



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)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Luxturna (voretigene neparvovec), koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 x 10¹² genomów wektora/ml, 1 fiol. 0,5 ml koncentratu + 2 fiol. 1,7 ml rozpuszczalnika, GTIN: 07613421040529, w ramach programu lekowego: „Leczenie na wrodzoną ślepotę Lebera (LCA) z bialleliczną mutacją genu RPE65 (ICD-10: H35.5)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Wrodzona ślepota Lebera (LCA; ICD-10: H35.5, ICD-11: 9B70) to rzadka, dziedziczna przeważnie autosomalnie recesywnie choroba siatkówki. Jest to najcięższa postać dziedzicznej dystrofii siatkówki. Jedną z najczęstszych mutacji prowadzących do jej wystąpienia jest 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.

Substancja czynna leku Luxturna, woretygen neparwówek, to zmodyfikowany wirus, który zawiera prawidłową kopię genu RPE65. Lek po wstrzyknięciu dostarcza ten gen do komórek siatkówki, warstwy w tylnej części oka, która wykrywa światło. To umożliwia siatkówce wytwarzanie białka potrzebnego do widzenia. Wirus stosowany do dostarczenia genu nie powoduje chorób u ludzi.

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.

Dowody naukowe

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). Głównym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy było przedstawienie nieaktualnych danych (bazy danych zostały przeszukane do 01.09.2020 r). Wyniki porównania WOR z brakiem interwencji (badanie RCT 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 ($p=0,001$).

W badaniach wykazano co prawda skuteczność terapii WOR, jednak u części pacjentów WOR nie wpływał na oceniane parametry, a u innych odnotowano pogorszenie. Dodatkowo, skuteczność leku oceniano za pomocą testu mobilności w wielu luminancjach (MLMT), a nie standardowych testów

stosowanych w praktyce klinicznej. Zwraca uwagę, że stosując skalę Holladay'a nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie BCVA (najlepsza skorygowana ostrość wzroku – ang. best corrected visual acuity) 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 bialleliczną 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, 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, Ficher 2024, Lorenz 2024, Melillo 2024). Doniesie naukowe (Kassell 2022, Fischer 2024) wskazują, że u niektórych pacjentów, ze względu na bezpieczeństwo terapii, konieczne było podanie mniejszej dawki niż wskazana w ChPL.

Analizując wyniki w zakresie skuteczności należy mieć na uwadze takie ograniczenia jak mała 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.

Odnalezione wytyczne kliniczne 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).

Problem ekonomiczny

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).

Zawężając populację pacjentów z wrodzoną ślepotą Lebera do populacji wnioskowanej przyjęto, że liczba pacjentów będzie wynosić 6, 20, 31 odpowiednio w wariancie minimalnym, najbardziej odpowiednim i maksymalnym z których około połowa będzie włączona do programu. Dla wariantu najbardziej prawdopodobnego, całkowite koszty dla budżetu NFZ w scenariuszu nowym wyniosą 16,7 mln zł w I roku i po 13,4 mln zł od II do V roku refundacji.

Produkt leczniczy Luxturna we wskazaniu zgodnym z CHPL jest finansowany w 19 krajach UE i EFTA, z czego w 11 przypadkach zastosowano RSS.

Główne argumenty decyzji

- niejednoznaczna skuteczność kliniczna w badaniu RCT;
- brak dowodów skuteczności WOR w długim okresie obserwacji;

- *wyniki badań wskazujące na powrót ocenianych parametrów do stanu wyjściowego sprzed podania terapii WOR;*
- *potencjalne groźne powikłania związane ze sposobem podawania leku;*
- *bardzo wysokie koszty leczenia i brak efektywności kosztowej.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej 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)«, data ukończenia: 07.11.2024 r.