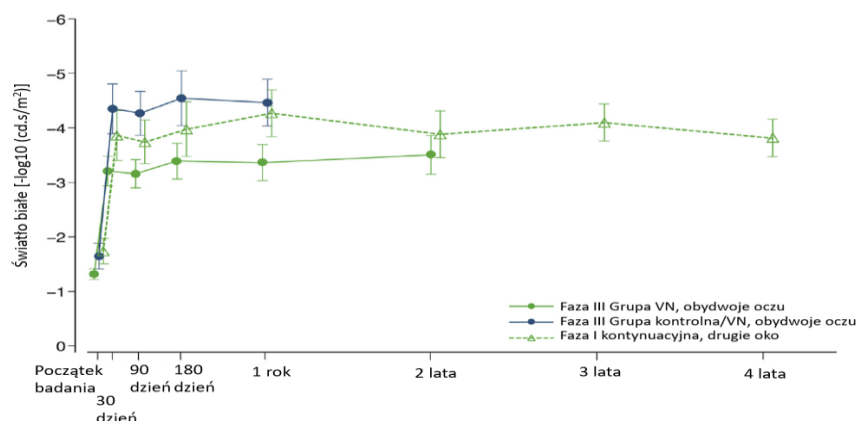
Czas obserwacji	WOR	
	średnia zmiana [log <sub>10</sub> (cd.s/m <sup>2</sup> )] (SD)	N
<b>Pacjenci z badania III fazy, grupa WOR (2-letni okres obserwacji), obydwie oczu</b>		
1 rok	-2,00 (b.d.)	20
2 lata	-2,15(b.d.)	20
<b>Pacjenci z badania III fazy, grupa kontrolna/WOR (roczny okres obserwacji), obydwie oczu</b>		
1 rok	-2,76 (b.d.)	9
<b>Pacjenci z kontynuacji badania I fazy** (4-letni okres obserwacji), drugie oko</b>		
1 rok	-2,46 (b.d.)	8
2 lata	-2,11 (b.d.)	8
3 lata	-2,31 b.d.	8
4 lata	-2,03 (b.d.)	8

FST - próg czułości na światło w pełnym polu

\*wyniki liczbowe odczytane z wykresu

\*\*pacjenci, którzy spełnili kryteria włączenia do badania III fazy (8 z 11 pacjentów)

**Rysunek 6. Średni wynik testu FST w dwóch grupach pacjentów z badania III fazy oraz jednej z badania I fazy WOR (oznaczone jako VN) w ciągu odpowiednio 1 roku, 2 lat oraz 4 lat od podania terapii (analiza wnioskodawcy)**



### Ostrość wzroku (VA)

**RCT III fazy (Russell 2017).** W badaniu oceniano najlepiej skorygowaną ostrość wzroku (BCVA) przy użyciu skali Holladay'a, dostosowanej do przypisania logarytmu minimalnego kąta rozdzielczości (LogMAR) dla pomiarów widzenia oraz przy wykorzystaniu skali zaproponowanej przez Lange'a i współpracowników.

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

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 22. Zmiana BCVA wzroku przy użyciu skali Holladay'a dla obydwu oczu po roku od przyjęcia terapii - WOR vs brak leczenia**

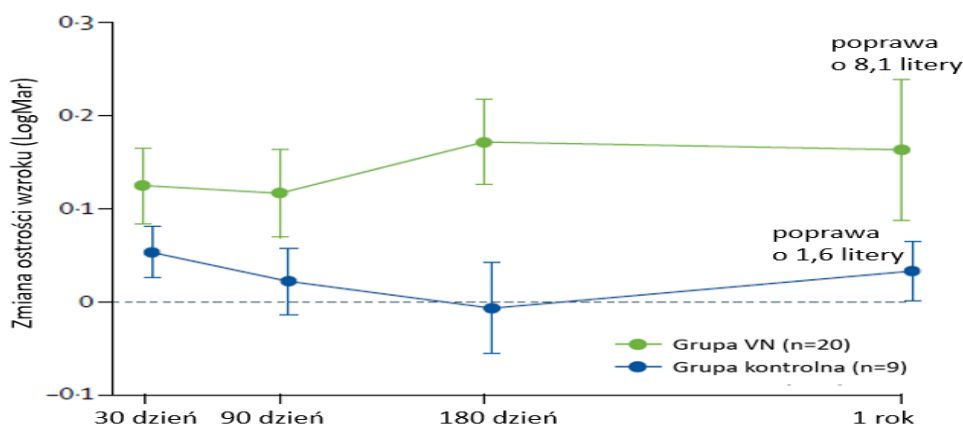
WOR		Brak interwencji		MD (95% CI), p-value
średnia zmiana [LogMAR] (SD)	N	średnia zmiana [LogMAR] (SD)	N	
-0,16* (0,32)	21	0,01** (0,32)	10	-0,16 (-0,41; 0,07) p=0,18

BCVA - najlepiej skorygowana ostrość wzroku

\*poprawa o 8,1 litery

\*\*poprawa o 1,6 litery

**Rysunek 7. Średnia zmiana BCVA w populacji mITT dla obydwu oczu przy użyciu skali Holladay'a (analiza wnioskodawcy), WOR oznaczone jako VN**



W ramach badania wykonano również analizę ostrości wzroku za pomocą skali zaadoptowanej przez Lange'a i współpracowników (analiza *post hoc*). W populacji mITT, przyjęcie WOR przyczyniło się do znaczącej poprawy ostrości wzroku wyznaczonej za pomocą skali zaadoptowanej przez Lange'a po roku od przyjęcia terapii do obydwu oczu. Pacjenci z grupy WOR wykazali znaczącą, 9,0-literową poprawę w porównaniu z 1,6-literową poprawą zarejestrowaną w grupie kontrolnej, uśrednioną dla obydwu oczu (MD=7,4 litery; 95%CI: 0,1-14,6; *post hoc* p=0,0469). Poprawa ostrości wzroku dla oka wyznaczonego jako pierwsze wyniosła średnio 10,5 litery w grupie WOR w porównaniu do 2,1 litery w grupie kontrolnej (MD= 8,4 litery; 95%CI: -0,3-17,1, *post hoc*; p=0,0592). U 30% oczu leczonych jako pierwsze odnotowano poprawę ostrości wzroku o przynajmniej 15 liter ( $\geq 0,3$  LogMAR) po roku od przyjęcia terapii. Poprawa ostrości wzroku dla oka wyznaczonego jako drugie wyniosła średnio 7,5 litery w grupie WOR w porównaniu z 1,1 litery w grupie kontrolnej (MD= 6,4 litery; 95%CI: -0,8-13,6, *post hoc*; p=0,0809). U 20% oczu leczonych jako drugie odnotowano poprawę ostrości wzroku o przynajmniej 15 liter ( $\geq 0,3$  LogMAR) po roku od przyjęcia terapii. U nikogo z grupy kontrolnej nie zaobserwowano takiej poprawy

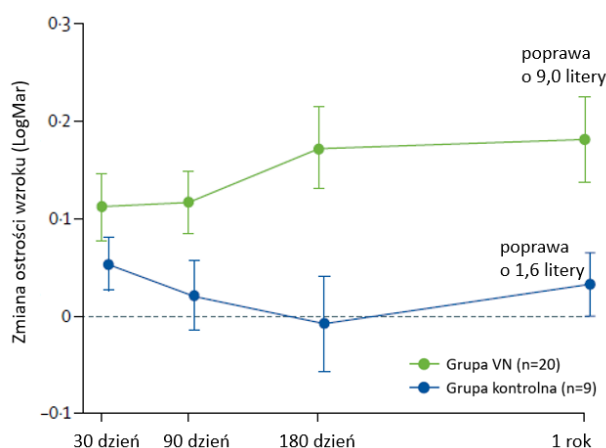
ostrości wzroku – ani w pierwszym ani w drugim oku. Wyniki w zakresie BCVA wyznaczone za pomocą skali Lange'a przedstawiono w tabeli poniżej (patrz Tabela 23).

**Tabela 23. Porównanie skuteczności WOR z brakiem interwencji: zmiana BCVA wzroku przy użyciu skali Lange'a dla obydwu oczu po roku od przyjęcia terapii (post hoc)**

WOR		Brak interwencji		MD (95% CI), p-value
średnia zmiana [liczba liter] (SD)	N	średnia zmiana [liczba liter] (SD)	N	
<b>Obydwoje oczu</b>				
9,0 (b.d.)	20	1,6 (b.d.)	9	7,4 (0,1; 14,6) p=0,0469*
<b>Pierwsze oko</b>				
10,5(b.d.)	20	2,1 (b.d.)	9	8,4 (-0,3; 17,1) p=0,0592*
<b>Drugie oko</b>				
7,5 (b.d.)	20	1,1 (b.d.)	9	6,4 (-0,8; 13,6) p=0,0809*

BCVA - najlepiej skorygowana ostrość wzroku  
\*wyniki z publikacji badania Russell 2017

**Rysunek 8. Średnia zmiana BCVA w populacji mITT dla obydwu oczu przy użyciu skali Lange'a (analiza wnioskodawcy) WOR oznaczone jako VN**



**Badanie I fazy (Bennett 2016).** Wyniki dotyczące zmiany ostrości wzroku po przyjęciu WOR, w odniesieniu do wartości zarejestrowanej na początku badania Bennett 2016, obejmowały 3-letni okres obserwacji. Ostrość wzroku oceniana była przy użyciu skali Holladay'a oraz Lange'a

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

Przyjęcie WOR nie spowodowało znaczącej zmiany w zakresie ostrości wzroku wyznaczonej za pomocą skali Holladay'a i Lange'a, w odniesieniu do wartości zarejestrowanych na początku badania, w czasie 3 lat od przyjęcia terapii. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 24. Zmiana VA przy użyciu skali Holladay'a w ciągu 3 lat od przyjęcia WOR wyznaczona dla drugiego oka**

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

VA – ostrość wzroku

\*wyniki zamieszczono w suplemencie badania

\*\*w odniesieniu do wartości zarejestrowanej na początku badania

^na podstawie danych z publikacji

**Tabela 25. zmiana VA przy użyciu skali Lange'a w ciągu 3 lat od przyjęcia WOR wyznaczona dla drugiego oka**

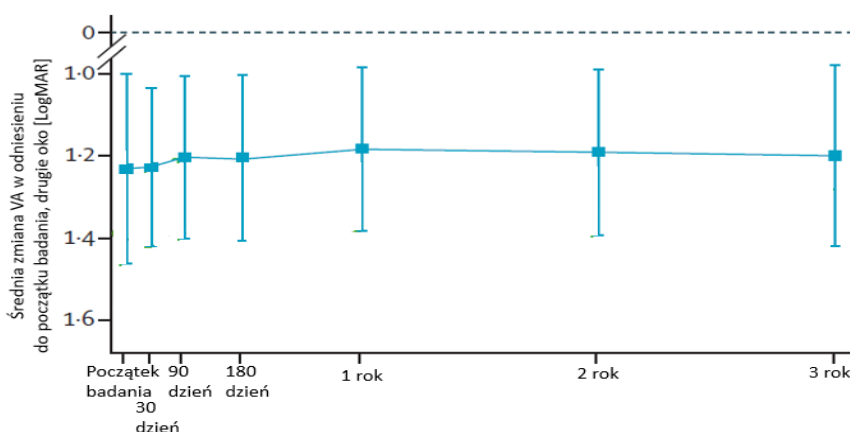
Punkt czasowy w badaniu	WOR			
	Średnia zmiana [LogMAR]**	N	95%CI	p-value***^
30. dzień	0,03	10	-0,19; 0,25	0,7853
90 dzień.	0,01	10	-0,22; 0,23	0,9509
180. dzień	0,01	10	-0,22; 0,23	0,9440
1. rok	-0,01	10	-0,24; 0,21	0,9090
2. rok	-0,01	10	-0,23; 0,22	0,9650
3. rok	0,04	10	-0,19; 0,27	0,7525

VA – ostrość wzroku

\*wyniki zamieszczono w suplemencie badania

\*\*w odniesieniu do wartości zarejestrowanej na początku badania

^na podstawie danych z publikacji

**Rysunek 9. Średnia zmiana VA (skumulowane wyniki dla skali Holladay'a i Lange'a) w odniesieniu do początku badania w ciągu 3 lat od przyjęcia WOR, wyznaczona dla drugiego oka**

**Badania kontynuacyjne III fazy i I fazy.** Analiza wyników z kontynuacji wyżej opisanych badań (Russell 2017 oraz Bennett 2016) obejmowała trzy następujące grupy:

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

Zmianę ostrości wzroku monitorowano przy użyciu skali Lange'a. Zmianę BCVA zaprezentowano w odniesieniu do wartości zarejestrowanej na początku badania po 30, 90 i 180 dniach oraz po 1., 2., 3. i 4. roku od przyjęcia WOR.

Zmiana średniej wartości wyników BCVA przy użyciu skali Lange'a w czasie długoterminowej obserwacji pacjentów po przyjęciu WOR, przedstawiona została na Rysunek 10. W przeciwieństwie do oczekiwanego tempa spadku BCVA w ciągu 4 lat (związanego z naturalnym przebiegiem IRD związanej z mutacją genu *RPE65*) pacjenci z badania I fazy zachowali ostrość wzroku prawie na stabilnym poziomie do 4. roku obserwacji – średnia zmiana w odniesieniu do wartości wyjściowej wzrosła do 0,10 (SD=0,21) LogMAR („utrata” 5 liter). Na wynik badania I fazy wpływ miał 1 spośród 8 pacjentów, u którego wystąpiła depigmentacja nabłonka barwnikowego siatkówki związana z wysoką krótkowzrocznością, czemu towarzyszył spadek BCVA z 0,75 LogMAR zarejestrowanej na początku badania do 1,82 LogMAR w 3. roku obserwacji.

Zgodnie z analizą post hoc w zakresie oceny BCVA wg skali Lange'a, poprawa w jednym i drugim oku pacjentów z badania III fazy, którzy przyjęli WOR na początku badania, po pierwszym roku obserwacji była minimalna - poprawa o 0,21 LogMAR (SD=0,25) w pierwszym oku i poprawa o 0,15 LogMAR (SD=0,19) w drugim oku (poprawa odpowiednio o 11 i 8 liter). Zmiana ta była nieistotna statystycznie w porównaniu z grupą kontrolną. Średnia zmiana BCVA po 2 latach obserwacji w stosunku do wartości zarejestrowanej na początku badania była

podobna i wyniosła -0,20 LogMAR (SD=0,27) w pierwszym oku i -0,15 LogMAR (SD=0,22) w drugim oku (poprawa o odpowiednio - 10 i 8 liter). Średnia zmiana BCVA w 1. roku obserwacji u pacjentów z III fazy badania, którzy stanowili początkowo grupę kontrolną wyniosła -0,10 LogMAR (SD=0,21) dla pierwszego oka i -0,08 LogMAR (SD=0,25) dla drugiego oka (poprawa o odpowiednio o 5 i 4 litery). Dane z analizy post hoc dotyczące długoterminowego monitorowania zmian w zakresie BCVA po przyjęciu WOR przedstawiono w tabeli poniżej (patrz Tabela 26).

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

**Tabela 26. zmiana BCVA wg skali Lange'a po 1 roku, 2, 3 oraz 4 latach od przyjęcia terapii (analiza post hoc)**

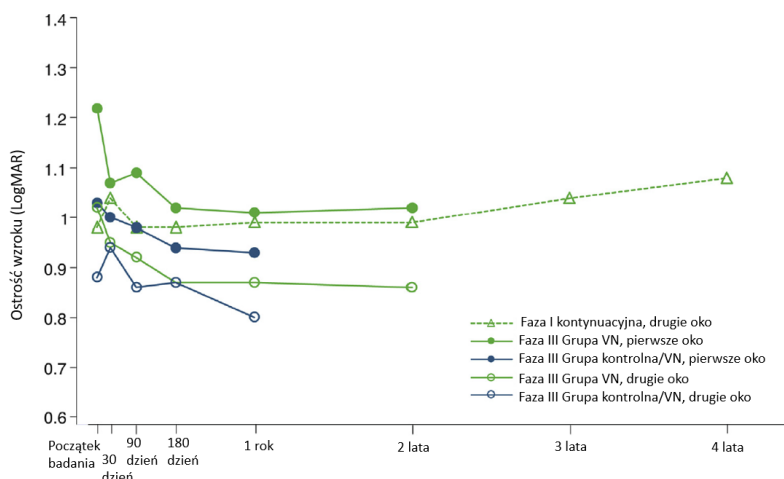
Czas obserwacji	WOR	
	średnia zmiana [LogMAR] (SD)	N
<b>Pacjenci z badania III fazy, grupa WOR (2-letni okres obserwacji), obydwie oczu</b>		
<b>Pierwsze oko</b>		
1 rok	-0,21 (0,25)	20
2 lata	-0,20 (0,27)	20
<b>Drugie oko</b>		
1 rok	-0,15 (0,19)	20
2 lata	-0,15 (0,22)	20
<b>Pacjenci z badania III fazy, grupa kontrolna/WOR (roczny okres obserwacji), obydwie oczu</b>		
<b>Pierwsze oko</b>		
1 rok	-0,10 (0,21)	9
<b>Drugie oko</b>		
1 rok	-0,08 (0,25)	9
<b>Pacjenci z kontynuacji badania I fazy* (4-letni okres obserwacji), drugie oko**</b>		
1 rok	0,01 (b.d.)	8
2 lata	0,01 (b.d.)	8
3 lata	0,06 (b.d.)	8
4 lata	0,10 (b.d.)	8

BCVA - najlepiej skorygowana ostrość wzroku

\*pacjenci, którzy spełnili kryteria włączenia do badania III fazy (8 z 11 pacjentów)

\*\*\*wyniki liczbowe odczytane z wykresu

**Rysunek 10. Zmiana ostrości wzroku wg skali Lange'a w czterech grupach pacjentów z badania III fazy oraz jednej z badania I fazy WOR (oznaczonej jako VN) w ciągu odpowiednio 1 roku, 2 lat oraz 4 lat od podania terapii**



## **Pole widzenia**

**RCT III fazy (Russell 2017).** Ocenę zakresu pola widzenia pacjentów przeprowadzono za pomocą perymetru Goldmanna metodą kinetyczną oraz za pomocą skomputeryzowanego testu Humphrey'a dla pól statycznych plamki z dołkowymi progami wrażliwości. Zakres pola widzenia pacjentów wyznaczono na początku badania oraz po roku od przyjęcia WOR.

Odnotowano istotne zwiększenie zakresu pola widzenia pacjentów, wyznaczonego za pomocą perymetru Goldmanna (bodziec testowy III4e), w porównaniu do braku interwencji, po przyjęciu WOR (MD=378,8; 95%CI: 165,4-592,2; p=0,0018). Wyższa suma stopni wskazuje na większy obszar funkcjonalnej, wrażliwej na światło siatkówki, co odpowiada większemu polu widzenia badanego (przy zastosowaniu tego podejścia maksymalne pole widzenia może wynosić około 1200 do 1400 całkowitej sumy stopni z bodźcem testowym III4e lub u osób bez wad wzroku). Średnia suma stopni pola widzenia wg Goldmanna uległa niemalże podwojeniu w grupie WOR i zmniejszyła się w grupie kontrolnej.

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

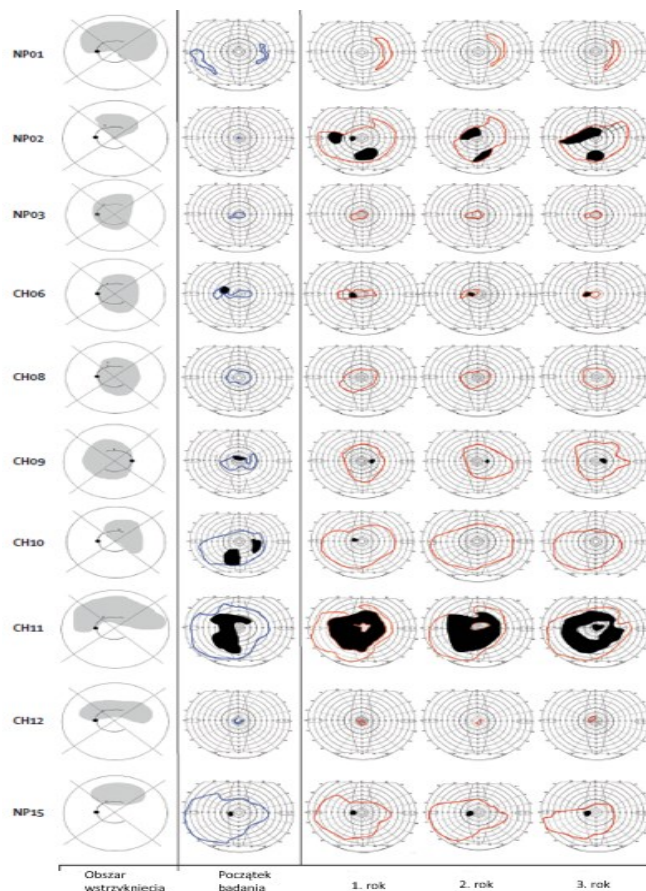
**Tabela 27. Zmiana pola widzenia po roku od przyjęcia terapii - WOR vs brak leczenia (Russell 2017)**

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

**Badanie I fazy (Bennett 2016).** Ocenę zakresu pola widzenia po 3 latach od przyjęcia WOR w kontynuacji badania I fazy przeprowadzono za pomocą perymetru Goldmanna.

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

**Rysunek 11. Podsiatkówkowe obszary wstrzyknięcia WOR do drugiego oka oraz zmiana pola widzenia wyznaczona za pomocą perymetru Goldmana w ciągu 3 lat obserwacji pacjentów z badania I fazy (mroczki i martwe pola zaznaczone zostały na czarno)**



**Badania kontynuacyjne III fazy i I fazy.** Analiza wyników z kontynuacji wyżej opisanych badań (Russell 2017 oraz Bennett 2016) obejmowała trzy następujące grupy:

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

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

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

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

**Tabela 28. Zmiana pola widzenia za pomocą perymetru Goldmanna po 1. i 2. roku od przyjęcia terapii**

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

#### Jakość życia związana z zaburzeniami widzenia

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

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

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

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

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W ramach analizy klinicznej przeprowadzonej przez wnioskodawcę bezpieczeństwo WOR w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65* oceniono na podstawie randomizowanego badania klinicznego III fazy - Russell 2017, kontynuacji badania I fazy – Bennett 2016 oraz publikacji Maguire 2019, obejmującej długoterminową ocenę pacjentów z badań III fazy i I fazy.

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

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

#### Zdarzenia niepożądane ogółem

**RCT III fazy (Russell 2017).** Wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego w ciągu pierwszego roku po podaniu WOR w porównaniu z brakiem interwencji było parametrem bezpieczeństwa monitorowanym w randomizowanym badaniu klinicznym Russell 2017.

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



**Tabela 29. Zdarzenia niepożądane ogółem - WOR vs brak interwencji (Russell 2017\*) w ciągu roku od przyjęcia terapii**

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

\*dane uzupełnione na podstawie informacji z clinicaltrials.gov

### **Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem**

**Kontynuacja badania I fazy (Bennett 2016).** Podczas 3-letniej obserwacji pacjentów z badania I fazy po przyjęciu WOR nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z przyjęciem terapii. Wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 30. Bezpieczeństwo WOR w badaniu Bennett 2016 w ciągu 3 lat od przyjęcia terapii: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.**

Analizowana grupa	WOR		
	n	N	%
Pacjenci z badania I fazy	0	10	0,0

### **Poważne zdarzenia niepożądane**

**RCT III fazy (Russell 2017).** Nie wykazano istotnie większego ryzyka wystąpienia co najmniej jednego poważnego zdarzenia niepożądanego w grupie WOR w porównaniu do braku interwencji.

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

**Tabela 31. Porównanie bezpieczeństwa WOR z brakiem interwencji w badaniu Russell 2017\* w ciągu roku od przyjęcia terapii: poważne zdarzenia niepożądane**

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

\*dane uzupełnione na podstawie informacji z clinicaltrials.gov

**Badanie I fazy (Bennett 2016).** W czasie 3-letniej obserwacji zarejestrowano jedno poważne zdarzenie niepożądane. Zdarzenie to dotyczyło bakteryjnego zapalenia gałki ocznej, którego leczenie doprowadziło do podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego, a następnie zaniku nerwu wzrokowego. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 32. Bezpieczeństwo WOR w badaniu Bennett 2016 w ciągu 3 lat od przyjęcia terapii: poważne zdarzenia niepożądane**

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

**Badania kontynuacyjne III fazy i I fazy.** U 6 spośród łącznie 40 (15%) pacjentów poddanych długoterminowej analizie bezpieczeństwa WOR odnotowano poważne zdarzenia niepożądane. Dwa spośród poważnych zdarzeń niepożądanych dotyczyły zaburzeń oka, w tym:

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

**Tabela 33. Poważne zdarzenia niepożądane WOR (Maguire 2019)**

Analizowana grupa	WOR		
	n	N	%
Wszyscy pacjenci – I faza i III faza	6	40	15,0

**Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem**

**RCT III fazy (Russell 2017).** W ciągu roku od podania WOR nie wystąpiły żadne poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

**Tabela 34. Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - WOR vs brak leczenia (Russell 2017)**

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

**Niepożądane reakcje immunologiczne**

**RCT III fazy (Russell 2017).** Podanie WOR nie wywołało żadnej niepożądanej reakcji immunologicznej. Wyniki przedstawiono w Tabeli 35.

**Tabela 35. Porównanie bezpieczeństwa WOR z brakiem interwencji w badaniu Russell 2017 w ciągu roku od przyjęcia terapii: niepożądana reakcja immunologiczna**

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

**Zdarzenia związane z zaburzeniami oka**

**RCT III fazy (Russell 2017).** W badaniu nie wykazano istotnie większego ryzyka wystąpienia zdarzenia związanego z zaburzeniami oka w grupie WOR w porównaniu do braku interwencji. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

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

**Tabela 36. Porównanie bezpieczeństwa WOR z brakiem interwencji w badaniu Russell 2017 w ciągu roku od przyjęcia terapii: zaburzenia oka**

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

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

\*uniesienie dysku wzrokowego niezwiązane ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym lub obrzękiem nerwu wzrokowego

\*\*dane dostępne na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)

**Badanie I fazy (Bennett 2016).** Zarejestrowano łącznie 6 zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami oka u 5 pacjentów. Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami oka, wynikające z procedury podania leku, miały przeważnie łagodny charakter i obejmowały tworzenie się dellen (tj. nierównej powierzchni rogówki) przy szwie we wczesnym okresie pooperacyjnym u trzech pacjentów oraz zaćmę u dwóch pacjentów. Nierównomierne zagłębienia rogówki ustąpiły po zastosowaniu leczenia miejscowego, a zaćmę z powodzeniem wyleczono podczas standardowej operacji. U jednego z pacjentów, który cierpiał na ciężką krótkowzroczność (wymagającą korekty o więcej niż -10 dioptrii) po wstrzyknięciu WOR do drugiego oka odnotowano ścieńczenie siatkówki. Pacjent ten jednak miał mniejszą objętość plamki żółtej i cieńszy dołek siatkówki w porównaniu z innymi pacjentami na początku badania. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 37. Bezpieczeństwo WOR w badaniu Bennett 2016w ciągu 3 lat od przyjęcia terapii: zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami oka**

Punkt końcowy	WOR		
	n	N	%
Dellen	3	10	30,0
Zaćma	2	10	20,0
Ścieńczenie siatkówki	1	10	10,0

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

**Tabela 38. Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami oka (Maguire 2019)**

Punkt końcowy	Kont. badania I fazy			Badanie III fazy									Wszyscy pacjenci – kont. I fazy i III faza		
				WOR			kontrola/WOR*			Wszyscy pacjenci					
	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
TEAE**** związane z zaburzeniami oka	8	11	73,0	12	20	60,0	7	9	78,0	19	29	66,0	27	40	68,0
Zaburzenia oka	8	11	73,0	10	20	50,0	6	9	67,0	16	29	55,0	24	40	60,0
Zaćma	3	11	27,0	4	20	20,0	0	9	0,0	4	29	14,0	7	40	18,0

Punkt końcowy	Kont. badania I fazy			Badanie III fazy									Wszyscy pacjenci – kont. I fazy i III faza		
				WOR			kontrola/WOR*			Wszyscy pacjenci					
	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
Gradówka	1	11	9,0	0	20	0,0	0	9	0,0	0	29	0,0	1	40	3,0
Krwotok nadnaczyniówkowy	0	11	0,0	0	20	0,0	1	9	11,0	1	29	3,0	1	40	3,0
Torbiel spojówki	0	11	0,0	1	20	5,0	0	9	0,0	1	29	3,0	1	40	3,0
Przekrwienie spojówki**	0	11	0,0	0	20	0,0	1	9	11,0	1	29	3,0	1	40	3,0
Dellen	3	11	27,0	0	20	0,0	0	9	0,0	0	29	0,0	3	40	8,0
Podwójne widzenie	1	11	9,0	0	20	0,0	0	9	0,0	0	29	0,0	1	40	3,0
Zapalenie oka <sup>^</sup>	1	11	9,0	2	20	10,0	0	9	0,0	2	29	7,0	3	40	8,0
Podrażnienie oczu	1	11	9,0	1	20	5,0	0	9	0,0	1	29	3,0	2	40	5,0
Ból oka	1	11	9,0	1	20	5,0	1	9	11,0	2	29	7,0	3	40	8,0
Świąd oka	0	11	0,0	1	20	5,0	1	9	11,0	2	29	7,0	2	40	5,0
Obrzęk oka	0	11	0,0	1	20	5,0	0	9	0,0	1	29	3,0	1	40	3,0
Uczucie obecności ciała obcego w oczach	0	11	0,0	1	20	5,0	0	9	0,0	1	29	3,0	1	40	3,0
Zapalenie tęczówki	0	11	0,0	1	20	5,0	0	9	0,0	1	29	3,0	1	40	3,0
Zwyrodnienie plamki żółtej <sup>^^</sup>	0	11	0,0	1	20	5,0	0	9	0,0	1	29	3,0	1	40	3,0
Otwór w plamce	0	11	0,0	1	20	5,0	1	9	11,0	2	29	7,0	2	40	5,0
Makulopatia <sup>#</sup>	1	11	9,0	1	20	5,0	0	9	0,0	1	29	3,0	2	40	5,0
Dyskomfort oka	0	11	0,0	0	20	0,0	1	9	11,0	1	29	3,0	1	40	3,0
Zanik nerwu wzrokowego	1	11	9,0	0	20	0,0	0	9	0,0	0	29	0,0	1	40	3,0
Światłowstręt	1	11	9,0	0	20	0,0	0	9	0,0	0	29	0,0	1	40	3,0
Pseudopapilledema	0	11	0,0	1	20	5,0	0	9	0,0	1	29	3,0	1	40	3,0
Złogi siatkówki <sup>##</sup>	0	11	0,0	0	20	0,0	3	9	33,0	3	29	10,0	3	40	8,0
Zaburzenia siatkówki <sup>^^^</sup>	0	11	0,0	0	20	0,0	1	9	11,0	1	29	3,0	1	40	3,0
Krwotok siatkówkowy	0	11	0,0	1	20	5,0	0	9	0,0	1	29	3,0	1	40	3,0
Przedarcie siatkówki <sup>***</sup>	0	11	0,0	2	20	10,0	1	9	11,0	3	29	10,0	3	40	8,0
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	0	11	0,0	1	20	5,0	0	9	0,0	1	29	3,0	1	40	3,0
Wirusowe zapalenie spojówek	0	11	0,0	1	20	5,0	0	9	0,0	1	29	3,0	1	40	3,0
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	0	11	0,0	0	20	0,0	1	9	11,0	1	29	3,0	1	40	3,0
Rozejście się ran	0	11	0,0	0	20	0,0	1	9	11,0	1	29	3,0	1	40	3,0
Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe	2	11	18,0	4	20	20,0	1	9	11,0	5	29	17,0	7	40	18,0

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

\*\*obejmuje podrażnienia i reakcje na założenie szwu

<sup>^</sup>w tym 1 przypadek zapalenia wnętrza gałki ocznej

<sup>^^</sup>przerzedzenie plamki

<sup>#</sup>obejmuje błonę epiretinalną i fałd plamkowy

<sup>##</sup>podsiatkówkowy wysięk

<sup>^^^</sup>obejmuje przerzedzenie dołka i utratę funkcji dołka

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

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

**Systemowe zdarzenia niepożądane**

**RCT III fazy (Russell 2017).** Systemowe zdarzenia niepożądane obejmowały: zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego, zaburzenia pracy serca, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia układu odpornościowego, zakażenia i zarażenia, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym cysty i polipy), zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia psychiczne, zaburzenia pracy nerek i dróg moczowych, zaburzenia układu rozrodczego, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia naczyniowe i inne.

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

**Tabela 39. Porównanie bezpieczeństwa WOR z brakiem interwencji w badaniu Russell 2017\* w ciągu roku od przyjęcia terapii: zaburzenia systemowe.**

Punkt końcowy	WOR			Brak interwencji			p-value	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego</b>									
Leukocytoza	9	20	45,0	0	9	0,0	0,015	9,05 (0,58; 140,45) p=0,116	0,45 (0,20; 0,70) p<0,001
<b>Zaburzenia pracy serca</b>									
Tachykardia	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>									
Wzdęcia brzucha	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Ból w nadbrzuszu	2	20	10,0	0	9	0,0	0,326	2,38 (0,13; 45,11) p=0,563	0,10 (-0,09; 0,29) p=0,311
Nieregularne ruchy jelit	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Zaparcia	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Biegunka	2	20	10,0	1	9	11,0	0,928	0,90 (0,09; 8,69) p=0,927	-0,01 (-0,25; 0,23) p=0,929
Nieżyt żołądka	0	20	0,0	1	9	11,0	0,129	0,16 (0,01; 3,56) p=0,246	-0,11 (-0,34; 0,12) p=0,345
Choroba refluksowa przełyku	0	20	0,0	1	9	11,0	0,129	0,16 (0,01; 3,56) p=0,246	-0,11 (-0,34; 0,12) p=0,345
Ból wargi	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Nudności	6	20	30,0	1	9	11,0	0,271	2,70 (0,38; 19,27) p=0,322	0,19 (-0,10; 0,48) p=0,197
Wymioty	8	20	40,0	2	9	22,0	0,351	1,80 (0,47; 6,84) p=0,388	0,18 (-0,17; 0,52) p=0,314
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>									
Niepożądana reakcja na lek	2	20	10,0	0	9	0,0	0,326	2,38 (0,13; 45,11) p=0,563	0,10 (-0,09; 0,29) p=0,311
Ból w klatce piersiowej	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Dreszcze	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Ból twarzy	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Zmęczenie	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Ból	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Gorączka	7	20	35,0	1	9	11,0	0,183	3,15 (0,45; 21,96) p=0,247	0,24 (-0,05; 0,53) p=0,110

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

Punkt końcowy	WOR			Brak interwencji			p-value	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Migrena	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Stan przedomdleniowy	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Omdlenie	0	20	0,0	1	9	11,0	0,129	0,16 (0,01; 3,56) p=0,246	-0,11 (-0,34; 0,12) p=0,345
<b>Zaburzenia psychiczne</b>									
Niepokój	0	20	0,0	1	9	11,0	0,129	0,16 (0,01; 3,56) p=0,246	-0,11 (-0,34; 0,12) p=0,345
Deficyt uwagi/nadpobudliwość	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Emetofobia	0	20	0,0	1	9	11,0	0,129	0,16 (0,01; 3,56) p=0,246	-0,11 (-0,34; 0,12) p=0,345
Bezsenność	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
<b>Zaburzenia pracy nerek i dróg moczowych</b>									
Krwimocz	3	20	15,0	1	9	11,0	0,779	1,35 (0,16; 11,27) p=0,782	0,04 (-0,22; 0,30) p=0,768
Nieprawidłowości w moczu	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
<b>Zaburzenia układu rozrodczego</b>									
Dysmenorrhoea	1	20	8,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Menometrorrhagia	1	20	8,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Nieregularne miesiączkowanie	1	20	8,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>									
Kaszel	6	20	30,0	1	9	11,0	0,271	2,70 (0,38; 19,27) p=0,322	0,19 (-0,10; 0,48) 0,197
Duszności	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Krwawienie z nosa	2	20	10,0	0	9	0,0	0,326	2,38 (0,13; 45,11) p=0,563	0,10 (-0,09; 0,29) p=0,311
Niedrożność nosa	2	20	10,0	0	9	0,0	0,326	2,38 (0,13; 45,11) p=0,563	0,10 (-0,09; 0,29) p=0,311
Ból jamy ustnej i gardła	6	20	30,0	4	9	44,0	0,449	0,68 (0,25; 1,82) p=0,437	-0,14 (-0,53; 0,24) p=0,458
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>									
Trądzik	0	20	0,0	1	9	11,0	0,129	0,16 (0,01; 3,56) p=0,246	-0,11 (-0,34; 0,12) p=0,345
Wyprysk	0	20	0,0	1	9	11,0	0,129	0,16 (0,01; 3,56) p=0,246	-0,11 (-0,34; 0,12) p=0,345
Wysypka	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Obrzęk twarzy	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>									
Nadciśnienie	1	20	5,0	1	9	11,0	0,548	0,45 (0,03; 6,42) p=0,556	-0,06 (-0,29; 0,17) p=0,597
<b>Inne</b>									
Wzrost poziomu fosfatazy zasadowej we krwi	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Podwyższony poziom cholesterolu we krwi	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574

Punkt końcowy	WOR			Brak interwencji			p-value	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Zwiększone ciśnienie krwi	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Odwrócone załamki T na elektrodiagramie	1	20	5,0	0	9	0,0	0,495	1,43 (0,06; 32,06) p=0,822	0,05 (-0,12; 0,22) p=0,574
Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe	4	20	20,0	0	9	0,0	0,148	4,29 (0,25; 72,12) p=0,312	0,20 (-0,02; 0,42) p=0,077
Zmniejszenie masy ciała	0	20	0,0	1	9	11,0	0,129	0,16 (0,01; 3,56) p=0,246	-0,11 (-0,34; 0,12) p=0,345

\*dane uzupełnione na podstawie informacji z suplementu badania Russell 2017

## Zgony

**RCT III fazy (Russell 2017).** W ciągu roku od podania WOR nie odnotowano żadnego zgonu wśród pacjentów z randomizowanego badania klinicznego Russell 2017. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 40. Porównanie bezpieczeństwa WOR z brakiem interwencji w badaniu Russell 2017\* w ciągu roku od przyjęcia terapii: zgony**

WOR			Brak interwencji			p-value	RR (95% CI)	RD (95% CI)
n	N	%	n	N	%			
0	21	0,0	0	10	0,0	n/a	-	-

\*dane uzupełnione na podstawie informacji z clinicaltrials.gov

**Badania kontynuacyjne III fazy i I fazy.** W ciągu całego, czteroletniego okresu obserwacji w badaniu nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. Wyniki przedstawiono w **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..**

**Tabela 41. Zgony odnotowane podczas czteroletniego okresu obserwacji (Maguire 2019)**

Analizowana grupa	WOR		
	n	N	%
Wszyscy pacjenci – I faza i III faza	0	40	0,0

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa WOR dokonano systematycznego wyszukiwania w bazie Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono 22.10.2024 r. Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch analityków. W przypadku niezgodności między analitykami, decyzja została podjęta na drodze konsensusu (z udziałem trzeciego analityka).

Selekcja została przeprowadzona w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICOS (zamieszczony w rozdziale 4.1.1 w Tabeli 9). Selekcję badań/publikacji prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski. Charakterystykę oraz wyniki poszczególnych badań włączonych do niniejszego opracowania analitycznego przedstawiono poniżej.

Analitycy Agencji zidentyfikowali dodatkowe badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa WOR w populacji pacjentów z LCA z bialleliczną mutacją genu *RPE65*, które zostały włączone do analizy weryfikacyjnej (Maguire 2021, Deng 2022, Jung 2024, Gange 2022, Kolesnikova 2022). Publikacja Maguire 2021 obejmuje długoterminową ocenę pacjentów z badania RCT Russell 2017. Wyniki obejmowały pacjentów, którzy przyjęli WOR na początku badania III fazy (4-letni okres obserwacji, grupa WOR) oraz pacjentów, którzy przez pierwszy rok badania III fazy stanowili grupę kontrolną, a następnie przyjęli WOR (3-letni okres obserwacji, grupa kontrolna/WOR). Natomiast w publikacji Kolesnikova opisano pacjentkę, która w wieku 11 lat otrzymała terapię WOR w ramach badania klinicznego III fazy. Publikacja Deng 2022 przedstawia dane z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii genowej WOR w populacji pediatrycznej. W publikacji Gange 2022 przeanalizowano dane pacjentów, u których po podaniu WOR rozwinął się okołodołkowy zanik naczyńkowo-siatkóvkowy.



Dodatkowo do analizy bezpieczeństwa włączono badania, w których WOR podano pacjentom z IRDs z bialleliczną mutacją genu *RPE65*: Kassel 2022, Sengillo 2022, Stingl 2023, Fischer 2024, Kortuem 2024, Lorenz 2024, Melillo 2024. W przypadku tych badań analitycy Agencji włączyli do analizy weryfikacyjnej jedynie punkty końcowe związane z bezpieczeństwem.

## Metodyka

Poniżej przedstawiono zestawienie tabelaryczne najważniejszych informacji odnoszących się do charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (Tabela 42) i bezpieczeństwa (Tabela 43).

**Tabela 42. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe	Ograniczenia
<p><b>Maguire 2021</b></p> <p><b>Kraj:</b> Stany Zjednoczone (2 ośrodki)</p> <p><b>Randomizacja:</b> 2:1</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> brak informacji</p>	<p><b>Typ badania:</b> cross-over RCT, badanie fazy 3, open-label.</p> <p><b>Interwencja:</b> WOR</p> <p><b>Komparator:</b> brak leczenia w 1 roku obserwacji, podanie WOR</p> <p><b>Czas obserwacji:</b> 3 lata (grupa kontrolna/WOR) lub 4 lata</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci <math>\geq 3</math> r.ż.,</li> <li>potwierdzona genetycznie bialleliczna mutacja genu <i>RPE65</i>,</li> <li>ostrość wzroku (VA) - 20/60 lub gorsza / pole widzenia (VF) mniejsze niż 20° w dowolnym południku / oba wskaźniki występujące jednocześnie,</li> <li>wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki (obszar siatkówki w obrębie tylnego bieguna &gt; 100 mikronów grubości) oszacowana na podstawie optycznej tomografii koherencyjnej OCT,</li> <li>zdolność do wykonania znormalizowanego testu mobilności multiluminacji (MLMT) ocenianym w zakresie luminancji, ale niezdolność do przejścia testu przy 1 luksie.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> pacjenci niespełniający kryteriów włączenia.</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b> ITT N=31 Grupa WOR: n=21 Grupa kontrolna/WOR: n=10</p> <p><b>Utrata pacjentów z badania:</b> Grupa WOR: n=1 Grupa kontrolna/WOR: n=1</p> <p><b>Wiek rozpoczęcia leczenia:</b> średnia (SD): 14,8 (10,8) lat.</p>	<p><b>Pierwszorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana w zakresie testu mobilności multiluminacji (MLMT) przy maksymalnie 7 standardowych poziomach oświetlenia (dla obu oczu)</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana progu czułości na światło białe w pełnym polu widzenia, uśredniona dla obu oczu,</li> <li>zmiana wyników testu MLMT dla pierwszego oka poddanego działaniu interwencji,</li> <li>zmiana VA uśredniona dla obu oczu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak danych dotyczących jakości życia pacjentów.</li> </ul>
<p><b>Deng 2022</b></p> <p><b>Kraj:</b> Stany Zjednoczone</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> częściowe wsparcie finansowe Foundation Fighting Blindness oraz Research to Prevent Blindness</p>	<p><b>Typ badania:</b> retrospektywne (RWE), jednoośrodkowe, jednoramienne</p> <p><b>Interwencja:</b> WOR</p> <p><b>Komparator:</b> brak</p> <p><b>Czas obserwacji:</b> Mediana – 531 dni</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> pacjenci w wieku poniżej 18 lat, z potwierdzoną bialleliczną mutacją genu <i>RPE65</i>, którym podano WOR.</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b> N=14 (27 oczu)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Powikłania okołoooperacyjne i pooperacyjne, Zmiana wyników dla:</li> <li>badania prognozy czułości na światło w pełnym polu (FST),</li> <li>poła widzenia Goldmanna GVF,</li> <li>najlepiej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA),</li> <li>grubości siatkówki w plamce (CST – central subfield thickness)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>genetyczne pokrewieństwo wśród wielu pacjentów;</li> <li>interpretacja wyników badania GVF może być niepewna z uwagi na rozszerzanie się poła widzenia u dzieci do 12 r.ż. niezależnie od podanej interwencji;</li> <li>brak szczegółowych kryteriów włączenia i wykluczenia z badania.</li> </ul>
<p><b>Jung 2024</b></p> <p><b>Kraj:</b> Niemcy</p>	<p><b>Typ badania:</b> jednoramienne, obserwacyjne</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> bialleliczna mutacja genu <i>RPE65</i></p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana wyniku testu mobilności</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>niewielka próba badawcza;</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe	Ograniczenia
<p><u>Randomizacja:</u> nd.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL</p>	<p><u>Interwencja:</u> WOR</p> <p><u>Komparator:</u> nd.</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> 3 miesiące po leczeniu</p>	<p><u>Liczba pacjentów:</u> 7 (u czterech pacjentów leczono jedno oko, u trzech dwoje oczu)</p>	<p>multiluminacji (MLMT) (w skali od 1 do 8)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana najlepiej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA)</li> <li>Zmiana średnich amplitud CPC</li> <li>Zmiana średnich progów DAC</li> <li>Zmiana progów czułości na światło w pełnym polu (FST)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak szczegółowych kryteriów włączenia i wykluczenia z badania;</li> <li>brak informacji dot. dawki leku;</li> <li>2 z 6 autorów publikacji jest konsultantami firmy Novartis.</li> </ul>

Tabela 43. Charakterystyka badań włączonych do analizy bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Ograniczenia
<p><b>Gange 2022</b></p> <p><u>Kraj:</u> Stany Zjednoczone</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> badanie to było częściowo wspierane przez nieograniczony grant dla Wydziału Okulistyki w USC Keck School of Medicine od Research to Prevent Blindness (TCL, AN), Las Madrinas Endowment in Experimental Therapeutics for Ophthalmology (TCL, AN), NIH/NEI Career Development Award K08EY030924 (AN) oraz Research To Prevent Blindness Career Development Award (AN)</p>	<p><u>Cel:</u> okołodołkowy zanik naczyniówkowo-siatkówkowy po podaniu WOR</p> <p><u>Typ badania:</u> retrospektywne, wieloośrodkowe</p> <p><u>Interwencja:</u> WOR</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> od 4 do 18 miesięcy</p>	<p>Pacjenci z wrodzoną ślepotą Lebera (LCA) z bialleliczną mutacją genu <i>RPE65</i></p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=10 (18 oczu)</p> <p>- przedział wiekowy 5–20 lat (średnia 11,6 roku);</p> <p>- 6 mężczyzn i 4 kobiety.</p>	<p>- w analizie uwzględniono tylko pacjentów, u których wystąpił okołodołkowy zanik naczyniówkowo-siatkówkowy (wyklucza to analizę ogólnej częstości występowania lub statycznego porównania między grupami, które doświadczyły tego zjawiska lub nie);</p> <p>- w badaniu uwzględniono wyłącznie ośrodki i lekarzy chirurgów, którzy wyrazili chęć do współpracy, co może wprowadzać błąd w selekcji.</p>
<p><b>Kassel 2022</b></p> <p><u>Kraj:</u> Dania (Rigshospitalet – jedyny ośrodek w Danii, w którym podaje się woretygen neparwówek)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie przyznano dodatkowego finansowania (badanie przeprowadzono w ramach wykonywania obowiązków pracowników Rigshospitalet-Glostrup)</p>	<p><u>Cel:</u> częstość występowania wewnątrzgałkowego zapalenia nerwu wzrokowego po podaniu WOR</p> <p><u>Typ badania:</u> retrospektywne (analiza dokumentacji medycznej)</p> <p><u>Interwencja:</u> WOR</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> od 4 do 15 miesięcy</p>	<p>Pacjenci z dystrofią siatkówki spowodowaną przez bialleliczne patogenne lub prawdopodobnie patogenne mutacje genu <i>RPE65</i> bez innych, współistniejących mutacji biallelicznych genu <i>RPE65</i> oraz u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=12 (23 oczu - 11 pacjentów otrzymało lek do obu oczu, natomiast jeden pacjent do jednego oka)</p> <p>Dwoje oczu operowano w odstępie 7 dni; prawe oko zawsze było operowane jako pierwsze.</p> <p><u>Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia:</u></p> <p>&lt;10 lat – 1 pacjent (4 lata)</p> <p>&gt;10 lat &lt;20 lat – 7 pacjentów (w wieku 10, 13, 14, 16, 17, 17, 19 lat)</p> <p>&gt;20 lat &lt;30 lat – 3 pacjentów (21, 21, 26 lat)</p> <p>38 lat (1 pacjent z wstrzyknięciem do jednego oka)</p>	<p>Objętość wstrzyknięcia wynosiła 0,3 ml (zgodnie z ChPL), ale w niektórych przypadkach (według uznania chirurga) stosowano zmniejszoną objętość, jeśli zaobserwowano zanik siatkówki i obciążenie dołka siatkówki (6 z 23 wstrzyknięć obejmowało inną objętość a co za tym idzie inną dawkę niż wskazana w ChPL).</p>
<p><b>Sengillo 2022</b></p> <p><u>Kraj:</u> Stany Zjednoczone</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Cel:</u> wpływ wieku pacjentów, funkcjonalnej ostrości wzroku i śródoperacyjnego odwarstwienia dołka na wyniki terapii WOR oraz ocena postrzegania efektu leczenia przez pacjentów</p>	<p>Pacjenci z dystrofią siatkówki spowodowaną przez bialleliczne mutacje genu <i>RPE65</i>.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=41 (77 oczu)</p> <p>16 dorosłych i 25 pacjentów pediatrycznych;</p>	<p>- retrospektywny charakter analizy oraz niekompletne i nieregularne dane z obserwacji częściowo wynikające z ograniczeniami</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Ograniczenia
	<p><u>Typ badania:</u> retrospektywne, wielośrodkowe i prospektywne przekrojowe (retrospektywny przegląd dokumentacji porównujący dane wyjściowe oraz 1, 2 do 3, 6 do 9 i 10 do 15 miesięcy po operacji WOR. Ankiety przeprowadzono wśród dorosłych pacjentów i rodziców pacjentów pediatrycznych).</p> <p><u>Interwencja:</u> WOR</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> od 1 tygodnia do 18,5 miesiąca</p>	<p>przedział wiekowy 2–44 lata (średnia 17 lat);</p> <p>średni okres obserwacji 10 miesięcy (od 1 tygodnia do 18,5 miesiąca).</p> <p><u>Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia:</u></p> <p>&lt;12 lat – 16 pacjentów;</p> <p>≥12 lat – 9 pacjentów;</p> <p>&gt; 18 lat – 16 pacjentów.</p> <p>Pięciu dorosłych pacjentów odmówiło poddania się operacji drugiego oka ze względu na brak poprawy po pierwszej operacji lub ograniczenia w podróżowaniu w czasie pandemii COVID-19.</p>	<p>związanymi z pandemią COVID-19;</p> <p>- brak jednolitych protokołów badań dodatkowych poza badaniem klinicznym;</p> <p>- rzadkie wykorzystanie testów FST, badania pola widzenia i ERG;</p> <p>- mała liczebność próby w różnych odstępach czasu obserwacji.</p>
<p><b>Stingl 2023</b></p> <p>Kraj: Niemcy, USA</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> badanie to było wspierane przez Niemiecką Radę ds. Badań Naukowych, przez nieograniczony grant dla Wydziału Okulistyki w USC Keck School of Medicine od Research to Prevent Blindness, darowiznę od Knights Templar Eye Foundation, Las Madrinas Endowment in Experimental Therapeutics for Ophthalmology (AN), NIH/NEI Career Development Award K08EY030924 (AN) oraz Research To Prevent Blindness Career Development Award (AN). Organizacje finansujące nie odgrywały żadnej roli w projektowaniu lub prowadzeniu badania.</p>	<p><u>Cel:</u> zidentyfikowanie możliwych przyczyn zaniku naczyńkowo-siatkówkowego po zastosowaniu WOR. Analiza danych demograficznych i parametrów okulistycznych.</p> <p><u>Typ badania:</u> Retrospektywne badanie kohortowe</p> <p><u>Interwencja:</u> WOR</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> od 3 miesięcy do 4 lat</p>	<p>Pacjenci z dystrofią siatkówki spowodowaną przez bialleliczne mutacje genu <i>RPE65</i>.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=103 (183 oczu – 80 pacjentów otrzymało leczenie do obu oczu, a 23 pacjentów do jednego oka).</p> <p>- przedział wiekowy 2–51 lat (średnia 19,5 roku);</p> <p><u>Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia:</u></p> <p>2-11 lat – 31 pacjentów,</p> <p>12-17 lat – 20 pacjentów;</p> <p>≥ 18 lat – 52 pacjentów.</p>	b.d
<p><b>Fischer 2024</b></p> <p>Kraj: Niemcy, Francja, Włochy, Wielka Brytania, Dania, Chorwacja, Izrael, Hiszpania, Austria, Belgia, Czechy, Słowacja, Brazylia, Niderlandy, Polska</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> badanie było w pełni finansowane i sponsorowane przez Novartis Pharma AG. Pracownicy organizacji finansującej uczestniczyli w projektowaniu i prowadzeniu badania, gromadzeniu danych, zarządzaniu danymi, analizie danych i interpretacji danych, a także w przygotowaniu, recenzji i zatwierdzeniu manuskryptu.</p>	<p><u>Cel:</u> scharakteryzowanie długoterminowego profilu bezpieczeństwa stosowania WOR poprzez systematyczne gromadzenie zdefiniowanych w protokole zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE, ang. <i>Treatment Emergent Adverse Event</i>), będących przedmiotem szczególnego zainteresowania (TEAESI, ang. <i>Treatment Emergent Adverse Event of special interest</i>) oraz wszelkich innych TEAEs.</p> <p><u>Typ badania:</u> prospektywne, wielośrodkowe badanie obserwacyjne</p> <p><u>Interwencja:</u> WOR</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> do 2 lat (każdy włączony do badania pacjent będzie obserwowany przez okres 5 lat po podaniu WOR)</p> <p><u>Badanie w trakcie realizacji</u> (czas trwania od 12.2019 r. do 12.2029 r.)</p>	<p>Pacjenci z dystrofią siatkówki spowodowaną przez bialleliczne mutacje genu <i>RPE65</i>.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=103 (183 oczu – 80 pacjentów otrzymało leczenie do obu oczu, a 23 pacjentów do jednego oka).</p> <p>- przedział wiekowy 2–51 lat (średnia 19,5 roku);</p> <p><u>Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia:</u></p> <p>2-11 lat – 31 pacjentów,</p> <p>12-17 lat – 20 pacjentów;</p> <p>≥ 18 lat – 52 pacjentów.</p>	<p>- pacjenci włączani w różnym okresie badania (większość pacjentów obserwowano krócej niż rok [n=79; 76,7%]);</p> <p>- dane dotyczące wszystkich zmiennych badania nie były dostępne we wszystkich punktach czasowych analizy ze względu na niespójne raportowanie danych;</p> <p>- mimo, że istnieje standardowy protokół leczenia zgodny z ChPL, rzeczywista procedura podania leku mogła różnić się w zależności od ośrodka;</p> <p>- badanie w pełni finansowane przez Novartis Pharma AG.</p>
<p><b>Kortuem 2024</b></p> <p>Kraj: Niemcy</p>	<p><u>Cel:</u> zmiany w strukturze naczyń siatkówki po leczeniu WOR</p>	<p>Pacjenci z dystrofią siatkówki spowodowaną przez bialleliczne mutacje genu <i>RPE65</i>.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=10 (16 oczu)</p>	<p>- wszyscy pacjenci byli w zaawansowanym stadium choroby;</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Ograniczenia
<p><u>Źródło finansowania:</u> badanie było wspierane finansowo przez Niemiecką Radę ds. Badań Naukowych oraz Egon Schumacher-Stiftung, Barnstorf (Niemcy), fundację prywatną niemającą charakteru komercyjnego.</p>	<p><u>Typ badania:</u> prospektywne, jednoośrodkowe badanie obserwacyjne</p> <p><u>Interwencja:</u> WOR</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> do 12 miesięcy po leczeniu</p>	<p>Na początku wykonano wszystkim pacjentom badanie z wykorzystaniem optyki adaptatywnej (AO, ang. adaptive optic). Sześć oczu u czterech pacjentów zostało zakwalifikowanych do 12 miesięcznej obserwacji. Przedział wiekowy włączonych pacjentów: 14-23 lata (średnia 19,3 roku).</p>	<p>- liczba oczu objętych analizą jest niewielka, a tylko w dwóch przypadkach uwzględniono dwoje oczu tej samej osoby.</p>
<p><b>Lorenz 2024</b></p> <p><u>Kraj:</u> Niemcy</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> badanie zostało przeprowadzone w ramach regularnych obowiązków pracowniczych na Oddziale Okulistyki, Universitaetsklinikum Bonn, Niemcy oraz na Oddziale Okulistyki, Universitaetsklinikum Giessen i Marburg GmbH, Campus Giessen. Zapewniono finansowanie standardowych badań w ramach rejestru PERCEIVE sponsorowanego przez Novartis Pharma, Szwajcaria.</p>	<p><u>Cel:</u> Ocena wpływu danych wyjściowych na psychofizyczne i morfologiczne wyniki leczenia WOR</p> <p><u>Typ badania:</u> retrospektywne, jednoośrodkowe</p> <p><u>Interwencja:</u> WOR</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> od 1 do 32 miesięcy</p>	<p>Pacjenci z dziedziczną dystrofią siatkówki spowodowaną przez bialleliczne mutacje genu <i>RPE65</i>.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=19 (30 oczu)</p> <p>- przedział wiekowy 8-40 lat (średnia 19,5 roku);</p> <p>- 12 mężczyzn i 7 kobiet.</p> <p><u>Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia:</u></p> <p>&lt;20 lat – 5 pacjentów, 10 oczu (7, 9, 9, 17 i 19 lat);</p> <p>&gt;20 lat – 14 pacjentów, 20 oczu (22, 23, 24, 28, 28, 28, 29, 29, 30, 31, 32, 38, 39, 40 lat)</p>	<p>- retrospektywny charakter analizy oraz niekompletne i nieregularne dane z obserwacji częściowo wynikające z ograniczeniami związanymi z pandemią COVID-19;</p> <p>- brak analizy ilościowej zmian zanikowych siatkówki;</p> <p>- badanie finansowane przez Novartis Pharma AG.</p>
<p><b>Melillo 2024</b></p> <p><u>Kraj:</u> Włochy</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> badanie zostało przeprowadzone w ramach obowiązków pracowniczych University of Campania Luigi Vanvitelli. Nie zapewniono dodatkowego finansowania.</p>	<p><u>Cel:</u> ocena skuteczności leczenia WOR poprzez badanie stabilności fiksacji i pupilometrię chromatyczną w praktyce klinicznej.</p> <p><u>Typ badania:</u> retrospektywne badanie kohortowe</p> <p><u>Interwencja:</u> WOR</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> 12 miesięcy</p>	<p>Pacjenci z dystrofią siatkówki spowodowaną przez bialleliczne patogenne lub prawdopodobnie patogenne mutacje genu <i>RPE65</i> bez innych, współistniejących mutacji biallelicznych genu <i>RPE65</i>.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N= 12 (24 oczu)</p> <p>LCA n=7</p> <p>EOSRD n=5</p> <p>- przedział wiekowy 7-34 lat (średnia 13,5 roku);</p> <p>- 4 mężczyzn i 8 kobiet.</p> <p><u>Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia:</u></p> <p>&lt;18 lat – 9 pacjentów (7, 8, 8, 9, 9, 10, 11, 11 i 16 lat)</p> <p>≥ 18 lat – 3 pacjentów (18, 20 i 34 lata)</p>	<p>- krótki okres obserwacji po leczeniu (nie można wykluczyć pogorszenia funkcji wzrokowych po rocznej obserwacji u pacjentów z zanikiem siatkówki);</p> <p>- 7 z 9 autorów publikacji współpracuje z firmą Novartis Pharma AG jako konsultanci.</p>

#### 4.2.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Przeprowadzono ocenę wiarygodności badań włączonych do analizy klinicznej Agencji. Badania randomizowane oceniono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. W większości pozycji odnoszących się do jakości badania,

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu włączonym do analizy agencji z randomizacją w układzie krzyżowym „cross-over” (Maguire 2021) w większości domen zostało ocenione na niskie. W trzech domenach ww. ryzyko zostało ocenione na niejasne a w jednej na wysokie ze względu na brak zaślepienia uczestników badania.

Ocenę wiarygodności badań jednoramiennych przeprowadzono wg procedury zaproponowanej przez NICE. Badania zostały ocenione na od trzech do sześciu punktów w ośmiostopniowej skali NICE. Stosunkowo niska jakość ww. badań była związana najczęściej z brakiem jasnych kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do badań, brakiem informacji odnośnie kolejności włączania pacjentów do badań oraz retrospektywnym charakterem badań.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej (patrz Tabela 46 i Tabela 47).

**Tabela 44. Ocena jakości badań typu cross-over wg standardu Cochrane – badania włączone do analizy skuteczności**

Pytanie	Maguire 2021 [ryzyko błędu systematycznego]
1. Appropriate cross-over design / Czy badanie zostało właściwie zaprojektowane	niskie
2. Randomized treatment order / Czy pacjenci zostali przydzieleni do grup leczenia zgodnie z randomizacją	niskie
3. Carry-over effect / Czy podano informacje dotyczące efektu przeniesienia	niejasne
4. Unbiased data / Czy dane są obarczone ryzykiem błędu systematycznego	niskie
5. Allocation concealment / Czy sekwencja alokacji do grup została odpowiednio ukryta	niejasne
6. Blinding / Czy zastosowano zaślepienie	wysokie
7. Incomplete outcome data / Czy przedstawione wyniki zawierają niekompletne dane	niskie
8. Selective outcome reporting / Czy wyniki były raportowane w sposób selektywny	niskie
9. Other bias / Czy wystąpiły inne czynniki wpływające na wystąpienie ryzyka błędu systematycznego	niejasne

**Tabela 45. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE – badania włączone do analizy skuteczności**

Pytanie	Deng 2022	Jung 2024
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	NIE	NIE
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	TAK	TAK
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	NIE	NIE
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	TAK	TAK
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	NIE	TAK
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	NIE	NIE
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	TAK	TAK
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	NIE	NIE
<b>Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)</b>	<b>3/8</b>	<b>3/8</b>

**Tabela 46. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE – badania włączone do analizy bezpieczeństwa**

Pytanie	Gange 2022	Kassel 2022	Sengillo 2022	Stingl 2023	Fischer 2024	Kortuem 2024	Lorenz 2024	Melillo 2024
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	tak	nie	tak	tak	tak	nie	nie	nie
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	nie	nie	tak	nie	nie	nie	tak	tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	nie	nie	nie	nie	tak	tak	nie	nie
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	nie	tak	tak	tak	tak	nie	tak	tak
<b>Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)</b>	<b>4/8</b>	<b>4/8</b>	<b>6/8</b>	<b>5/6</b>	<b>6/8</b>	<b>4/8</b>	<b>5/8</b>	<b>5/8</b>

### 4.2.2.3. Wyniki dotyczące skuteczności

#### Test mobilności multiluminacji (MLMT)

W badaniu Maguire 2021, analiza wyników z długoterminowej obserwacji pacjentów wykazała, że poprawa w zakresie mobilności pacjentów utrzymywała się przez co najmniej 4 lata od przyjęcia WOR (Tabela 47). Średni wynik testu mobilności utrzymał się na niezmiennym poziomie 1,8 w roku 3 i 1,7 w roku 4. 71% pacjentów, którzy mieli wizytę w ośrodku po 3. roku (n=28) było w stanie przejść MLMT przy najniższym poziomie luminacji (tj. 1 luks), w porównaniu do stanu przed leczeniem. Porównując rok 1. z rokiem 3., trzech pacjentów wykazało zmianę o jeden poziom (żaden nie był poniżej poziomu sprzed leczenia), a u 25 pacjentów nie zaobserwowano żadnych zmian. Zmiana wyniku o 1 poziom luksów lub więcej uznano za klinicznie znaczącą poprawę (Maguire 2021).

**Tabela 47. Zmiana wyniku MLMT po 1 roku, 2, 3 oraz 4 latach od przyjęcia terapii WOR (Maguire 2021)**

Czas obserwacji	średnia zmiana (SD)	N
<b>Pacjenci z badania III fazy, grupa WOR (4-letni okres obserwacji), obydwójce oczu</b>		
1 rok	1,9 (1,0)	20
2 lata	1,9 (1,1)	20
3 lata	1,8 (1,0)	20
4 lata	1,7 (1,1)	20
<b>Pacjenci z badania III fazy, grupa kontrolna/WOR (3-letni okres obserwacji), obydwójce oczu</b>		
1 rok	2,1 (1,6)	9
2 lata	2,1 (1,6)	9
3 lata	2,4 (1,5)	8

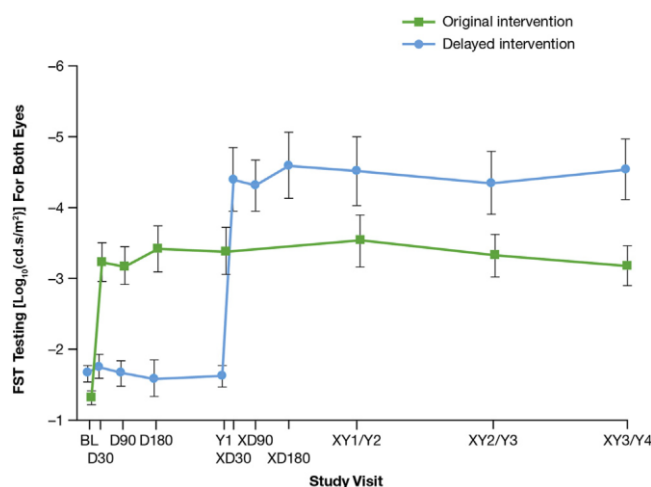
#### Próg czułości na światło w pełnym polu (test FST)

W badaniu Maguire 2021 analiza wyników z długoterminowej obserwacji pacjentów wykazała, że wyniki badania progu czułości na światło w pełnym polu z wykorzystaniem światła białego dla obu oczu utrzymywały się na podobnym poziomie w ciągu 3 do 4 lat. Średnia zmiana wynosiła  $-2,04 \log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$  w 3. roku i  $-1,90 \log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$  w 4. roku w ramieniu interwencji oraz  $-2,69 \log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$  w 2. roku i  $-2,91 \log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$  w 3. roku w ramieniu kontrolnym, co oznacza poprawę progu czułości na światło o ponad 2 jednostki logarytmiczne.

**Tabela 48. Zmiana wyniku testu FST po 1 roku, 2, 3 oraz 4 latach od przyjęcia terapii WOR (Maguire 2021)**

Czas obserwacji	średnia zmiana [ $\log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$ ] (SD)	N
<b>Pacjenci z badania III fazy, grupa WOR (4-letni okres obserwacji), obydwójce oczu</b>		
1 rok	-2,10 (1,58)	19
2 lata	-2,27 (1,65)	19
3 lata	-2,04 (1,43)	19
4 lata	-1,90 (1,33)	19
<b>Pacjenci z badania III fazy, grupa kontrolna/WOR (3-letni okres obserwacji), obydwójce oczu</b>		
1 rok	-2,86 (1,49)	9
2 lata	-2,69 (1,41)	9
3 lata	-2,91 (1,05)	8

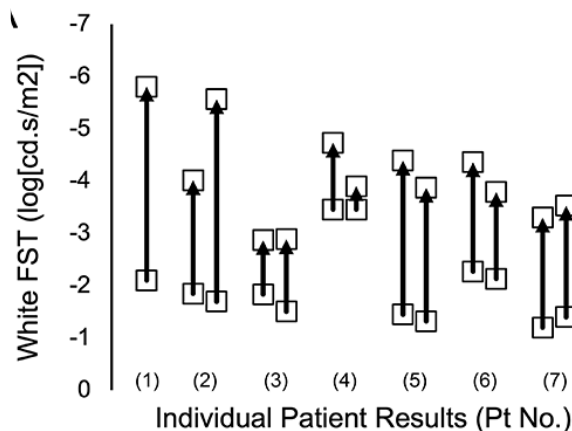
**Rysunek 12. Wykres liniowy przedstawiający średni próg czułości na światło w pełnym polu (FST) dla światła białego, uśredniony dla obu oczu (mITT). Dane przedstawione jako  $\bar{x} \pm SE$ . BL, wartość wyjściowa; D, dzień; X, przejście grupy kontrolnej na interwencję; XY1, grupa kontrolna/WOR rok 1; XY2, grupa kontrolna/WOR rok 2; XY3, grupa kontrolna/WOR rok 3; Y1, grupa WOR rok 1/ grupa kontrolna/WOR – wartość wyjściowa; Y2, grupa WOR rok 2; Y3, grupa WOR rok 3; Y4, grupa WOR rok 4 (Maguire 2021)**



W badaniu Jung 2024, wykazano istotną poprawę progów czułości na światło niebieskie i czerwone w pełnym polu odpowiednio o  $-9.22 \pm 9.82$  dB i  $3.81 \pm 5.02$  dB, 3 miesiące po leczeniu ( $p=0,016$ ,  $p=0,040$ )

W badaniu Deng 2022 średnie wyjściowe FST wyniosło  $-2,0$  log cd.s/m<sup>2</sup> (SD: 0,7, Me:  $-1,8$  [ $-1,2$ ;  $-3,5$ ]), a po leczeniu  $-4,1$  log cd.s/m<sup>2</sup> (SD: 0,9, Me:  $-3,9$  [ $-2,9$ ;  $-5,8$ ]). Odnotowano istotną statystycznie poprawę progów czułości na światło w pełnym polu dla każdego oka po iniekcji podsiatkówkowej WOR ( $p < .001$ ). Poprawa była istotna klinicznie.

**Rysunek 13. Wyniki wyjściowe i po zastosowaniu terapii dla poszczególnych pacjentów (Deng 2022)**



### Ostrość wzroku (VA)

W badaniu Maguire 2021 średni logMAR w skali skali Holladay'a w stosunku do wartości wyjściowej w momencie iniekcji wyniósł  $-0,16$  w roku 3. co odpowiadało średniej poprawie o 8 liter do roku 3., po czym w 4. roku powróciło do wartości wyjściowej [ $-0,003$  logMAR (SD, 0,75 logMAR (0,86; 2,14 logMAR))]. Liczba pacjentów utrzymujących klinicznie istotną poprawę VA o  $-0,3$  logMAR lub większą (poprawa o 15 liter) w porównaniu z wartością wyjściową w momencie iniekcji (6/20; 30%) pozostała taka sama od roku 3 do roku 4. U jednego pacjenta zmiana ostrości wzroku przeszła ze stabilnej VA ( $-0,03$  logMAR) do spadku VA (2,04 logMAR) po odwarstwieniu siatkówki w roku 4.

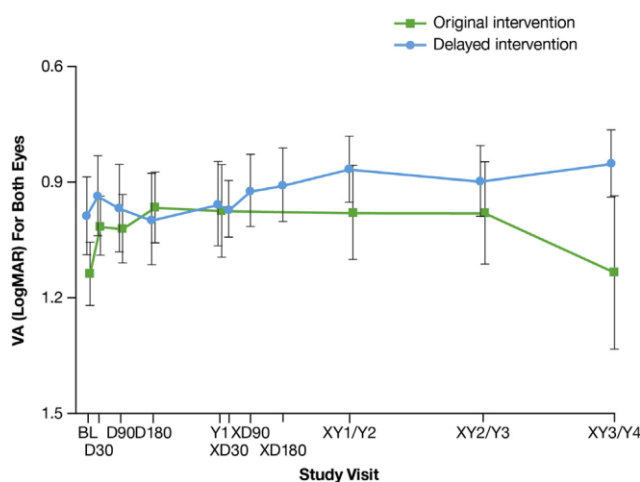
W oparciu o skalę Langego, średni logMAR w stosunku do wartości wyjściowej w momencie iniekcji wyniósł  $-0,18$  logMAR w roku 1. w ramieniu interwencji co odpowiadało średniej poprawie o 9 liter. Poprawa pozostała stabilna ze średnią zmianą VA wynoszącą  $-0,17$  logMAR (SD, 0,23 logMAR ( $-0,79$ ; 0,39 logMAR)) w roku 2 i  $-0,19$  logMAR (SD, 0,23 logMAR ( $-0,74$  do 0,39 logMAR)) w roku 3, przed spadkiem do  $-0,13$  logMAR (SD, 0,41 logMAR ( $-0,86$ ; 0,99 logMAR)) w roku 4 (poprawa do 6 liter). Pomimo zaobserwowanego spadku średniej zmiany VA od wartości wyjściowej w momencie iniekcji między rokiem 3 a 4, taki sam odsetek pacjentów 30% utrzymał

klinicznie istotną poprawę ostrości wzroku w porównaniu z wartością wyjściową w momencie iniekcji. Większość pacjentów (60%) osiągnęła stabilną VA.

Tabela 49. Średnia zmiana VA w ciągu 1 roku, 2, 3 oraz 4 lat od przyjęcia WOR (Maguire 2021)

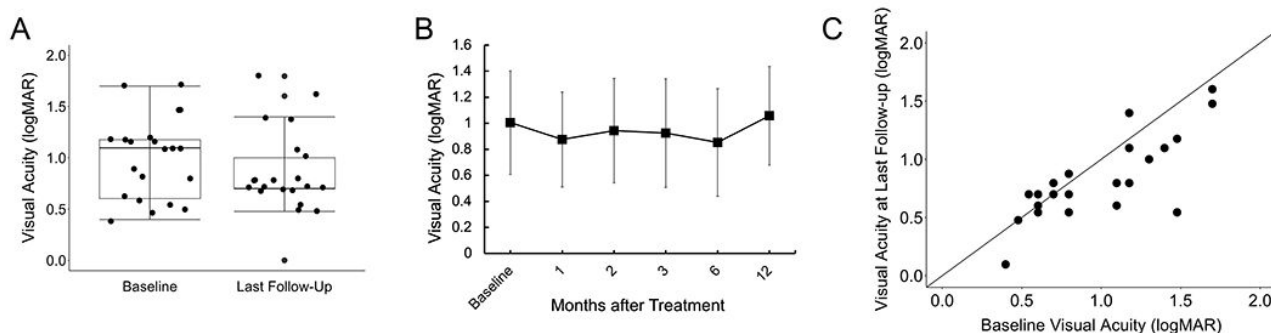
Czas obserwacji	Średnia zmiana VA [LogMAR] (SD) przy użyciu skali Holladay'a	Średnia zmiana VA [LogMAR] (SD) przy użyciu skali Lange'a	N
Pacjenci z badania III fazy, grupa WOR (4-letni okres obserwacji), obydwie oczu			
1 rok	-0,16 (0,34)	-0,18 (0,20)	20
2 lata	-0,16 (0,36)	-0,17 (0,23)	20
3 lata	-0,16 (0,35)	-0,19 (0,23)	20
4 lata	-0,003 (0,75)	-0,13 (0,41)	20
Pacjenci z badania III fazy, grupa kontrolna/WOR (3-letni okres obserwacji), obydwie oczu			
1 rok	-0,09 (0,22)	-0,09 (0,22)	9
2 lata	-0,06 (0,23)	-0,06 (0,23)	9
3 lata	-0,06 (0,24)	-0,06 (0,24)	8

Rysunek 14. Wykres liniowy przedstawiający średnią ostrość wzroku (VA) przy wykorzystaniu skali Holladaya, uśrednioną dla obu oczu (MITT). Dane przedstawione jako  $\bar{x} \pm SE$ . BL, wartość wyjściowa; D, dzień; logMAR, logarytm minimalnego kąta rozdzielczości; X, przejście grupy kontrolnej na interwencję; XY1, grupa kontrolna/WOR rok 1; XY2, grupa kontrolna/WOR rok 2; XY3, grupa kontrolna/WOR rok 3; Y1, grupa WOR rok 1/ grupa kontrolna/WOR – wartość wyjściowa; Y2, grupa WOR rok 2; Y3, grupa WOR rok 3; Y4, grupa WOR rok 4 (Maguire 2021)



W badaniu Deng 2022 średnia VA na początku badania wynosiła 0,98 logMAR (SD: 0,40, Me 1,10, (0,40;1,70); wg tablicy Snellena, 20/191). Średnia VA po 12 miesiącach obserwacji wynosiła 0,83 logMAR (SD: 0,35, Me: 0,80 (0,10; 1,60); wg tablicy Snellena, 20/135), co odpowiadało poprawie o 7,5 litery. Poprawa VA była istotna statystycznie ( $p < 0,001$ ).

Rysunek 15. Wyniki dla średniej ostrości wzroku od wartości początkowej do 12 miesięcy po leczeniu. (A) Istotna statystycznie poprawa średniej ostrości wzroku od wartości początkowej do czasu ostatniej obserwacji po leczeniu ( $p < 0,001$ ). (B) Średnia ostrość wzroku mierzona na początku badania i obserwowana do 12 miesięcy po leczeniu. (C) Zmiana ostrości wzroku od wartości początkowej do czasu ostatniej obserwacji po leczeniu u poszczególnych pacjentów (Deng 2022)





## Pole widzenia

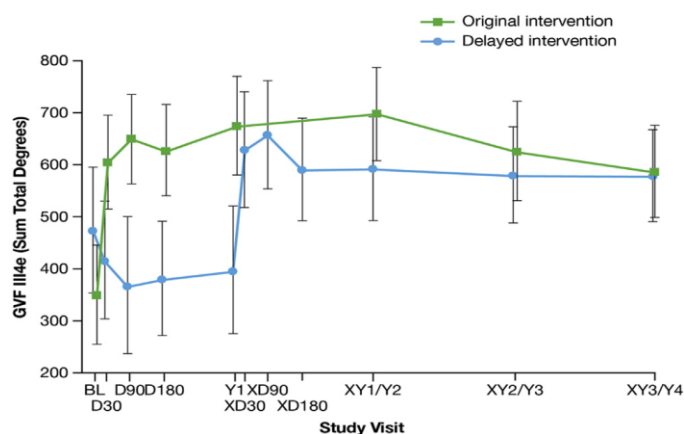
W badaniu Maguire 2021 pole widzenia określone jako średnia zmiana całkowitej sumy stopni wyznaczonego za pomocą perymetru Goldmanna (bodziec testowy III4e), w ramieniu interwencji wyniosła 282,2 w roku 3. i 197,7 w roku 4., a w ramieniu kontrolnym wyniosła 182,6 w roku 2. i 157,9 w roku 3. Średnia zmiana progu czułości plamki żółtej, mierzonej z pomocą testu pola widzenia Humphrey'a (HVF) w ramieniu interwencji, wyniosła 6,50 dB w roku 3. i 4,77 dB w roku 4. i 7,06 dB w roku 2. i 6,78 dB w ramieniu kontrolnym w roku 3. Średnia zmiana czułości dołkowej HVF w ramieniu interwencji wyniosła 3,03 dB w roku 3 i 1,87 dB w roku 4 oraz 5,00 dB w roku 2 i 4,69 dB w ramieniu kontrolnym w roku 3.

Wyniki z długoterminowej obserwacji pacjentów dotyczące oceny zakresu pola widzenia pacjentów wskazują, że czułość dołkowa poprawiła się w stosunku do wartości wyjściowej w momencie iniekcji i pozostała niezmienna przez rok 3. Czułość dołka zmniejszyła się w ramieniu interwencji w 4. roku, ale średnia zmiana pozostała na poziomie wyższym niż wartość wyjściowa w momencie iniekcji. Zmiany progu czułości plamki żółtej HVF i czułości dołkowej mogą wskazywać, że postęp centralnego zaniku siatkówki jest podstawą powolnego pogorszenia funkcji wzrokowych.

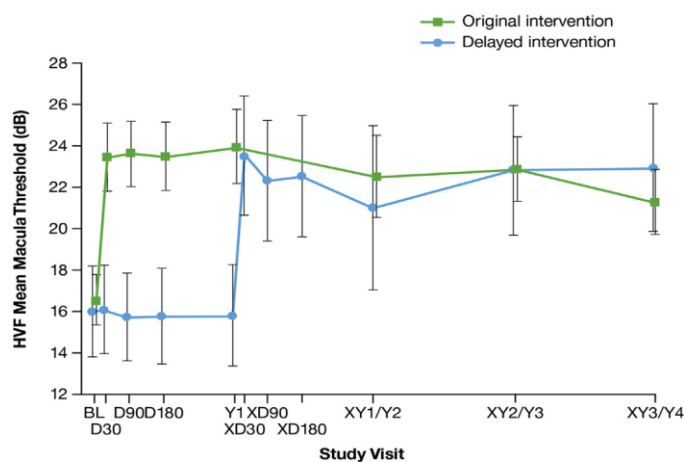
Tabela 50. Zmiana pola widzenia w ciągu 1 roku, 2, 3 oraz 4 lat od przyjęcia WOR (Maguire 2021)

Czas obserwacji	Perymetr Goldmanna z bodźcem testowym III4e (suma stopni)	Test Humphrey'a, próg czułości plamki żółtej (dB)	Test Humphrey'a, czułość dołkowa (dB)	N
Pacjenci z badania III fazy, grupa WOR (4-letni okres obserwacji), obydwójce oczu				
1 rok	302,1 (289,6)	7,66 (6,23)	2,37 (9,68)	b.d.
2 lata	311,6 (295,3)	6,45 (7,35)	3,08 (8,48)	b.d.
3 lata	282,2 (256,5)	6,50 (5,77)	3,03 (8,71)	b.d.
4 lata	197,7 (282,7)	4,77 (6,82)	1,87 (9,62)	b.d.
Pacjenci z badania III fazy, grupa kontrolna/WOR (3-letni okres obserwacji), obydwójce oczu				
1 rok	194,3 (244,7)	5,23 (9,92)	3,22 (11,49)	b.d.
2 lata	182,6 (309,9)	7,06 (7,23)	5,00 (8,30)	b.d.
3 lata	157,9 (325,3)	6,78 (6,35)	4,69 (7,02)	b.d.

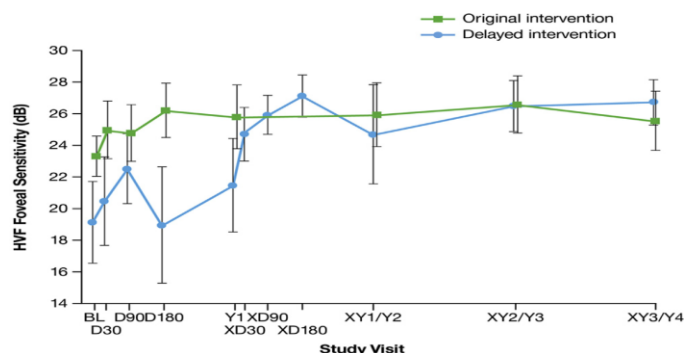
Rysunek 16. Wykres liniowy przedstawiający średnią wartość pola widzenia Goldmanna (GVF) III4e, uśrednioną dla obu oczu (mITT). Dane przedstawione jako  $\bar{x} \pm SE$ . BL, wartość wyjściowa; D, dzień; X, przejście grupy kontrolnej na interwencję; XY1, grupa kontrolna/WOR rok 1; XY2, grupa kontrolna/WOR rok 2; XY3, grupa kontrolna/WOR rok 3; Y1, grupa WOR rok 1/ grupa kontrolna/WOR – wartość wyjściowa; Y2, grupa WOR rok 2; Y3, grupa WOR rok 3; Y4, grupa WOR rok 4 (Maguire 2021)



Rysunek 17. Wykres liniowy przedstawiający średni próg czułości plamki żółtej w teście Humphrey'a, uśredniony dla obu oczu (mITT). Dane przedstawione jako  $\bar{x} \pm SE$ . BL, wartość wyjściowa; D, dzień; logMAR, logarytm minimalnego kąta rozdzielczości; X, przejście grupy kontrolnej na interwencję; grupa kontrolna/WOR rok 1; XY2, grupa kontrolna/WOR rok 2; XY3, grupa kontrolna/WOR rok 3; Y1, grupa WOR rok 1/ grupa kontrolna/WOR – wartość wyjściowa; Y2, grupa WOR rok 2; Y3, grupa WOR rok 3; Y4, grupa WOR rok 4 (Maguire 2021)

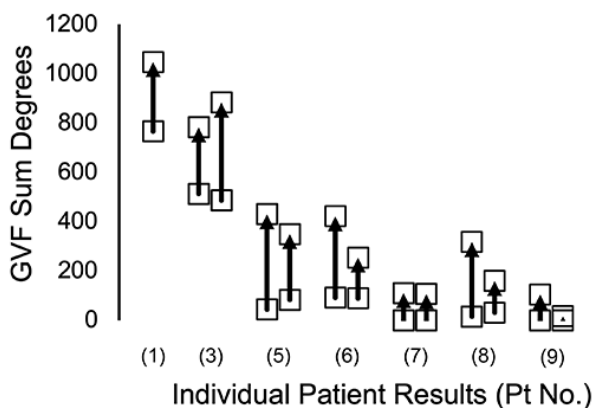


Rysunek 18. Wykres liniowy przedstawiający średni próg czułości dołkowej w teście Humphrey'a, uśredniony dla obu oczu (mITT). Dane przedstawione jako  $\bar{x} \pm SE$ . BL, wartość wyjściowa; D, dzień; logMAR, logarytm minimalnego kąta rozdzielczości; X, przejście grupy kontrolnej na interwencję; XY1, grupa kontrolna/WOR rok 1; XY2, grupa kontrolna/WOR rok 2; XY3, grupa kontrolna/WOR rok 3; Y1, grupa WOR rok 1/ grupa kontrolna/WOR – wartość wyjściowa; Y2, grupa WOR rok 2; Y3, grupa WOR rok 3; Y4, grupa WOR rok 4 (Maguire 2021)



W badaniu Deng 2022 odnotowano poprawę GVF dla każdego oka po operacji, ale stopień poprawy różnił się u pacjentów. Średnia wyjściowa suma stopni GVF III4e wyniosła 163 (SD: 253, Me: 45, (0;767)), a średnia suma stopni w okresie obserwacji wynosiła 384 (SD: 328, Me: 318 (17 do 1047)). Różnica była istotna statystycznie ( $p < 0.001$ ).

Rysunek 19. Wyniki wyjściowe i po zastosowaniu terapii dla poszczególnych pacjentów (Deng 2022)



Jakość życia związana z zaburzeniami widzenia

Nie zidentyfikowano badań, w których oceniano wpływ terapii WOT na jakość życia u pacjentów z LCA.

#### 4.2.2.4. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa

Do analizy w zakresie bezpieczeństwa WOR włączono 11 publikacji, przy czym cztery z nich dotyczą pacjentów z LCA z bialleliczną mutacją genu *RPE65* (Maguire 2021, Deng 2022, Gange 2022, Kolesnikova 2022), natomiast w siedmiu pozostałych przedstawiono wyniki dla pacjentów z IRDs z bialleliczną mutacją genu *RPE65*, a zatem dla populacji szerszej niż wskazana w programie lekowym (Kassel 2022, Sengillo 2022, Stingl 2023, Korteum 2024, Lorenz 2024, Fischer 2024, Melillo 2024).

##### Analiza dotycząca pacjentów z LCA

Wyniki długoterminowej obserwacji pacjentów z LCA przedstawiono w badaniu Maguire 2021. Po pierwszym roku obserwacji do analizy włączono tylko AEs związane z WOR lub procedurą podania leku. W okresie obserwacji TEAE związane z procedurą podania leku wystąpiły u 66% pacjentów (19/29). U czterech pacjentów należących do ramienia interwencji w badaniu III fazy wystąpiło 9 poważnych AEs, w tym u jednego pacjenta stwierdzono odwarstwienie siatkówki po 4 latach od leczenia, które uznano za związane z procedurą podania leku, a nie z WOR. U jednego pacjenta będącego w ramieniu kontroli w badaniu III fazy wystąpiła utrata funkcji dołka z przerzedzeniem dołka. Zdarzenie ustąpiło z następstwami (przewlekłymi lub trwałymi i zostało uznane za związane z procedurą podania leku. Systemowe TEAE związane z procedurą podania leku obejmowały: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, nieprawidłowości w badaniach (odwrócenie załamka T w elektrokardiogramie, wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego), zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia psychiczne, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (Tabela 51) (Maguire 2021).

Długoterminowa obserwacja pacjentów z badania III fazy wykazały brak poważnych TEAE oraz niepożądanych reakcji immunologicznych związanych z WOR (Maguire 2021).

##### Zdarzenia związane z zaburzeniami oka

Wyniki z kontynuacji badań III fazy wskazują, że TEAE związane z procedurą podania leku i związane z zaburzeniami oka wystąpiły u 14 pacjentów (48%). Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tabeli 51 (Maguire 2021).

Wyniki badań wskazują, że podsiatkówkowe wstrzyknięcie WOR pacjentom z LCA może skutkować zanikiem naczyniówkowo-siatkówkowym (CRA, ang. *chorioretinal atrophy*) (Gange 2022, Kolesnikova 2022). W retrospektywnym badaniu Gange 2022 zidentyfikowano atrofię u 10 pacjentów (18 oczu), którzy otrzymali iniekcję WOR. U 80% pacjentów (8/10) wystąpiła obustronna atrofia. Średnia wieku pacjentów, u których wystąpiła atrofia wynosiła 11,6 lat (przedział od 5 r.ż. do 20 r.ż.). Zanik był obserwowany średnio 4,7 miesiąca (SD=4,3) po operacji i we wszystkich przypadkach stopniowo powiększał się do ostatniego badania kontrolnego (średni okres obserwacji: 11,3 miesiąca, przedział od 4 do 18 miesięcy). W badaniu Sengillo 2022 opisano atrofię występującą w siedmiu oczach po podaniu WOR, wszystkie z tych oczu zostały wcześniej opisane w badaniu Gange 2022. W publikacji Kolesnikova 2022 opisano pacjentkę, która w wieku 11 lat otrzymała terapię WOR w ramach badania klinicznego III fazy. Po ośmiu latach w badaniach obrazowych wykazano zanik naczyniówkowo-siatkówkowy.

**Tabela 51. TEAE związane z procedurą podania leku w okresie obserwacji od pierwszej iniekcji do daty odcięcia (02.07.2018 r.) (Maguire 2021)**

TEAE	Grupa WOR (n=20)		Grupa kontrolna/WOR (n=9)		Ogółem (n=29)	
	Uczestnicy n (%)	Zdarzenia	Uczestnicy n (%)	Zdarzenia	Uczestnicy n (%)	Zdarzenia
<b>Jakiegokolwiek TEAE</b>	<b>13 (65)</b>	<b>38</b>	<b>6 (67)</b>	<b>25</b>	<b>19 (66)</b>	<b>63</b>
<b>Zaburzenia oka</b>	<b>10 (50)</b>	<b>27</b>	<b>4 (44)</b>	<b>10</b>	<b>14 (48)</b>	<b>37</b>
Zaćma	4 (20)	8	1 (11)	2	5 (17)	10
Krwotok naczyniówkowy	0	0	1 (11)	1	1 (3)	1
Torbiel spojówki	1 (5)	1	0	0	1 (3)	1
Przekrwienie spojówek	0	0	1 (11)	1	1 (3)	1
Zapalenie oka	2 (10)	6	0	0	2 (7)	6
Podrażnienie oka	1 (5)	1	0	0	1 (3)	1
Ból oka	0	0	1 (11)	1	1 (3)	1
Obrzęk oka	1 (5)	1	0	0	1 (3)	1
Opadanie powieki	1 (5)	1	0	0	1 (3)	1
Uczucie obecności ciała obcego w oczach	1 (5)	1	0	0	1 (3)	1

TEAE	Grupa WOR (n=20)		Grupa kontrolna/WOR (n=9)		Ogółem (n=29)	
	Uczestnicy n (%)	Zdarzenia	Uczestnicy n (%)	Zdarzenia	Uczestnicy n (%)	Zdarzenia
Zwyrodnienie plamki żółtej	1 (5)	1	0	0	1 (3)	1
Otwór w plamce żółtej	1 (5)	1	1 (11)	2	2 (7)	3
Makulopatia	1 (5)	2	0	0	1 (3)	2
Odwarstwienie siatkówki	1 (5)	1	0	0	1 (3)	1
Zaburzenia siatkówki*	0	0	1 (11)	2	1 (3)	2
Krwotok siatkówkowy	1 (5)	1	0	0	1 (3)	1
Przedarcie siatkówki	2 (10)	2	1 (11)	1	3 (10)	3
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>	<b>2 (10)</b>	<b>3</b>	<b>3 (33)</b>	<b>5</b>	<b>5 (17)</b>	<b>8</b>
Ból w nadbrzuszu	0	0	1 (11)	1	1 (3)	1
Ból wargi	1 (5)	1	0	0	1 (3)	1
Nudności	1 (5)	1	2 (22)	3	3 (10)	4
Wymioty	1 (5)	1	1 (11)	1	2 (7)	2
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (11)</b>	<b>1</b>	<b>1 (3)</b>	<b>1</b>
Rozejście się rany	0	0	1 (11)	1	1 (3)	1
<b>Nieprawidłowości w badaniach</b>	<b>4 (20)</b>	<b>5</b>	<b>1 (11)</b>	<b>2</b>	<b>5 (17)</b>	<b>7</b>
Odwrócenie załamka T w badaniu elektrokardiograficznym	1 (5)	1	0	0	1 (3)	1
Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego	3 (15)	4	1 (11)	2	4 (14)	6
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	<b>1 (5)</b>	<b>1</b>	<b>1 (11)</b>	<b>5</b>	<b>2 (7)</b>	<b>6</b>
Zawroty głowy	0	0	1 (11)	3	1 (3)	3
Ból głowy	1 (5)	1	1 (11)	2	2 (7)	3
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (11)</b>	<b>2</b>	<b>1 (3)</b>	<b>2</b>
Niepokój	0	0	1 (11)	2	1 (3)	2
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	<b>2 (10)</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2 (7)</b>	<b>2</b>
Wysypka	1 (5)	1	0	0	1 (3)	1
Opuchlizna twarzy	1 (5)	1	0	0	1 (3)	1

TEAE, zdarzenie niepożądane związane z leczeniem.

\*Utrata funkcji dołka siatkówki została zarejestrowana jako zaburzenie siatkówki.

Dane przedstawiono jako liczba lub liczba (%). Wartości pogrubione to zdarzenia niepożądane według klasy układu narządów, a wartości niepogrubione to zdarzenia niepożądane według nazwy. W momencie odcięcia danych (2 lipca 2018 r.) wszystkich 20 pacjentów (100%) z grupy WOR odbyło wizytę kontrolną w roku 4, a 9 pacjentów (100%) z grupy kontrolnej/WOR ukończyło wizytę studyjną w roku 3 po zastosowaniu terapii w celu zebrania danych dot. zdarzeń niepożądanych. Ponadto, 4 pacjentów (20%) w grupie WOR ukończyło wizytę kontrolną w roku 5, a 2 pacjentów (22%) w grupie kontrolnej/WOR ukończyło wizytę kontrolną w roku 4 po zastosowaniu terapii.

Wyniki retrospektywnej analizy 14 pacjentów z LCA, którzy otrzymali podsiatkówkowe wstrzyknięcie WOR wykazały brak powikłań śródoperacyjnych, natomiast najczęstszym zdarzeniem niepożądanym występującym po operacji, które wymagało zmiany postępowania było podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe (59% oczu, 79% pacjentów) (IOP, ang. *intraocular pressure*). IOP obserwowano najczęściej ok. jednego tygodnia po operacji. Do innych zdarzeń niepożądanych występujących po operacji należały utrzymujące się lub nawracające zapalenie wewnątrzgałkowe wymagające zmniejszenia dawki steroidów (15% oczu), a także zmętnienia ciała szklistego (26% oczu) (Deng 2022).

#### Dodatkowa analiza dotycząca bezpieczeństwa (dla pacjentów z IRDs)

Bezpieczeństwo stosowania WOR zostało określone w prospektywnym badaniu PERCEIVE prezentującym wyniki z rzeczywistej praktyki klinicznej 103 pacjentów leczonych WOR. Większość pacjentów (86,3%; 158/183 oczu) otrzymała zgodną z ChPL objętość WOR, tj. 300  $\mu$ L. Objętość WOR podana do 22 oczu (12,0%) była mniejsza niż 300  $\mu$ L, natomiast do jednego oka podano objętość WOR >300  $\mu$ L.

W prospektywnym badaniu PERCEIVE u ośmiu pacjentów wystąpiło 14 TEAEs nie związanych z zaburzeniami oka, a najczęstszym był ból głowy (4/103 pacjentów; 6 zdarzeń). Pozostałe TEAEs obejmowały zaburzenia psychiczne (1 pacjent; 3 zdarzenia), po jednym zdarzeniu: zaburzenia sercowo-naczyniowe, zawroty głowy,

upadki, urazy oraz powikłanie ciąży (ból głowy). Poważne TEAEs niezwiązane z zaburzeniami oka wystąpiły u jednego pacjenta, który nie miał w wywiadzie zaburzeń psychicznych. Wystąpiły u niego agresja, pobudzenie i majaczenie (po jednym zdarzeniu), najprawdopodobniej związane z okołoperacyjnym leczeniem steroidami (Fischer 2024).

TEAEs związane z zaburzeniami oka wystąpiły u 34,0% pacjentów (35/103 pacjentów, 50/183 oczu) prospektywnego badania PERCEIVE. Wśród nich najczęstszymi były TEAEs związane z CRA (w miejscu iniekcji i/lub w innym miejscu), które zgłoszono u 12,6% pacjentów (13/103 pacjentów; 10,4% oczu, 19/183 oczu). TEAE o szczególnym znaczeniu (TEAESI) związane z zaburzeniami oka wystąpiły u 17,5% pacjentów (18/103 pacjentów, 24/183 oczu). Najczęściej zgłaszanymi były zapalenie wewnątrzgałkowe i/lub infekcja związana z procedurą podania leku (6,8% pacjentów, 7/103 pacjentów; 5,5% oczu, 10/183 oczu), podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe (4,9% pacjentów, 5/103 pacjentów; 3,8% oczu, 7/183 oczu) oraz ścieńczenie dołka siatkówki (3,9% pacjentów, 4/103 pacjentów; 2,7% oczu, 5/183 oczu). U dwóch pacjentów wystąpiły trzy poważne TEAEs związane z zaburzeniami oka: u jednego pacjenta wystąpiło zapalenie oka w obu oczach (umiarkowane), natomiast u drugiego pacjenta wystąpiło podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe w jednym oku (umiarkowane) (Fischer 2024).

TEAEs związane z zaburzeniami oka, które zostały odnotowane w badaniu prospektywnym, są także raportowane w badaniach retrospektywnych. Zapalenie ciała szklistego obserwowano w 9/23 oczu otrzymujących WOR. Cztery oczy wykazywały również nacieki siatkówki podczas zapalenia ciała szklistego. Zapalenie ustąpiło po leczeniu immunosupresyjnym. Obecność stanu zapalnego nie miała negatywnego wpływu na wyniki wzrokowe po terapii WOR. W jednym oku wykazano, że zewnętrzne nacieki siatkówki poprzedzały późniejszy rozwój atrofii (Kassell 2022). Stan zapalny został także odnotowany u dwóch pacjentów (2/19 pacjentów) w analizie Lorenz 2024, przy czym nie dla wszystkich oczu były dostępne dane w tym zakresie. Pooperacyjny wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego podczas miejscowego stosowania steroidu zaobserwowano w 9% oczu (7/77 oczu), we wszystkich przypadkach ustąpił on po leczeniu miejscowym lub po zmniejszeniu dawki steroidu. Cztery oczy miały zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka przez okres dłuższy niż 1 miesiąc i wymagały dłuższego leczenia miejscowego steroidami, a jeden pacjent wymagał doustnego leczenia prednizonem (Sengillo 2022). Sengillo 2022 wskazuje również na występowanie przecieku ze sklerotomii, który ustąpił po zszyciu (jedno oko 17-letniego pacjenta) oraz jatrogennej zaćmy wzrokowej wymagającej operacji (jedno oko 9-letniego pacjenta).

W przypadku procedury chirurgicznej, śródoperacyjne odwarstwienie dołeczka zaobserwowano w 11 oczach (45,8%), a powikłania śródoperacyjne wystąpiły w 2 przypadkach (Melillo 2024).

Natomiast w badaniu Sengillo 2022 nie odnotowano przypadków śródoperacyjnej dehiscencji dołka lub pooperacyjnego zapalenia siatkówki, otworu w plamce o pełnej grubości, zapalenia wnętrza gałki ocznej, wysięku naczyniówkowego lub odwarstwienia siatkówki.

#### Zanik naczyniówkowo-siatkówkowy (CRA, ang. *chorioretinal atrophy*)

Wstrzyknięcie WOR może skutkować CRA (Sengillo 2022 – opisane wcześniej w Gange 2022, Stingl 2023, Fischer 2024, Lorenz 2024, Melillo 2024), przy czym częstość występowania tego zdarzenia niepożądanego różni się w zależności od publikacji. W badaniu Stingl 2023 atrofia wystąpiła u 31,6% pacjentów (12/38 pacjentów), w 28,2% oczu (20/71 oczu). W badaniu Melillo 2024 u 4 z 12 pacjentów wystąpił wieloogniskowy zanik siatkówki (multifocal retinal atrophy) w obu oczach, a zmiany zanikowe wykazały ekspansję w okresie obserwacji. We wszystkich przypadkach zmiany te były zlokalizowane w obszarze pęcherzyka podsiatkówkowego i wokół niego. W badaniu Lorenz 2024 atrofia została zaobserwowana w 50% oczu (13/26) i zlokalizowana była w tylnym biegunie, miejscu iniekcji i na środkowym obwodzie. W badaniu Fischer 2024 CRA, zdefiniowane jako: zwyrodnienie siatkówki, depigmentacja siatkówki i zanik w miejscu iniekcji, zostało zgłoszone u 12,6% pacjentów (13/103 pacjentów; 10,4% oczu, 19/183 oczu). U 12 pacjentów (18 oczu) wystąpiła atrofia w miejscu iniekcji, podczas gdy u pięciu pacjentów (8 oczu) wystąpiło zwyrodnienie siatkówki zgłaszane jako „postępujące zmiany zanikowe siatkówki” (u 4/5 pacjentów wystąpiła również atrofia w miejscu iniekcji). U trzech pacjentów wystąpiła atrofia w miejscu iniekcji oraz zwyrodnienie siatkówki w obu oczach. Wszystkie zgłoszone zdarzenia CRA miały łagodne nasilenie. Średni wiek pacjentów z CRA wynosił 20,5 lat (przedział: 9-33), a większość z nich była dorosła (61,5%). Wszyscy pacjenci, u których wystąpiło CRA otrzymali dawkę WOR zgodną z ChPL (300 µL). Czas do wystąpienia atrofii w miejscu wstrzyknięcia wynosił 27,5 dni (od 1 do 695 dni), natomiast do wystąpienia postępujących zmian zanikowych (zwyrodnienie siatkówki) wynosił 101,5 dni (od 34 do 212 dni) (Fischer 2024).

Co istotne, niektóre badania wskazują na konieczność stosowania mniejszej objętości WOR (< 300 µL) ze względów bezpieczeństwa. Jest to decyzja podejmowana przez chirurga w trakcie procedury podania leku (Kassell 2022, Fischer 2024). W badaniu Kassell 2022 wskazano, iż 26,1% wstrzyknięć (6 z 23) obejmowało inną niż zalecana dawkę WOR, jeśli zaobserwowano zanik siatkówki i obciążenie dołka siatkówki. W prospektywnym badaniu PERCEIVE objętość WOR podana do 22 oczu (12,0%) była mniejsza niż 300 µL. Podanie niższych

dawkę WOR wynikało zazwyczaj ze względów bezpieczeństwa takich jak unikanie tworzenia się otworów w plamce w obecności obszarów zanikowych (Fischer 2024).

#### 4.2.2.5. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

##### Analiza kliniczna wnioskodawcy

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przeprowadził poszerzoną analizę bezpieczeństwa. W tym celu przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. leków:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),

W wyniku wyszukiwania na stronach internetowych ww. instytucji, przeprowadzonego 06.10.2020 roku, wnioskodawca nie odnalazł alertów dotyczących bezpieczeństwem stosowania wnioskowanej technologii medycznej. Wnioskodawca przedstawił jedynie informacje dotyczące:

- najczęściej występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Luxturna z EPAR (ang. *European Public Assessment Report*),
- informacji jakie należy przekazać pacjentom bądź ich opiekunom, dotyczących zagrożeń związanych z przyjęciem produktu leczniczego Luxturna,
- informacje dotyczące bezpieczeństwa zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leku Luxturna.

##### Wyszukiwanie przeprowadzone przez analityków Agencji

W ramach Analizy Weryfikacyjnej Agencji, dnia 29.10.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych urzędów i agencji ds. leków (URPL, EMA, FDA) oraz w wyszukiwarce internetowej, celem pozyskania aktualnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Luxturna.

W odniesieniu do analizy przedstawionej przez wnioskodawcę Analiza Agencji stanowi aktualizację rozszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawcy o działania niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu leku do obrotu (tj. zanik naczyńkowo-siatkówkowy zgłaszany również jako zwyrodnienie siatkówki, depigmentacja siatkówki i zanik w miejscu wstrzyknięcia). Szczegóły przedstawiono poniżej.

**URPL.** Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie WOR.

**EMA.** Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA), w dokumencie podsumowującym Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające EPAR (ang. *European Public Assessment Report*) dotyczącym leku Luxturna zamieszczono informacje dotyczące najczęściej występujących działań niepożądanych (mogące wystąpić u więcej niż 1 na 20 pacjentów) związanych ze stosowaniem leku Luxturna tj.:

- przekrwienie spojówkowe (zwiększony dopływ krwi do oka prowadzący do zaczerwienienia oka),
- zaćma (zmętnienie soczewki),
- zwiększone ciśnienie wewnątrz oka.

Zamieszczono również informację, iż leku Luxturna nie wolno stosować u pacjentów z zakażeniem lub zapaleniem oka (EPAR 2018).

Ponad to w Raportach PRAC (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) z lat 2021-2024, dotyczących PSUR odnaleziono informację o związku przyczynowym pomiędzy stosowaniem WOR, a występowaniem zaniku naczyńkowo-siatkówkowego - częstość nieznana (PRAC 2023).

**FDA.** Na stronie internetowej FDA odnaleziono dokument dotyczący najważniejszych informacji związanych z przepisaniem leku Luxturna, w którym zawarto informacje dotyczące następujących zagrożeń związanych z przyjęciem terapii WOR:

- zapalenie wnętrza gałki ocznej,
- trwałe pogorszenie ostrości wzroku,
- nieprawidłowości siatkówki takie jak: otworzy w plamce żółtej, ścieńczenie lub rozejście środkowej części siatkówki, zanik naczyńkowo-siatkówkowy, krwotok siatkówkowy; pacjenci powinni odbywać

regularne wizyty kontrolne oraz bezzwłocznie zgłaszać wszelkie oznaki pęknięć siatkówki i/lub odwarstwienia),

- zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe,
- ekspansja wewnątrzgałkowych pęcherzyków powietrza (pacjenci powinni unikać podróży samolotem, innej podróży na dużej wysokości lub nurkowania, dopóki pęcherzyk powietrza powstały w wyniku podania produktu Luxturna nie zniknie całkowicie z oka),
- zaćma,

Przedstawiono również wyniki z dwóch badań klinicznych w dwóch badaniach klinicznych obejmujących 41 osób (81 oczu) z potwierdzoną bialleliczną mutacją *RPE65* związaną z dystrofią siatkówki. 40 z 41 osób otrzymało kolejne podsiatkówkowe wstrzyknięcia WOR do każdego oka. Jedna osoba otrzymała WOR tylko do jednego oka. Siedemdziesiąt dwa z 81 oczu zostało wystawionych na zalecaną dawkę WOR wynoszącą  $1,5 \times 10^{11}$  vg; 9 oczu zostało wystawionych na niższe dawki WOR. Badanie 1 (n=12) było otwartym badaniem bezpieczeństwa. Badanie 2 (n=29) było otwartym, randomizowanym, kontrolowanym badaniem zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa.

Dwudziestu siedmiu (27/41, 66%) badanych miało działania niepożądane ze strony oczu (tj. 46 oczu 46/81, 57%). Działania niepożądane występujące u wszystkich osób biorących udział w badaniach 1 i 2 opisano w poniżej. Działania niepożądane mogły być związane bezpośrednio z lekiem, procedurą wstrzyknięcia podsiatkówkowego, równoczesnym stosowaniem kortykosteroidów lub kombinacją tych procedur i produktów.

**Tabela 52. Działania niepożądane ze strony oczu po leczeniu produktem leczniczym Luxturna (FDA 2022)**

Działanie niepożądane	Liczba pacjentów n=41	Liczba oczu n=81
Jakiegolwiek niepożądane reakcje oczne	27 (66%)	46 (57%)
Przekrwienie spojówki	9 (22%)	9 (11%)
Zaćma	8 (20%)	15 (19%)
Zwiększone ciśnienie śródgałkowe	6 (15%)	8 (10%)
Pęknięcia siatkówki	4 (10%)	4 (5%)
Ścienienie warstwy rogówki	3 (7%)	3 (4%)
Otwór w plamce	3 (7%)	3 (4%)
Zgłogi podsiatkówkowe (przejściowe pojawienie się bezobjawowych podsiatkówkowych złogów poniżej miejsca wstrzyknięcia do siatkówki 1–6 dni po wstrzyknięciu)	3 (7%)	3 (4%)
Zapalenie oka	2 (5%)	4 (5%)
Podrażnienie oka	2 (5%)	2 (2%)
Ból oka	2 (5%)	2 (2%)
Makulopatia (zmarszczki na powierzchni plamki)	2 (5%)	3 (4%)
Zapalenie dołka ścięczenie i utrata funkcji dołka	1 (2%)	2 (2%)
Zapalenie wnętrza gałki ocznej	1 (2%)	1 (1%)
Pęknięcia dołka (oddzielenie warstw siatkówki w centrum plamki)	1 (2%)	1 (1%)
Krwotok siatkówkowy	1 (2%)	1 (1%)

W dokumencie odniesiono się również do działań niepożądanych zidentyfikowanych po wprowadzeniu leku do obrotu stwierdzając, iż zaburzenia takie jak zanik naczyńwłokowo-siatkówkowy (zgłaszany również jako zwyrodnienie siatkówki, depigmentacja siatkówki i zanik w miejscu wstrzyknięcia) z racji, że działania niepożądane były zgłaszane dobrowolnie nie zawsze można wiarygodnie oszacować ich częstość lub ustalić związek przyczynowy z ekspozycją na lek (FDA 2022).

**CHPL.** Poniżej przedstawiono informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Luxturna podane w Charakterystyce Produktu Leczniczego (CHPL).

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych fazy I i fazy III wystąpiły trzy, nieciężkie działania niepożądane w postaci złogów w siatkówce u trzech spośród 41 (7%) uczestników badania, które uznano za związane z WOR. 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. U jednego (2%) spośród 41 pacjentów zgłoszono ciężkie zdarzenie niepożądane w postaci podwyższonego ciśnienia śródgałkowego (wtórne do podania steroidów o przedłużonym uwalnianiu) w przebiegu leczenia zapalenia wnętrza gałki ocznej związanego z procedurą podania produktu i które doprowadziło do zaniku nerwu wzrokowego; u jednego (2%) spośród 41 pacjentów zgłoszono ciężkie zdarzenie niepożądane dotyczące zaburzeń siatkówki (utrata czynności dołka siatkówki), które oceniono jako związane z procedurą podania produktu. U jednego (2%) spośród 41 pacjentów zgłoszono ciężkie zdarzenie niepożądane w postaci odwarstwienia siatkówki, które oceniono jako związane z procedurą podania produktu.

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

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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

**Tabela 53. Działania niepożądane związane z woretygenem neparwówek (ChPL Luxturna)**

Klasyfikacja układów i narządów/Częstość	Działania niepożądane
<b>Zaburzenia oka</b>	
Często	Złogi siatkówkowe
Nieznana częstość	Zanik naczyńkowo-siatkówkowy*

\*Obejmuje zwyrodnienie siatkówki, depigmentacja siatkówki i zanik w miejscu wstrzyknięcia

**Tabela 54. Działania niepożądane związane z procedurą podania produktu (ChPL Luxturna)**

Klasyfikacja układów i narządów/Częstość	Działania niepożądane
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Często	Lęk
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często	Ból głowy, zawroty głowy
<b>Zaburzenia oka</b>	
Bardzo często	Przekrwienie spojówek, zaćma
Często	Przedarcie siatkówki, dellen, otwór w plamce, zapalenie oka, podrażnienie oka, ból oka, makulopatia, krwotok naczyńkowy, 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
Nieznana częstość	Zanik naczyńkowo-siatkówkowy*
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Często	Nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu, ból wargi
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Często	Wysypka, opuchnięcie twarzy
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Bardzo często	Wzrost ciśnienia śródgałkowego
Często	Odwroćenie załamka T w badaniu elektrokardiograficznym
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	
Często	Powikłanie intubacji dotchawiczej, rozejście się brzegów rany

\*Obejmuje zwyrodnienie siatkówki, depigmentacja siatkówki i zanik w miejscu wstrzyknięcia

#### Zanik naczyńkowo-siatkówkowy

U niektórych pacjentów opisywano postępujący zanik naczyńkowo-siatkówkowy jako działanie niepożądane występujące w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Zdarzenia były czasowo związane z leczeniem i występowały w przewidywanym obszarze miejsca pęcherzyka i poza jego obszarem. Atrofia siatkówki może dotyczyć dołka i mieć negatywny wpływ na widzenie centralne.



Po otrzymaniu zgłoszeń zaniku naczyńiówkowo-siatkówkowego w okresie po wprowadzeniu do obrotu dokonano retrospektywnego przeglądu zdjęć dna oka uzyskanych od 39 z 41 pacjentów włączonych do badań klinicznych.

W badaniu III fazy zanik naczyńiówkowo-siatkówkowy płamki w leczonych oczach stwierdzono w 15,4% przypadków przed leczeniem, w 42,6% przypadków po 1 roku i w 55,6% przypadków później niż po upływie 1 roku. W badaniu I fazy zanik naczyńiówkowo-siatkówkowy płamki był obecny w 35% leczonych oczu przed leczeniem, w 66,7% leczonych oczu po 1 roku i w 73,9% leczonych oczu później niż po upływie 1 roku. W nieleczonych oczach stanowiących grupę kontrolną stwierdzono następujące odsetki zaniku naczyńiówkowo-siatkówkowego: 5,9% w punkcie początkowym i 11,1% po 1 roku w badaniu III fazy; 40% w punkcie początkowym, 42,9% po 1 roku i 41,7% później niż po upływie 1 roku w badaniu I fazy.

Niektóre przypadki zaniku dotyczyły dołka. W badaniu III fazy zanik sięgający dołka stwierdzono w 1,9% leczonych oczu przed leczeniem, a także po 1 roku oraz w 5,6% leczonych oczu później niż po upływie 1 roku. W badaniu I fazy zanik sięgający dołka stwierdzono w 30% leczonych oczu przed leczeniem, w 38,9% leczonych oczu po 1 roku i w 47,8% leczonych oczu później niż po upływie 1 roku. W badaniu III fazy zaniki w nieleczonych oczach stanowiących grupę kontrolną nie obejmowały dołka. W badaniu I fazy zaników w nieleczonych oczach stanowiących grupę kontrolną sięgały dołka w punkcie początkowym, 42,9% - po 1 roku, a 33,3% - później niż po upływie 1 roku (ChPL Luxturna).

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przygotowując i podając produkt leczniczy Luxturna należy zawsze przestrzegać zasad aseptyki. Działania niepożądane obserwowane podczas zabiegu podania produktu obejmują:

- 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.
- chorobę siatkówki (ścięńczenie dołka siatkówki, utrata funkcji dołka siatkówki), otwór w płamce, makulopatia (błona nasiatkówkowa, zespół pomarszczenia płamki 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 (ChPL Luxturna).

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 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 (ChPL Luxturna).

#### Wydalenie wirusa

We łzach pacjentów może wystąpić przejściowo wydalenie 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 WOR. 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.

#### Donacja krwi, narządów, tkanek i komórek

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

### Immunogenność

W celu redukcji potencjalnej immunogenności pacjentom należy podawać kortykosteroidy ogólnoustrojowo przed oraz po wstrzyknięciu podsiatkówkowym WOR 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]) (ChPL Luxturna).

Pozostałe informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy.

## 4.3. Komentarz Agencji

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy oraz dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji, dotyczące metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy oraz metodyki badań włączonych przez wnioskodawcę, zostały omówione w rozdziale 4.1.3.

Populacja pacjentów z LCA jest populacją heterogeniczną pod względem klinicznym. W zależności od obrazu klinicznego i przebiegu choroby efekt terapii WOR może być różny. W badaniach wykazano skuteczność terapii WOR, jednak u części pacjentów WOR nie wpływał na oceniane parametry, a u innych odnotowano pogorszenie.

W randomizowanym badaniu klinicznym Russell 2017 oceniano BCVA, przy użyciu skali Holladay'a i Lange'a. Stosując skalę Holladay'a nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie BCVA między WOR a grupą kontrolną po 1 roku obserwacji. Dopiero wyniki BCVA wyznaczone za pomocą skali Lange'a (*post hoc*) wskazały na znaczącą poprawę ostrości wzroku w porównaniu do braku interwencji. Pacjenci z grupy WOR uzyskali 9,0-literową poprawę w porównaniu z 1,6-literową poprawą zarejestrowaną w grupie kontrolnej, uśrednioną dla obydwu oczu (MD=7,4 litery; 95%CI: 0,1-14,6; *post hoc* p=0,0469). Pomimo IS różnicy nie jest ona istotna klinicznie (za istotną klinicznie przyjęto różnicę odpowiadającą ponad 15-literowej zmianie). Ocena BCVA obejmująca zmianę ostrości wzroku wyłącznie dla oka wyznaczonego jako pierwsze oraz wyłącznie dla oka wyznaczonego jako drugie nie wskazała na istotne różnice między grupą WOR a grupą kontrolną.

Wyniki badania Russell 2017 nie pozwalają wnioskować na temat skuteczności terapii WOR u pacjentów, których wyjściowy stan kliniczny jest lepszy niż pacjentów włączonych do badania.

Badania kliniczne nie dostarczają bezpośrednich dowodów na wpływ WOR na widzenie przy słabym oświetleniu, ale dla osób cierpiących na LCA ważna jest nawet niewielka poprawa widzenia.

W ramach wyszukiwań własnych analitycy Agencji zidentyfikowali i włączyli do analizy dodatkowe badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa WOR w populacji pacjentów z LCA typu 2 (Maguire 2021, Deng 2022, Jung 2024, Gange 2022, Kolesnikova 2022 oraz bezpieczeństwa WOR u pacjentów z IRDs z białaliczną mutacją genu *RPE65* (Kassel 2022, Sengillo 2022, Stingl 2023, Fischer 2024, Kortuem 2024, Lorenz 2024, Melillo 2024).

W zakresie oceny ostrości wzroku poprawa istotna klinicznie została odnotowana tylko u 30% pacjentów (Maguire 2021). Natomiast w badaniu Deng 2022 nie wykazano istotnej klinicznie różnicy w zakresie tego punktu końcowego (średnia VA po 12 miesiącach obserwacji wynosiła 0,83 logMAR, co odpowiadało poprawie o 7,5 litery, różnica była istotna statystycznie). W badaniu Deng 2022 nie podano informacji na temat skali, która została wykorzystana do oceny BCVA.

Wyniki badania Maguire 2021 wskazują na prawdopodobieństwo pogorszenia wzroku po leczeniu WOR (spadek miar ostrości wzroku i pola widzenia między 3. a 4. rokiem). Autorzy badania wskazują, że wzrok pogarsza się wraz z wiekiem, a zarówno u ogółu społeczeństwa jak i u osób cierpiących na LCA, i wskazują, że pogorszenie widzenia nie musi świadczyć o niepowodzeniu leczenia. Nie jest jednak jasne czy pogorszenie widzenia z czasem wynika z przyczyn naturalnych czy z zanikania efektu leczenia.

Pomimo wyników badań potwierdzających bezpieczeństwo terapii WOR wykazane w badaniu RCT (Maguire 2019, Maguire 2021, Deng 2022), doniesienia naukowe wskazują na występowanie zdarzenia niepożądanego, które nie zostało odnotowane w badaniu RCT (Russell 2017, Maguire 2019, Maguire 2021), tj. zaniku naczyniówkowo-siatkówkowego (Gange 2022, Kolesnikova 2022, Sengillo 2022, Stingl 2023, Fischer 2024, Lorenz 2024, Melillo 2024).

Doniesie naukowe (Kassel 2022, Fischer 2024) wskazują, że u niektórych pacjentów, ze względu na bezpieczeństwo terapii, konieczne było podanie mniejszej dawki niż wskazana w ChPL.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z elektroniczną wersją analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej WOR (Luxturna®) w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65* w porównaniu z brakiem interwencji.

Komentarz Agencji: w związku ze zmianami w zapisach programu lekowego populację docelową powinni stanowić pacjenci z rozpoznaniem wrodzonej ślepoty Lebera (LCA) z bialleliczną mutacją genu *RPE65* (ICD-10: H35.5; ICD-11 9B70)

##### Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA).

##### Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano z brakiem interwencji, tj. obecną opieką standardową (SoC) w Polsce.

##### Perspektywa

Analiza podstawowa została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W ramach analizy wrażliwości przedstawiono dodatkowo wyniki z perspektywy wspólnej płatników oraz z perspektywy społecznej z uwzględnieniem kosztów pośrednich związanych z utratą produktywności.

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy (tj. do 100. urodzin pacjentów).

##### Dyskontowanie

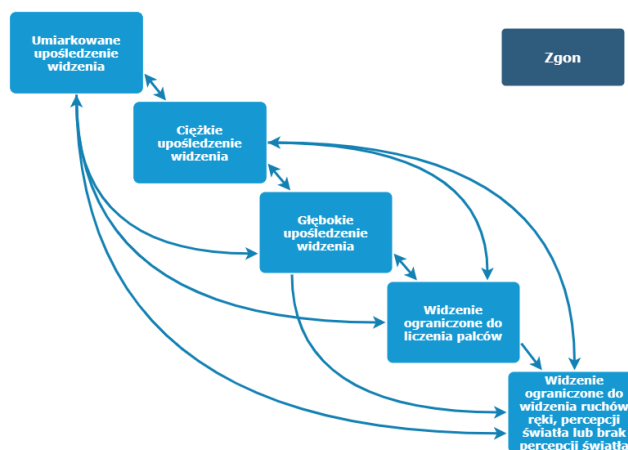
Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

##### Model

Wykorzystano model Markowa. Wyróżniono 5 stanów zdrowia związanych ze stanem widzenia u pacjenta (HS1: umiarkowane upośledzenie widzenia; HS2: ciężkie upośledzenie widzenia; HS3: głębokie upośledzenie widzenia; HS4: widzenie ograniczone do możliwości liczenia palców; HS5: widzenie ograniczone do możliwości obserwacji ruchów ręki (HM), percepcji światła (LP) lub brak percepcji światła (NLP)) oraz stan pochłaniający (zgon).

Poniżej przedstawiono strukturę modelu ekonomicznego wnioskodawcy.

Rysunek 20. Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy



Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi stanami wyznaczono w oparciu o wyniki badań klinicznych. Szczegółowe dane dotyczące konstrukcji modelu, dopasowaniu krzywych parametrycznych oraz danych wejściowych znajdują się w AE wnioskodawcy.

Długość cyklu w modelu wynosi 1 rok. W pierwszym cyklu modelu zastosowano korektę 1/12 cyklu by odzwierciedlić natychmiastową poprawę związaną z podaniem WOR, która była obserwowana po miesiącu od zabiegu.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

W modelowaniu wykorzystano dane z badań klinicznych do:

- określenia prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia w horyzoncie trwania badania;
- wyznaczenia długotrwałych krzywych przeżycia dla stanów zdrowia z modelu;
- wyznaczenia prawdopodobieństwa działań niepożądanych.

Do określenia macierzy prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia dla WOR i braku interwencji wykorzystano dane z badania klinicznego Russel 2017. W ramach scenariusza analizy wrażliwości w oszacowaniu dla WOR uwzględniono także dane od pacjentów, którzy stanowili grupę kontrolną, ale po roku zgodnie z protokołem zastosowano u nich leczenie WOR (cross-over).

Dane z badania naturalnego przebiegu choroby u pacjentów z mutacją genu *RPE65* zostały wykorzystane do określenia długotrwałych krzywych przeżycia dotyczących jakości widzenia u pacjentów bez interwencji.

Na podstawie wartości AIC oraz BIC za najbardziej dopasowany uznano model o rozkładzie Weibulla. Zbliżone dopasowanie obserwowano również dla modelu o rozkładzie log-logistycznym. Najgorzej dopasowanym rozkładem był rozkład wykładniczy.

W scenariuszu podstawowym przyjęto założenie, że prawdopodobieństwo zgonu w modelowanej populacji jest takie samo jak dla populacji generalnej. Źródłem danych do określenia prawdopodobieństwa zgonu dla populacji generalnej były dane Głównego Urzędu Statystycznego dotyczące trwania życia w 2019 roku.

W modelu uwzględniono działania niepożądane:

- które uznawane są za związane z leczeniem (lekiem lub zabiegiem chirurgicznym) w ramieniu WOR badania Russel 2017;
- występujące u więcej niż 1 pacjenta;
- które wpływają znacząco na jakość życia i/lub koszty.

Przerwanie siatkówki jest związane z zabiegiem chirurgicznym i wystąpiło u 2 pacjentów z badania Russel 2017. Założono, że przerwanie siatkówki nie będzie uwzględnione w modelu z uwagi, że przerwanie siatkówki jest naprawiane podczas tego samego zabiegu chirurgicznego, tym samym nie będzie generowało dodatkowych kosztów i ubytku jakości życia.

Finalnie w analizie uwzględniono występowanie następujących działań niepożądanych:

- zaćma;
- zapalenie oka;
- zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe.

#### Uwzględnione koszty

W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły AE wnioskodawcy: rozdz. 4.4.8):

- koszty podania leku,
- koszty leku,
- koszty terapii immunomodulującej,
- koszty diagnostyki i monitorowania,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty związane ze stanem zdrowia.

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Luxturna będzie refundowany w ramach nowej grupy limitowej. Koszty terapii zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 55. Koszty produktu leczniczego Luxturna**

Cena zbytu netto [zł]	Cena urzędowa [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit [zł]	Koszt NFZ [zł]

Koszty podania leku oszacowano w oparciu o koszty zabiegu z wykonaniem witrektomii, w tym wieloproceduralne.

Podanie WOR wymaga stosowania terapii immunomodulującej w celu zmniejszenia reakcji układu immunologicznego na lek. Zgodnie z ChPL leku Luxturna terapię immunomodulującą zaleca się wykonywać prednizonem przed podaniem leku do każdego oka.

Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym uwzględnia koszt porad ambulatoryjnych, koszt kwalifikacji do PL oraz ryczałt roczny za diagnostykę w PL.

Komentarz Agencji: zaakceptowany program lekowy różni się w stosunku do uwzględnionego w analizie liczbą i rodzajem badań diagnostycznych niezbędnych do kwalifikacji pacjenta do programu lekowego.

### Użyteczności stanów zdrowia

Odnaleziono jedno badanie dotyczące użyteczności w populacji docelowej: Lloyd 2019 zawierające zestaw użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia z modelu. Zestaw z badania Lloyd 2019 był wykorzystany w analizach ekonomicznych dla WOR (Viriato 2019, Farmer 2020). Analizę podstawową oparto o użyteczności stanów zdrowia wyznaczone za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L (ang. 5-level version of EuroQol-5 Dimension) a analizę wrażliwości o wyznaczone za pomocą kwestionariusza HUI3 (ang. Health Utility Index 3).

**Tabela 56. Wartości użyteczności uwzględnione w modelu wnioskodawcy w analizie podstawowej**

Parametr	Wartość
Użyteczności	Zestaw Lloyd 2019 metoda EQ-5D-5L HS1: 0,71; HS2:0,62; HS3:0,52; HS4:0,35; HS5:0,15
Zmniejszenie użyteczności z powodu działań niepożądanych	Zaćma: 0,14 Zapalenie oka: 0,3 Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe: 0,1
Czas trwania zmniejszenia użyteczności wynikającego z działania niepożądanego	Zaćma: 1 miesiąc Zapalenie oka: 3,6 miesiąca Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe: 1 miesiąc
Zmniejszenie użyteczności opiekunów	Pacjenci <18.r.ż. HS1: 0; HS2-5: 0,069 Pacjenci ≥ 18. r.ż. HS1: 0; HS2-5: 0,035
Zmniejszenie użyteczności związane z operacją chirurgiczną	Brak
Zwiększenie użyteczności związane ze zwiększeniem czułości na światło po zastosowaniu WOR	Brak

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

**Tabela 57. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ**

Parametr	Luxturna	Brak interwencji
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]	546 320	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Luxturny w miejsce braku interwencji jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł 546 320 zł/QALY i znajduje się powyżej progu opłacalności.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDAKTOWANE] zł.

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego wykazującego istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji względem technologii opcjonalnej w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną.

#### Analiza deterministyczna

W ramach analizy deterministycznej testowano różnorodne warianty (szczegóły: AE wnioskodawcy), weryfikujących wpływ zmian wartości parametrów w następujących obszarach:

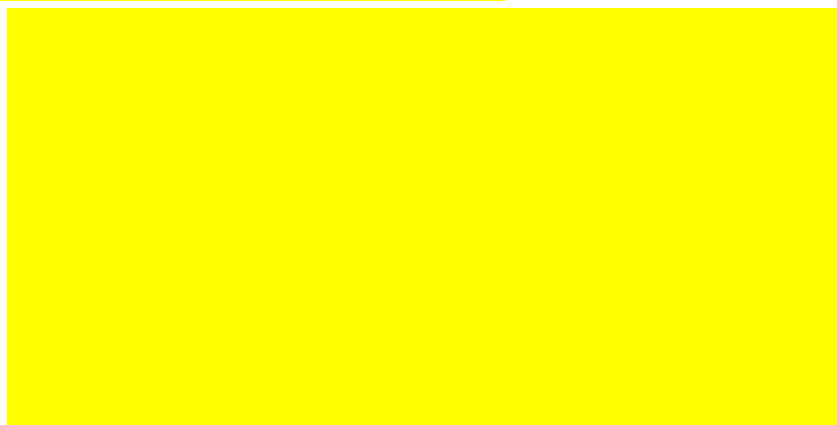
- charakterystyka populacji
- definicja stanów zdrowia
- ocena jakości widzenia
- czas trwania fazy stabilizacji
- stopniowy efekt zanikania skuteczności leku
- ryzyko pogorszenia wzroku u pacjentów leczonych lekiem Luxturna względem pacjentów bez interwencji
- uwzględnienie danych pacjentów po cross-over
- rozkład do modelowania progresji widzenia
- zwiększona śmiertelność wśród osób niewidomych
- użyteczności
- stopy dyskontowe
- założenie dotyczące sposobu oszacowania prawdopodobieństwa przejść w fazie wstępnej
- koszty związane ze stanem zdrowia

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wyniki analizy podstawowej – terapia Luxturną jest terapią droższą i skuteczniejszą od komparatora.

#### Analiza probabilistyczna

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną – zgodnie z jej wynikami prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej produktu leczniczego Luxturna w perspektywie płatnika publicznego [REDAKTOWANE]

#### Rysunek 21.



Rysunek 22.



### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 58. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Populacja została zdefiniowana szerzej niż opisana programem lekowym
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analiza podstawowa została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W ramach analizy wrażliwości przedstawiono dodatkowo wyniki z perspektywy wspólnej: NFZ i świadczeniobiorcy oraz perspektywy społecznej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto horyzont dożywności
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- Brak danych długofalowych dotyczących utrzymywania się efektu terapeutycznego dla tego typu leczenia.
- Pewnym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak badań użyteczności metodą EQ-5D przeprowadzonych wśród pacjentów populacji docelowej.
- Mała liczba polskich danych dotyczących zużycia zasobów, która pozwoliłaby na pełną ocenę obciążeń finansowych społeczeństwa związanych z opieką nad osobami z upośledzeniem wzroku.

#### Komentarz Agencji:

Pierwszorzędowy punkt końcowy w podstawowym badaniu klinicznym obejmował zmiany wyniku w obuocznych tęście mobilności multiluminancji. Parametr nie został uwzględniony w modelu ekonomicznym.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Podstawową zmianą na etapie konsultacji programu lekowego jest konieczność potwierdzenia biallelicznej mutacji *RPE65* przy pomocy badania genetycznego.

Częstość mutacji oszacowano na poziomie 8,40% (zgodnie z AWB wnioskodawcy, Tab. 5).

Koszt badania genetycznego oszacowano na poziomie 2 840 zł na podstawie cen badań komercyjnych: 2 840 zł (Genesis), 3 199 zł (Centrum Badań DNA), 3 989 zł (zdrowegeny.pl).

Ponadto dokonano aktualizacji danych kosztowych ponoszonych w ramach świadczeń gwarantowanych o ich aktualną wycenę (patrz tabela poniżej).

**Tabela 59. Aktualizacja danych kosztowych uwzględnionych w analizie ekonomicznej**

Parametr	Wartość wnioskodawcy	Wartość Agencji
W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	133,00	230,09
W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	172,00	297,56
przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	191,44
kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338,00	598,26
Usunięcie zaćmy - kategoria I *	2 237,00	3 355,50
Usunięcie zaćmy - kategoria II *	1 916,00	2 874,00
Leczenie zachowawcze urazów	886,00	3 036,00
Zabiegi z wykonaniem witrektomii, w tym wieloproceduralne *	6 457,00	9 685,50
Badanie mutacji w genie RPE65	0	2 840,00

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

#### Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono pomyślnie walidację wewnętrzną modelu, polegającą na sprawdzeniu uzyskiwanych wyników w przypadku podstawiania szczególnych wartości parametrów (m.in.: wartości zerowe kosztów i prawdopodobieństw, te same wartości dla gałęzi interwencji i komparatora).

#### Walidacja konwergencji

W toku przeglądu analiz ekonomicznych odnaleziono 8 analiz ekonomicznych dotyczących opłacalności stosowania leku Luxturna (WOR) w leczeniu dystrofii siatkówki związanej z mutacją genu *RPE65*, tj.:

- Zimmermann 2018 (analiza przeprowadzona przez Institute for Clinical and Economic Review);
- Johnson 2019;
- Uhrmann 2020;
- Viriato 2019 (analiza oceniona przez brytyjską agencję HTA);
- NICE 2019 (analiza brytyjskiej agencji HTA),



- Farmer 2020 (analiza oceniona przez brytyjską agencję HTA, opinia ERG)
- SMC 2019 (analiza oceniona przez szkocką agencję HTA);
- ZIN 2020 (analiza oceniona przez holenderską agencję HTA);
- HAS 2019 (analiza oceniona przez francuską agencję HTA).

Analizy złożone do agencji HTA (Viriato 2019, Farmer 2020, HAS 2019, ZIN 2020, SMC 2019) to analizy przygotowane przez wnioskodawcę na podstawie tego samego modelu ekonomicznego – opisywanego w niniejszym raporcie. Wyniki porównania efektywności kosztowej WOR z brakiem interwencji wskazują, że stosowanie preparatu Luxturna wiąże się z uzyskaniem dodatkowych korzyści zdrowotnych przy dodatkowych kosztach. Opłacalność terapii zależy od stopnia utrzymywania się efektu terapeutycznego.

#### Walidacja zewnętrzna

W analizie wykorzystano badanie Russel 2017, którego okres obserwacji to ok. 4 lata (Maquire 2019). Dane z badań 101 i 102 potwierdzają utrzymywanie się efektu zdrowotnego w maksymalnym okresie obserwacyjnym (Chung 2019).

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Agencja przeprowadziła aktualizację obliczeń analizy ekonomicznej uwzględniając aktualne koszty świadczeń gwarantowanych niezbędnych do realizacji podania leku oraz terapii wspomagającej.

**Tabela 60. Obliczenia własne Agencji: wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ uwzględniające zmiany w uzgodnionym programie lekowym.**

Parametr	WOR	Brak interwencji
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]	553 459	

Cena progowa po aktualizacji danych wejściowych do modelu oraz wysokości progu opłacalności kosztowej wynoszącego obecnie 217 641 zł/QALY (3 x 72 547 zł) wyniosła

#### 5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w której wnioskowaną interwencję – WOR – porównano z brakiem terapii, tj. z obecną opieką standardową (SoC) w Polsce.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie WOR w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania WOR vs SoC wyniósł 553 459 zł/QALY i znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (obecnie: 217 641 zł/QALY).

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną. Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wyniki podstawowej – terapia WOR jest terapią droższą i skuteczniejszą od komparatora. Spośród testowanych parametrów największy wpływ na wyniki analizy mają parametry wpływające na oszacowanie efektów zdrowotnych m.in. dotyczące utrzymywania się skuteczności terapii oraz stopy dyskontowe. W przypadku analizy probabilistycznej wykazano, że prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej PEM w perspektywie płatnika publicznego

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z elektroniczną wersją analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy wnioskodawcy była oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją preparatu woretygenu neparwówek (Luxturna) w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65*.

**Komentarz Agencji:** w związku ze zmianami w zapisach programu lekowego populację docelową powinni stanowić pacjenci z rozpoznaniem wrodzonej ślepoty Lebera (LCA) z bialleliczną mutacją genu *RPE65* (ICD-10: H35.5, ICD-11 9B70)

##### Perspektywa

Analiza podstawowa została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W ramach analizy wrażliwości przedstawiono dodatkowo wyniki z perspektywy wspólnej płatników oraz z perspektywy społecznej z uwzględnieniem kosztów pośrednich związanych z utratą produktywności.

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasowym.

##### Populacja

Wnioskodawca przeprowadził analizę dla populacji pacjentów z dziedziczną dystrofią siatkówki z mutacją genu *RPE65*.

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Luxturna w rozważanej populacji docelowej.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Luxturna w ramach programu lekowego.

##### Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu niepewności oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, oprócz scenariusz najbardziej prawdopodobnego wnioskodawca przeprowadził oszacowania w scenariuszach minimalnym i maksymalnym.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Szczegółowy opis założeń modelu przedstawiono, wartości wprowadzonych parametrów odnoszących się do populacji docelowej przedstawiono w AWB wnioskodawcy.

##### Populacja

W związku ze zmianami w programie lekowym poniżej przedstawiono oszacowania wyłącznie dla populacji z wrodzoną ślepotą Lebera.

**Tabela 61. Parametry oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej (AWB wnioskodawcy)**

Parametr	Wartość	Źródło
Wielkość populacji Polski	38 382 576	GUS 2020
Chorobowość LCA	0,0019%	mediana z badań przeprowadzonych w Europie

Parametr	Wartość	Źródło
Zapadalność LCA	0,00008%	Założenie: proporcja zapadalności na RP do zapadalności na LCA będzie odpowiadała proporcji chorobowości RP do LCA
Odsetek pacjentów z LCA i mutacją <i>RPE65</i>	5%	Opinia polskiego eksperta klinicznego. <u>Komentarz Agencji</u> : zgodnie z danymi literaturowymi przytoczonymi przez wnioskodawcę odsetek ten wynosi 8,40%
Odsetek pacjentów, u których przeprowadzane jest badanie genetyczne	10%, 33%, 50%	Opinia polskiego eksperta klinicznego, opinia brytyjskich ekspertów klinicznych (Ankieta 2020; NICE 2019); <u>Komentarz Agencji</u> : zgodnie ze zmianami w programie lekowym, badanie genetyczne będzie badaniem obowiązkowym, założenie dotyczy odsetka osób, które zostaną skierowane na badanie genetyczne.
Odsetek pacjentów, u których występuje wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki	50%	Odsetek pacjentów, u których występuje wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki

Tabela 62. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej (AWB wnioskodawcy)

Wariant analizy	Aktualna liczba pacjentów	Liczba nowych pacjentów	Opis, źródło
Najbardziej prawdopodobny	20	1	Odsetek pacjentów kierowanych na badanie genetyczne: 33% za NICE 2019
Minimalny	6	1 pacjent co 5 lat	Odsetek pacjentów kierowanych na badanie genetyczne: 10% za opinią eksperta
Maksymalny	31	2	Odsetek pacjentów kierowanych na badanie genetyczne: 50% za NICE 2019

Komentarz Agencji:

Zawężenie populacji do pacjentów z wrodzoną ślepotą Lebera będzie się wiązało z aktualną populacją w wielkości 6, 20, 31 pacjentów odpowiednio w wariantcie minimalnym, najbardziej odpowiednim i maksymalnym. Roczna liczba nowych pacjentów, bez zmian.

**Koszty**

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych analogicznie do uwzględnionych a analizie ekonomicznej:

- koszty podania leku,
- koszty leku,
- koszty terapii immunomodulującej,
- koszty diagnostyki i monitorowania,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty związane ze stanem zdrowia.

**Udziały w rynku**

Zgodnie z założeniem wnioskodawcy w scenariuszu istniejącym żaden pacjent nie stosuje produktu Luxturna w ocenianym wskazaniu, natomiast w scenariuszu nowym przyjęto, że leczonych będzie 100% pacjentów.

**6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy**

Dla populacji pacjentów z dziedziczną dystrofią siatkówki z mutacją genu *RPE65* ogółem wnioskodawca przedstawił następujące wyniki analizy wpływu na budżet.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 63. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	W oszacowania posłużono się odsetkiem pacjentów z wrodzoną ślepotą Lebera i mutacją w genie <i>RPE65</i> na podstawie oszacowania eksperta pomimo dostępności badań epidemiologicznych.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	NIE	Oszacowania nieaktualne.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Nie występowało o dane NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę w scenariuszu minimalnym i maksymalnym.

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Głównym ograniczeniem oszacowań wnioskodawcy jest brak dostosowania modelu do zaktualizowanych zapisów programu lekowego.

#### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Dla populacji pacjentów z dziedziczną dystrofią siatkówki z mutacją genu *RPE65* ogółem wnioskodawca przedstawił następujące wyniki analizy wpływu na budżet.

#### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność

przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Aktualizację modelu przeprowadzono w oparciu o aktualne dane kosztowe, analogicznie do analizy ekonomicznej.

**Tabela 64. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne w wariancie minimalnym i maksymalnym (w mln zł)**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ				
	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
<b>Analiza podstawowa</b>					
Koszty wnioskowanego leku					
Koszty pozostałe*					
Koszty sumaryczne					
<b>Wariant minimalny</b>					
Koszty wnioskowanego leku					
Koszty pozostałe*					
Koszty sumaryczne					
<b>Wariant maksymalny</b>					
Koszty wnioskowanego leku					
Koszty pozostałe*					
Koszty sumaryczne					

\*Koszty pozostałe obejmowały: koszty kwalifikacji do programu (w tym badań genetycznych), koszty podania leku, koszty monitorowania, leczenia zdarzeń niepożądanych, oraz koszty związane ze stanem zdrowia.

## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją WOR [redacted]. Liczba pacjentów z populacji docelowej oszacowana przez wnioskodawcę wynosi 62 pacjentów obecnie kwalifikujących się do terapii i ok. 3 pacjentów rocznie w kolejnych latach analizy. Biorąc pod uwagę częstość testowania genetycznego oraz konieczność spełnienia kryteriów kwalifikacji do programu lekowego w analizie założono, że leczonych będzie sukcesywnie po 3 pacjentów rocznie w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym i do 5 pacjentów rocznie w scenariuszu maksymalnym.

Analiza wrażliwości wykazała stabilność modelu.

**Tabela 65. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne w wariancie dodatkowym (w mln zł)**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ				
	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
<b>Wariant dodatkowy (wszyscy pacjenci kwalifikujący się do programu są do niego włączani)</b>					
Koszty wnioskowanego leku					
Koszty pozostałe					
Koszty sumaryczne					

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na możliwości *obniżenia limitu finansowania, który wynikać będzie z redukcji ceny obecnie stosowanej substancji czynnej* – [REDAKTOWANO]

*W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 Ustawy refundacyjnej, które mówi, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Mając na uwadze specyfikę refundacji leków w programach lekowych (leki wydawane bezpłatnie), należy założyć, że wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje automatyczne, natychmiastowe obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika – w tym wypadku oznacza to co najmniej 25% redukcję obowiązujących cen urzędowych leków będących przedmiotem niniejszej analizy.*

Potencjalne oszczędności dla płatnika publicznego w Polsce oszacowano na [REDAKTOWANO] rocznie, co pozwoli na pokrycie prognozowanych kosztów refundacji produktu leczniczego Luxturna, w scenariuszu podstawowym.

Komentarz Agencji: w obliczeniach wyników analizy racjonalizacyjnej użyto niewłaściwych wartości. Przy obliczeniu wartości pola „Różnica pomiędzy redukcją rocznych kosztów refundacji a kosztem inkrementalnym [zł]” została użyta wartość [REDAKTOWANO] (Kwota refundacji po redukcji ceny) zamiast kwoty [REDAKTOWANO] (Oszczędności).

### 7.1. Metodyka

W niniejszej analizie przedstawiono warianty oszacowań dotyczące wpływu na budżet płatnika publicznego związane z woretygenem neparwówek (Luxturna®) w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65*.

Analizę prezentującą rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych, oparto na mechanizmie opisanym w pkt. 3 rozdziału 1, tj. założeniu redukcji ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego).

W analizie wykorzystano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla leków [REDAKTOWANO]. Wybór substancji wynika z terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej (GABI).

Wymienione leki są stosowane w ramach programu lekowego, w związku z czym są refundowane w 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatny). W związku z powyższym, wprowadzenie tańszych odpowiedników tych leków spowoduje obniżenie limitu finansowania ze środków publicznych nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców. W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 Ustawy refundacyjnej, który mówi, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Mając na uwadze specyfikę refundacji leków w programach lekowych (leki wydawane bezpłatnie), należy założyć, że wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje automatyczne, natychmiastowe obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika – w tym wypadku oznacza to co najmniej 25% redukcję obowiązującej ceny urzędowej tych leków.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 5 lat (analogicznie do BIA). W analizie wykorzystano najnowsze dostępne koszty poniesione przez płatnika na finansowanie leków za okres 12 miesięcy, tj. grudzień 2019 – listopad 2020 (Komunikaty DGL).

## 7.2. Wyniki

### 7.2.1. Redukcja urzędowej ceny zbytu netto w przypadku wprowadzenia odpowiedników

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

### 7.3. Podsumowanie

[Redacted text]

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny prof. dr hab. n. med. Marek Rękas, Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki, mimo iż w swoim stanowisku nie zgłosił uwag do żadnej części proponowanego programu lekowego (tj. kryteria kwalifikacji, badania przy kwalifikacji do leczenia, monitorowanie leczenia, monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia, czas leczenia w programie, kryteria wyłączenia) wskazał na kilka aspektów związanych z jego wprowadzeniem:

- Obecny kształt programu lekowego ogranicza wskazania do konieczności wykazania, że bialleliczna mutacja genu *RPE65* odpowiada za objawy kliniczne. Podobnie jak w innych krajach nie można wykluczyć, że w populacji polskiej poszukiwane będą również nowe warianty genetyczne odpowiedzialne za rozwój choroby.
- Można spodziewać się nacisku na zespół koordynacyjny, konsultanta krajowego na włączanie do programu pacjentów nie spełniających kryteriów.
- Konieczność ścisłego nadzoru nad potencjalnym prowadzeniem programu lekowego.

### Uwagi analityków Agencji

- Brak danych dotyczących górnej granicy wieku pacjentów, u których WOR jest skuteczny, podstawę kwalifikacji powinien stanowić stan kliniczny pacjentów.
- Kryteria włączenia do programu lekowego mogą być niewystarczająco szczegółowe dla odróżnienia ślepoty Lebera od pozostałych dziedzicznych zwyrodnień siatkówki. Z uwagi na wczesne wystąpienie objawów u pacjentów ze ślepotą Lebera, tj. w pierwszych miesiącach życia, należy rozważyć dodanie kryterium kwalifikacji odnoszące się do wystąpienia objawów choroby w pierwszych miesiącach życia, należy rozważyć dodanie kryterium kwalifikacji odnoszące się do okresu wystąpienia pierwszych objawów choroby.
- Nie zdefiniowano dokładnego poziomu ani zakresu poprawy wyników badania ERG.
- Wnioskodawca w piśmie przewodnim przesłanym w związku z odpowiedzią na wymagania minimalne wskazał, że jednym z kryteriów kwalifikacji jest otrzymanie pozytywnego wyniku badania FST. Do wykonania badania potrzebna jest specjalna platforma diagnostyczna firmy Diagnosys LLC Retinal Gene Therapy Once Again Utilizes FST Testing - Diagnosys LLC, która nie jest dostępna standardowo w placówkach leczących LCA w Polsce i na świecie. Dodatkowo wnioskodawca podkreśla, że badanie FST nie jest obowiązkowym kryterium, opierając się na przyjętych praktykach diagnostyki ślepoty Lebera. Wnioskodawca, wskazuje, że zgodnie z konsensusem opublikowanym przez panel włoskich ekspertów zajmujących się leczeniem pacjentów z mutacją *RPE65* z wykorzystaniem terapii genowej woretigen neparwówek, rekomendowane są następujące badania diagnostyczne oceniające liczbę żywych komórek siatkówki (Lorenz B i wsp., „Current Management of Patients with *RPE65* Mutation Associated Inherited Retinal Degenerations in Europe: Results of a 2-Year Follow-Up Multinational Survey. Ophthalmic Res. 2023; Sodi, Andrea i wsp. “*RPE65*-associated inherited retinal diseases: consensus recommendations for eligibility to gene therapy.” Orphanet journal of rare diseases, 2021): OCT - optyczna koherentna tomografia celem oszacowania liczby żywych komórek siatkówki, badanie pola widzenia (perimetria), mikroperimetria, badanie ostrości wzroku (VA), autofluorescencja dna oka (FAF), ERG (elektroretinografia siatkówki).
- Według Eksperta, do wykazania minimalnej skuteczności leczenia WOR należy stosować specjalnie skonstruowane testy do badania klinicznego. Testy tego typu nie są stosowane w praktyce klinicznej.
- Część rekomendacji refundacyjnych odnosiła się do środków jakie należy wdrożyć celem ograniczenia ryzyka związanego z finansowaniem publicznym leczenia tj. m.in. ograniczenia do jednego skutecznego leczenia na jedno oko w ciągu całego życia (MSAC 2020, CADTH 2020).
- W badaniach przy kryteriach kwalifikacji nie przewidziano badania wykluczającego występowanie u pacjenta innych mutacji mających wpływ na funkcje widzenia, opisanych w kryteriach kwalifikacji w pkt 7. Poza mutacjami w tym genie mogą współistnieć mutacje w innych genach, które mogą mieć wpływ na funkcje widzenia, wówczas skuteczność WOR mogłaby być ograniczona z uwagi na wieloczynnikową przyczynę LCA. Dodatkowo należy rozważyć modyfikację zapisów w pkt 7 na: *brak innych, współistniejących mutacji potwierdzonych badaniem genetycznym, mających wpływ na funkcje widzenia.*



## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania WOR w leczeniu dorosłych i dzieci z utratą wzroku spowodowaną dziedziczną dystrofią siatkówki spowodowaną potwierdzonymi biallelicznymi mutacjami *RPE65* i posiadających wystarczającą liczbę żywych komórek siatkówki, przeprowadzono wyszukiwanie m.in. 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/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.10.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Luxturna, voretigene neparwówek.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono pięć pozytywnych i trzy pozytywne warunkowe rekomendacje refundacyjne dla ww. produktu leczniczego we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych i dzieci z utratą wzroku spowodowaną dziedziczną dystrofią siatkówki spowodowaną potwierdzonymi biallelicznymi mutacjami *RPE65* i posiadających wystarczającą liczbę żywych komórek siatkówki.

W części odnalezionych rekomendacji refundacyjnych zwrócono uwagę na wysoką cenę produktu leczniczego (NCPE 2020, ZN 2021, CADTH 2020, MSAC 2020) co stanowiło główną przyczynę wydawania rekomendacji warunkowych. Wytyczne wskazały również na brak solidnych dowodów na wpływ leku WOR na jakość życia pacjentów oraz występowanie u części pacjentów postępującego zaniku naczyńkowo-siatkówkowego (HAS 2024). Pozytywne rekomendacje wynikały przed wszystkim z postępującego charakteru choroby oraz braku innych metod leczenia o udowodnionych korzyściach.

Część wytycznych odnosiła się do środków jakie należy wdrożyć celem ograniczenia ryzyka związanego z finansowaniem publicznym leczenia tj. m.in. wymogu podejmowania decyzji o rozpoczęciu leczenia przez zespół mulitdyscyplinarny (HAS 2024), **ograniczenia do jednego skutecznego leczenia na jedno oko w ciągu całego życia (MSAC 2020, CADTH 2020)** czy negocjacji ceny leku (CADTH 2020, MSAC 2020, NCPE 2020, ZN 2021). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 68. Rekomendacje refundacyjne dla WOR

Organizacja rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2019 (Wielka Brytania i Walia)	Leczenie pacjentów dorosłych i dzieci z utratą wzroku spowodowaną dziedziczną dystrofią siatkówki spowodowaną potwierdzonymi biallelicznymi mutacjami <i>RPE65</i> i posiadających wystarczającą liczbę żywych komórek siatkówki.	<p>Rekomendacja <b>pozytywna</b></p> <p><u>Wielka Brytania:</u> Komisja uznała, że dziedziczne dystrofie siatkówki wywołane przez <i>RPE65</i> są rzadkie i poważne. Ostatecznie prowadzą do niemal całkowitej ślepoty i poważnie wpływają na jakość życia osób cierpiących na tę chorobę, ich rodzin i opiekunów. Obecnie stosowane leczenie to opieka wspomagająca.</p> <p>Wyniki badań klinicznych wskazują, że w krótkim okresie WOR poprawia widzenie i zapobiega pogarszaniu się stanu. Nie ma długoterminowych dowodów klinicznych, ale jest biologicznie prawdopodobne, że efekt leczenia będzie się utrzymywał przez dziesięciolecia.</p> <p>Niektóre założenia w modelowaniu ekonomicznym są niepewne, szczególnie w odniesieniu do wartości użyteczności i czasu trwania efektu leczenia. Pomimo tych wątpliwości, WOR może przynieść istotne korzyści kliniczne osobom z dziedzicznymi dystrofiami siatkówki spowodowanymi <i>RPE65</i> i uważa się, że jest to właściwe wykorzystanie zasobów NHS w kontekście wysokospecjalistycznego świadczenia. W związku z tym jest on zalecany do stosowania w ramach NHS.</p> <p><u>Walia:</u> Walijscy ministrowie wydali wytyczne dla NHS w Walii dotyczące wdrażania wytycznych NICE w sprawie technologii wysokospecjalistycznych.</p>

Organizacja rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>W przypadku, gdy wytyczne NICE dotyczące technologii wysokospecjalistycznych zalecają stosowanie leku, terapii lub innej technologii, NHS w Walii musi zazwyczaj zapewnić finansowanie i środki na ich realizację w ciągu 2 miesięcy od pierwszej publikacji dokumentu zawierającego ostateczną ocenę.</p> <p>Deklarowana data następnej oceny NICE- 2022 rok (nie odnaleziono)</p>
<p><b>NCPE 2020 (Irlandia)</b></p>	<p>Leczenie pacjentów dorosłych i dzieci z utratą wzroku spowodowaną dziedziczną dystrofią siatkówki spowodowaną potwierdzonymi biallelicznymi mutacjami <i>RPE65</i> i posiadających wystarczającą liczbę żywych komórek siatkówki.</p>	<p>Rekomendacja <b>pozytywna warunkowa</b></p> <p>Narodowe Centrum Farmakoeconomiki (National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE) zaleca, aby HSE rozważyło niefinansowanie WOR, chyba że można poprawić jego opłacalność (stosunek jakości do ceny).</p> <p>Po przeanalizowaniu danych przedstawionych przez firmę farmaceutyczną zalecamy, aby: Health Service Executive (HSE) rozważył brak finansowania WOR, chyba że HSE może uzgodnić z firmą farmaceutyczną odpowiednie obniżki ceny leku. NCPR podaje, że lek może działać równie dobrze lub lepiej niż inne sposoby radzenia sobie z schorzeniem jednak cena leku jest zbyt wysoka w porównaniu z innymi metodami leczenia choroby i uważa, że lek jest bardzo mało opłacalny.</p>
<p><b>ZN 2021 (Holandia)</b></p>	<p>Leczenie pacjentów dorosłych i dzieci z utratą wzroku spowodowaną dziedziczną dystrofią siatkówki spowodowaną potwierdzonymi biallelicznymi mutacjami <i>RPE65</i></p>	<p>Rekomendacja <b>pozytywna warunkowa</b></p> <p>Holenderski Instytut Poprawy Opieki Zdrowotnej (CBO) zaleca Ministrowi Zdrowia, aby WOR był refundowany w ramach podstawowego ubezpieczenia zdrowotnego wyłącznie w przypadku pomyślnych negocjacji cenowych. Negocjacje z firmą farmaceutyczną zakończyły się sukcesem – terapia została tymczasowo włączona do podstawowego ubezpieczenia zdrowotnego, do dnia 1 stycznia 2026 r.</p>
<p><b>SMC 2024 (Szkocja)</b></p>	<p>Leczenie pacjentów dorosłych i dzieci z utratą wzroku spowodowaną dziedziczną dystrofią siatkówki spowodowaną potwierdzonymi biallelicznymi mutacjami <i>RPE65</i> i posiadających wystarczającą liczbę żywych komórek siatkówki.</p>	<p>Rekomendacja <b>pozytywna</b></p> <p>Szkockie Konsorcjum Leków (ang. Scottish Medicines Consortium, SMC) zaakceptowało WOR w leczeniu dorosłych i dzieci z utratą wzroku spowodowaną dziedziczną dystrofią siatkówki (rzadka choroba genetyczna powodująca uszkodzenie komórek siatkówki z tyłu oka).</p> <p>WOR jest przeznaczony do stosowania u pacjentów, u których w siatkówce pozostało jeszcze wystarczająco dużo żywych komórek, a choroba jest spowodowana mutacjami (zmianami genetycznymi) w genie <i>RPE65</i> (gen niezbędny do wytworzenia białka potrzebnego do widzenia), które są bialleliczne (przekazywane przez obojga rodziców).</p> <p>SMC rozważyło korzyści płynące ze stosowania WOR w kontekście modyfikatorów decyzyjnych SMC, które można zastosować w przypadku wysokich wskaźników kosztów i efektywności, i zgodził się, że spełnione zostało kryterium braku innych metod leczenia o udowodnionych korzyściach.</p> <p>Ponadto, ponieważ WOR jest lekiem ultrasierocym, SMC może zaakceptować większą niepewność w przypadku ekonomicznym. Po rozważeniu wszystkich dostępnych dowodów i wyników, SMC zaakceptowało WOR do stosowania w NHS Szkocja.</p>
<p><b>CADTH 2020 (Kanada)</b></p>	<p>Leczenie pacjentów dorosłych i dzieci z utratą wzroku spowodowaną dziedziczną dystrofią siatkówki spowodowaną potwierdzonymi biallelicznymi mutacjami <i>RPE65</i> i posiadających wystarczającą liczbę żywych komórek siatkówki.</p>	<p>Rekomendacja <b>pozytywna warunkowa</b></p> <p>Kanadyjska Komisja Ekspertów Lekowych CADTH (ang. Canadian Drug Expert Committee CADTH, CDEC) zaleca, aby lek voretigen neparwówek był refundowany w leczeniu pacjentów z utratą wzroku spowodowaną dziedziczną dystrofią siatkówki (IRD) wywołaną przez mutacje białka nabłonka barwnikowego siatkówki o masie 65 kDa (<i>RPE65</i>) wyłącznie w przypadku spełnienia poniższych warunków.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Warunki zwrotu kosztów: pacjenci, którzy spełniają wszystkie poniższe kryteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- mutacje bialleliczne <i>RPE65</i> potwierdzone przez akredytowane laboratorium przy użyciu sprawdzonych metod badawczych,</li> <li>- posiadanie wystarczającej liczby żywych komórek siatkówki, stwierdzone przez specjalistę w zakresie dziedzicznych chorób siatkówki,</li> <li>- wiek: najmniej 4 lata,</li> <li>- ostrość wzroku gorsza niż 20/60 (oboje oczu) i/lub pole widzenia mniejsze niż 20 stopni w dowolnym południku mierzone izopterem III4e lub równoważnym (oboje oczu).</li> </ul> </li> <li>• Warunki przepisywania: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>leczenie powinno być ograniczone do jednego zabiegu na jedno oko przez całe życie pacjenta,</b></li> <li>- doboru pacjentów oraz oceny przed i po zabiegu powinien dokonać lekarz, który specjalizuje się w dziedzicznych chorobach siatkówki,</li> <li>- leczenie WOR powinno być prowadzone przez chirurga siatkówki mającego doświadczenie w wykonywaniu zabiegów wstrzyknięć podplamkowych oraz leczenia powikłań.</li> </ul> </li> <li>• Warunki cenowe: obniżenie ceny.</li> </ul>

Organizacja rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
MSAC 2020 (Australia)	Leczenie pacjentów dorosłych i dzieci z utratą wzroku spowodowaną dziedziczną dystrofią siatkówki spowodowaną potwierdzonymi biallelicznymi mutacjami RPE65 i posiadających wystarczającą liczbę żywych komórek siatkówki.	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Komitet doradczy ds. usług medycznych (Medical Sevice Advisory Committete, MSAC) poparło wspólne finansowanie leku voretigen neparwówek poprzez National Health Reform Agreement (NHRA). MSAC zgodziło się, że lek zaspokaja duże niezaspokojone potrzeby kliniczne u pacjentów z dziedziczną dystrofią siatkówki spowodowaną potwierdzonymi biallelicznymi mutacjami RPE65, na które obecnie nie ma żadnego leczenia, i uznało, że dostępne dowody wskazują, że lek poprawia wzrok u pacjentów z tym schorzeniem, o ile pacjent ma wystarczającą liczbę żywych komórek siatkówki w momencie leczenia.</p> <p>MSAC uznał, że ponowne złożenie wniosku refundacyjnego przez wnioskodawcę nie rozwiązało w sposób zadowalający istotnych kwestii związanych z modelowaniem ekonomicznym, co spowodowało, że wysoka i niepewna opłacalność leczenia pozostała przedmiotem troski Komitetu. MSAC uznał, że konieczne jest dalsze obniżenie proponowanej ceny, aby odpowiednio rozwiązać pozostałe kwestie niepewności związane z opłacalnością leczenia, czasem trwania efektu leczenia i brakiem limitu finansowego lub liczby pacjentów w propozycji podziału ryzyka.</p> <p>MSAC uznał, że należy również wdrożyć następujące środki w celu ograniczenia ryzyka związanego z finansowaniem publicznym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie musi być prowadzone zgodnie z kryteriami kwalifikowalności ośrodka leczenia określonymi w Planie zarządzania ryzykiem TGA (TGA RMP);</li> <li>• zasady zarządzania i przepisywania leków: leczenie kierowane do pacjentów, którzy najprawdopodobniej odniosą korzyści (z potwierdzonymi testami genetycznymi w akredytowanym laboratorium, biallelicznymi mutacjami RPE65), a także dokumentowanie przez lekarza prowadzącego wyników wszystkich badań, w tym podstaw, na których podjęto decyzję, że pacjent ma wystarczającą liczbę żywych komórek siatkówki. Ponadto MSAC zażądało, aby dane porównujące wyniki oceny żywotności komórek siatkówki z wynikami leczenia u pacjentów z Australii zostały dostarczone do MSAC w ramach trzyletniego przeglądu leku.</li> <li>• przestrzeganie wymogów dotyczących zapewnienia przez wnioskodawcę ośrodkom leczenia odpowiedniego szkolenia i wsparcia niezbędnego do skutecznego dostarczenia produktu;</li> <li>• ryzyko finansowe związane z nieskutecznym dostarczeniem leku do miejsca wstrzyknięcia jest dzielone pomiędzy wnioskodawcę i płatnika (proponowany przez wnioskodawcę podział płatności pozwoliłby na osiągnięcie tego celu, podobnie jak ustalenie obejmujące pojedynczą płatność po otrzymaniu odpowiedzi);</li> <li>• ograniczenie do jednego skutecznego leczenia za pomocą WOR na jedno oko w ciągu całego życia;</li> <li>• umowa płatna za wyniki, w ramach której cena za lek jest znacząco obniżona (lub nie jest zawierana, jeśli umowa była jednorazową płatnością za odpowiedź), jeżeli pacjent nie wykaże co najmniej 0,3 log10 poprawy w FST (ang. full-field stimulus threshold) w ciągu 60 dni od podania leku;</li> <li>• wnioskodawca ma obowiązek dostarczyć Departamentowi dwuletni raport zawierający informacje o liczbie pacjentów leczonych lekiem w Australii oraz ich indywidualnych wynikach FST na początku i po zakończeniu leczenia. Raport ten zostanie udostępniony jurysdykcji;</li> <li>• dane dotyczące stosowania leku w Australii, które mają zostać zarejestrowane w międzynarodowym rejestrze Novartis mają zostać udostępnione MSAC w ramach trzyletniego przeglądu, przy czym koszt gromadzenia danych pokryje wnioskodawca. MSAC uznał, że rejestr powinien śledzić długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo leku oraz zawierać dane dotyczące widzenia na początku i po leczeniu, sposobu określania żywych komórek siatkówki i genotypu;</li> <li>• pełny przegląd skuteczności klinicznej, opłacalności i wpływu na budżet, zostanie przeprowadzony przez MSAC nie później niż 3 lata po rozpoczęciu dotacji publicznej. Cena zostanie renegocjowana w ramach tego przeglądu. (Uwaga: wnioskodawca dostarczy zgłoszenie w celu zainicjowania tego przeglądu.)</li> </ul>
HAS 2024 (Francja)	Leczenie pacjentów dorosłych i dzieci z utratą wzroku spowodowaną dziedziczną dystrofią siatkówki spowodowaną potwierdzonymi biallelicznymi mutacjami RPE65 i posiadających wystarczającą liczbę żywych komórek siatkówki.	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Luxturna (voretigen neparwówek) jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu dorosłych i dzieci z utratą wzroku spowodowaną dziedziczną dystrofią siatkówki, wynikającą z mutacji biallelicznych w genie RPE65 w przypadku posiadania przez pacjentów wystarczającej liczby żywych komórek siatkówki. Decyzja o rozpoczęciu leczenia musi być przedmiotem konsultacji multidyscyplinarnego zespołu.</p> <p>Biorąc pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niezaspokojoną potrzebę medyczną w związku z postępującą chorobą powodującą niepełnosprawność w przypadku braku innych metod leczenia,</li> <li>• wyniki badań wskazujące na skuteczności leku Luxturna voretigen neparwówek (badanie III fazy 301 vs brak leczenia, randomizowane, otwarte),</li> </ul>

Organizacja rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• istotność głównego punktu końcowego tj. widzenie funkcjonalne pacjentów oceniane za pomocą testu mobilności w środowisku o zmiennym oświetleniu (MLMT) oraz znaczenie kliniczne efektu obserwowanego po roku obserwacji (w porównaniu z brakiem leczenia),</li> <li>• dane z obserwacji długoterminowej w trzech badaniach (rozszerzenie badania 301 o dane z 6 lat obserwacji, badanie PASS PERCEIVE na podstawie danych z międzynarodowego rejestru 198 pacjentów z okresem obserwacji 1-2 lata lub 1 dodatkowy rok w przypadku pacjentów francuskich oraz badania obserwacyjnego LIGHT na 12 pacjentach,</li> <li>• tolerancję zasadniczo niezmienną od czasu wprowadzenia leku do obrotu,</li> </ul> <p>oraz pomimo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• braku solidnych dowodów na wpływ leku Luxturna na jakość życia oraz występowanie u części pacjentów postępującego zaniku naczyniówkowo-siatkówkowego,</li> </ul> <p><b>Komisja uważa, że stosowanie WOR w leczeniu dorosłych i dzieci z utratą wzroku spowodowaną dziedziczną dystrofią siatkówki wynikającą z potwierdzonych mutacji biallelicznych w genie RPE65, z wystarczającą liczbą żywoznaczonych komórek siatkówki, wiąże się z znaczącymi korzyściami.</b></p>
<b>G-BA 2022 (Niemcy)</b>	Leczenie pacjentów dorosłych i dzieci z utratą wzroku spowodowaną dziedziczną dystrofią siatkówki spowodowaną potwierdzonymi biallelicznymi mutacjami RPE65 i posiadających wystarczającą liczbę żywych komórek siatkówki.	<p>Rekomendacja <b>pozytywna</b></p> <p>Wspólny Komitet Federalny (G-BA) stwierdza istnienie znaczących dowodów na istnienie dodatkowych korzyści dla pacjentów wynikających ze stosowania ocenianej technologii medycznej.</p>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Luxturna we wskazaniu zgodnym z CHPL jest finansowany 19 krajach UE i EFTA. Szczegółowe warunki finansowania ww. leku ze środków publicznych ww. krajach wraz z informacjami o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 69. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (dane przedstawione przez wnioskodawcę)**

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	refundowany		
Belgia	refundowany		
Bułgaria	nd.		
Chorwacja	refundowany		
Cypr	nd.		
Czechy	refundowany		
Dania	refundowany		
Estonia	nd.		
Finlandia	nd.		
Francja	refundowany		
Grecja	refundowany		
Hiszpania	refundowany		
Holandia	refundowany		
Irlandia	refundowany		
Islandia	nd.		
Liechtenstein	refundowany		
Litwa	nd.		
Luksemburg	refundowany		
Łotwa	nd.		
Malta	nd.		
Niemcy	refundowany		
Norwegia	refundowany		
Portugalia	refundowany		
Rumunia	nd.		
Słowacja	nd.		
Słowenia	nd.		
Szwajcaria	refundowany		
Szwecja	refundowany		

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Węgry	refundowany		■
Włochy	refundowany		■

### Dodatkowe informacje dotyczące kryteriów refundacji produktu leczniczego Luxturna w innych krajach

**Irlandia.** Produktu leczniczy Luxturna jest refundowany w ramach leczenia szpitalnego we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych i dzieci z utratą wzroku spowodowaną dziedziczną dystrofią siatkówki spowodowaną potwierdzonymi biallelicznymi mutacjami *RPE65* i posiadających wystarczającą liczbę żywych komórek siatkówki. Refundacja obejmuje maksymalnie jedną dawkę leku (zgodną z dawką dopuszczoną w CHPL) do każdego oka.

Dla leku obowiązuje protokół MAP (ang. *Managed Access Protocol*) określający m.in. kryteria, które muszą być spełnione, aby pacjent mógł otrzymać refundację leczenia tj.:

- udokumentowane potwierdzenie rozpoznania utraty wzroku spowodowanej dziedziczną dystrofią siatkówki spowodowaną potwierdzonymi biallelicznymi mutacjami *RPE65*,
- wiek  $\geq 4$  r.ż,
- ostrość wzroku gorsza niż 20/60 i/lub pole widzenia  $< 20$  stopni w dowolnym południku,
- wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki, określona za pomocą metod nieinwazyjnych, takich jak koherencja optyczna Tomografia (OCT) i/lub oftalmoskopia (obszar siatkówki w tylnym biegunie o grubości  $> 100 \mu\text{m}$  widoczny na OCT, obszar siatkówki w tylnym biegunie o grubości  $> 100 \mu\text{m}$  widoczny na OCT lub pozostałe pole widzenia w zakresie  $30^\circ$  od punktu fiksacji mierzone izopterym III4e lub równoważnym).

Kryteria wykluczenia zwrotu kosztów leczenia obejmują: zakażenie oka lub okolic oka, aktywne zapalenie wewnątrzgałkowe.

Przepisywanie leku Luxturna w ramach refundacji jest ograniczone do okulistów, którzy mają doświadczenie w opiece i leczeniu pacjentów z dziedziczną dystrofią siatkówki, a także współpracują z chirurgiem siatkówki, który ma doświadczenie w chirurgii podsiatkówkowej i jest w stanie podawać lek Luxturna w specjalistycznych ośrodkach. Lekarz przepisujący leki musi złożyć **wniosek o indywidualną akceptację zwrotu kosztów dla każdego pacjenta** (HSE 2024).

**Francja.** Produkt leczniczy Luxturna jest refundowany we wskazaniu: leczeniu pacjentów dorosłych i dzieci z utratą wzroku spowodowaną dziedziczną dystrofią siatkówki wynikającą z potwierdzonych mutacji biallelicznych w genie *RPE65* i posiadających wystarczającą ilość żywych komórek siatkówki. Lek przeznaczony jest wyłącznie do stosowania w szpitalu. Decyzja o rozpoczęciu leczenia powinna zostać podjęta na spotkaniu zespołu wielodyscyplinarnego i opierać się na szeregu badań, w szczególności mających na celu określenie wystarczającej liczby żywych komórek, w tym na badaniu genetycznym, badaniach obrazowych (tomografia koherentna optyki, optyka adaptacyjna), elektroretinogramie i badaniach psychofizjologicznych, takich jak m.in. badanie ostrości wzroku, pola widzenia i badanie mobilności MLMT (ang. Multi-Luminance Mobility Test).

Przepisywanie leku w ramach refundacji jest ograniczone do lekarzy okulistów. Leczenie musi zostać rozpoczęte i przeprowadzone przez wyspecjalizowanego chirurga siatkówki, który ma doświadczenie w wykonywaniu zabiegów operacji płamki żółtej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 14.10.2024 r., znak PLR.4500.3529.2024.12.EBI (data wpływu do AOTMiT 14.10.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Luxturna, Voretigene neparvovec, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,  $5 \times 10^{12}$  genomów wektora/ml, 1 fiol. 0,5 ml koncentratu + 2 fiol. 1,7 ml rozpuszczalnika, GTIN: 07613421040529.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 25.10.2024 r., znak PLR.4500.3529.2024.13.JCZ. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. W dniu 29.10.2024 r. Wnioskodawca przesłał pismo wyjaśniające, w którym wskazuje, że ze względu na ograniczony czas i brak zasobów nie może odnieść się do wymaganych zmian i dostarczyć zaktualizowanych analiz.

W trakcie konsultacji programu lekowego populacja docelowa została zawężona do pacjentów z *wrodzoną ślepotą Lebera (LCA) z bialleliczną mutacją genu RPE65 (ICD-10: H35.5)* względem szerzej zdefiniowanej populacji proponowanej przez wnioskodawcę pierwotnie, która obejmowała pacjentów z *dziedziczną dystrofią siatkówki z bialleliczną mutacją genu RPE65*. Analizy wnioskodawcy zostały przygotowane dla populacji zdefiniowanej szerzej.

### Problem zdrowotny

Wrodzona ślepotą Lebera (LCA; ICD-10: H35.5, ICD-11: 9B70) to rzadka, dziedziczona autosomalnie recesywnie choroba siatkówki, będąca najczęstszą przyczyną wrodzonej ślepoty. Jest to najcięższa postać dziedzicznej dystrofii siatkówki. Jedną z najczęstszych mutacji prowadzących do jej wystąpienia należy bialleliczna mutacja genu *RPE65*, odpowiadająca za rozwinięcie się wrodzonej ślepoty Lebera typu 2. Białkowym produktem tego genu jest izomeraza retinoidów – RPE65, enzym wykazujący ekspresję w komórkach nabłonka barwnikowego siatkówki i biorący udział w cyklu retinoidowym. Pacjenci z niedoborem RPE65 wykazują brak 11-cis-retinalu. Powoduje to zaburzenie funkcjonowania i utratę komórek światłoczułych, co w efekcie może prowadzić do ślepoty.

LCA charakteryzuje wczesny początek oraz szybka progresja. Choroba dotyczy zarówno pręcików, jak i czopków, a jej objawy występują zaraz po urodzeniu. Pacjenci dotknięci chorobą cierpią na poważne zaburzenia widzenia lub ślepotę, która może rozwinąć się już przed szóstym miesiącem życia.

Bialleliczna mutacja genu *RPE65* powoduje utratę percepcji światła w miarę postępu choroby. Wraz z wiekiem chorego, pogorszeniu ulega ostrość wzroku i dochodzi do ograniczenia pola widzenia, a także do strukturalnych zmian dotyczących soczewki, plamki siatkówki, tarczy nerwu wzrokowego i naczyń siatkówki. Objawy kliniczne LCA obejmują: ciężkie zaburzenia widzenia, objaw Franceschetti'ego (uciskanie przez niemowlę pięścią lub kciukami gałek ocznych), oczopląs oraz powolny (lub prawie nieobecny) odruch źreniczny. Od 14-15 r.ż. stwierdzane jest ciężkie zaburzenie widzenia według kryteriów Międzynarodowej Rady Okulistyki (*International Council of Ophthalmology*). Ponad połowa chorych przed ukończeniem 18 r.ż. spełnia prawne kryteria ślepoty (wg. kryteriów amerykańskich).

LCA należy do chorób rzadkich. Około 50% chorych z bialleliczną mutacją genu *RPE65* na pierwszej wizycie klinicznej jest diagnozowanych w kierunku LCA. Liczebność populacji z LCA jest spójna pomiędzy różnymi źródłami danych i wynosi 1-9/100 000 (Orphanet), 1/30 000 (Skorczyk-Werner, 2020) oraz 1/80 000 (EPAR). Średnia zapadalność wynosi ok. 1/75 000 na rok. W populacji europejskiej, odsetek pacjentów, u których za rozwój choroby odpowiada defekt genu *RPE65* wynosi ok.10%.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca nie wskazał technologii alternatywnych stosowanych w leczeniu LCA spowodowanej bialleliczną mutacją genu *RPE65*. Komparatorem dla WOR jest brak interwencji.

### Wytyczne praktyki klinicznej

Odnalezione wytyczne zalecają stosowanie WOR wyłącznie u pacjentów z LCA i potwierdzonymi, biallelicznymi mutacjami genu *RPE65*, oraz u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki.

Dodatkowo, poszczególne wytyczne opisują szczegółowo: warunki organizacji terapii genowej z wykorzystaniem WOR (DOG, RG i BVA 2019), ocenę funkcji wzrokowych oraz rehabilitację wzroku (RANZCO 2020), czy standardy leczenia immunomodulacyjnego, wymaganego w przebiegu terapii WOR (HSE 2023).

### Opinia eksperta

Ekspert wskazuje, że kluczową przyczyną, dla której oceniana technologia miałyby być **finansowana** ze środków publicznych jest fakt, że WOR jest jedynym lekiem w formie genoterapii działający przyczynowo na chorobę Lebera. Powodami przemawiającymi za **niefinansowaniem** WOR jest niepewna skuteczność terapii (do wykazania minimalnej skuteczności należy stosować specjalnie skonstruowane testy do badania klinicznego, które nie są stosowane w praktyce klinicznej) oraz ocena skuteczności leczenia, która często jest oceną subiektywną opartą na wrażeniach samego pacjenta. Na ostateczny wynik leczenia mają wpływ potencjalne powikłania związane z koniecznością przeprowadzenia witrektomii tylnej w czasie podania leku. Głównym powikłaniem, które może sięgać ok. 10% operowanych pacjentów jest odwarstwienie siatkówki nawrotowe, co generuje dodatkowe koszty terapii i ogranicza dodatkowo jej skuteczność, gdyż odwarstwienie siatkówki leczone nawet z powodzeniem ma znaczący wpływ na końcową ostrość wzroku chorego. W opinii eksperta mała efektywność kosztowa terapii z punktu widzenia systemu opieki zdrowotnej oraz sceptycyzm wielu autorytetów z dziedziny retinologii również **nie przemawiają za jej finansowaniem** ze środków publicznych.

Zastosowanie WOR stwarza szanse stabilizacji widzenia jedynie w przypadkach wcześniej rozpoznanych i krótko obserwowanych, natomiast przy dłuższych obserwacjach pacjentów dochodzi do zmian morfologicznych i nie rękują one poprawy funkcji wzrokowej, która na tym etapie z reguły jest niska.

Według eksperta obecnie stosowanymi technologiami medycznymi w analizowanym wskazaniu są obserwacja pacjenta, leki wspomagające krążenie krwi w oku oraz rehabilitacja widzenia, która została wymieniona również jako technologia najskuteczniejsza.

Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w przypadku dzieci wynosi pięć osób natomiast w populacji dorosłych osiem osób.

W opinii eksperta wprowadzenie programu lekowego może skutkować naciskiem na zespół koordynacyjny i Konsultanta Krajowego na włączanie do programu pacjentów nie spełniających kryteriów, co stwarza konieczność ścisłego nadzoru nad prowadzeniem programu lekowego.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania WOR w leczeniu LCA z bialleliczną mutacją genu *RPE65*.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono: jedno randomizowane badanie kliniczne III fazy (Russell 2017), jedno badanie jednoramienne I fazy (Bennett 2016) oraz publikację Maguire 2019, w której zaprezentowano wyniki z kontynuacji badań III fazy (Russell 2017) i I fazy (Bennett 2016).

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

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

Pierwszorzędownym punktem końcowym włączonego do przeglądu RCT była zmiana wyniku testu mobilności multiluminacji w ciągu roku w odniesieniu do wartości zarejestrowanej na początku badania. Ocena bezpieczeństwa i tolerancji na przyjęty lek stanowiła pierwszorzędowny punkt końcowy badania I fazy. Punkty końcowe w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy oceniane były podczas rocznego okresu obserwacji, a w jednoramiennym badaniu I fazy – 3-letniego. Wyniki kontynuacji badań III fazy i I fazy obejmowały łącznie odpowiednio 2- oraz 4-letni okres obserwacji.

#### Wyniki porównania WOR z brakiem interwencji

Wyniki porównania skuteczności WOR po roku od podania terapii w badaniu Russel 2017 wskazały na znaczącą przewagę WOR w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych:



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

### Wyniki badania I fazy

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

- wyniku testu mobilności (p=0,0011),
- proggu czułości na światło w pełnym polu z wykorzystaniem światła białego (p<0,0001), odnotowaną w ciągu 30 dni od przyjęcia leku. Poprawa utrzymywała się przez 3-letni okres obserwacji.

### Wyniki kontynuacji badań III fazy i I fazy

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

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

Spśród wszystkich pacjentów poddanych analizie, 70% osiągnęła maksymalną możliwą do uzyskania poprawę wyniku testu mobilności multiluminacji, stanowiącego pierwszorzędowy punkt końcowy randomizowanego badania klinicznego (wynik ten dotyczył 63% (5 z 8) pacjentów z badania I fazy oraz 72% (21 z 29) pacjentów badania III fazy). Pacjenci z badania III fazy, którzy przyjęli terapię rok później, stanowiąc początkowo grupę kontrolną uzyskali podobne wyniki do tych zarejestrowanych dla pacjentów, stanowiących grupę z interwencją od początku badania. W większości wyniki pacjentów z badania III fazy oraz I fazy w zakresie omawianych punktów końcowych były do siebie zbliżone. Wyjątek stanowiła ocena BCVA. Średnia wyniku w zakresie tego punktu końcowego dla pacjentów z badania I fazy była niższa w porównaniu do pacjentów z badania III fazy podczas większości wizyt kontrolnych. Zależność ta wynikała m.in. z różnicy w zakresie kryteriów kwalifikacji pacjentów do badań III fazy i I fazy dotyczących ostrości wzroku oraz wieku pacjentów.

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

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono nieaktualne dane (bazy danych zostały przeszukane do 01.09.2020 r). Analitycy Agencji zidentyfikowali dodatkowe badania dotyczące skuteczności WOR w populacji pacjentów z LCA typu 2, które zostały włączone do analizy weryfikacyjnej (Maguire 2021, Deng 2022, Jung 2024). Publikacja Maguire 2021 obejmuje długoterminową ocenę pacjentów z badania RCT Russell 2017. Wyniki obejmowały pacjentów, którzy przyjęli WOR na początku badania III fazy (4-letni okres obserwacji) oraz pacjentów, którzy przez pierwszy rok badania III fazy stanowili grupę kontrolną, a następnie przyjęli WOR (3-letni okres obserwacji). Publikacja Jung 2024 przedstawia ocenę pacjentów przed i 3 miesiące po otrzymaniu WOR. Publikacja Deng 2022 przedstawia dane z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii genowej WOR w populacji pediatrycznej.

Analiza wyników z długoterminowej obserwacji pacjentów w badaniu Maguire 2021 wskazała na utrzymanie się poprawy w zakresie:

- mobilności multiluminacji pacjentów. Średni wynik testu mobilności utrzymał się na niezmiennym poziomie w roku 3 i 4. 71% pacjentów, którzy mieli wizytę w ośrodku po 3. roku było w stanie przejść MLMT przy najniższym poziomie luminacji (tj.1 luks).
- proggu czułości na światło w pełnym polu z wykorzystaniem światła białego. Wyniki w zakresie tego punktu końcowego dla obu oczu utrzymywały się na podobnym poziomie w ciągu 3 do 4 lat.

Wyniki badania Maguire 2021 wskazują na pogorszenie wyników w zakresie oceny BCVA oraz zakresu pola widzenia pacjentów w okresie między 3. a 4. rokiem obserwacji. Średni logMAR określony w skali skali Holladay'a w 4 roku powrócił do wartości wyjściowej. Natomiast odsetek pacjentów, u których utrzymywała się istotna klinicznie poprawa (30%) pozostał taki sam od roku 3 do roku 4. Większość pacjentów (60%) osiągnęła stabilną VA. Średnia zmiana całkowitej sumy stopni wyznaczonego za pomocą perymetru Goldmanna (bodziec testowy III4e), próg czułości plamki żółtej i czułość dołka zmniejszyły się w 4. roku obserwacji, ale średnie zmiany analizowanych parametrów pozostały na poziomie wyższym niż wartość wyjściowa w momencie iniekcji.

Wyniki z rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują na istotną statystycznie ( $p < .001$ ) i klinicznie poprawę proggu czułości na światło w pełnym polu dla każdego oka po iniekcji podsiatkówkowej WOR oraz istotną statystycznie różnicę w zakresie średniej sumy stopni GVF III4e przed i po okresie obserwacji. Średnia VA po 12 miesiącach obserwacji wynosiła 0,83 logMAR, co odpowiadało poprawie o 7,5 litery. Poprawa VA była istotna statystycznie ( $p < .001$ ), ale nie była istotna klinicznie (Deng 2022).

W badaniu Jung 2024, wykazano istotną poprawę proggu czułości na światło niebieskie i czerwone w pełnym polu, 3 miesiące po leczeniu ( $p=0,016$ ,  $p=0,040$ ).

Analizując wyniki w zakresie skuteczności należy mieć na uwadze ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę oraz przez analityków Agencji. Należy zwrócić uwagę m.in. na małą liczebność populacji, różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów badania RCT, punkty końcowe badania RCT, w tym wybór pierwszorzędowego punktu końcowego, uwzględnienie *post hoc* skali Lange'a oraz brak danych dotyczących jakości życia pacjentów. Biorąc pod uwagę, że terapia WOR jest terapią genową i z założenia podawana jest raz w życiu, wyniki w zakresie skuteczności odnoszą się do efektów leczenia w krótkim okresie obserwacji. Co istotne, już w 4-letnim okresie zaobserwowano spadek skuteczności WOR w zakresie ostrości wzroku oraz pola widzenia pacjentów w stosunku do wcześniejszych lat obserwacji.

### **Analiza bezpieczeństwa**

W badaniu RCT Russel 2017 podsiatkówkowe przyjęcie WOR przez pacjentów cierpiących na dziedziczną dystrofię siatkówki z mutacją genu *RPE65* było na ogół dobrze tolerowane. W ciągu roku od podania terapii nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Podanie WOR nie wywołało również żadnej niepożądanego reakcji immunologicznej. Nie odnotowano znaczącej różnicy między grupą badaną a grupą kontrolną w zakresie wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, poważnego zdarzenia niepożądanego, wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego związanego z zaburzeniami oka w ciągu roku od przyjęcia WOR. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami oka w grupie WOR należały: podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, zapalenie oka oraz śródoperacyjne przedarcie siatkówki. Wszystkie te zdarzenia były przemijające i miały łagodny charakter. Analiza bezpieczeństwa nie wykazała istotnej różnicy między grupą WOR a grupą kontrolną w zakresie ryzyka wystąpienia zaburzeń układowych-

Podczas 3-letniej obserwacji pacjentów z badania I fazy po przyjęciu terapii WOR nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z przyjęciem terapii. W czasie 3-letniej obserwacji pacjentów zarejestrowano jedno poważne zdarzenie niepożądane, dotyczące bakteryjnego zapalenia gałki ocznej. Zdarzenia niepożądane

związane z zaburzeniami oka odnotowano u 5 pacjentów. Zdarzenia te miały przeważnie łagodny charakter i obejmowały tworzenie się dellen, zaćmę oraz ścieńczenie siatkówki.

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

Analicyści Agencji zidentyfikowali i włączyli do analizy dodatkowe badania dotyczące bezpieczeństwa WOR w populacji pacjentów z LCA z bialleliczną mutacją genu *RPE65* (Maguire 2021, Deng 2022, Gange 2022, Kolesnikova 2022) oraz badania, w których WOR podano pacjentom z IRDs z bialleliczną mutacją genu *RPE65* (Kassel 2022, Sengillo 2022, Stingl 2023, Fischer 2024, Kortuem 2024, Lorenz 2024, Melillo 2024).

W trakcie długoterminowej obserwacji pacjentów z LCA (Maguire 2021) odnotowano TEAE związane z procedurą podania leku u 66% pacjentów (19/29). TEAE związane z procedurą podania leku i związane z zaburzeniami oczu wystąpiły u 14 pacjentów (48%). U czterech pacjentów wystąpiło 9 poważnych AEs, w tym u jednego pacjenta stwierdzono odwarstwienie siatkówki po 4 latach od leczenia, a u jednego pacjenta wystąpiła utrata funkcji dołka siatkówki. Układowe TEAE związane z procedurą podania leku obejmowały: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, odwrócenie załamka T w elektrokardiogramie, wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia psychiczne, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. Nie zaobserwowano poważnych TEAE oraz niepożądanych reakcji immunologicznych związanych z WOR (Maguire 2021).

Co istotne, wyniki badań wskazują, że podsiatkówkowe wstrzyknięcie WOR pacjentom z LCA może skutkować zanikiem naczyńkowo-siatkówkowym (Gange 2022, Kolesnikova 2022, Sengillo 2022). W retrospektywnym badaniu Gange 2022 zidentyfikowano atrofię u 10 pacjentów (18 oczu), którzy otrzymali iniekcję WOR. U 80% pacjentów (8/10) wystąpiła obustronna atrofia. W publikacji Kolesnikova 2022 opisano wystąpienia atrofi u pacjentki, która w wieku 11 lat otrzymała terapię WOR w ramach badania klinicznego III fazy. Po ośmiu latach w badaniach obrazowych wykazano u niej zanik naczyńkowo-siatkówkowy.

Wyniki z rzeczywistej praktyki klinicznej (retrospektywna analiza 14 pacjentów z LCA, którzy otrzymali podsiatkówkowe wstrzyknięcie WOR) wykazały brak powikłań śródopreacyjnych, natomiast najczęstszym zdarzeniem niepożądanym występującym po operacji, które wymagało zmiany postępowania było podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe (59% oczu, 79% pacjentów). Do innych zdarzeń niepożądanych występujących po operacji należały utrzymujące się lub nawracające zapalenie wewnątrzgałkowe wymagające zmniejszenia dawki steroidów (15% oczu), a także zmętnienie ciała szklistego (26% oczu) (Deng 2022).

#### Dodatkowa analiza dotycząca bezpieczeństwa (dla pacjentów z IRDs)

W prospektywnym badaniu PERCEIVE u ośmiu pacjentów wystąpiło 14 TEAEs nie związanych z zaburzeniami oka, a najczęstszym był ból głowy (3,9% pacjentów). Pozostałe TEAEs obejmowały zaburzenia psychiczne, zaburzenia sercowo-naczyniowe, zawroty głowy, upadki, urazy oraz powikłanie ciąży (ból głowy). Poważne TEAEs niezwiązane z zaburzeniami oka wystąpiły u jednego pacjenta, u którego wystąpiły agresja, pobudzenie i majaczenie. TEAEs związane z zaburzeniami oka wystąpiły u 34,0% pacjentów, a najczęstsze z nich były związane z CRA (w miejscu iniekcji i/lub w innym miejscu), zgłoszono je u 12,6% pacjentów (10,4% oczu). TEAE o szczególnym znaczeniu związane z zaburzeniami oka wystąpiły u 17,5% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi były zapalenie wewnątrzgałkowe i/lub infekcja związana z procedurą podania leku (6,8% pacjentów, 5,5% oczu), podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe (4,9% pacjentów; 3,8% oczu) oraz ścieńczenie dołka siatkówki (3,9% pacjentów; 2,7% oczu). U dwóch pacjentów wystąpiły trzy poważne TEAEs związane z zaburzeniami oka: u jednego pacjenta wystąpiło zapalenie oka w obu oczach (umiarkowane), natomiast u drugiego pacjenta wystąpiło podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe w jednym oku (umiarkowane) (Fischer 2024).

TEAEs związane z zaburzeniami oka, które zostały odnotowane w badaniu prospektywnym, są także raportowane w badaniach retrospektywnych. Zapalenie ciała szklistego obserwowano w 9/23 oczu otrzymujących WOR. Cztery oczy wykazywały również zewnętrzne nacieki siatkówkowe podczas zapalenia ciała szklistego (Kassel 2022). Stan zapalny został także odnotowany u dwóch pacjentów (2/19 pacjentów, przy czym nie dla wszystkich oczu były dostępne dane w tym zakresie) w analizie Lorenz 2024. Pooperacyjny wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego podczas miejscowego stosowania steroidu zaobserwowano w 9% oczu. Inne TEAEs związane z zaburzeniami oka to zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej przez okres dłuższy niż jeden

miesiąc, występowanie przecieku ze sklerotomii oraz jatrogennej zaćmy wzrokowej wymagającej operacji (Sengillo 2022).

W przypadku procedury chirurgicznej, śródoperacyjne odwarstwienie dołączka zaobserwowano w 11 oczach (45,8%), a powikłania śródoperacyjne wystąpiły w 2 przypadkach (Melillo 2024).

Wstrzyknięcie WOR może skutkować CRA (Sengillo 2022 – opisane wcześniej w Gange 2022, Stingl 2023, Ficher 2024, Lorenz 2024, Melillo 2024), przy czym częstość występowania tego zdarzenia niepożądanego różni się w zależności od publikacji i wynosiła od 12,6% pacjentów (Fischer 2024) do 50% pacjentów (Lorenz 2024).

Co istotne, niektóre badania wskazują na konieczność stosowania mniejszej objętości WOR (< 300  $\mu$ L), co podyktowane było względami bezpieczeństwa (26,1% wstrzyknięć w badaniu Kassell 2022 oraz 12,0% w badaniu Fischer 2024). Procedurę podania leku przerywano, jeśli zaobserwowano zanik siatkówki i obciążenie dołka siatkówki (Kassell 2022) oraz w celu unikania tworzenia się otworu w plamce w obecności obszarów zanikowych (Fischer 2024).

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Stosowanie WOR w porównaniu z brakiem interwencji jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany przez analityków Agencji ICUR dla wyniósł 553 459 zł/QALY i znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (obecnie: 217 641 zł/QALY).

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną. Wyniki analizy wrażliwości wskazują na stabilność modelu i potwierdzają wyniki podstawowej.

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego wykazującego istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji względem technologii opcjonalnej w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Wyniki oszacowań Agencji analizy wpływu na budżet wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją WOR o ok. ██████████ zł rocznie (założono równomierne rozłożenie podania leku u pacjentów z populacji docelowej). Liczba pacjentów z populacji docelowej wynosi 62 pacjentów obecnie oraz 3 nowych pacjentów rocznie.

Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność modelu. Największy wpływ na zmianę kosztów inkrementalnych ma przyjęcie minimalnej i maksymalnej liczebności populacji docelowej.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny prof. dr hab. n. med. Marek Rękas, Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki, mimo iż w swoim stanowisku nie zgłosił uwag do żadnej części proponowanego programu lekowego (tj. kryteria kwalifikacji, badania przy kwalifikacji do leczenia, monitorowanie leczenia, monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia, czas leczenia w programie, kryteria wyłączenia) wskazał na kilka aspektów związanych z jego wprowadzeniem:

- obecny kształt programu lekowego ogranicza wskazania do konieczności wykazania, że bialleliczna mutacja genu *RPE65* odpowiada za objawy kliniczne. Podobnie jak w innych krajach nie można wykluczyć, że w populacji polskiej poszukiwane będą również nowe warianty genetyczne odpowiedzialne za rozwój choroby;
- można spodziewać się nacisku na zespół koordynacyjny, konsultanta krajowego na włączanie do programu pacjentów nie spełniających kryteriów;
- konieczność ścisłego nadzoru nad potencjalnym prowadzeniem programu lekowego.

### Uwagi analityków Agencji

- Brak danych dotyczących górnej granicy wieku pacjentów, u których WOR jest skuteczny, podstawę kwalifikacji powinien stanowić stan kliniczny pacjentów.
- Kryteria włączenia do programu lekowego mogą być niewystarczająco szczegółowe dla odróżnienia ślepoty Lebera od pozostałych dziedzicznych zwyrodnień siatkówki. Z uwagi na wczesne wystąpienie objawów u pacjentów ze ślepotą Lebera, tj. w pierwszych miesiącach życia, należy rozważyć dodanie kryterium kwalifikacji odnoszące się do wystąpienia objawów choroby.
- Nie zdefiniowano dokładnego poziomu ani zakresu poprawy wyników badania ERG.

- Wnioskodawca w piśmie przewodnim przesłanym w związku z odpowiedzią na wymagania minimalne wskazał, że jednym z kryteriów kwalifikacji jest otrzymanie pozytywnego wyniku badania FST. Do wykonania badania potrzebna jest specjalna platforma diagnostyczna firmy Diagnosys LLC Retinal Gene Therapy Once Again Utilizes FST Testing - Diagnosys LLC, która nie jest dostępna standardowo w placówkach leczących LCA w Polsce i na świecie. Dodatkowo wnioskodawca podkreśla, że badanie FST nie jest obowiązkowym kryterium, opierając się na przyjętych praktykach diagnostyki ślepoty Lebera.
- Według Eksperta, do wykazania minimalnej skuteczności leczenia WOR należy stosować specjalnie skonstruowane testy do badania klinicznego. Testy tego typu nie są stosowane w praktyce klinicznej.
- Część rekomendacji refundacyjnych odnosiła się do środków jakie należy wdrożyć celem ograniczenia ryzyka związanego z finansowaniem publicznym leczenia tj. m.in. ograniczenia do jednego skutecznego leczenia na jedno oko w ciągu całego życia (MSAC 2020, CADTH 2020).
- W badaniach przy *kwalifikacji* nie przewidziano badania wykluczającego występowanie u pacjenta innych mutacji mających wpływ na funkcje widzenia, opisanych w kryteriach kwalifikacji w pkt: 7. Poza mutacjami w tym genie mogą współistnieć mutacje w innych genach, które mogą mieć wpływ na funkcje widzenia, wówczas skuteczność WOR mogłaby być ograniczona z uwagi na wieloczynnikową przyczynę LCA. Dodatkowo należy rozważyć modyfikację zapisów w pkt 7 na: brak innych, współistniejących mutacji potwierdzonych badaniem genetycznym, mających wpływ na funkcje widzenia.

### Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono pięć pozytywnych i trzy pozytywne warunkowe rekomendacje refundacyjne dla WOR w przedmiotowym wskazaniu. W części odnalezionych rekomendacji refundacyjnych zwrócono uwagę na wysoką cenę produktu leczniczego (NCPE 2020, ZN 2021, CADTH 2020, MSAC 2020) co stanowiło główną przyczynę wydawania rekomendacji warunkowych. Wytyczne wskazały również na brak solidnych dowodów na wpływ leku WOR na jakość życia pacjentów oraz występowanie u części pacjentów postępującego zaniku naczyniówkowo-siatkówkowego (HAS 2024). Pozytywne rekomendacje wynikały przede wszystkim z postępującego charakteru choroby oraz braku innych metod leczenia o udowodnionych korzyściach.

Część wytycznych odnosiła się do środków jakie należy wdrożyć celem ograniczenia ryzyka związanego z finansowaniem publicznym leczenia tj. m.in. wymogu podejmowania decyzji o rozpoczęciu leczenia przez zespół mulitdyscyplinarny (HAS 2024), **ograniczenia do jednego skutecznego leczenia na jedno oko w ciągu całego życia (MSAC 2020, CADTH 2020)** czy negocjacji ceny leku (CADTH 2020, MSAC 2020, NCPE 2020, ZN 2021).

### Refundacja w innych państwach

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Luxturna we wskazaniu zgodnym z CHPL jest finansowany 19 krajach UE i EFTA.

### Komentarz Agencji

Z uwagi na wysokie koszty leczenia, a także w związku z brakiem dowodów skuteczności WOR w długim okresie obserwacji, wynikami badań wskazującymi na powrót ocenianych parametrów do stanu wyjściowego przed podaniem terapii WOR, a także uwzględniając wyniki w zakresie bezpieczeństwa, zaleca się rozważyć wprowadzenie RSS opartego o uzyskiwane efekty zdrowotne i obejmującego przeniesienie kosztów leczenia na wnioskodawcę w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie u niższego odsetka pacjentów lub niższej skuteczności niż raportowane w badaniach klinicznych.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. W dniu 29.10.2024 r. Wnioskodawca przesłał pismo wyjaśniające, w którym wskazuje, że ze względu na ograniczony czas i brak zasobów nie może odnieść się do wymaganych zmian i dostarczyć zaktualizowanych analiz.

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 70. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. Uwagi do całości analiz:</p> <p>Przedłożone analizy (data ukończenia analiz: APD 18.12.2020, AK 18.12.2020, AE 04.03.2021, BIA 08.03.2021) nie odpowiadają w pełni aktualnym zapisom zaakceptowanego programu lekowego, w związku z czym nie spełniają następujących wymagań:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• § 4.1 Rozporządzenia,</li> <li>• § 5.1 Rozporządzenia,</li> <li>• § 6.1 Rozporządzenia.</li> </ul> <p>Dostosowanie wszystkich ww. analiz, tak aby odpowiadały projektowi programu lekowego i zachowywały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, populacji i komparatorów. Ponadto, należy zaktualizować wyszukiwania dowodów skuteczności klinicznej (z września 2020) i opublikowanych analiz ekonomicznych (z lutego 2021), tak aby były aktualne na dzień złożenia wniosku.</p> <p>Uwzględnienie aktualizacji zapisów ustawy o refundacji, w tym zapisów dotyczących kwoty odpłatności dla pacjenta, ustalania urzędowej marży hurtowej i urzędowej marży detalicznej.</p> <p>Uprzejmie proszę o uwzględnienie zapisów, które będą obowiązywały w momencie wydawania przez Agencję rekomendacji, tj. listopad 2024 r.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca uzasadnił, że ze względu na ograniczony czas i brak zasobów nie może odnieść się do wymaganych zmian i dostarczyć zaktualizowanych analiz.</p>

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: nie dotyczy.

Analiza problemu decyzyjnego: nie dotyczy.

Analiza kliniczna: nie dotyczy.

Analiza ekonomiczna: nie dotyczy.

Analiza wpływu na budżet: nie dotyczy.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Maguire 2021** Maguire AM, Russell S, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, Drack AV, Simonelli F, Leroy BP, Reape KZ, High KA, Bennett J. Durability of Voretigene Neparvovec for Biallelic RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease: Phase 3 Results at 3 and 4 Years. *Ophthalmology*. 2021 Oct;128(10):1460-1468. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.03.031. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33798654.
- Deng 2022** Deng C, Zhao PY, Branham K, Schlegel D, Fahim AT, Jayasundera TK, Khan N, Besirli CG. Real-world outcomes of voretigene neparvovec treatment in pediatric patients with RPE65-associated Leber congenital amaurosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022 May;260(5):1543-1550. doi: 10.1007/s00417-021-05508-2. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35001204; PMCID: PMC9010358.
- Jung 2024** Jung R, Kempf M, Holocher S, Kortuem FC, Stingl K, Stingl K. Multi-luminance mobility testing after gene therapy in the context of retinal functional diagnostics. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2024 Feb;262(2):601-607. doi: 10.1007/s00417-023-06237-4. Epub 2023 Sep 28. PMID: 37768368; PMCID: PMC10844143.
- Gange 2022** Gange WS, Sisk RA, Besirli CG, Lee TC, Havunjian M, Schwartz H, Borchert M, Sengillo JD, Mendoza C, Berrocal AM, Nagiel A. Perifoveal Chorioretinal Atrophy after Subretinal Voretigene Neparvovec-rzyl for RPE65-Mediated Leber Congenital Amaurosis. *Ophthalmol Retina*. 2022 Jan;6(1):58-64. doi: 10.1016/j.oret.2021.03.016. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33838313; PMCID: PMC8497635.
- Kessel 2022** Kessel L, Christensen UC, Klemp K. Inflammation after Voretigene Neparvovec Administration in Patients with RPE65-Related Retinal Dystrophy. *Ophthalmology*. 2022 Nov;129(11):1287-1293. doi: 10.1016/j.ophtha.2022.06.018. Epub 2022 Jun 26. PMID: 35760216.
- Sengillo 2022** Sengillo JD, Gregori NZ, Sisk RA, Weng CY, Berrocal AM, Davis JL, Mendoza-Santiesteban CE, Zheng DD, Feuer WJ, Lam BL. Visual Acuity, Retinal Morphology, and Patients' Perceptions after Voretigene Neparvovec-rzyl Therapy for RPE65-Associated Retinal Disease. *Ophthalmol Retina*. 2022 Apr;6(4):273-283. doi: 10.1016/j.oret.2021.11.005. Epub 2021 Dec 9. PMID: 34896323.
- Stingl 2023** Stingl K, Stingl K, Schwartz H, Reid MW, Kempf M, Dimopoulos S, Kortuem F, Borchert MS, Lee TC, Nagiel A. Full-field Scotopic Threshold Improvement after Voretigene Neparvovec-rzyl Treatment Correlates with Chorioretinal Atrophy. *Ophthalmology*. 2023 Jul;130(7):764-770. doi: 10.1016/j.ophtha.2023.02.015. Epub 2023 Feb 21. PMID: 36822437; PMCID: PMC10293034.
- Melillo 2024** Melillo P, Testa F, Di Iorio V, Karali M, Citro A, Della Corte M, Rossi S, Banfi S, Simonelli F. Objective Outcomes to Evaluate Voretigene Neparvovec Treatment Effects in Clinical Practice. *Ophthalmol Retina*. 2024 Jul;8(7):688-698. doi: 10.1016/j.oret.2024.01.021. Epub 2024 Feb 1. PMID: 38295874.
- Fischer 2024** Fischer MD, Simonelli F, Sahni J, Holz FG, Maier R, Fasser C, Suhner A, Stiehl DP, Chen B, Audo I, Leroy BP; PERCEIVE Study Group. Real-World Safety and Effectiveness of Voretigene Neparvovec: Results up to 2 Years from the Prospective, Registry-Based PERCEIVE Study. *Biomolecules*. 2024 Jan 17;14(1):122. doi: 10.3390/biom14010122. PMID: 38254722; PMCID: PMC10813228.
- Kortuem 2024** Kortuem FC, Kempf M, Merle DA, Kuehlewein L, Pohl L, Reith M, Jung R, Ott S, Stingl K, Stingl K. A morphometric analysis of the retinal arterioles with adaptive optics imaging in RPE65-associated retinal dystrophy after treatment with voretigene neparvovec. *Acta Ophthalmol*. 2024 May;102(3):e358-e366. doi: 10.1111/aos.15765. Epub 2023 Sep 16. PMID: 37715554.
- Lorenz 2024** Lorenz B, Künzel SH, Preising MN, Scholz JP, Chang P, Holz FG, Herrmann P. Single Center Experience with Voretigene Neparvovec Gene Augmentation Therapy in RPE65 Mutation-Associated Inherited Retinal Degeneration in a Clinical Setting. *Ophthalmology*. 2024 Feb;131(2):161-178. doi: 10.1016/j.ophtha.2023.09.006. Epub 2023 Sep 12. Erratum in: *Ophthalmology*. 2024 Apr 11:S0161-6420(24)00160-X. doi: 10.1016/j.ophtha.2024.02.021. PMID: 37704110.

### Wytyczne praktyki klinicznej

- DOG, RG i 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. English version : January 2019. *Ophthalmologie*. 2020 Jan;117(Suppl 1):16-24. English. doi: 10.1007/s00347-019-0906-2. PMID: 31089806.
- RANZCO 2020** Guidelines on Clinical Assessment of Patients with Inherited Retinal Degenerations – 2022, AAO Quality of Care Secretariat, Hoskins Center for Quality Eye Care, Royal Australian and New Zealand College of Ophthalmologists, Published: October 2022.
- HSE 2023** HSE Guidelines for the Treatment of Inherited Retinal Dystrophy with Voretigene Neparvovec (Luxturna®), Health Service Executiv, Published: August 2023.



**Rekomendacje finansowe**

<b>HAS 2024</b>	Evaluer les technologies de Sante. Voretigene neparvovec. Réévaluation à la demande de la CT. 2024. <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20838_LUXTURNA_PIC_REEV_EPI_AvisDef_CT20838.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20838_LUXTURNA_PIC_REEV_EPI_AvisDef_CT20838.pdf</a> [data dostępu: 30.10.2024 r.]
<b>NICE 2019</b>	Voretigene neparvovec for treating inherited retinal dystrophies caused by RPE65 gene mutations. Highly specialised technologies guidance. National Institute for Health and Care Excellence. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/hst11/chapter/1-Recommendations">https://www.nice.org.uk/guidance/hst11/chapter/1-Recommendations</a> [data dostępu: 30.10.2024 r.]
<b>NCPE 2019</b>	NCPE Plain English Summary. Voretigene neparvovec. The National Centre for Pharmacoeconomics. <a href="https://www.ncpe.ie/voretigene-neparvovec-luxturna/">https://www.ncpe.ie/voretigene-neparvovec-luxturna/</a> [data dostępu: 30.10.2024 r.]
<b>ZN 2021</b>	Weesgeneesmiddelenarrangement voretigene neparvovec (Luxturna®) bij visusverlies door erfelijke retinale dystrofie met bi-allelische RPE65-mutaties. <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2021/01/31/weesgeneesmiddelenarrangement-voretigene-neparvovec-luxturna-bij-visusverlies">https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2021/01/31/weesgeneesmiddelenarrangement-voretigene-neparvovec-luxturna-bij-visusverlies</a> [data dostępu: 30.10.2024 r.]
<b>SMC 2024</b>	Voretigene neparvovec 5 x 1012 vector genomes/mL concentrate and solvent for solution for injection (Luxturna®). Scottish Medicines Consortium. <a href="https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/voretigene-neparvovec-luxturna-uo-reassessment-smc2641/">https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/voretigene-neparvovec-luxturna-uo-reassessment-smc2641/</a> [data dostępu: 30.10.2024 r.]
<b>CADTH 2020</b>	CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. Voretigene neparvovec. The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <a href="https://www.cda-amc.ca/voretigene-neparvovec">https://www.cda-amc.ca/voretigene-neparvovec</a> [data dostępu: 30.10.2024 r.]
<b>MSAC 2020</b>	1623 – Voretigene neparvovec (Luxturna) for the treatment of biallelic RPE-65-mediated Inherited Retinal Dystrophies. Public Summary Document. <a href="http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1623-public">http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1623-public</a> [data dostępu: 30.10.2024 r.]
<b>G-BA 2022</b>	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Voretigen Neparvovec (Neubewertung nach Fristablauf: Erbliche Netzhautdystrophie). Der Gemeinsame Bundesausschuss. <a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5620/2022-09-15_AM-RL-XII_Voretigen-Neparvovec_D-803-BAnz.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5620/2022-09-15_AM-RL-XII_Voretigen-Neparvovec_D-803-BAnz.pdf</a> [data dostępu: 30.10.2024 r.]

**Pozostałe publikacje**

<b>ChPL Luxturna</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Luxturna (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 20.06.2024 r.)
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r.; <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministradzrowia-lista-lekow-refundowanych">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministradzrowia-lista-lekow-refundowanych</a> [data dostępu 28.10.2024 r.]
<b>FDA 2022</b>	Highlights of prescribing information, Revised: 5/2022 <a href="https://www.fda.gov/media/109906/download?attachment">https://www.fda.gov/media/109906/download?attachment</a> [data dostępu: 29.10.2024 r.]
<b>PRAC 2023</b>	Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s). Active substance(s): voretigene neparvovec. Procedure No. EMEA/H/C/PSUSA/00010742/202307. Period covered by the PSUR: 24/07/2022 To: 23/07/2023 <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/luxturna-h-c-psusa-00010742-202307-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing-authorisation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/luxturna-h-c-psusa-00010742-202307-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing-authorisation_en.pdf</a> [data dostępu: 29.10.2024 r.]
<b>HSE 2024</b>	Medicines Management Programme. Managed Access Protocol – Voretigene Neparvovec (Luxturna®) for the treatment of adult and paediatric patients with vision loss due to inherited retinal dystrophy caused by confirmed biallelic RPE65 mutations and who have sufficient viable retinal cells. <a href="https://www.hse.ie/eng/about/who/cspd/medicines-management/managed-access-protocols/voretigene-neparvovec-luxturna-/hse-managed-access-protocol-for-voretigene-neparvovec-luxturna-.pdf">https://www.hse.ie/eng/about/who/cspd/medicines-management/managed-access-protocols/voretigene-neparvovec-luxturna-/hse-managed-access-protocol-for-voretigene-neparvovec-luxturna-.pdf</a> [data dostępu: 30.10.2024 r.]
<b>Skorczyk-Werner 2020</b>	Skorczyk-Werner A, Niedziela Z, Stopa M, Krawczyński MR. Novel gene variants in Polish patients with Leber congenital amaurosis (LCA). Orphanet J Rare Dis. 2020 Dec 11;15(1):345. doi: 10.1186/s13023-020-01634-y. [data dostępu: 28.10.2024 r.]
<b>Gontarz 2019</b>	Postępy w leczeniu wrodzonej ślepoty Lebera – najnowsze osiągnięcia terapii genowej. Magazyn Lekarza Okulisty 13 (4) 2019; <a href="https://magazynokulisty.pl/public/pdf/MLO_4_2019.str182Post%C4%99py....pdf">https://magazynokulisty.pl/public/pdf/MLO_4_2019.str182Post%C4%99py....pdf</a> [data dostępu: 28.10.2024 r.]

**Jaškowiak 2022** Dziedziczne dystrofie siatkówki spowodowane mutacją genu *RPE65* – obraz kliniczny, obciążenie ekonomiczne i społeczne. *Klinika oczna*, 124, 1:7-15; (2022). <https://www.klinikaoczna.pl/Dziedziczne-dystrofie-siatkowki-spowodowane-mutacja-genu-RPE65-obraz-kliniczny-obciazenie-ekonomiczne-i-spoeczne,124,45861,1,0.html> [data dostępu: 28.10.2024 r.]

**AAO 2022** Guidelines on Clinical Assessment of Patients with Inherited Retinal Degenerations, American Association of Ophthalmologists (2022). <https://www.aao.org/education/clinical-statement/guidelines-on-clinical-assessment-of-patients-with> [data dostępu: 22.10.2024 r.]

**GUS 2024** Główny Urząd Statystyczny, 2024. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/struktura-ludnosc,16,1.html> [data dostępu: 29.10.2024 r.]

**EMA 2016** EU/3/15/1577 - Orphan designation for treatment of Leber's congenital amaurosis. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-15-1577> [data dostępu: 29.10.2024 r.]

**Orphanet 2015** Leber congenital amaurosis. <https://www.orpha.net/en/disease/detail/65> [data dostępu: 29.10.24 r.]

**Lotery 2000** Lotery AJ, Namperumalsamy P, Jacobson SG, et al. Mutation analysis of 3 genes in patients with Leber congenital amaurosis. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(4):538–543. [PubMed]

**CADTH 2021** Pharmacoeconomic Report: Voretigene Neparvovec (Luxturna): (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.): Indication: Vision loss, inherited retinal dystrophy [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK569020/>

