



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: VORETIGENE NEPARVOVEC

INDICAȚIE: în tratamentul pacienților adulți și copii și adolescenți care prezintă pierderea vederii din cauza distrofiei retiniene ereditare, determinate de mutații RPE65 bialelice confirmate și care au un număr suficient de celule retiniene viabile

Data depunerii dosarului

07.11.2022

Numărul dosarului

16085

PUNCTAJ: 70



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Voretigene neparovec
1.2. DC: Luxturna 5 x 10¹² genomuri vector/ml concentrat și solvent pentru soluție injectabilă
1.3. Cod ATC: S01XA27
1.4. Data eliberării APP: 22 noiembrie 2018
1.5. Deținătorul de APP: Novartis Europharm Limited
1.6. Tip DCI: nou
1.7. Forma farmaceutică: *oncee administrare intravitreală, ambalaj*

<i>Forma farmaceutică</i>	<i>Concentrat și solvent pentru soluție injectabilă</i>
<i>Concentrație</i>	<i>5 x 10¹² genomuri vector/ml</i>
<i>Calea de administrare</i>	<i>administrare subretiniană</i>
<i>Mărimea ambalajului</i>	<i>1 fl. de concentrat (0,5 ml concentrat) + 2 fl. de solvent (fiecare cu 1,7 ml solvent)</i>

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 443/2022 actualizat:

<i>Medicament</i>	<i>Luxturna 5 x 10¹² genomuri vector/ml</i>
<i>Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)</i>	<i>1.834.517,96</i>
<i>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)</i>	<i>1.834.517,96</i>

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică: *Luxturna este indicat în tratamentul pacienților adulți și copii și adolescenți care prezintă pierderea vederii din cauza distrofiei retiniene ereditare, determinate de mutații RPE65 bialelice confirmate și care au un număr suficient de celule retiniene viabile.*

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și administrat de un medic chirurg cu experiență în intervenții la nivelul maculei.

Doze

Pacienților li se va administra o doză unică de 1,5 x 10¹¹ vg voretigene neparovec în fiecare ochi. Fiecare doză va fi administrată în spațiul subretinian, într-un volum total de 0,3 ml. Procedurile individuale de

administrare în fiecare ochi se vor efectua în zile separate, la un interval scurt de timp, la minimum 6 zile distanță una de cealaltă.

Schemă de tratament imunomodulator

Înainte de inițierea schemei de tratament imunomodulator și de administrarea Luxturna, trebuie verificat dacă pacientul prezintă simptome ale unei boli infecțioase active de orice natură. În cazul unei astfel de infecții, începerea tratamentului trebuie amânată până la recuperarea pacientului.

Începând cu 3 zile înainte de administrarea Luxturna la primul ochi, se recomandă începerea unei scheme de tratament imunomodulator conform tabelului de mai jos (Tabelul 1). Inițierea tratamentului imunomodulator la al doilea ochi trebuie să urmeze aceeași schemă și să înlocuiască finalizarea tratamentului imunomodulator la nivelul primului ochi.

Tabelul 1. Tratament imunomodulator preoperator și postoperator pentru fiecare ochi

Preoperator	3 zile înainte de administrarea Luxturna	Prednison (sau echivalent) 1 mg/kg/zi (maximum 40 mg/zi)
Postoperator	4 zile (inclusiv ziua administrării)	Prednison (sau echivalent) 1 mg/kg/zi (maximum 40 mg/zi)
	Urmărit de 5 zile	Prednison (sau echivalent) 0,5 mg/kg/zi (maximum 20 mg/zi)
	Urmărit de 5 zile cu câte o doză la fiecare două zile	Prednison (sau echivalent) 0,5 mg/kg la fiecare 2 zile (maximum 20 mg/zi)

Mod de administrare - Administrare subretiniană.

Luxturna este o soluție concentrată sterilă cu administrare prin injecție subretiniană care necesită decongelare și diluare înainte de administrare. Acest medicament nu trebuie administrat prin injecție intravitroasă.

Luxturna este disponibil într-un flacon de unică folosință, pentru o singură administrare numai într-un ochi. Produsul este administrat prin injecție subretiniană, după vitrectomie, în fiecare ochi. Nu trebuie administrat în imediata vecinătate a foveei pentru a se menține integritatea acesteia.

Administrarea voretigene neparvovec trebuie efectuată în cabinetul medical în condiții aseptice controlate. Înaintea procedurii, pacientului trebuie să i se administreze anestezie adecvată. Pupila ochiului care urmează să fie injectat trebuie să fie dilată și înainte de intervenția chirurgicală trebuie administrat topic un microbicid cu spectru larg în conformitate cu practica medicală standard.



Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Siguranța și eficacitatea voretigene neparovec la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă nu au fost încă stabilite. Cu toate acestea, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență hepatică și renală

Siguranța și eficacitatea voretigene neparovec nu au fost încă stabilite la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală. Nu este necesară ajustarea dozei la acești pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea voretigene neparovec la copii cu vârsta de până la 4 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții copii și adolescenți.

Comisia Europeană (CE), prin decizia Community Register of orphan medicinal products (COMP) nr. 2351/02.04.2012 a acordat inițial **desemnare orfană** pentru medicamentul „Vector viral adeno-asociat de serotip 2 ce conține gena umană RPE65”, cu DCI Voretigene neparovec și DC Luxturna, pentru indicația: Tratamentul amaurozei congenitale Leber. Ulterior, conform deciziei CE nr. 5424/28.07.2015, desemnarea orfană a fost acordată pentru indicația: Tratamentul retinitei pigmentare (denumită ulterior tratamentul distrofiilor retiniene congenitale). Prin decizia CE nr. 1628/21.02.2019, desemnarea orfană deținută de Spark Therapeutics Ireland Limited este transferată către Novartis Europharm Limited.

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Novartis Pharma Services Romania SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI VORETIGENE NEPAROVEC și DC Luxturna 5 x 10¹² genomuri vector/ml concentrat și solvent pentru soluție injectabilă, pentru indicația terapeutică „Luxturna este indicat în tratamentul pacienților adulți și copii și adolescenți care prezintă pierderea vederii din cauza distrofiei retiniene ereditare, determinate de mutații RPE65 bialelice confirmate și care au un număr suficient de celule retiniene viabile”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 5, respectiv : „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată”.

2. AFECȚIUNI RETINIENE EREDITARE DATORATE MUTAȚIILOR RPE 65 – MANAGEMENTUL DIAGNOSTICULUI GENETIC ȘI METODE DE TRATAMENT

Bolile retiniene ereditare (IRD) sunt un grup de afecțiuni care duc la pierderea progresivă a vederii și au o prevalență combinată între 1:3000 și 1:4000. IRD-urile sunt caracterizate de eterogenitatea cauzelor genetice și a prezentărilor fenotipice. Retinita pigmentară (RP) este una dintre cele mai frecvente IRD. În RP, pierderea fotoreceptorilor, în primul rând în retina periferică, are ca rezultat apariția unor depozite pigmentare numite spicule osoase. În funcție de vârsta la debutul bolii, severitate, rata de progresie și fenotip, cele mai frecvente IRD asociate



cu deficiență vizuală severă în copilărie sunt amauroza congenitală Leber (LCA) și distrofia retiniană severă cu debut precoce (EORD), caracterizată prin pierderea severă a vederii de la naștere sau în copilăria timpurie, nistagmus, pupile amaurotice și câmp complet redus, semnificativ sau neînregistrabil pe electroretinograme.

Mutațiile în cazul a mai mult de 250 de gene diferite au fost până acum implicate drept cauză a IRD-urilor. Printre genele responsabile pentru IRD, mutațiile genei RPE65 pot provoca RP (RP20, OMIM # 613794) și LCA/EORD (LCA2, OMIM # 204100).

Proteina RPE65 (Retinal Pigment Epithelium 65 kDa), specifică epiteliului pigmentar retinian (EPR) joacă un rol major în refacerea fotopigmenților activi ai ambelor tipuri de celule, cu bastonașe (rodopsină) și cu conuri (iodopsine). Este o izomerază prezentă în stratul epiteliului pigmentar retinian care, permițând reciclarea esterului retinolului în 11-cisretinol, joacă un rol important în ciclul vizual retinoid.

Degenerarea perechii fotoreceptori/celule din RPE este la originea depunerilor pigmentare și semnelor clinice oftalmologice, cum ar fi scăderea vederii în condiție de lumină de intensitate scăzută și câmp vizual periferic diminuat care afectează activitățile zilnice (de exemplu, mișcarea). Pe măsură ce boala progresează, vederea centrală afectată cu acuitate vizuală scăzută (dificultate de citire) se poate manifesta mai mult sau mai puțin rapid și se asociază cu o tulburare a vederii culorilor și fotofobie. Distrofiile retiniene ereditare duc în timp la orbire legală (statutul de orbire legală este atribuit pentru o persoană al cărei ochi mai funcțional are o acuitate mai mică sau egală cu 1/20 după corecție și/sau un câmp vizual mai mic de 10° în zona cea mai mare).

Amauroza congenitală Leber (LCA) este cea mai precoce (2 până la 3 luni după naștere) și cea mai gravă dintre toate distrofiile retiniene ereditare. Se transmite autozomal recesiv la majoritatea pacienților, însă au fost raportate și câteva cazuri de ereditate autozomal dominantă. Există o mare eterogenitate genetică în LCA. În 2015 s-a demonstrat implicarea a 21 de gene diferite în amauroza congenitală Leber.

Retinita pigmentară are aceleași caracteristici ca amauroza Leber în ceea ce privește pierderea câmpului vizual și acuitatea vizuală, dar cu debut mai târziu și progresie lentă.

Istoria naturală a RPE65-IRD este variabilă, cu un debut tipic de la naștere până la vârsta de cinci ani. În mod obișnuit, pacienții cu IRD legate de RPE65 prezintă un comportament vizual alterat (privire cu nictalopie profundă, nistagmus), redus sever sau autofluorescență nedetectabilă a fundului de ochi la 488 nanometri cu aspectul fundului de ochi relativ normal, electroretinogramă absentă sau un răspuns rezidual de pâlpâire de 30 Hz și o eroare de refracție hipermetropă sau miopică redusă.

În timp ce unii pacienți au acuitatea vizuală normală sau aproape normală (VA) la vârste mici, aceasta devine vizibil afectată în primul deceniu de viață. Apoi VA începe să se deterioreze în jurul vârstei de 15-20 de ani și scade progresiv după vârsta de 20 de ani. În cazul multor pacienți, VA se înrăutățește la nivele legale de orbire (VA = 20/200) în jurul vârstei de 16 ani. Până în a patra decadă, toți acești pacienți sunt orbi din punct de vedere legal, iar mulți dintre aceștia nu au percepție luminoasă (pierderea completă a vederii). Fenotipuri mai ușoare ale bolii au fost

descrie la persoanele cu alele hipomorfe RPE. În particular, manifestări fenotipice neobișnuite ale mutațiilor bialelice RPE65 au fost detectate în cazul a patru familii cu modificări asemănătoare fundus albipunctatus și într-o familie cu hipermetropie mare. În marea majoritate a cazurilor, RPE65-IRD sunt boli autozomal recesive. Totuși, modelul autozomal dominant a fost propus de unii autori doar într-un număr mic de cazuri.

Până în prezent, nu există niciun tratament care să prevină sau să restabilească vederea funcțională la pacienții cu distrofie retiniană ereditară datorată unei mutații bialelice a genei RPE65.

În 2017, terapia genică voretigene neparvovec (Luxturna®, Spark Therapeutics, Philadelphia, PA, SUA) a fost aprobată de către FDA pentru tratamentul pacienților cu distrofie retiniană bialelică confirmată asociată cu mutația RPE65 și celule retiniene viabile. Un an mai târziu, voretigene neparvovec a fost aprobat de către EMA pentru o indicație similară: tratamentul pacienților adulți și copii cu pierderea vederii datorată distrofiei retiniene moștenite cauzată de variantele RPE65 bialelice confirmate și care au un număr suficient de celule retiniene viabile.

Epidemiologia RPE65-IRD

Se estimează că în întreaga lume există peste 2,5 milioane de persoane afectate de IRD, RP fiind cea mai comună formă. Prevalența RP este de aproximativ 1:4000. În particular, între 21% și 54% dintre pacienții cu IRD au RP. Pe de altă parte, prevalența LCA/EORD variază de la 1: 30.000 la 1: 80.000. LCA/EORD reprezintă aproximativ 5% din toate IRD-urile, cu procente raportate variind de la 2,59% la 22%. Sunt dificil de estimat cu exactitate ratele de prevalență ale mutației RPE65, întrucât studiile anterioare au inclus diferite populații de pacienți, diagnostice inițiale sau metode de evaluare și lipsește numitorul comun (tabel nr. 2).

Mutațiile RPE65 sunt responsabile pentru 0,8–1,5% din cazurile de IRD. În SUA, frecvența persoanelor cu mutații RPE65 a fost estimată la 1: 576667, pentru un total de 563 de persoane cu astfel de variante la un moment dat, sau 7 cazuri noi pe an. O analiză a datelor genotipului de la 6 populații majore ale lumii a prezis că există 15.620 de indivizi cu mutații bialelice RPE65 și că peste 60% dintre acestea se înregistrează în rândul populației africane.

Mutațiile RPE65 reprezintă aproximativ 0,6–6% din cazurile de RP și 3–16% din cazurile LCA/EORD în funcție de cohorta analizată. Cel mai mare studiu european privind epidemiologia IRD, care a analizat peisajul genetic într-o cohortă de 6089 (4403 familii) pacienți cu IRD din Spania, a identificat mutații RPE65 la 3% din familiile cu RP autozomal recesivă. Un studiu italian a raportat variante RPE65 la 8,4% dintre pacienții cu LCA/EORD, o prevalență mai mare decât prevalența mutațiilor RPE65 publicată la pacienții cu LCA/EORD din țările din nord-vestul Europei (1,7–6,1%). Acest lucru s-ar putea datora faptului că, în studiul italian, pacienții au fost preselecți pentru caracteristicile clinice ale bolii asociate RPE65 și anume diagnosticul de LCA/EORD. Într-adevăr, un studiu italian ulterior a identificat mutații RPE65 la 3,4% dintre pacienții IRD, în timp ce, cea mai recentă publicație a raportat o prevalență de 2% a mutațiilor RPE65 la pacienții cu RP autozomal recesivă. Conform experienței autorilor cu un număr mare de pacienți la nivelul țării, mutațiile bialelice RPE65 reprezintă aproximativ 1–2% din totalul pacienților IRD testați genetic în Italia, cu 4–5 cazuri noi identificate în fiecare an (date nepublicate).

Tabelul 2. Epidemiologia amaurozei congenitale Leber, a retinitei pigmentare și a bolilor retiniene ereditare mediate de RPE65

Study	Participants *	Findings *
Simonelli et al. 2007 [31]	Italian patients with LCA/EORD N = 95	RPE65 mutations in sample: n = 8 (8.4%)
Stone et al. 2017 [32]	Consecutive patients with IRD seen by a single physician N = 1000	RPE65 mutations in the sample: n = 3 Estimated frequency in the US general population: 1:576667
Avela et al. 2019 [28]	Finnish children with IRD N = 68	RP: n = 14 (21%) LCA/EORD: n = 15 (22%)
Chung et al. 2019 [12]	Patients with IRD due to biallelic mutations in RPE65 N = 70	LCA/EORD: n=39 (50.0%) RP: n = 6 (7.7%)
Hanany et al. 2020 [33]	Genotype data on six main world populations	Autosomal recessive IRD: 1:1380 RP: 23% LCA/EORD: 7% Biallelic RPE65: n = 15,620 individuals or 0.3% of all patients with IRD
Holtan et al. 2020 [29]	Norwegian patients with IRDN = 866 N = 685 (living in the south-east of Norway)	RP: n = 468 (54.0%) LCA/EORD: n = 45 (5.2%) RPE65-related RP and LCA/EORD: 0.6% Minimum adjusted prevalence of IRD in the south-east of Norway: 1:3856
Pontikos et al. 2020 [34]	Patients with IRD Individuals: N = 4236	RPE65: n = 51 (1.2%) LCA/EORD: 3%
Sharon et al. 2020 [35]	Israeli patients with IRD Individuals: N = 3413	RP: 43% LCA/EORD: 4% RPE65: 1% of IRDs
Whelan et al. 2020 [36]	Irish patients with IRD N = 1004	RP: 37.75% RPE65: 7.41% of autosomal dominant RP LCA/EORD: 2.59% RPE65: 6.25% of LCA/EORD
Colombo et al. (2021) [37]	Italian patients with RP N = 591	AR-RP: 103/591 (17.5%) RPE65: 2/103 (2%) of AR-RP
Perea-Romero et al. (2021) [38]	Spanish patients with IRD N = 6089 individuals (4403 families)	Non-syndromic RP: 55.6% of families RPE65: 23/666 (3%) of families with AR-RP

AR-RP, retinită pigmentară autosomal recesivă; EORD, distrofie retiniană cu debut precoce; IRD, boală retiniană moștenită; LCA, Leber amauroză congenitală; RP, retinită pigmentară. * Studiile au fost efectuate pe diverse populații cu o varietate de diagnostice inițiale și întrebări experimentale.

Recent, European Vision Institute Clinical Research Network (EVICR.net) a efectuat un sondaj multinațional pentru a înțelege distribuția RPE65-IRD în Europa. În acest sondaj, trei sferturi din centrele italiene au raportat un număr de 1–5 pacienți cu RPE65-IRD și un sfert au raportat un număr de 6-10 pacienți.

Sondajul de urmărire la 2 ani efectuat în 2021 după primul sondaj din 2019, a permis evaluarea schimbărilor într-o perioadă critică de timp care este imediat după introducerea primei terapii genice autorizate într-o formă de IRD (RPE65, voretigene neparvovec, Luxturna). Odată cu autorizarea acestei terapii, era de așteptat un interes din ce în ce mai mare în bolile genetice oculare. Datele raportate în acest sondaj confirmă această așteptare (figura 1) (6).

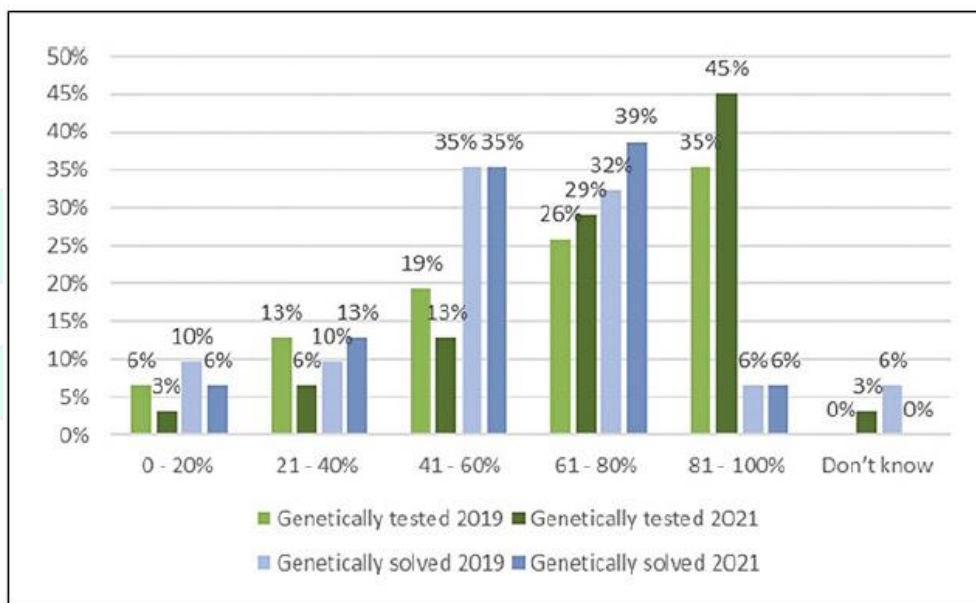


Figura 1. Procentul estimat de pacienți cu IRD care a fost testat genetic (coloanele de culoare verde) și soluționat genetic (coloanele de culoare albastră) în cazul fiecărui centru; comparație între sondajele 2019 și 2021 pentru un număr de N = 31 de centre.

3. EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ

Siguranța și eficacitatea Luxturna pe termen lung au fost evaluate într-un studiu de siguranță de fază 1 și un studiu de evaluare a dozei (101), în cadrul căruia la 12 subiecți s-au administrat injecții subretiniene unilaterale cu voretigene neparvovec; o extensie a studiului 101 (102), în care voretigene neparvovec a fost administrat la nivelul ochiului contralateral la 11 dintre cei 12 subiecți care au participat la studiul de creștere a dozei; un studiu controlat, deschis, de fază 3, cu durată de un an (301), în care 31 subiecți au fost randomizați în două centre; și continuarea studiului de fază 3 (302- studiu de extensie), în care 9 subiecți din grupul de control au trecut în grupul de tratament, la care s-a efectuat intervenția. Un total de 41 subiecți (81 ochi injectați [un subiect din studiul de fază 1 nu a îndeplinit criteriile de eligibilitate pentru a doua injecție]) au participat la programul clinic. Toți participanții au avut un diagnostic clinic de amauroză congenitală Leber și unii participanți este posibil să fi avut diagnostice clinice anterioare sau suplimentare, inclusiv retinită pigmentară. Pentru toți participanții au fost confirmate mutațiile RPE65

bialelice și prezența unui nivel suficient de celule retiniene viabile (o arie la nivelul retinei, la polul posterior, cu o grosime de > 100 micrometri, conform estimării prin tomografie în coerență optică [OCT]).

Studiul clinic 301/302

Eficacitatea și siguranța voretigene neparvovec în tratamentul pacienților adulți și copii (≥ 3 ani) cu pierderea vederii cauzată de distrofia retiniană ereditară datorată mutațiilor bialelice confirmate ale genei RPE65 și care posedă suficiente celule retiniene viabile, au fost evaluate într-un studiu de fază III care a comparat voretigene neparvovec $1,5 \times 10^{12}$ vg cu „absența tratamentului” numai la pacienții cu amauroză congenitală Leber datorată mutațiilor genei RPE65. Pacienții au fost evaluați după o urmărire de cel puțin 1 an (data cut-off 16 iulie 2015), iar ulterior după o urmărire de cel puțin 2 ani (data cut-off 5 mai 2017). Pacienții au fost tratați pentru ambii ochi, secvențial.

Acest studiu randomizat, deschis, multicentric a inclus 29 de pacienți, dintre care 20 au fost tratați cu voretigene neparvovec și 9 nu au fost tratați, cu o vârstă medie de 15,1 ani. La includere, aproape toți pacienții au avut nistagmus (97%).

Pacienții trebuiau să aibă un număr suficient de celule retiniene viabile determinat prin metode non-standard invazive, cum ar fi tomografia cu coerență optică (OCT) și/sau oftalmoscopie. În timpul acestor examinări a fost obligatorie îndeplinirea următoarelor criterii:

- grosime retiniană $>100 \mu\text{m}$ la examinarea OCT a polului posterior, sau
- prezența a ≥ 3 suprafețe de disc optic fără zone de atrofiere sau degenerare pigmentară în polul posterior, sau
- menținerea câmpului vizual la 30° față de punctul de fixare măsurat de izopturul III4e sau un echivalent.

Obiectivul principal al studiului l-a constituit variația scorului testului de performanță de mobilitate într-un mediu cu lumină variabilă (MLMT, Multi-Luminance Mobility Test) pentru vederea binoculară la 1 an de la includerea în studiu.

Niciun pacient nu a trecut testul MLMT pentru o luminozitate de 1 lux (luminozitatea minimă testată în studiu, luminozitatea maximă testată fiind de 400 Lux). Procentele cu cele mai mari rate de succes au fost obținute pentru 50 Lux (39%) și 10 Lux (23%) și 3 pacienți (10%) nu au trecut testul la 400 Lux.

Modificarea medie a scorului MLMT (scor de la -1 la +6) după cel puțin 1 an de urmărire (obiectivul primar) a fost mai mare în grupul voretigene neparvovec decât în grupul netratat: +1,8 puncte față de +0,2 puncte, adică diferența medie +1,6 puncte, 95% CI = [0,72; 2,41]; $p = 0,001$. În grupul tratat, 13/21 de pacienți (61,9%) au trecut testul cu o luminozitate de 1 Lux la 1 an, comparativ cu niciun pacient din grupul netratat. Astfel, aproape 2/3 dintre pacienți au trecut testul cu o luminozitate de 1 Lux, în timp ce toți pacienții din grupul fără tratament au eșuat. **Prin urmare, mărimea efectului observată poate fi calificată ca fiind importantă.**

Scopul scorului MLMT este de a evalua acuitatea vizuală funcțională a pacienților pentru un anumit parcurs cu diferite tipuri de obstacole. Acest test a fost dezvoltat special pentru evaluarea LUXTURNA, în acord cu FDA,

deoarece este mai potrivit pentru pacienții a căror pierdere de vedere este mai întâi periferică și apoi centrală (tabel nr.3).

Tabelul nr. 3. Scorurile pentru MLMT

Lux	1	4	10	50	100 și 150	200 și 250	400	>400*
Scor	6	5	4	3	2	1	0	-1

*Nu a trecut testul de 400 Lux

După o urmărire de cel puțin 1 an, vortigene neparvovec a arătat superioritate față de grupul fără tratament în ceea ce privește două obiective secundare și anume: modificarea pragului de sensibilitate la lumină în câmp complet, comparativ cu valorile la includere și modificarea scorului MLMT cu primul ochi operat comparativ cu valorile la includere (+1,9 puncte față de +0,2 puncte, adică o diferență medie de +1,7 puncte, 95% CI = [0,89; 2,52]; $p = 0,001$). Cu toate acestea, nu a fost observată nicio diferență semnificativă între grupuri în ceea ce privește variația acuității vizuale.

După o urmărire de cel puțin 2 ani (max: 4 ani), efectul observat asupra variației scorului MLMT obținut inițial a fost menținut în grupul tratat. În grupul de control tratat după 1 an urmărire, variația scorului MLMT observată după al 2-lea cut-off (urmărire de cel puțin 2 ani) a fost similară cu cel observat la grupul tratat cu vortigene neparvovec de la începutul studiului (+ 2,1 puncte). Aceste analize necomparative, neincluse în procedura ierarhică de testare, ar trebui să fie considerate exploratorii.

Astfel, îmbunătățirea scorului a fost obținută din a 30-a zi și s-a menținut după cel puțin 1 an de urmărire (timpul de evaluare al obiectivului principal), iar datele de urmărire de 2 până la 4 ani sugerează menținerea eficacității până la acest termen, respectiv în anul 3, procentul de pacienți care au trecut MLMT la 1 lux (cel mai scăzut nivel de lumină) a fost de 60% (12/20) în brațul voretigene neparvovec original (studiul 301) și 89% (8/9) în brațul voretigene neparvovec de urmărire (studiul 302). Prin urmare, s-a constatat o îmbunătățire susținută a vederii funcționale la pacienții care au fost tratați cu voretigene neparvovec. Cu toate acestea, sunt necesare date privind eficacitatea și toleranța pe termen lung, în special pentru a evalua necesitatea și posibilitatea unei retratări ulterioare. Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în tabelele 4 și 5 și figura 3.

Cele mai frecvente *efecte adverse* (incidență $\geq 5\%$) în timpul dezvoltării clinice au fost legate în principal de procedura de administrare cu hiperemie conjunctivală, cataractă, presiune intraoculară crescută, ruptură retiniană, dellen corneal, perforație maculară, depozite subretiniene, inflamație oculară, iritație oculară, dureri oculare și maculopatie (riduri pe suprafața maculei). Efectele adverse grave au fost legate de procedură (1 creștere a presiunii intraoculare în urma tratamentului endoftalmitei legate de procedură care a dus la atrofie optică, 1 defect foveal, 1 dezlipire de retină).

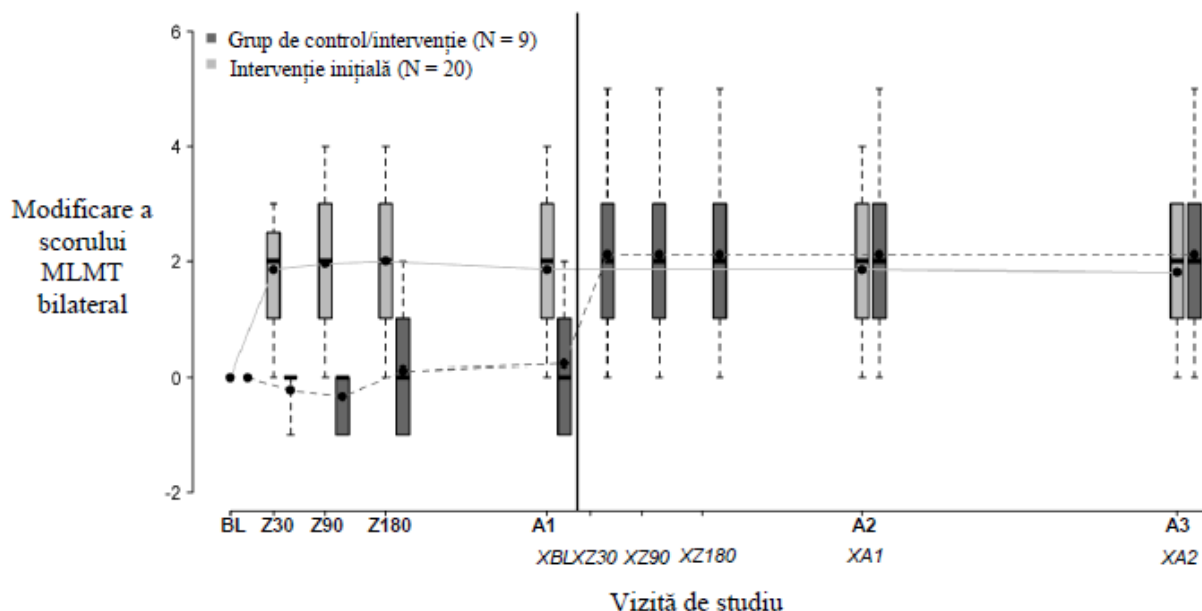
Analizele de imunogenitate au arătat unele reacții imune la capsida vectorului viral și la proteina RPE65. Aceste reacții au fost în general de intensitate redusă, trecătoare și nu a avut un impact clinic semnificativ. Administrarea vortigene neparovec trebuie evitată în timpul sarcinii și trebuie evaluată de la caz la caz în cazul alăptării.

Pe baza dovezilor din studiul 301/302 și din studiul 101/102, s-a concluzionat că voretigene neparovec are un profil de siguranță acceptabil.

Tabelul nr.4. Modificări ale scorului MLMT: anul 1, comparativ cu valoarea inițială (analiza la populația randomizată /ITT: n=21 cu intervenție, n=10 control)

Modificare a scorului MLMT	Diferență (ÎI 95%) Intervenție-Control	Valoare p
utilizând vedere binoculară	1,6 (0,72, 2,41)	0,001
utilizând numai primul ochi	1,7 (0,89, 2,52)	0,001
utilizând numai al doilea ochi	2,0 (1,14, 2,85)	<0,001

Figura 3. Modificare a scorului MLMT, utilizând vederea binoculară comparativ cu perioada de timp de înainte/după expunerea la voretigene neparovec



Fiecare chenar reprezintă 50% distribuție a modificării scorului MLMT. Liniile verticale punctate reprezintă un procentaj suplimentar de 25% peste și sub chenar. Bara orizontală din fiecare chenar reprezintă valoarea mediană. Punctul din fiecare chenar reprezintă media. Linia continuă conectează modificările medii ale scorurilor MLMT în decursul vizitelor pentru grupurile care au administrat tratament. Linia punctată conectează modificarea medie a scorului MLMT în decursul vizitelor pentru grupul de control, inclusiv cinci vizite pe durata primului an, fără administrarea voretigene neparovec. În grupul de control s-a administrat voretigene neparovec după 1 an de observație.

BL (Baseline): valoarea inițială; Z30, Z90, Z180: 30, 90 și 180 zile de la începerea studiului; A1, A2, A3: unu, doi și trei ani de la începerea studiului. XBL; XZ30; XZ90; XZ180: valoarea inițială, 30, 90 și 180 zile de la începerea studiului pentru subiecții din grupul de control care au trecut la celălalt grup; XA1; XA2: unu și doi ani de la începerea studiului pentru subiecții din grupul de control care au trecut la celălalt grup.

Tabelul nr.5. Test de fotosensibilitate cu câmp vizual complet

Test de fotosensibilitate cu câmp vizual complet – Primul ochi (ITT)			
Intervenție, N = 21			
	Valoarea inițială	Anul 1	Modificare
N	20	20	19
Medie (SE)	-1,23 (0,10)	-3,44 (0,30)	-2,21 (0,30)
Control, N = 10			
N	9	9	9
Medie (SE)	-1,65 (0,14)	-1,54 (0,44)	0,12 (0,45)
Diferență (95% CI) (Intervenție-Control) -2,33 (-3,44, -1,22), p<0,001			
Test fotosensibilitate cu câmp vizual complet – Al doilea ochi (ITT)			
Intervenție, N = 21			
	Valoarea inițială	Anul 1	Modificare
N	20	20	19
Medie (SE)	-1,35 (0,09)	-3,28 (0,29)	-1,93 (0,31)
Control, N = 10			
N	9	9	9
Medie (SE)	-1,64 (0,14)	-1,69 (0,44)	0,04 (0,46)
Diferență (II 95%) (Intervenție-Control) -1,89 (-3,03, -0,75), p=0,002			
Test fotosensibilitate cu câmp vizual complet – media ambilor ochi (ITT)			
Diferență (II 95%) (Intervenție-Control): -2,11 (-3,19, -1,04), p<0,001			

4. PUNCTAJ

Tabelul nr. 5. - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată

Criteriu	Punctaj
1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE, sau dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune, sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată	70
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente: a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă; d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.	0
TOTAL	70

5. CONCLUZII

- Distrofiile retiniene ereditare datorate mutațiilor bialelice ale genei RPE65 sunt boli rare, sever invalidante, care debutează timpuriu la copii sau adulții tineri și care duc la orbire legală. Există forme severe (cum ar fi amauroza congenitală Leber) care se manifestă foarte timpuriu, de la naștere, cu pierderea acuității vizuale între 1/10 și absența totală a percepției luminii asociată cu nistagmus, precum și forme lent progresive, care deseori debutează în adolescență sau mai precoce, progresând spre o pierdere a câmpului vizual, mai întâi periferic, apoi central, iar în final duc la orbire.

- Rezultatele studiului clinic 301/302 au arătat o îmbunătățire a acuității vizuale, funcție evaluată folosind un test de mobilitate într-un mediu cu lumină variabilă (MLMT). De asemenea, este de remarcat faptul că, rezultatele studiului 301/302 au fost limitate la 3 până la 4 ani de urmărire și nu s-a putut arăta că starea pacienților va rămâne stabilă pe o perioadă de 40 de ani. Totuși, rezultatele studiului 101/102 au sugerat o îmbunătățire susținută a vederii timp de până la 7,5 ani. De luat în considerare că foarte puțini pacienți din acest studiu au primit doza autorizată de voretigene neparvovec (mai multor pacienți li s-au administrat doze mai mici) și că criteriile de eligibilitate nu le solicitau să aibă suficiente celule retiniene viabile, în conformitate cu autorizația de introducere pe piață. Cu toate acestea, dovezile din studiile clinice au arătat un beneficiu considerabil în ceea ce privește îmbunătățirea vederii.

Astfel, experții clinici au explicat că un efect al tratamentului pe termen lung cu voretigene neparvovec este plauzibil din punct de vedere biologic și este de așteptat. Celulele fotoreceptoare sunt neuroni diferențiați terminali care nu se reproduc sau nu se regenerează. Voretigene neparvovec este un tratament de terapie genetică care introduce o copie sănătoasă a genei RPE65 defecte în celulele retinei. Ca semnificație a efectului tratamentului, dacă vectorul livrează cu succes gena RPE65 la un nucleu celular și RPE65 este ulterior exprimată de celulele fotoreceptoare, funcția vizuală va fi restabilită. Experții clinici au remarcat că nu există niciun motiv biologic pentru ca expresia RPE65 să se oprească după inserarea cu succes a genei.

De asemenea, experții clinici au recunoscut că tehnologia ar putea produce transformări persoanelor care, fără tratament, și-ar pierde capacitatea de a vedea. Cu toate acestea, au susținut că există posibilitatea ca, persoanele care au fost tratate cu succes cu această terapie să nu-și recapete complet vederea dacă celulele fotoreceptoare au fost deja deteriorate. În plus, experții au explicat că pacienții pot prezenta o deteriorare vizuală suplimentară dacă tratamentul nu este aplicat la 100% din celulele fotoreceptoare (adică persoanele cărora li s-a administrat voretigene neparvovec pot avea încă deficiențe de vedere pe tot parcursul vieții).

- Există o incertitudine substanțială cu privire la efectul tratamentului pe termen lung datorită dovezilor limitate. Cu toate acestea, s-a concluzionat că există o rațiune biologică pentru menținerea efectului tratamentului. De

asemenea, s-a considerat că dovezile au arătat că voretigene neparvovec a îmbunătățit performanța vizuală și ar putea preveni progresia bolii, ceea ce ar reprezenta **un beneficiu considerabil pentru pacienți**.

Populația țintă din România

Populația țintă pentru tehnologia LUXTURNA corespunde numărului de pacienți adulți și copii ce prezintă pierderea vederii din cauza distrofiilor retiniene ereditare datorate mutațiilor bialelice confirmate ale genei RPE65 și care au suficiente celule retiniene viabile.

Acestea reprezintă distrofiile retiniene non-sindromice, recesive, care au fost diagnosticate anterior ca retinită pigmentară sau boala Leber congenitală cauzate de mutațiile bialelice ale genei RPE65.

Retinitele pigmentare

Conform Enciclopediei Orphanet publicată în 2016, prevalența retinitei pigmentare este de 1/5000 la 1/3000, care, raportat la populația din România de 19.038.098 locuitori (INS 2022), ar reprezenta o populație de 3808 până la 6346 de pacienți (9).

Pe baza studiului retrospectiv al lui Hamel (2014) pe o perioadă de 21 de ani desfășurat în centrul referință de boli genetice senzoriale ale CHU din Montpellier și referitor la cele 1957 de cazuri de distrofii retiniene ereditare dovedite prin teste genetice (107 gene cercetate), formele non-sindromice reprezintă 80% din retinopatiile pigmentare. Aplicând acest procent la populația cu retinită pigmentară, obținem o populație de 3046 până la 5077 de pacienți cu retinită pigmentară non-sindromică (10).

Conform analizei datelor din literatura de specialitate efectuată de Tsang et al. și publicate în 2018, formele recesive de retinită pigmentară sunt estimate între 15 și 20%, adică o populație de 457 până la 1015 de pacienți afectați cu retinită pigmentară non-sindromică recesivă (11).

Dintre pacienții cu retinită pigmentară recesivă, se crede că boala are ca rezultat o mutație bialelică a genei RPE65 în 2 până la 5% din cazuri, adică aproximativ **9 până la 51 de pacienți** (10).

Amauroza congenitală Leber

Prevalența LCA a fost estimată la 1,8/100.000 de locuitori, ceea ce, raportat la populația din România de 19.038.098 locuitori (INS 2022), ar reprezenta o populație de 343 de pacienți (12; 13).

Conform datelor din literatura de specialitate, se estimează ca boala ar rezulta dintr-o mutație bialelică a genei RPE65 în aproximativ 2,5 până la 11% din cazuri, adică **9 până la 38 de pacienți** (14, 15, 16, 17, 18, 19).

În concluzie, populația țintă totală pentru terapia cu Luxturna poate fi estimată între **18 și 89 de pacienți**. Nu există date epidemiologice care să permită estimarea procentului de pacienți cu un număr suficient de celule retiniene viabile. Potrivit opiniei experților, ar fi în jur de 55%, adică o populație țintă între **10 și 49 de pacienți**.

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Voretigene neparovec și DC Luxturna 5×10^{12} genomuri vector/ml concentrat și solvent pentru soluție injectabilă, pentru indicația „**Luxturna este indicat în tratamentul pacienților adulți și copii și adolescenți care prezintă pierderea vederii din cauza distrofiei retiniene ereditare, determinate de mutații RPE65 bialelice confirmate și care au un număr suficient de celule retiniene viabile**”, întrunește punctajul de **incluere condiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, Sublista C, Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever.*

6. RECOMANDĂRI

DETM face următoarele recomandări:

1. Decizia de includere în tratament a pacienților eligibili trebuie să facă obiectul unei ședințe de consultare multidisciplinară și trebuie să se bazeze pe o serie de examinări, în special pentru a determina numărul suficient de celule de țesut retinian viabil, **inclusiv un test genetic**, examinări imagistice (tomografie în coerență optică, optică adaptivă), electroretinogramă și examinări psihofizice cum ar fi: pupilometria, acuitatea vizuală, câmpul vizual și testul de mobilitate ambientală în lumină variabilă (MLMT).
2. De avut în vedere impactul asupra organizării îngrijirii pacienților, datorită procedurii de administrare a terapiei genice în spitale autorizate pentru efectuarea injecțiilor subretiniene în condiții aseptice controlate, spitalizare 24 de ore, urmărirea cu regularitate a pacientului pe termen scurt și lung, necesitatea realizării unui diagnostic prin test genetic, având în vedere faptul că administrarea LUXTURNA necesită selecția pacienților cu mutații bialelice ale genei RPE65. Nici un act specific cercetării genetice a acestor mutații nu este momentan disponibil. Identificarea mutațiilor RPE65 la pacienții cu distrofii retiniene ereditare (DRE) s-a efectuat până în prezent în timpul secvențierii întregului genom, în special în cadrul studiului clinic ce a vizat identificarea genelor responsabile pentru DRE.
3. Identificarea unui mecanism prin care deținătorul autorizației de punere pe piață să participe la finanțarea testelor genetice necesare confirmării mutațiilor bialelice RPE65 ce caracterizează aceste distrofii retiniene ereditare, în condițiile în care resursele FNUASS sunt limitate.

4. DETM ar dori să se instituie monitorizarea pacienților tratați cu LUXTURNA până la finalul anului 2031 (perioada de desfășurare a studiului clinic de urmărire pe o perioadă de 15 ani a pacienților cărora li s-a administrat Luxturna în cadrul studiilor clinice), în vederea colectării următoarelor date:

- caracteristicile pacienților incluși (vârstă, simptome clinice, comorbidități, antecedente de tratamente);
- condițiile de tratament, în special determinarea numărului suficient de celule retiniene viabile (prezentată anterior la punctul 1);
- condițiile de utilizare: numărul de injecții, intervalul de timp între tratamentul ambilor ochi, tratamentele asociate;
- **impactul tratamentului pe termen scurt și lung asupra funcției vizuale evaluate prin testul MLMT;**
- toleranța pe termen scurt și pe termen lung, inclusiv evenimentele adverse legate de procedura de injectare, riscul imunogen și efectele sistemice.

5. În acest sens, pentru că terapiile genice implică posibilitatea obținerii unui efect de durată, beneficiile reale ale tratamentului nu pot fi surprinse în cadrul unui studiu clinic clasic, de aceea reiterăm importanța înființării unui registru unic la nivel național pentru terapiile genice, care să faciliteze **colectarea de date din viața reală (esențiale pentru evaluarea corespunzătoare a beneficiilor oferite de aceste terapii)**, venind astfel în sprijinul autorităților și comunității medicale în vederea optimizării pachetului de măsuri aferente administrării acestor terapii (20).

6. Luând în considerare **costurile considerabile ale terapiilor genice**, de sute de mii până la milioane de euro/pacient, se propune ca metodă de plată a acestor terapii, încheierea de contracte bazate pe rezultate, cu rambursarea către companii doar dacă tratamentul atinge anumite obiective clinice bine prestabilite (cum ar fi, de exemplu, impactul tratamentului pe termen scurt și lung asupra funcției vizuale evaluate prin testul MLMT, făcând referire la incertitudinea privind beneficiul pe termen lung al acestor terapii). O altă variantă practică la nivel european, precum și internațional este plata „în rate” de-a lungul unei anumite perioade de timp (anuități), în care se pot include și contracte bazate pe rezultate (20).

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Voretigene neparvovec și DC Luxturna 5×10^{12} genomuri vector/ml concentrat și solvent pentru soluție injectabilă, pentru indicația „**Luxturna este indicat în tratamentul pacienților adulți și copii și adolescenți care prezintă pierderea vederii din cauza distrofiei retiniene ereditare, determinate de mutații RPE65 bialelice confirmate și care au un număr suficient de celule retiniene viabile**”.



Referințe bibliografice:

1. RCP LUXTURNA (*Luxturna, INN-voretigene neparovec (europa.eu)*)
2. Decizie COMP 02.04.2012 (<RO> (*europa.eu*))
3. Decizie COMP 28.07.2015 (*dec_132617_ro.pdf (europa.eu)*)
4. Decizie COMP 21.02.2019 (*dec_143764_ro.pdf (europa.eu)*)
5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8268668/pdf/ijms-22-07207.pdf>
6. *Current Management of Inherited Retinal Degeneration Patients in Europe: Results of a 2-Year Follow-Up Multinational Survey by the European Vision Institute Clinical Research Network – EVICR.net (karger.com)*
7. AVIZ HAS (Microsoft Word - LUXTURNA PIC INS Avis2 CT17535 (*has-sante.fr*))
8. NICE GUIDANCE (*Voretigene neparovec for treating inherited retinal dystrophies caused by RPE65 gene mutations (nice.org.uk)*)
9. https://www.orpha.net/data/patho/Han/Int/fr/RetinitePigmentaire_Fr_fr_HAN_ORPHA791.pdf
10. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1631069113002850?via%3Dihub>
11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30578498/>
12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24963760/>
13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17964524/>
14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11095629/>
15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11462243/>
16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15024725/>
17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17724218/>
18. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17964524/>
19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16205573/>
20. Carta albă a terapiilor genice 2022 (<https://ino-med.ro/docs/carta-alba-terapii-genice-2022.pdf>)

Raport finalizat în data de: 10.04.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu