



## Rekomendacja nr 127/2024

z dnia 19 listopada 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Luxturna (woretygen neparwówek)

w ramach programu lekowego:

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

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Luxturna (woretygen neparwówek) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na wrodzoną ślepotę Lebera (LCA) z bialleliczną mutacją genu *RPE65* (ICD-10: H35.5)”.

### Uzasadnienie rekomendacji

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Luxturna (woretygen neparwówek), który zgodnie z ChPL jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży z utratą wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez potwierdzone bialleliczne mutacje genu *RPE65* oraz u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki.

Biorąc pod uwagę technologie finansowane ze środków publicznych, aktualnie brak jest leczenia przyczynowego wrodzonej ślepoty Lebera (LCA). Oprócz obserwacji stosowane są leki wspomagające krążenie krwi w oku oraz rehabilitacja widzenia.

Skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej technologii oceniono w otwartym badaniu z randomizacją przeprowadzonym wśród 31 pacjentów z LCA, wywołaną przez bialleliczne mutacje genu *RPE65* (Russell 2017). Wyniki w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego wskazują na przewagę terapii z wykorzystaniem woretygeny neparwówek (WOR) względem braku interwencji i dotyczą poprawy w teście mobilności multiluminacji (MLMT) 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). Analiza wyników długoterminowej (3-4 lata) obserwacji pacjentów w badaniu Maguire 2021 wskazała na utrzymanie się poprawy w zakresie MLMT - średni wynik testu 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).

W badaniu Russell 2017 wystąpienie zdarzeń niepożądanych stwierdzono u 13/20 (65%) pacjentów po przyjęciu WOR w porównaniu do 1/9 (11%) pacjentów z grupy kontrolnej. Nie wykazano istotnej różnicy między grupą WOR, a brakiem interwencji w zakresie ryzyka wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Jednak bezwzględna różnica ryzyka między grupami w zakresie tego punktu końcowego była statystycznie istotna

(RD=0,54; 95%CI: 0,25-0,83; p<0,001). Podkreśla się, że mimo ww. wyników na temat bezpieczeństwa terapii WOR, niektóre doniesienia wskazują na możliwość występowania zdarzenia niepożądanego, które nie zostało odnotowane w badaniu RCT, tj. zaniku naczyniówkowo-siatkówkowego (Gange 2022, Kolesnikova 2022, Sengillo 2022, Stingl 2023, Ficher 2024, Lorenz 2024, Melillo 2024).

Interpretując wyniki analizy klinicznej należy mieć na uwadze ograniczenia wpływające na niepewność wnioskowania. Przede wszystkim, do oceny pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu RCT uwzględniono zmianę wyniku testu mobilności multiluminacji (MLMT). Test ten charakteryzuje się mniejszą rozpoznawalnością w porównaniu do rutynowych badań okulistycznych. Zgodnie z opinią eksperta testy wykorzystane do wykazania skuteczności terapii WOR nie są stosowane w praktyce klinicznej. Należy także uwzględnić, że zidentyfikowane badania obejmowały niewielką liczbę pacjentów tj. 31 w randomizowanym badaniu klinicznym, 11 w badaniu jednoramiennym i łącznie 40 uczestniczących w kontynuacji tych badań. Istotnym ograniczeniem wnioskowania jest także brak wyników badań dotyczących wpływu leczenia na jakość życia pacjentów z LCA.

Według oszacowań analizy ekonomicznej, wartość współczynnika ICUR wskazuje na brak opłacalności kosztowej (ICUR znajduje się powyżej progu opłacalności określonego w ustawie o refundacji) leczenia WOR względem terapii podtrzymującej [REDAKTOWANE]. Jednocześnie wnioskodawca nie zaproponował żadnego mechanizmu instrumentu dzielenia ryzyka minimalizującego ryzyko finansowe płatnika publicznego.

Kolejną kwestią są wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet, które wskazują na wzrost wydatków w przypadku objęcia refundacją produktu Luxturna, wg oszacowań wnioskodawcy, o ok. [REDAKTOWANE] w kolejnych latach (horyzont analizy: 5 lat).

Odnalezione rekomendacje refundacyjne wydane przez zagraniczne agencje HTA były pozytywne (HAS 2024, NICE 2019, SMC 2024, G-BA 2022, MSAC 2020) i warunkowo pozytywne (CADTH 2020, NCPE 2020, ZN 2021) w odniesieniu do finansowania produktu Luxturna w leczeniu pacjentów dorosłych i dzieci z utratą wzroku spowodowaną dziedziczną dystrofią siatkówki z potwierdzonymi biallelicznymi mutacjami *RPE65*. W większości rekomendacji wskazano warunki pozytywnej oceny, obejmujące m.in.: ograniczenie stosowania do jednego zabiegu na jedno oko przez całe życie pacjenta (MSAC 2020, CADTH 2020) czy konieczności obniżenia ceny (CADTH 2020, MSAC 2020, NCPE 2020, ZN 2021).

Podsumowując, lek może stanowić wartościową opcję terapeutyczną w ocenianym wskazaniu biorąc pod uwagę przede wszystkim brak innych możliwości leczenia przyczynowego dostępnego dla pacjentów z LCA. Niemniej ze względu na ograniczenia dostępnych danych i niepewność wyników przedłożonych przez wnioskodawcę analiz, nieopłacalność kosztową leku oraz szacowany dodatkowy wpływ na budżet przy jednoczesnym braku propozycji dzielenia ryzyka finansowego między producentem a płatnikiem, refundację przedmiotowej technologii uznaje się za niezasadną na zaproponowanych warunkach.

#### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych 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; cena zbytu netto: [REDACTED]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym, w nowej grupie limitowej.

Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

### **Problem zdrowotny**

Wrodzona ślepotą Lebera (ICD-10: H35.5; ICD-11: 9B70, ang. Leber congenital amaurosis, LCA) to rzadka choroba siatkówki, przeważnie dziedziczona autosomalnie recesywnie. Jedną z najczęstszych mutacji prowadzących do jej wystąpienia jest bialleliczna mutacja genu *RPE65*. Bialleliczne mutacje genu *RPE65* powodują zakłócenie przemian biochemicznych, niezbędnych do prawidłowego widzenia.

LCA charakteryzuje wczesny początek oraz szybka progresja. Pacjenci dotknięci chorobą cierpią na poważne zaburzenia widzenia lub ślepotę, która może rozwinąć się już przed szóstym miesiącem życia.

Wrodzona ślepotą Lebera należy do chorób rzadkich. Liczebność populacji z wrodzoną ślepotą Lebera, w zależności od źródła, 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%.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych oraz opinie ekspertów wskazano na brak leczenia przyczynowego.

Alternatywnie stosowane są oprócz obserwacji, leki wspomagające krążenie krwi w oku oraz rehabilitacja widzenia.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Woretygen neparwovec jest wektorem transferu genów, który wykorzystuje kapsyd wirusa zależnego od adenowirusów o serotypie 2 (AAV2), jako nośnik cDNA ludzkiego białka nabłonka barwnikowego siatkówki o masie 65 kDa (hRPE65) do siatkówki.

Produkt leczniczy Luxturna jest wskazany w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży z utratą wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez potwierdzone bialleliczne mutacje genu *RPE65* oraz u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki.

Fiolka jednorazowego użytku do jednorazowego podania tylko do jednego oka. Produkt podaje się we wstrzyknięciu podsiatkówkowym po przeprowadzeniu witrektomii w każdym oku.

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.

Wnioskowany program lekowy dotyczy populacji węższej, niż określona wskazaniem zarejestrowanym i obejmuje leczenie chorych na wrodzoną ślepotą Lebera (LCA) z bialleliczną mutacją genu *RPE65*.

## Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączyono: randomizowane badanie kliniczne III fazy (Russell 2017), badanie jednoramienne I fazy (Bennett 2016) oraz wyniki kontynuacji tych badań przedstawione w publikacji Maguire 2019.

Populację w ww. badaniach stanowili pacjenci z wrodzoną ślepotą Lebera (LCA) wywołaną przez bialleliczne mutacje genu *RPE65*. Wszyscy pacjenci włączeni do randomizowanego badania przyjęli woretygen neparwówek (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 zgodną z ChPL dawkę WOR.

W analizie klinicznej wnioskodawcy bazy danych bibliograficznych zostały przeszukane w 2020 r., wobec czego przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego i uwzględniono dodatkowe badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa WOR w populacji pacjentów z LCA z bialleliczną mutacją genu *RPE65* (Maguire 2021, Deng 2022, Jung 2024, Gange 2022, Kolesnikova 2022, Kassel 2022, Sengillo 2022, Stingl 2023, Korteum 2024, Lorenz 2024, Fischer 2024, Melillo 2024).

W badaniach Russell 2017 oraz Maguire 2019, Maguire 2021 (publikacje obejmujące wyniki z kontynuacji badania Russell 2017) pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczył zmiany wyniku testu mobilności multiluminacji (MLMT<sup>1</sup>) (zmiana w luksach dla najniższego poziomu światła) po 1. roku w odniesieniu do wartości zarejestrowanej na początku badania.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu Russell 2017, wg skali Cochrane, oceniono jako niskie. Należy jednak zwrócić uwagę na brak zaślepienia badania, zatem w przypadku tej domeny ryzyko kwalifikuje się do oceny jako „wysokie”.

Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do AKL została przedstawiona w rozdz. 4 AWA.

### Skuteczność

#### Test mobilności multiluminacji (MLMT)

- Russell 2017

Przyjęcie terapii 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)).

<sup>1</sup> Standaryzowany test laboratoryjny symulujący codzienne środowisko przemieszczania się. Uczestnicy są obserwowani poruszając się po trasie na różnej wysokości przy różnym poziomie oświetlenia. Wynik dodatni zmiany oznacza przejście MLMT przy niższym poziomie oświetlenia.

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 13/20 (65%) pacjentów z grupy WOR wykazało maksymalną możliwą poprawę wyniku MLMT (przejście MLMT przy najniższym rejestrowanym poziomie luminacji tj. 1 luks). Żaden pacjent z grupy kontrolnej nie przeszedł MLMT przy 1 luksie po 1 roku obserwacji.

- Bennett 2016

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

- Maguire 2019

U pacjentów z badania I fazy (Bennett 2016) wyniki MLMT przedstawiono tylko dla oka, do którego podsiatkówkowo wstrzyknięto (zgodną z ChPL) dawkę WOR. W przypadku pacjentów z badania III fazy (Russell 2017) wyniki zaprezentowano dla obydwu oczu.

Średnie z wyników MLMT pacjentów z kontynuacji badania I fazy oraz z badania III fazy były do siebie zbliżone. 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).

26/37 (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 5/8 (63%) pacjentów z badania I fazy oraz 21 (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).

- Maguire 2021

Analiza wyników z długoterminowej obserwacji wykazała, że poprawa w zakresie mobilności pacjentów utrzymywała się przez co najmniej 4 lata od przyjęcia WOR. Średni wynik testu mobilności utrzymał się na niezmiennym poziomie 1,8 w roku 3 i 1,7 w roku 4.

Spośród pacjentów, którzy mieli wizytę w ośrodku po 3. roku, 28 (71%) 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 przed leczeniem), a u 25 pacjentów nie zaobserwowano żadnych zmian.

Zmiana wyniku o 1 poziom luksów lub więcej uznano za klinicznie znaczącą poprawę.

Wyniki drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono w AWA.

#### *Efektywność praktyczna*

Wyniki z rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują na istotną statystycznie ( $p < 0,001$ ) i klinicznie poprawę progę 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 ostrość wzroku (VA) po 12 miesiącach obserwacji wynosiła 0,83 logMAR, co odpowiadało poprawie o 7,5 litery. Poprawa VA była istotna statystycznie ( $p < 0,001$ ), ale nie była istotna klinicznie (Deng 2022, N=14, 27 oczu).

#### *Bezpieczeństwo*

W badaniu Russell 2017 wystąpienie zdarzeń niepożądanych stwierdzono u 13/20 (65%) pacjentów po przyjęciu WOR w porównaniu do 1/9 (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), niespójność może wynikać z małej liczebności pacjentów w badaniu.

Występowanie poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem stwierdzono u 2/20 (10%) pacjentów po przyjęciu WOR (jeden z pacjentów doświadczył konwulsji, wynikających z wcześniej występujących napadów złożonych, a u drugiego wystąpiły powikłania po zabiegu w jamie ustnej - niepożądana reakcja na lek).

W badaniu Bennett 2016, podczas 3-letniej obserwacji pacjentów z badania I fazy zarejestrowano jedno (1/10, 10%) poważne zdarzenie niepożądane (bakteryjne zapalenie gałki ocznej, którego leczenie doprowadziło do podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego, a następnie zaniku nerwu wzrokowego).

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,
- zwiększonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (z towarzyszącym zanikiem nerwu wzrokowego) u pacjenta z zapaleniem wnętrza gałki ocznej, który otrzymał leki przeciwwzakalne oraz okołogałkowe wstrzyknięcie steroidu.

W ciągu czteroletniego okresu obserwacji w badaniu nie odnotowano żadnego przypadku zgonu (Maguire 2019).

W trakcie długoterminowej obserwacji (3-4 lata) pacjentów z LCA zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. Treatment Emergent Adverse Events, TEAE) związane z procedurą podania leku i związane z zaburzeniami oczu wystąpiły u 14 pacjentów (48%). U czterech pacjentów wystąpiło 9 poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym u jednego pacjenta stwierdzono odwarstwienie siatkówki po 4 latach od leczenia, a u jednego pacjenta wystąpiła utrata funkcji dołka siatkówki (Maguire 2021).

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).

Wyniki dodatkowo włączonych badań wskazują, że podsiatkówkowe wstrzyknięcie WOR pacjentom z LCA może skutkować zanikiem naczyniówkowo-siatkówkowym (Gange 2022, Kolesnikova 2022, Sengillo 2022).

W retrospektywnym badaniu Gange 2022 zidentyfikowano atrofię u 10 pacjentów (18 oczu), którzy otrzymali iniekcję WOR. U 8/10 (80%) pacjentów wystąpiła obustronna atrofia.

W publikacji Kolesnikova 2022 opisano wystąpienie atrofii 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 naczyniówkowo-siatkówkowy.

Wyniki z rzeczywistej praktyki klinicznej (retrospektywna analiza 14 pacjentów z LCA, którzy otrzymali podsiatkówkowe wstrzyknięcie WOR) wykazały brak powikłań śródoperacyjnych, natomiast najczęstszym zdarzeniem niepożądany 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).

## ChPL Luxturna

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

## 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).

Ponadto 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).

## *Ograniczenia*

Nieaktualny przegląd systematyczny przedstawiony przez wnioskodawcę (wyszukiwanie przeprowadzone w 2020 roku).

Włączone do przeglądu randomizowane badanie kliniczne Russell 2017 było badaniem otwartym.

Analizowane badania obejmowały niewielką liczbę pacjentów (31 w randomizowanym badaniu klinicznym, 11 w badaniu jednoramiennym).

We włączonych do analizy klinicznej badaniach nie oceniono wpływu leczenia na jakość życia pacjentów.

Występowały 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%.

Celem wykazania minimalnej skuteczności stosowano specjalnie skonstruowane testy do badania klinicznego (test mobilności multiluminacji, MLMT). Zgodnie z informacją eksperta, testy tego typu nie są stosowane w praktyce klinicznej, a rzeczywista ocena skuteczności jest oceną subiektywną często opartą na wrażeniach samego pacjenta.

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 ślepotą nocną.

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 i z założenia podawana jest raz w życiu, nadal jest to krótki okres obserwacji.

## Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

## Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 217 641 zł (3 x 72 547 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnim horyzoncie czasowym (do 100 r.ż.), z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Ocenianą interwencją, tj. terapię produktem leczniczym Luxturna (woretygen neparwówek) porównano z brakiem interwencji.

W analizie uwzględniono m.in. następujące kategorie kosztów medycznych:

- koszty leków i ich podania,
- koszty terapii immunomodulującej,
- koszty diagnostyki i monitorowania,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł: [REDACTED]

Wartość ICUR przekracza próg opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku, wynosi [REDACTED]

Wyniki analizy probabilistycznej wykazały, że prawdopodobieństwo opłacalności terapii produktem leczniczym Luxturna (woretygen neparwówek) wynosi [REDACTED]

### Obliczenia własne

Uwzględniono aktualne koszty świadczeń gwarantowanych niezbędnych do realizacji podania leku oraz terapii wspomagającej.

Zgodnie wynikami po aktualizacji [REDACTED]

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



### Ograniczenia

Pierwszorzędowy punkt końcowy w głównym badaniu włączonym do analizy klinicznej obejmował zmiany wyniku w obuocznym teście mobilności multiluminancji. Parametr nie został uwzględniony w modelu ekonomicznym.

Brak danych długofalowych dotyczących utrzymywania się efektu terapeutycznego dla leczenia stooswanego jednorazowo w życiu (dostępne dane obejmują okres obserwacji wynoszący ok. 4 lata).

### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 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.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W ocenie Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w 5-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [ ] pacjentów w I roku
- [ ] pacjentów w II-V roku.

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Luxturna (woretygen neparwówek) wiązać się będzie ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [ ] w I roku,

- [redacted] w II-V roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości były spójne co do kierunku wnioskowania z wynikami analizy podstawowej.

#### *Obliczenia własne*

[redacted] Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją WOR to ok. [redacted] w I i kolejnych latach refundacji.

#### *Ograniczenia*

Główna niepewność dotyczy oszacowania liczebności populacji docelowej. W oszacowaniach posłużono się odsetkiem pacjentów z wrodzoną ślepotą Lebera i mutacją w genie *RPE65* na podstawie oszacowania eksperta.

Ponadto nie dostosowano modelu do zaktualizowanych zapisów programu lekowego.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca nie zaproponował RSS.

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

Sugeruje się rozważenie uwag opisanych w AWA.

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Nie dotyczy.

#### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Wszystkie wytyczne (DOG, RG i BVA 2019, RANZCO 2020, HSE 2023) zalecają stosowanie WOR wyłącznie u pacjentów z 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).

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Luxturna (woretygen neparwówek) w ocenianym wskazaniu.

W czterech dokumentach zwrócono uwagę na wysoką cenę produktu leczniczego (NCPE 2020, ZN 2021, CADTH 2020, MSAC 2020), co stanowiło główną przyczynę wydania rekomendacji warunkowych. Wskazywano 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 rekomendacji 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).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Luxturna (woretygen neparwówek) w ocenianym wskazaniu jest finansowany w 19 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), natomiast w 12 z nich funkcjonują umowy RSS.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 14.10.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.3529.2024.12.EBI), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Luxturna (woretygen neparwówek) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na wrodzoną ślepotę Lebera (LCA) z bialleliczną mutacją genu *RPE65* (ICD-10: H35.5)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 123/2024 z dnia 18 listopada 2024 roku w sprawie oceny leku Luxturna (voretigene neparvovec) w ramach programu lekowego: „Leczenie na wrodzoną ślepotę Lebera (LCA) z bialleliczną mutacją genu *RPE65* (ICD-10: H35.5)”.

### **Piśmiennictwo**

1. Raport nr WS.423.5.2024 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)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 123/2024 z dnia 18 listopada 2024 roku w sprawie oceny leku Luxturna (voretigene neparvovec) w ramach programu lekowego: „Leczenie na wrodzoną ślepotę Lebera (LCA) z bialleliczną mutacją genu *RPE65* (ICD-10: H35.5)”