

Voretigen neparovec per al tractament de la distròfia retinal associada a la mutació RPE65 bial·lèlica

Servei Català de la Salut

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Gerència del Medicament

13 de maig del 2021

Versió 1

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe, hi han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Ana Aldea, Enric Barba, Maite Bartolí, Joan Carles Galceran, Ricard Comet, Elisenda de la Torre, Anna Feliu, Sandra Fontanals, Montserrat Gasol, Maria Queralt Gorgas, Cristina Mallol, Victòria Martorell, Ricard Mesia, Noelia Paco, Roger Paredes, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Ferran Sala, Mercedes Serrano, Ferran Torres i Rosa Vidal.
- Experts clínics externs: Jaume Català-Mora (Servei d'Oftalmologia de l'Hospital Sant Joan de Déu) i Josep Maria Caminal Mitjana (Servei d'Oftalmologia de l'Hospital de Bellvitge).
- Gerència del Medicament del CatSalut: Gemma Puig, Mercè Obach, Caridad Pontes i Antoni Vallano.
- Divisió Econòmica del Medicament del CatSalut: Laura Guarga.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Voretigen neparvovec per al tractament de la distròfia retinal associada a la mutació RPE65 bial·lèlica. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2021.

Paraules clau: voretigen neparvovec, distròfia retinal, retinosi pigmentària, amaurosi congènita de Leber, malaltia minoritària, teràpia gènica.

Alguns drets reservats

©2021, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

1. Punts clau.....	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut	5
2.1. Descripció del problema de salut.....	5
2.2. Tractament de la malaltia	6
3. Àrea descriptiva del medicament	6
3.1. Utilització en poblacions especials	7
3.2. Dades farmacocinètiques	7
4. Evidència disponible	7
5. Avaluació de l'eficàcia.....	8
5.1. Assaigs clínics.....	8
5.2. Característiques dels pacients inclosos.....	11
5.3. Resultats destacats	12
6. Avaluació de la seguretat.....	13
6.1. Esdeveniments adversos	14
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions	16
6.3. Pla de gestió de riscos	17
7. Validesa interna i aplicabilitat	18
8. Àrea econòmica	20
8.1. Cost del tractament	21
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari	22
Bibliografia	27

1. Punts clau

- Voretigen neparvovec és una teràpia gènica que utilitza la càpsida d'un vector viral adenoassociat de serotipus 2 (AAV2) com a vehicle per introduir a les cèl·lules de la retina el cADN del gen *RPE65* i proporcionar la proteïna funcional RPE65 humana amb el potencial necessari per restaurar el cicle de la visió. S'administra per injecció subretinal en una dosi única en cada ull.
- Voretigen neparvovec està indicat per al tractament d'adults i nens amb pèrdua de visió deguda a una distròfia hereditària de retina associada a la mutació RPE65 bial·lèlica confirmada i que tenen suficients cèl·lules retinals viables.
- L'eficàcia i la seguretat de voretigen neparvovec s'han estudiat en un estudi de fase III, aleatoritzat (2:1; n = 31, intervenció 21: control 10), multicèntric i controlat amb el millor tractament de suport, en pacients a partir de 3 anys d'edat, amb amaurosi congènita de Leber, amb mutació RPE65 bial·lèlica confirmada, amb suficients cèl·lules retinals viables i amb agudesa visual inferior a 20/60 i/o camp visual inferior a 20°. La variable principal de l'estudi va ser la millora en el test de mobilitat MLMT.
- Voretigen neparvovec va mostrar una millora en el test de mobilitat MLMT bilateral a partir del dia 30 i aquesta millora es va mantenir al cap d'un any. El 85,7% dels pacients (n = 18) van assolir una millora significativa, i el 61,9% (n = 13), la millor resposta possible. La mitjana del resultat del test de sensibilitat a la llum (FST) també va mostrar una millora clínicament significativa. Les dades a llarg termini mostren que el benefici es manté almenys dos anys en el grup d'intervenció.
- Respecte a la seguretat, tots els pacients exposats a voretigen neparvovec van experimentar un esdeveniment advers (EA) emergent. La majoria d'EA van ser lleus i es van relacionar amb el procediment d'administració. D'entre els EA oculars destaquen l'increment de la pressió intraocular, l'esquinçament de la retina, el forat a la màcula, les cataractes i la inflamació i/o infecció de l'ull després de l'administració, que van ser inclosos en el Pla de gestió de riscos. Tres casos de dipòsits retinals es van relacionar amb el vector.
- Altres riscos potencials inclosos en el Pla de gestió de riscos són el despreniment de la retina, la tumorigenicitat, la resposta immunitària i la transmissió a tercers.
- Cal tenir en compte que l'estudi pivot s'ha realitzat en centres d'alta expertesa i amb personal entrenat i format. Aquest fet és important per minimitzar el risc d'esdeveniments relacionats amb l'administració.
- El seguiment dels pacients inclosos a l'estudi pivot es farà durant 15 anys. Actualment, hi ha dades publicades fins a 4 anys de seguiment i, per tant, manquen dades de seguretat i eficàcia a llarg termini.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

Les distròfies hereditàries de la retina (DHR) inclouen un grup de malalties genètiques minoritàries que afecten la visió. La causa principal d'aquest grup de patologies són mutacions germinals descrites en més de 260 gens, entre ells el gen que codifica per a l'enzim RPE65. (1) L'RPE65 desenvolupa un paper clau en la conversió de l'estímul lumínic en un senyal elèctric. Aquesta conversió té lloc a l'epiteli pigmentari de la retina o RPE (de l'anglès, *retinal pigment epithelium*) i en els fotoreceptors (cons i bastons). (2)(3) Les mutacions en el gen de l'*RPE65* s'associen a una pèrdua greu de la visió durant la infantesa. La deficiència de la proteïna RPE65 provoca un dèficit de la funció de la rodopsina i la mort dels fotoreceptors a conseqüència de l'acumulació de compostos tòxics. (1)(4) S'ha identificat al voltant de 60 mutacions diferents en el gen *RPE65*, que s'associen a un grup heterogeni de DHR que inclou la retinosi pigmentària recessiva, la retinosi pigmentària dominant amb implicació coroidal i l'amaurosi congènita de Leber. (2)(5)(6)

La retinosi pigmentària (RP) és una distròfia de la retina externa produïda per l'apoptosi progressiva dels fotoreceptors. La degradació dels fotoreceptors provoca l'acumulació de dipòsits de pigments en el fons de l'ull en forma d'espícules (anomenats espícules òssies). Els primers símptomes solen aparèixer a l'edat de 10 anys i són la ceguesa nocturna i la pèrdua del camp visual perifèric. A mesura que progressa la malaltia, també acaba afectant la visió central. Els pacients poden mantenir l'agudesa visual durant anys, tot i la pèrdua de visió perifèrica. Les formes d'herència autosòmica dominant normalment retenen una millor agudesa visual. L'afectació de la màcula pot comportar també alteracions en la sensibilitat al contrast i en la percepció de colors. Els pacients solen presentar errors de refracció com l'estigmatisme i la miopia, i també fotòpsies i mal de cap. L'RP és la més freqüent de les DHR i el 15-20% dels casos formen part d'una síndrome (afectació d'altres òrgans a part de l'ull). S'estima que la prevalença mundial de l'RP és d'1 per cada 4.000-5.000 persones i un 3% dels casos es deuen a mutacions en el gen *RPE65*. (7)(8)(2)(4)

L'amaurosi congènita de Leber (ACL) és la forma més precoç i més greu de les DHR, responsable dels casos de ceguesa en la primera etapa de la vida. Inicialment va ser identificada com un tipus de retinosi pigmentària, però amb una aparició més precoç, una progressió més ràpida i nistagme. La incidència és de 2-3 per cada 100.000 naixements i representa el 10-18% de ceguesa infantil i el 5% de totes les DHR. La prevalença a la Unió Europea és d'1 cas per cada 80.000 persones. S'han identificat 19 gens diferents implicats en aquesta malaltia i aproximadament un 6-16% dels casos són deguts al gen *RPE65* (ACL tipus II). L'ACL tipus II té un patró autosòmic recessiu hereditari i es fa evident a partir dels 2-3 mesos de vida. (1)(7)(2)(4)(9) Es caracteritza per almenys tres troballes: deteriorament visual greu i precoç, resposta pupil·lar disminuïda o quasi absent i electroretinograma inferior al valor normal de forma greu o sense registre en les etapes inicials de la vida. Els pacients amb ACL mostren incapacitat per fixar la mirada o oscil·lacions als ulls de manera precoç. La retina pot presentar deteriorament des de normal·lleu fins a maculopatia o presència d'espícules òssies o fons marbrat, entre d'altres. Els pacients presenten errors de refracció com la hipermetropia (tot i que també poden tenir miopia), fotofòbia, nistagme, nictalopia i el signe oculodigital de Franceschetti (pressionar i fregar els ulls), i pateixen una reducció progressiva i profunda de l'agudesa visual i una reducció concèntrica del camp visual. Alguns pacients poden presentar queratocons i cataractes, que poden empitjorar el deteriorament de la visió al llarg de l'evolució de la malaltia. (10) Els pacients amb ACL tenen greus problemes per fer les activitats de la vida diària, fins i tot en les hores diürnes del dia. La malaltia provoca la ceguesa dels pacients adults joves, (2) en la majoria de casos des del naixement.

El diagnòstic de l'RP i l'ACL es realitza tenint en compte els símptomes dels pacients, la història oftalmològica i una avaluació clínica experimentada i combinada amb eines d'imatge, com l'examen del fons de l'ull, l'electroretinograma, la constricció del camp visual, la tomografia de coherència òptica (OCT) (4)(8) i la prova de sensibilitat a la llum (FST).

2.2. Tractament de la malaltia

Actualment, no hi ha cap tractament autoritzat per a aquestes patologies. Els pacients se solen beneficiar dels tractaments de suport que inclouen la correcció de l'error de refracció i l'ús de dispositius d'ajuda per a la visió reduïda. (2)(11)(12)

Per a l'RP, s'han realitzat estudis observacionals amb suplementes de vitamina A i E, i amb l'àcid omega-3 docosahexaenoic (ADH), que no han mostrat millores en el camp visual o en l'agudesa visual dels pacients. Per tant, no es recomana aquest tipus de tractament de manera general. (11)

Altres tècniques més avançades, com el transplantament de cèl·lules de retina i el desenvolupament de nous fàrmacs, estan en fase d'investigació. Existeixen dispositius d'ajuda per a la visió reduïda com els equips protètics de retina, tot i que la seva eficàcia clínica és variable i limitada. (2)(3,13)(11)

Voretigen neparovec és el primer medicament autoritzat per al tractament d'adults i nens amb pèrdua de visió deguda a distròfia retinal associada a la mutació RPE65 bial·lèlica.

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques de voretigen neparovec (Luxturna®) (14)

Principi actiu	Voretigen neparovec
Nom comercial	Luxturna®
Laboratori	Novartis Europharm Limited
Presentacions	Luxturna® 5 x 10 ¹² genomes vectorials (vg)/ml, concentrat i dissolvent per a solució injectable
Excipients de declaració obligatòria	Dihidrogenofosfat de sodi, dihidrogenofosfat de sodi dihidrat, clorur de sodi
Codi ATC	S01XA27
Procediment d'autorització	Centralitzat
Condicions de dispensació	Ús hospitalari
Informació de registre	Medicament orfe
Indicació avaluada i data d'autorització	Tractament d'adults i nens amb pèrdua de visió deguda a una distròfia retinal associada a la mutació RPE65 bial·lèlica confirmada i que tenen suficients cèl·lules retinals viables. EMA: 22/11/2018; AEMPS: 02/04/2019 FDA: 19/12/2017
Situació de finançament	Finançat en data 01/05/2021
Mecanisme d'acció	Voretigen neparovec és una teràpia gènica que utilitza la càpsida d'un vector viral adenoassociat de serotipus 2 (AAV2) com a vehicle per introduir a les cèl·lules de la retina el cADN de la proteïna de 65 kDa (hRPE65) de l'epiteli pigmentari retinal humà. La injecció de voretigen neparovec a l'espai subretinal dona com a resultat la transducció de les cèl·lules epitelials del pigment retinal amb un cADN que codifica per a la proteïna RPE65 humana funcional i proporciona el potencial necessari per restaurar el cicle visual.
Posologia i forma d'administració	El tractament l'ha d'iniciar i administrar un cirurgià de retina amb experiència en cirurgia macular. <u>Dosi:</u> 1,5 x 10 ¹¹ vg en cada ull. Dosi única administrada a l'espai subretinal amb un volum de 0,3 mL. L'administració s'ha de fer de forma separada en cada ull, amb un interval mínim de 6 dies entre els dos procediments quirúrgics. Abans, durant i després de l'administració, els pacients han de rebre tractament immunomodulador amb prednisona o equivalent. <u>Forma d'administració:</u> Luxturna® és una solució estèril concentrada que requereix descongelació i dilució prèvia a la seva administració. S'administra a quiròfan amb una injecció subretinal.

3.1. Utilització en poblacions especials

Taula 2. Poblacions especials

Pacients d'edat avançada	No se n'ha establert la seguretat ni l'eficàcia en pacients ≥ 65 anys. No cal ajustar-ne la dosi en pacients d'edat avançada.
Pediatria	No se n'ha establert la seguretat ni l'eficàcia en pacients < 4 anys. No és necessari ajustar-ne la dosi en pediatria.
Insuficiència renal o hepàtica	No se n'ha establert la seguretat ni l'eficàcia en pacients amb insuficiència renal o hepàtica. No cal ajustar-ne la dosi en aquests pacients.
Embaràs i lactància	<p><u>Embaràs</u>: no hi ha dades o són molt limitades (menys de 300 embarassos) pel que fa a l'ús de voretigen neparvovec en dones embarassades. Els estudis en animals no suggereixen efectes perjudicials en termes de toxicitat reproductiva. Com a precaució, és preferible evitar voretigen neparvovec durant l'embaràs.</p> <p><u>Lactància</u>: no s'han realitzat estudis amb voretigen neparvovec en dones durant la lactància. Es desconeix si voretigen neparvovec s'excreta per la llet materna. No se'n pot excloure el risc per al nounat o lactant. Cal decidir si s'interromp la lactància o s'administra el tractament tenint en compte el benefici de la lactància per al nen i el benefici del tractament per a la mare.</p>

3.2. Dades farmacocinètiques

Taula 3. Característiques farmacocinètiques*

Distribució i eliminació	Se'n va estudiar l'eliminació i la biodistribució en llàgrimes d'ambdós ulls, sèrum i sang de subjectes de l'assaig de fase III. En el 45% (13/29) dels subjectes que van rebre l'administració bilateral es van detectar seqüències d'ADN del vector en mostres de llàgrimes. La majoria d'aquests subjectes van ser negatius a la visita del dia 1 després de la injecció. Quatre subjectes van tenir mostres de llàgrimes positives el dia 1 i un subjecte fins al dia 14 després de la injecció en el segon ull. Les seqüències d'ADN del vector es van trobar en el sèrum de 3/29 pacients (inclosos 2 pacients amb mostres de llàgrimes positives), només fins al dia 3 després de la injecció. En general es van detectar nivells transitoris i baixos d'ADN del vector en llàgrimes i mostres de sèrum ocasionals en 14/29 pacients de l'estudi de fase III.
---------------------------------	--

* La caracterització convencional de la farmacocinètica del producte no és possible per a les teràpies gèniques. La investigació farmacocinètica s'ha limitat a la descripció de l'eliminació del fàrmac. (2)

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a finals de març de 2021.

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de voretigen neparvovec per al tractament de distròfies hereditàries associades a la mutació RPE65 bial·lèlica prové d'un estudi pivot de fase III i tres estudis de suport/extensió.

Estudis pivot:

- **AAV2-hRPE65v2-301/302 (NCT00999609)** (9): estudi de fase III, aleatoritzat, multicèntric, obert i controlat, d'un any de durada, per avaluar l'eficàcia i la seguretat de voretigen neparvovec en pacients amb amaurosi congènita de Leber. Al cap d'un any, els pacients del grup de control podien rebre tractament (grup de control/intervenció). Es preveu fer un seguiment dels pacients inclosos durant 15 anys.

Estudis de suport:

- **AAV2-hRPE65v2-101 (NCT00516477)**: estudi de fase I, unicèntric, d'escalada de dosi i avaluació de la seguretat. Hi van participar 12 pacients d'entre 8 i 44 anys amb amaurosi congènita de Leber associada a la mutació RPE65, que van rebre tractament amb voretigen neparvovec només en un ull. Tres pacients van rebre la dosi d' $1,5 \times 10^{11}$ vg. (2)(15)
- **AAV2-hRPE65v2-102 (NCT 01208389)**: estudi de fase I, unicèntric, d'avaluació de la seguretat i la duració de l'efecte. Inclou 11 dels 12 pacients que havien participat a l'estudi AAV2-hRPE65v2-101, i a tots se'ls va administrar una dosi d' $1,5 \times 10^{11}$ vg de voretigen neparvovec a l'ull contralateral. (2)(16)
- Anàlisi *post hoc* amb dades agregades dels estudis 102 i 301/302 per avaluar l'eficàcia, la seguretat i la durabilitat del tractament amb voretigen neparvovec. Aquesta anàlisi recull les dades al cap de 2 anys de tractament per al grup d'intervenció i al cap d'1 any per al grup de control/intervenció de l'estudi pivot, així com les dades al cap de 4 anys dels pacients que van participar a l'estudi 102 i que complirien els criteris d'inclusió de l'estudi pivot (es van incloure 8 dels 11 pacients de l'estudi 102 per avaluar-ne l'eficàcia i els 11 pacients per avaluar-ne la seguretat). (17)

Fins ara, el seguiment dels pacients inclosos en els estudis de fase I comprèn entre 5 i 7 anys per a l'avaluació de l'eficàcia i entre 6 i 8 anys per a l'avaluació de la seguretat. (2)

L'avaluació de voretigen neparvovec s'ha centrat en les dades de l'estudi pivot de fase III. No obstant això, s'ha tingut en compte l'anàlisi *post hoc* amb dades agregades dels estudis 102 i 301/302, i també s'han considerat els resultats de seguretat dels estudis de fase I.

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb la publicació de l'estudi/dels estudis.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

Característiques principals de l'assaig pivot

L'estudi de fase III AAV2-hRPE65v2-301/302 es va portar a terme en dos centres dels EUA. La dosi de voretigen neparvovec utilitzada prové de les dades obtingudes dels estudis preclínic i dels estudis de fase I AAV2-hRPE65v2-101 i AAV2-hRPE65v2-102. (2,9)

Els pacients del grup de control podien rebre tractament actiu al cap d'un any d'haver estat inclosos a l'estudi, si mantenien el compliment dels criteris d'inclusió descrits. (2,9)

La variable principal es valorava un any després de l'administració del tractament en el segon ull, però es preveu el seguiment dels pacients inclosos durant 15 anys. (2,9)

A continuació, la taula 4 presenta les característiques principals de l'estudi.

Taula 4. Característiques de l'estudi AAV2-hRPE65v2-301/302

Estudi AAV2-hRPE65v2-301/302	
Disseny	Estudi de fase III, aleatoritzat (2:1), obert, controlat
Nombre de pacients	31 pacients: 21 pacients en el grup experimental i 10 en el grup de control
Criteris d'estratificació	<p>Estratificació segons:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edat: <10 o \geq 10 anys. - Nivell superat del test MLMT* (en anglès, <i>multi-luminance mobility test</i>): \geq 125 lux respecte a < 125 lux. <p>* MLMT: test de mobilitat de multiluminància estandarditzat.</p>
Criteris d'inclusió	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnòstic confirmat d'amaurosi congènita de Leber deguda a la mutació bial·lèlica del gen <i>RPE65</i>. - Edat \geq 3 anys. - En els dos ulls, agudesa visual inferior a 20/60 i/o < 20 graus en qualsevol meridià de camp visual. - Un nombre suficient de cèl·lules retinals viables, determinat per mètodes no invasius com l'OCT i/o l'oftalmoscòpia. Els pacients han de complir algun dels criteris següents: <ul style="list-style-type: none"> o OCT: gruix de la retina > 100 μm en una àrea del pol posterior. o Oftalmoscòpia: una àrea sense atròfia ni degeneració pigmentària en el pol posterior \geq 3 diàmetres del disc òptic. o Perimetria: un illot de camp visual residual en els 30° centrals, mesurats mitjançant el camp visual III4e o equivalent. - Els pacients han de ser avaluables mitjançant el test MLMT: han de poder realitzar el test amb l'interval d'il·luminació utilitzat a l'estudi i, en el cribratge, han d'assolir un resultat en la precisió \leq 1 a \leq 400 lux i no superar el test a 1 lux.
Criteris d'exclusió	<ul style="list-style-type: none"> - Ús de compostos retinoides o precursors que poden interactuar de manera potencial amb l'activitat de l'enzim RPE65, en els 18 mesos previs. - Cirurgia intraocular en els 6 mesos previs. - Preexistència de malalties oculars o sistèmiques (la malaltia o el tractament de les quals poden alterar la funció ocular) que poguessin impedir la cirurgia per administrar el tractament o interferir amb la interpretació dels resultats de l'estudi. Els pacients amb immunodeficiències tampoc no podien participar a l'estudi. - Embaràs o subjectes que no volguessin usar mesures anticonceptives durant els 4 mesos posteriors a l'administració. - No poder realitzar el test de mobilitat per causes diferents a la pèrdua de visió.
Durada	Monitoratge de la seguretat i l'eficàcia amb visites anuals durant 5 anys, i durant 15 anys a través de qüestionaris en visites anuals o telefòniques.
Grup d'intervenció	<p>1,5 x 10¹¹ vg voretigen neparovec en 0,3 mL per ull, dosi única.</p> <p>L'administració es feia el dia 1 en un ull i entre 6 i 18 dies més tard a l'altre ull. El primer ull tractat s'escollia segons el pitjor resultat d'agudesa visual, les preferències del pacient o ambdues.</p> <p>Els pacients rebien una pauta de prednisona 1 mg/kg, via oral (màxim: 40 mg/dia), durant 7 dies. S'iniciava 3 dies abans de la primera injecció i es retirava amb pauta descendent posterior fins a 3 dies abans de l'administració a l'altre ull, quan es tornava a iniciar la pauta de prednisona.</p>
Grup de control	<p>Cap tractament.</p> <p>Els participants del grup de control podien ser candidats a rebre voretigen neparovec un any després dels resultats basals, si complien els criteris d'inclusió (grup de control/intervenció).</p>
Variable principal i tipus d'anàlisi	<p>Mitjana de canvi en el nivell de lluminositat del test MLMT bilateral respecte al valor basal: mitjana de canvi en el nivell de llum més baix per al qual el test és positiu, abans i després d'un any del tractament.</p> <p>L'avaluació es va dur a terme en la població per intenció de tractar (ITT) i la població per intenció de tractar modificada (mITT) (exclou aquells pacients que han sortit de l'estudi després de l'aleatorització i abans de rebre el tractament).</p> <p>Dos revisors cecs i entrenats valoraven independentment els resultats mitjançant el registre en vídeo dels tests.</p>
Càlcul de mida mostral	<p>A partir d'una mostra de 16 pacients tractats i 8 controls, amb un error alfa de 0,05, s'estimava una potència simulada > 99% per detectar una diferència clínicament significativa. Aquests resultats es basen en les dades dels estudis de fase I que avaluaven els participants de manera consistent amb l'avaluació del test MLMT utilitzada en aquest estudi.</p> <p>Basant-se en aquests resultats, el reclutament s'havia d'aturar quan almenys 18 pacients haguessin rebut la segona dosi en el grup d'intervenció i 9 pacients haguessin estat inclosos com a controls. Atès que es van fer 4 estrats, va ser necessari incloure-hi 4 pacients més. El total de població inclosa va ser de 31 subjectes, i es preveia que el grup de control tindria una mitjana de canvi en el test MLMT de 0, ja que, tot i que la malaltia és degenerativa, la progressió en un any és lenta.</p>

Variables utilitzades als assaigs

L'avaluació de les variables principal i secundàries es va realitzar a nivell basal i, posteriorment, els dies 30, 90, 180 i 365 després de l'aleatorització en el grup de control o després de la segona injecció en el grup d'intervenció.

A continuació es presenta la taula 5 amb la descripció de les variables utilitzades durant l'assaig pivot.

Taula 5. Variables utilitzades als assaigs

Variable primària	Descripció
Mitjana de canvi en el test MLMT <u>bilateral</u>	<p>Test de mobilitat de multiluminància estandarditzat (MLMT): test de mobilitat en què els pacients han de caminar seguint un circuit amb obstacles predeterminat. El circuit està pensat per ser recorregut amb diferents nivells d'intensitat de llum, essent 1 lux el més difícil (nivell 6: equivalent a la llum d'una nit d'estiu) i 400 lux el més fàcil (nivell 0: equivalent a la llum d'una oficina). El test es realitza amb un ull, amb l'altre i amb ambdós ulls, amb un circuit diferent cada cop per evitar l'efecte de l'aprenentatge. El test avalua el grau de precisió i el temps en què el pacient recorre el circuit. Un nivell se supera si es cometen < 4 errors de precisió (equivalent a una puntuació < 0,25) i es triga < 3 min.</p> <p>A l'estudi es valora la mitjana de canvi en el nivell amb una intensitat de llum més baixa al qual el test és superat amb ambdós ulls, abans i després d'un any del tractament.</p> <p>Un canvi clínicament significatiu es defineix com la millora d'un o més nivells de lluminositat respecte al valor basal.</p>
Variables secundàries	Descripció
Sensibilitat a la llum Test del llindar de sensibilitat a la llum de camp complet (<i>Full-field light sensitivity threshold, FST</i>)	<p>Canvi en la mesura de la sensibilitat a la llum (llum blanca) de tot el camp visual (mitjana dels dos ulls) un any després del tractament respecte al valor basal.</p> <p>L'FST registra la lluminositat a la qual el subjecte informa que ha vist el flaix de llum més feble (llindar de sensibilitat). Permet valorar la visió funcional. Aquesta prova no es veu compromesa pel nistagme, permet avaluar la funció dels bastons afectats per la mutació RPE65 i és útil en un interval ampli de deteriorament visual. S'ha definit una millora clínicament rellevant com la disminució en 10 dB o 1 Log.</p>
Mitjana de canvi en el test MLMT <u>unilateral</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Mitjana de canvi en el nivell amb una intensitat de llum més baixa per al qual el test és positiu amb l'ull que rep la primera injecció, abans i després d'un any del tractament. - Mitjana de canvi en el nivell amb una intensitat de llum més baixa per al qual el test és positiu amb el segon ull que rep la injecció, abans i després d'un any del tractament.
La millor agudesa visual corregida (MAVC)	<p>La MAVC (mitjana dels dos ulls) respecte al valor basal. Es va fer la conversió a LogMAR (<i>Logarithm of the Minimum Angle of Resolution</i>) dels resultats d'agudesa visual, usant l'escala adaptada de Holladay per als valors fora dels límits.</p> <p>En general s'entén com un canvi significatiu en l'agudesa visual més de 3 línies (15 lletres, 0,3 LogMAR), segons l'Estudi per al tractament precoç de la retinopatia diabètica).</p>

Les variables primària i secundàries es van avaluar en la població ITT i mITT i es van testar de manera jerarquitzada. En cas que la variable primària mostrés diferències significatives, es podien avaluar l'FST, la mitjana de canvi en l'MLMT unilateral i l'agudesa visual de manera seqüencial. (9)

Altres variables d'eficàcia exploratòries van ser el camp visual de Goldmann, el camp visual de Humphrey i la sensibilitat a la llum de camp complet amb llum blava per avaluar els bastons i llum vermella per avaluar els cons. Aquestes variables eren valuades en tota la població inclosa. (9)(16)

Les variables de seguretat incloïen l'examen físic i oftalmològic, les anàlisis clíniques, el test immunològic i els efectes adversos oculars i no oculars. Aquests resultats tenien en compte l'mITT. (9)

5.2. Característiques dels pacients inclosos

Es van incloure 31 pacients, però només es va fer el seguiment de 29. Un pacient del grup experimental i un altre del grup de control van abandonar l'estudi abans de rebre el tractament. L'interval d'edat dels pacients inclosos era de 4 a 44 anys i un 64% van ser pediàtrics (n = 20, edat de 4 a 17 anys). La majoria eren dones, de raça blanca, i només es van incloure 5 pacients europeus (16%). (2)(9)

Els dos grups presentaven característiques basals ben equilibrades, excepte en relació amb el test MLMT. En el grup de control la majoria (60%) de pacients es trobaven a l'estrat de ≥ 125 lux, mentre que al grup experimental el 57% de pacients es trobaven a l'estrat < 125 lux. (9) La població inclosa presentava un deteriorament greu de l'agudesa visual, amb un valor mitjà d'1,18 LogMAR per al grup experimental i d'1,29 LogMAR per al grup de control, i tots els pacients presentaven un grau moderat de visió reduïda ($\geq 0,6$ LogMAR, equivalent a 20/80 o pitjor de l'escala Snellen). (2)(18)

Taula 6. Característiques basals dels pacients inclosos a l'assaig clínic

Estudi AAV2-hRPE65v2-301/302			
	Grup d'intervenció (ITT, n = 21) (mITT, n = 20)	Grup de control (ITT, n = 10) (mITT, n = 9)	Total (n = 31)
Edat, mediana (AIQ)	11 (6-18)	14 (9-24)	11 (6-20)
< 10 anys	9 (43%)	4 (40%)	13 (42%)
≥ 10 anys	12 (57%)	6 (60%)	18 (58%)
Sexe femení, n (%)	12 (57%)	6 (60%)	18 (58%)
Raça			
Blanc	14 (67%)	7 (70%)	21 (68%)
Asiàtic	3 (14%)	2 (20%)	5 (16%)
Indi americà o natiu d'Alaska	2 (10%)	1 (10%)	3 (10%)
Negre o afroamericà	2 (10%)	0	2 (6%)
Ètnia			
Llatí o hispà	5 (24%)	1 (10%)	6 (19%)
Altres	16 (76%)	9 (90%)	25 (81%)
Test MLMT			
< 125 lux	12 (57%)	4 (40%)	16 (52%)
≥ 125 lux	9 (43%)	6 (60%)	15 (48%)

AIQ: amplitud interquartílica; DE: desviació estàndard; ITT: població per intenció de tractar; n: nombre de pacients; mITT: població per intenció de tractar modificada; MLMT: *multi-luminance mobility test*.

Al cap d'un any, tots els pacients del grup de control van rebre el tractament amb voretigen neparvovec. (9)

5.3. Resultats destacats

Taula 7. Resultats de la mitjana de canvi en el test MLMT de l'estudi AAV2-hRPE65v2-301/302

Estudi AAV2-hRPE65v2-301/302			
Variable	Grup d'intervenció (n = 21)	Grup de control (n = 10)	Diferència (IC 95%)
MLMT bilateral , puntuació mitjana (DE) (variable principal)	1,8 (1,1)	0,2 (1,0)	1,6 (0,72; 2,41), p = 0,0013
MLMT primer ull , puntuació mitjana (DE)*	1,9 (1,2)	0,2 (0,6)	1,7 (0,89; 2,52), p = 0,0005
MLMT segon ull , puntuació mitjana (DE)*	2,1 (1,2)	0,1 (0,7)	2,0 (1,14; 2,85), p = 0,0001

DE: desviació estàndard; n: nombre de pacients. * Variables secundàries.

La millora en el test de mobilitat MLMT bilateral es va observar a partir del dia 30 en el grup d'intervenció i es va mantenir estable fins a l'any. Un total de 18 pacients de 21 (ITT) (85,7%) van assolir una millora significativa i 13 pacients (61,9%) van aconseguir superar el test a 1 lux, assolint la màxima millora possible. Per contra, cap pacient del grup de control va superar el test a aquest nivell de lluminositat. (9)

Taula 8. Resultats de les variables secundàries i exploratòries de l'estudi AAV2-hRPE65v2-301/302. Canvi al cap d'un any de tractament respecte al valor basal en cada grup i diferència entre grups

Estudi AAV2-hRPE65v2-301/302			
Variable	Grup d'intervenció (n = 21)	Grup de control (n = 10)	Diferència (IC 95%)
FST bilateral Mitjana de canvi (Log)			
Llum blanca	ND	ND	-2,11 (-3,19; -1,04) p = 0,0004
Llum blava* Mitjana (DE)	-1,96 (0,34)	0,13 (0,49)	-2,09 (-3,32; -0,86)
Llum vermella* Mitjana (DE)	-1,29 (0,17)	0,16 (0,24)	-1,45 (-2,05; -0,85)
Agudesa visual Canvi significatiu respecte al valor basal, n (%)	11 (55%) primer ull 4 (20%) segon ull	0 primer ull 0 segon ull	ND
Camp visual de Goldmann (III4e)* Suma total dels graus- mitjana (DE)	302,1 (289,6)	-76,7 (258,7)	378,7 (145,5; 612,0)
Camp visual de Humphrey* , sensibilitat de la fòvea. Mitjana (DE), dB	2,4 (9,7)	2,3 (5,3)	0,04 (-7,1; 7,2)
Camp visual de Humphrey* , macular. Mitjana (DE), dB	7,7 (6,2)	-0,2 (1,7)	7,9 (3,5; 12,2)

dB: decibel; FST: *Full-field light sensitivity threshold* – test de sensibilitat a la llum; IC 95%: interval de confiança 95%; n: nombre de pacients; DE: desviació estàndard; ND: no disponible. * Variables exploratòries.

La mitjana de canvi en l'FST bilateral (llum blanca) va ser clínicament significativa en el grup d'intervenció, que va assolir una millora de més de 2 Log de mitjana al cap de 30 dies, la qual es va mantenir al cap de l'any. En general, hi ha una correlació entre el test MLMT i l'FST, ja que, dels 18 pacients responsius al test MLMT, 12 van millorar en més d'1 Log el test de sensibilitat a la llum. (9)

Els resultats del test MLMT i l'FST, en el seguiment posterior, mostren una millora per al grup de control/intervenció i un manteniment de la resposta per al grup d'intervenció. (2)

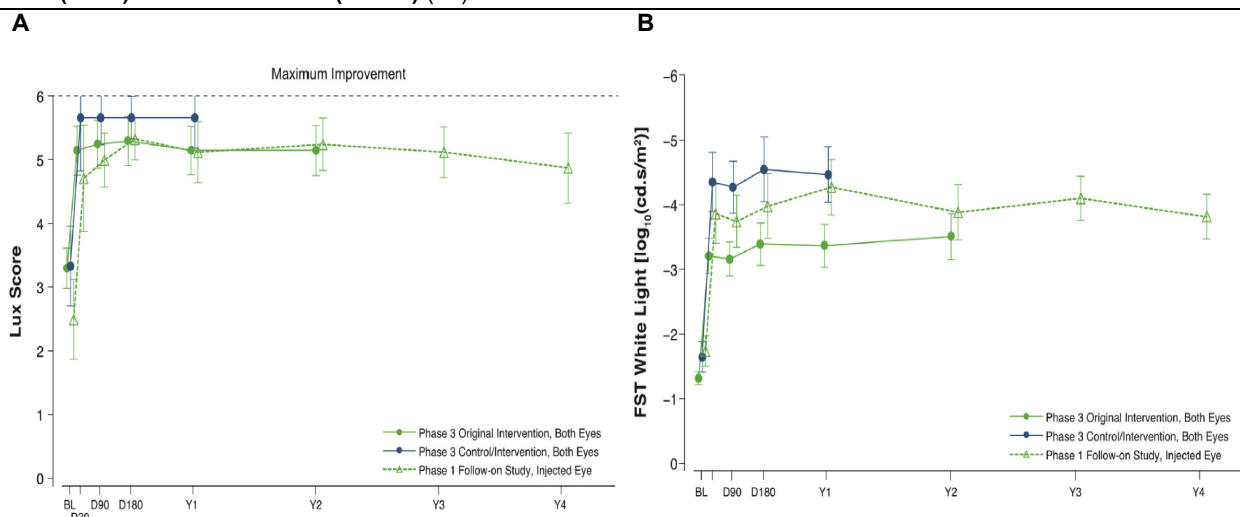
Els resultats d'agudesa visual no van mostrar diferències significatives entre el grup d'intervenció i el grup de control segons l'escala adaptada de Holladay. No obstant això, l'anàlisi *post hoc* amb l'escala adaptada de Lange sí que va mostrar diferències significatives entre els dos grups. L'agudesa visual

d'un pacient del grup d'intervenció va empitjorar de manera significativa al cap d'un any (pèrdua de 2,05 LogMAR segons l'escala de Holladay al primer ull i de 0,65 LogMAR segons l'escala de Lange). Aquest pacient tenia una agudesa visual basal molt reduïda (equivalent a 20/1783, escala de Snellen). Si més no, el resultat de l'OCT per a la mesura del gruix de la retina no va ser concloent degut al nistagme que presentava. Aquest pacient no va millorar en el test MLMT. (9)

Anàlisi de suport

Es va realitzar una anàlisi *post hoc* amb 40 pacients dels estudis 102 (11) i 301/302 (29). S'observa una millora en el test MLMT 30 dies després de la intervenció, que es manté al llarg del seguiment, amb dades de fins a 4 anys en el cas dels pacients de l'estudi 102. S'observen resultats semblants en el canvi de l'FST, amb millores el dia 30 de tractament, que es mantenen fins a 4 anys. La correlació entre la variable primària i l'FST es mostra també a l'anàlisi *post hoc*, on la majoria de pacients responsius al test MLMT van mostrar millores significatives en l'FST. (17)

Gràfic 1. Mitjana del test MLMT (A) i mitjana de l'FST (llum blanca) (B) per als pacients avaluable de l'estudi 102 (n = 8) i l'estudi 301/302 (n = 29) (17)



L'agudesa visual es va mantenir estable en els pacients de l'estudi 102 al llarg dels 4 anys. A l'estudi de fase III, els canvis respecte al valor basal van ser mínims al cap d'1 any en ambdós grups i al cap de 2 anys per al grup d'intervenció. (17)

En general, aquesta anàlisi mostra un inici de l'efecte de manera similar en els tres grups poblacionals, amb un manteniment del canvi mitjà de les variables de la funció visual, la visió funcional i la sensibilitat a la llum en el seguiment dels pacients encara actius. (2)

6. Avaluació de la seguretat

La seguretat de voretigen neparvovec ha estat avaluada en 43 pacients en els estudis de fase I (101 i 102) i a l'estudi pivot (301/302). D'aquests, 41 pacients han estat exposats al fàrmac, amb un seguiment d'almenys 7 anys en els estudis de fase I i un seguiment de 3 i 2 anys per als grups intervenció i control/intervenció de l'estudi pivot, respectivament. El 29% dels pacients exposats al fàrmac eren europeus. (2)

A l'estudi pivot, la mitjana de l'interval de temps entre les dues administracions va ser de $8,4 \pm 2,3$ dies (rang de 7-14 dies). L'interval d'administració entre dosis definit a l'estudi pivot es va establir per poder detectar complicacions inicials de la cirurgia i per reduir el risc de la resposta immunitària. (2)

Les reaccions adverses (RA) descrites a la fitxa tècnica com a molt freqüents ($\geq 1/10$) són: hiperèmia conjuntival, cataractes i increment de la pressió intraocular. Aquestes reaccions adverses es van relacionar amb el procediment d'administració.

La fitxa tècnica descriu com a RA freqüents els dipòsits a la retina, que es van relacionar amb voretigen neparovec, i les següents reaccions relacionades amb el procediment d'administració: ansietat, cefalea, mareig, esquinçament de la retina, dellen, forat a la màcula, irritació ocular, dolor ocular, maculopatia, hemorràgia coroidal, quist conjuntival, alteració ocular, inflor ocular, sensació de cos estrany a l'ull, degeneració macular, endoftalmitis, despreniment de la retina, alteracions de la retina i hemorràgia retinal, nàusees, vòmits, dolor abdominal superior, dolor als llavis, erupció cutània, inflor a la cara, inversió de l'ona T de l'electrocardiograma, complicació de la intubació endotraqueal i dehiscències de sutura.

6.1. Esdeveniments adversos

En els estudis de fase I i en l'estudi pivot, tots els pacients van experimentar almenys un esdeveniment advers (EA) emergent. Als estudis de fase I, els més freqüents segons la classificació d'òrgans i sistemes van ser les infeccions (n = 11, 92%), els trastorns a l'ull (n = 10, 83%), les alteracions generals i les alteracions en el lloc de l'administració (n = 8, 67%). Els EA emergents més freqüents van ser la hiperèmia conjuntival (n = 8, 67%), la pirèxia (n = 7, 58%) i la leucocitosi (n = 6, 50%). A l'estudi pivot, els EA més freqüents després d'un any de seguiment per al grup d'intervenció es mostren a la taula 9.

Taula 9. Esdeveniments adversos emergents més freqüents ($\geq 15\%$ en qualsevol dels grups) a l'estudi AAV2-hRPE65v2-301/302, % de pacients (9)

AAV2-hRPE65v2-301/302			
EA emergent	Intervenció (n = 20)	Control (n = 9)	Total
Vòmits	40	22	34
Leucocitosi	45	0	31
Nasofaringitis	35	22	31
Pirèxia	35	11	28
Nàusea	30	11	24
Infecció del TRS	10	33	17
Cataractes	15	0	10

n: nombre de pacients; TRS: tracte respiratori superior.

Amb les dades de seguiment actualitzades per a l'estudi pivot, els EA més freqüents segons la classificació d'òrgans i sistemes van ser els trastorns a l'ull (59%), els trastorns gastrointestinals (59%) i les alteracions del sistema nerviós (55%). Els EA més freqüents van ser el mal de cap (45%), la leucocitosi (38%), la nàusea (35%) i els vòmits (35%). La majoria dels EA emergents van ser lleus i no relacionats amb el vector. (2)

EA emergents probablement relacionats amb el vector

A l'estudi pivot es van reportar 3 casos de dipòsits retinals probablement relacionats amb el vector. Els tres pacients van rebre tractament en els dos ulls, però només es van observar dipòsits en un dels ulls tractats en cada cas. Els dipòsits van ser transitoris, asimptomàtics i sense correlació clínica. Es van resoldre sense intervenció, o amb una mínima intervenció, i sense seqüeles al cap de 8 setmanes. (2)

EA emergents relacionats amb el procediment d'administració

A l'estudi 101, 10 pacients van patir almenys 1 EA emergent relacionat amb l'administració; en la majoria de casos va ser hiperèmia conjuntival (n = 8; 67%). A l'estudi 102, 7 pacients van experimentar almenys 1 EA emergent relacionat amb l'administració, essent el dellen el més freqüent (n = 3; 27%). A l'estudi pivot, els EA emergents relacionats amb l'administració es van identificar en 13 pacients del

grup d'intervenció i en 6 pacients del grup de control/intervenció. Principalment es va tractar de trastorns a l'ull (grup d'intervenció: n = 8; 40%, i grup control/intervenció: n = 6; 67%), essent les cataractes el més freqüent per al grup d'intervenció (n = 4; 20%). En el grup de control/intervenció, la majoria d'EA emergents només es van donar en 1 pacient, excepte les nàusees, que es van produir en 2 pacients.

Posteriorment al tall de dades, el laboratori va reportar 5 esdeveniments nous relacionats amb l'administració, 1 als estudis de fase I (cataractes) i 4 a l'estudi pivot (cataractes i ptosi palpebral). (2)

Esdeveniments adversos d'especial interès: EA emergents oculars

Taula 10. Esdeveniments adversos emergents oculars més freqüents ($\geq 15\%$ població global), estudis AAV2-hRPE65v2-101, AAV2-hRPE65v2-102 i AAV2-hRPE65v2-301/302, % de pacients (9)

AAV2-hRPE65v2-101, AAV2-hRPE65v2-102 i AAV2-hRPE65v2-301/302				
EA emergent ocular	Població total estudis de fase I (101 i 102) (n = 12)	Grup intervenció estudi de fase III (301/302) (n = 20)	Grup control/intervenció estudi de fase III (301/302) (n = 9)	Total
Qualsevol EA ocular	92	60	78	73
Cataractes	33	20	11	22
Hiperèmia conjuntival	67	0	11	22
Increment de la pressió intraocular	25	20	11	20
Dolor a l'ull	17	5	11	10
Esquinçament de la retina	8	10	11	10

n: nombre de pacients.

La majoria dels EA emergents oculars es van relacionar amb el procediment d'administració. Al voltant del 20% dels 81 ulls tractats van desenvolupar cataractes o aquestes van progressar, però no tots els esdeveniments es van relacionar amb l'administració. (2,19)

Un total de 10 (8%) dels 81 ulls tractats van patir un increment de la pressió intraocular. Hi va haver un subjecte que també va experimentar un augment de la pressió intraocular en un dels ulls no tractats. (2,19)

Quatre pacients van experimentar esquinçament de la retina en un ull tractat; tres esdeveniments van ser d'intensitat lleu i un moderat. Tots van ser tractats i resolts sense seqüeles. Un pacient va experimentar esquinçament de retina al cap de 4 anys de rebre el tractament amb voretigen neparovec. Aquest esdeveniment es va relacionar amb l'administració. (2)(19)

Dos pacients de l'estudi pivot i un pacient de l'estudi 101 van reportar un forat macular. Dos dels casos s'han resolt i l'altre està en seguiment. (2)

Un pacient va experimentar dehiscència de la fòvea durant el procediment quirúrgic, esdeveniment que es va resoldre sense intervenció el dia 14. (2)

Un pacient va reportar ptosi palpebral lleu d'inici el dia 1.121 (3 anys) després del tractament en el primer ull. Es va considerar que l'esdeveniment estava relacionat amb el procediment d'administració, i en el moment del tall de dades encara estava en seguiment. (2)

Esdeveniments adversos greus (EAG)

Un total de 7 pacients van reportar almenys un EAG (4 pacients als estudis de fase I i 3 pacients a l'estudi de fase III). Cap es va relacionar amb el vector. Només dos casos es van relacionar amb l'administració: un cas d'increment de la pressió intraocular grau 4 com a conseqüència d'una

endoftalmitis que va provocar l'atròfia del nervi òptic (estudi 102) i un cas d'alteracions de la retina amb pèrdua permanent de la funció de la fòvea relacionat amb l'administració (estudi pivot, grup de control/intervenció). (2)

Esdeveniments immunològics

No es va identificar cap patró de resposta immunitària i es va evidenciar una elevada variabilitat en el títol d'anticossos entre els pacients. Es desconeix el significat clínic dels canvis en la titulació d'anticossos després de l'administració del vector. Per altra banda, no es va observar cap resposta inflamatòria ni cap toxicitat limitant de dosi. (2)

Morts

No es va reportar cap mort en els estudis fins a la data de tall. (2)

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

Contraindicacions

El tractament amb voretigen neparvovec està contraindicat en cas d'hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels seus excipients, en cas d'infecció ocular o periocular, i en cas d'inflamació intraocular activa.

Precaucions

Procediment d'administració: s'han identificat reaccions adverses relacionades amb l'administració, com ara: inflamació dels ulls (incloent-hi endoftalmitis), esquinçament de la retina, despreniment de la retina, aprimament de la fòvea i pèrdua de la funció de la fòvea, forat macular, maculopatia, dehiscència de la fòvea i augment de la pressió intraocular.

- S'ha d'indicar als pacients que notifiquin immediatament qualsevol símptoma que suggereixi endoftalmitis i esquinçament o despreniment de la retina, i cal tractar-los adequadament.
- Cal controlar adequadament la pressió intraocular i monitorar-la abans i després de l'administració del fàrmac. S'ha d'indicar als pacients que evitin fer viatges a altituds elevades fins que la bombolla d'aire formada per l'administració de voretigen neparvovec s'hagi dissipat completament de l'ull (pot requerir un temps d'una setmana o més i s'ha de verificar mitjançant l'examen oftalmològic). Un augment sobtat d'altitud mentre hi ha la bombolla d'aire pot causar un augment en la pressió ocular i la pèrdua irreversible de la visió.
- Poden aparèixer alteracions visuals transitòries, com visió borrosa i fotofòbia, durant les setmanes posteriors al tractament. S'ha d'indicar als pacients que consultin amb el seu metge en cas que aquestes alteracions perdurin.
- Els pacients han d'evitar nadar degut al major risc d'infecció a l'ull i han d'evitar també l'exercici físic extenuant degut a un major risc de lesió a l'ull, almenys durant un mínim d'una o dues setmanes, seguint el consell mèdic.

Eliminació: l'eliminació del vector es pot produir a baixos nivells i de manera transitòria a través de les llàgrimes dels pacients. S'ha d'educar els pacients i els cuidadors en la correcta manipulació i eliminació dels residus generats pels apòsits, les llàgrimes i la secreció nasal, que pot incloure l'emmagatzematge dels residus en bosses segellades abans de ser eliminats. Aquestes precaucions s'han de mantenir durant els 14 dies que segueixen l'administració del tractament. Es recomana l'ús de guants, especialment en cas d'embaràs, lactància i immunodeficiències dels cuidadors.

Els pacients tractats amb voretigen neparvovec no han de donar sang, òrgans, teixits i cèl·lules per a transplantaments.

Immunogenicitat: per reduir el potencial d'immunogenicitat, els pacients han de rebre corticoides sistèmics abans i després de la injecció de voretigen neparvovec en cada ull. Els corticoides poden disminuir la possible reacció immune contra la càpsida del vector o contra el producte transgènic.

Interaccions

No s'han realitzat estudis d'interacció. No es coneixen interaccions clínicament significatives.

6.3. Pla de gestió de riscos

El Pla de gestió de riscos inclou els següents riscos importants considerats rellevants:

- Riscos identificats: increment de la pressió intraocular, esquinçament de la retina, alteracions de la màcula, cataractes, inflamació intraocular o infecció relacionada amb el procediment i despreniment de la retina.
- Riscos potencials: tumorigenicitat, resposta immunitària i transmissió a tercers (personal encarregat de la preparació i manipulació, així com cuidadors). (19)

Es considera que falta informació o que les dades són limitades en relació amb l'eficàcia a llarg termini (> 4 anys), l'ús en embaràs o lactància, l'ús en nens de menys de 3 anys d'edat i la seguretat a llarg termini (> 9 anys). (19)

Les accions complementàries de farmacovigilància proposades en relació amb els riscos considerats rellevants i amb la manca d'informació són la realització de l'estudi SPKRPE-EUPASS i l'estudi LTFU-01.

L'estudi SPKRPE-EUPASS és un estudi postautorització, multinacional, longitudinal, prospectiu i observacional de registre de dades de seguretat dels pacients tractats amb voretigen neparvovec a Europa. Està dissenyat per recollir dades relatives a la seguretat, especialment quant a esdeveniments d'increment de la pressió intraocular, esquinçament de la retina, desordres de la màcula, cataractes, inflamació intraocular i/o infeccions relacionades amb l'administració, despreniment de la retina, tumorigenicitat, resposta immunitària del pacient (receptor), transmissió a tercers, ús en l'embaràs i la lactància, ús en pacients de < 3 anys i pèrdua d'eficàcia al llarg del temps. L'estudi farà un seguiment dels pacients durant 5 anys.

L'estudi LTFU-01 de seguiment a llarg termini dels pacients que reben adenovirus associat al vector viral de serotipus 2 que conté el gen *RPE65* humà administrat per injecció subretinal avalua l'eficàcia i la seguretat a llarg termini dels pacients que han participat en els assaigs clínics. Aquest estudi està en marxa actualment. (19)

Es recomana consultar el resum del [Pla de gestió de riscos](#) per obtenir-ne més informació.

7. Validesa interna i aplicabilitat

Tant la retinosi pigmentària com l'amaurosi congènita de Leber són malalties minoritàries, degeneratives i progressives, que acaben conduint a la ceguesa dels pacients. Fins a l'actualitat no es disposa de cap tractament dirigit a l'abordatge d'aquestes patologies. El tractament amb voretigen neparvovec ha estat aprovat sota la indicació de tractament dels pacients amb distròfies hereditàries de retina associades a la mutació RPE65 bial·lèlica confirmada i amb suficients cèl·lules retinals. El 2018, el Comitè de Productes Medicinals Orfes va mantenir la designació de medicament orfe per a voretigen neparvovec. (20)

Disseny i mètode de l'estudi

L'estudi pivot presenta un disseny adequat. Malgrat es tracta d'un estudi obert, l'avaluació de la variable primària va anar a càrrec de revisors independents i cecs, fet que augmenta la validesa i la fiabilitat dels resultats. (2) En el mateix sentit, la manca d'un tractament actiu al grup de control està justificada davant l'absència d'alternatives òptimes per a aquesta patologia.

Es preveu un seguiment dels pacients inclosos en l'estudi durant 15 anys, cosa que permetrà obtenir dades de seguretat i eficàcia a llarg termini. (9)

Població inclosa

La realització de l'estudi es limitava a dos centres dels Estats Units i només s'hi van incloure 5 (16%) pacients europeus. (2) Els criteris d'inclusió permetien la participació de pacients a partir de 3 anys d'edat; no obstant això, el rang d'edat de la població estudiada va ser de 4 a 44 anys. (2) Per tant, manca evidència sobre el tractament amb voretigen neparvovec en edats més precoces (≤ 3 anys). Cal tenir en compte, però, que hi ha dificultats tècniques per a la cirurgia en infants d'aquesta edat i que la proliferació cel·lular de l'RPE té lloc fins als 12 mesos d'edat. (2)(9)

Es limitava la participació als pacients amb diagnòstic d'ACL, per la qual cosa altres condicions relacionades amb la mutació bial·lèlica de l'RPE65 no queden representades. Tot i que aquest fet podria dificultar l'extrapolació de les dades en pacients que serien candidats a rebre el tractament segons la indicació autoritzada, es considera que tant l'RP com l'ACL associades a la mutació RPE65 són malalties similars des del punt de vista fisiopatològic, malgrat que l'ACL té una evolució més agressiva. Es considera adequat englobar les dues patologies sota la terminologia de distròfies retinals causades per la mutació RPE65 bial·lèlica, i per tant queden incloses sota la indicació de voretigen neparvovec.

Els pacients inclosos en l'estudi havien de presentar un deteriorament de la visió funcional, amb una visió disminuïda en condicions de poca llum. Aquest fet limita saber quin efecte té el tractament en pacients amb una malaltia menys greu o menys avançada. (2)(9)

Per altra banda, es requeria la presència de la mutació bial·lèlica del gen *RPE65* confirmada per poder participar a l'estudi. Se sap que existeixen diferents variants d'aquesta mutació, amb conseqüències diferents sobre la funció de la proteïna RPE65 i per tant amb fenotip diferent, que poden influir en el balanç benefici/risc del tractament. Algunes variants no són patogèniques, mentre que d'altres són patogèniques, probablement patogèniques o tenen significació incerta. Alguns autors consideren que les variants benignes, probablement benignes o de significació incerta no serien suficients per indicar el tractament, tot i que per a les variants amb significació incerta és més controvertit. A l'estudi no es va definir cap altre criteri per discriminar entre les variants de la mutació del gen *RPE65* i es va reportar un ampli registre de variants diferents. (2)(21) Malgrat això, tots els pacients inclosos presentaven simptomatologia relacionada amb la pèrdua de la funció visual.

El nombre de pacients finalment inclosos en l'estudi es considera adequat tenint en consideració que

es tracta d'una malaltia minoritària de molt baixa prevalença. En general, els grups d'intervenció i control presentaven característiques clíniques i demogràfiques ben equilibrades, excepte en relació amb el valor basal del test MLMT. (2)(9) Atesa la mida de la mostra i els quatre estrats definits, és esperable que es donin aquestes diferències. (9)

Variables

La variable principal és una mesura de la visió funcional a partir del test de mobilitat validat MLMT, desenvolupat per l'*sponsor* i l'equip de l'estudi amb el suport de l'FDA. Aquest test, però, presenta certes limitacions, com el fet que se superi a un determinat nivell de lluminositat si es finalitza en menys de 3 minuts, que pot suposar un efecte sastre sense capacitat de detectar millores en el temps. Per altra banda, alguns pacients del grup de control superen el canvi mitjà significatiu d'1 lux, per la qual cosa sembla que un paràmetre més estricte podria ser més útil. (2,9). A més, el test MLMT no s'utilitza actualment en la pràctica clínica i, per tant, l'avaluació dels resultats del tractament s'haurà de dur a terme amb l'FST. La variable secundària FST mostra una gran especificitat respecte a la visió funcional global. (17) La consideració de les dues variables permet una avaluació completa de l'efecte del tractament sobre la visió funcional.

Eficàcia

L'estudi pivot mostra que el tractament amb voretigen neparvovec millora la visió funcional de manera significativa al cap d'un any de tractament en comparació amb el grup de control. L'efecte del tractament es posa de manifest al cap de 30 dies de la injecció, i es manté almenys al llarg d'un any. (2)

Només es va considerar no responsiu al test MLMT un pacient i s'observa una variabilitat elevada en les respostes. Tot i això, no es va poder identificar quins pacients serien més susceptibles d'obtenir benefici del tractament ni detectar paràmetres predictors de resposta en relació amb l'edat, el sexe, l'agudesa visual o el grau de deteriorament del camp visual basal o mutacions concretes. Només la presència de suficients cèl·lules retinals viables sembla que és un aspecte clau per garantir l'efecte del tractament. (2) Caldrà dirigir els esforços per a l'èxit del tractament a identificar la presència de suficients cèl·lules retinals mitjançant tècniques vàlides. Algunes de les tècniques proposades a l'estudi pivot poden ser difícils de realitzar en pacients amb nistagme i durant l'edat pediàtrica. (21)

Les variables secundàries donen suport als resultats de la variable primària, amb diferències estadísticament significatives en el test de sensibilitat a la llum, el test de mobilitat unilateral i les millores en l'agudesa visual. Respecte al test de sensibilitat a la llum, no tots els pacients responsius al test de mobilitat superen la diferència mínima significativa per a aquesta variable. L'estudi no en descriu o justifica les possibles causes, però podria ser degut al component subjectiu del test de mobilitat. Per altra banda, 3 dels 9 pacients del grup de control van presentar millores en un nivell o més del test MLMT, però cap va millorar en l'FST, fet que mostra l'especificitat de l'FST per a la visió funcional global. (17) Respecte als resultats en el test MLMT unilateral, s'observa una magnitud d'efecte en cada ull similar al resultat del test bilateral. Finalment, pel que fa a l'agudesa visual, la meitat dels pacients tractats amb voretigen neparvovec van assolir una millora significativa en el primer ull i un 20% ho van fer en el segon ull. L'agudesa visual és una mesura de la funció dels cons, per la qual cosa no s'espera un gran impacte en aquesta variable en malalties mediades per bastons. (2,9) D'acord amb aquesta consideració, la variable exploratòria de sensibilitat a la llum mediada per bastons (llum blava) o cons (llum vermella) mostrava una millora per a ambdós fotoreceptors, tot i que de manera més notable en els bastons.

El seguiment dels pacients a llarg termini (fins a 1 i 2 anys en els grups d'intervenció i de control de l'estudi pivot, respectivament, i fins a 4 anys pel que fa als pacients de l'estudi 102) mostra que els beneficis del tractament es mantenen al llarg del temps. (17) Tanmateix, el seguiment dels pacients encara està en curs. Cal tenir en compte que aquestes patologies tenen una evolució progressiva. Els resultats d'una anàlisi retrospectiva de 70 pacients amb mutacions autosòmiques recessives en el gen

RPE65 (mitjana d'edat de 15 anys i mediana de seguiment de 4,5 anys) mostren una pèrdua progressiva de l'agudesesa visual i del camp visual, especialment en el període de l'adolescència i de manera més marcada i agressiva entre els 15 i 20 anys de vida. La duració de la resposta al tractament a llarg termini té, per tant, un gran valor per poder mesurar la magnitud del benefici del fàrmac. (22)

Seguretat

El 100% dels pacients tractats amb voretigen neparvovec van experimentar un EA emergent, tot i que la majoria van ser lleus i no relacionats amb el vector. La majoria d'EA emergents es van relacionar amb l'administració. Els EA emergents oculars van ser principalment secundaris a complicacions de la cirurgia i van aparèixer durant el primer any des de l'administració del tractament. Destaquen els següents: increment de la pressió intraocular, esquinçament de la retina, forat a la màcula, cataractes, inflamació i/o infecció de l'ull després de l'administració. Els EA relacionats amb el vector van ser els dipòsits retinals, que van ocórrer en tres casos i es van resoldre sense seqüeles al cap de 8 setmanes.

Cap EAG es va relacionar amb el vector o la participació a l'estudi, excepte en dos casos: un d'increment de la pressió intraocular secundària a una endoftalmitis i una pèrdua de la funció de la fòvea. Vuit EAG en 7 pacients i alguns EA es van resoldre amb seqüeles.

En relació amb les respostes immunitàries, sembla que tant les respostes humorals com les cel·lulars són mínimes, però no es coneix la significació clínica de les troballes. Aquesta incertesa és encara més important si considerem la possible necessitat en un futur de readministració o retractament amb aquest fàrmac. Encara, però, no hi ha dades en aquest context. (2)

En general es considera un fàrmac ben tolerat, malgrat que tots els pacients dels estudis van experimentar un EA emergent.

Manquen dades d'eficàcia i seguretat a llarg termini; en aquest sentit, es farà un seguiment dels pacients tractats durant 15 anys. (2)

Cal remarcar que aquest estudi s'ha dut a terme en dos centres amb una elevada expertesa i amb personal entrenat i format, fet que ha pogut reduir el nombre d'esdeveniments relacionats amb l'administració. Al Pla de gestió de riscos s'han inclòs mesures per minimitzar els riscos associats a la intervenció; entre d'altres, considerar l'administració del tractament en centres d'alta expertesa. (2,19)

8. Àrea econòmica

Es determina l'impacte pressupostari per a un període de tres anys, tenint en compte la perspectiva del sistema públic de salut (CatSalut). (23)

S'identifica el nombre de pacients amb diagnòstic d'RP i ACL que presenten mutació RPE65 bial·lèlica a partir de la literatura actualment disponible. Així mateix, s'identifica el nombre de pacients susceptibles de rebre tractament amb teràpia gènica (voretigen neparvovec) a partir de la informació continguda en el registre de pacients de la Unitat de Distròfies Hereditàries de la Retina de l'Hospital Sant Joan de Déu Barcelona i l'Hospital Universitari de Bellvitge, facilitada pels experts clínics del SISCAT.

Per a aquesta anàlisi, s'hi inclouen els costos del tractament amb la teràpia gènica voretigen neparvovec. Es consideren altres costos directes mèdics que tenen un impacte vinculat amb la teràpia gènica, tot i que, degut a l'especificitat d'aquests, no es poden valorar quantitativament i únicament s'identifiquen com a recursos utilitzats. Aquests recursos s'han identificat a partir d'altres informes d'avaluació d'agències avaluadores de medicaments (24), recomanacions de societats científiques (21), la fitxa tècnica de voretigen neparvovec (14) i l'opinió dels experts clínics del SISCAT.

Per a l'escenari base de l'impacte pressupostari, s'han considerat els supòsits següents: a) el nombre de pacients susceptibles de tractament correspon a la mitjana dels valors facilitats pels experts clínics; b) el comparador de voretigen neparvovec és el millor tractament de suport i s'ha valorat amb cost 0 €; c) la posologia del tractament és la indicada a la fitxa tècnica; d) s'utilitza el preu de venda al laboratori (PVL) notificat; e) tots els pacients rebran tractament amb voretigen neparvovec en els dos ulls i això es farà durant el mateix mes, d'acord amb la recomanació de la fitxa tècnica de tractar els dos ulls en un període d'entre 1 i 3 setmanes de diferència, i f) la taxa de prescripció de voretigen neparvovec és constant cada mes al llarg de tot el període de l'impacte pressupostari.

Finalment, per valorar la incertesa de l'impacte pressupostari, es fa una anàlisi de sensibilitat determinista univariant. Aquesta anàlisi inclou la variabilitat de les variables següents: nombre de pacients susceptibles de tractament amb voretigen neparvovec i possible PVL per al finançament.

8.1. Cost del tractament

A la taula 11 es mostra el cost del tractament amb voretigen neparvovec, considerant el PVL notificat d'Alemanya.

Taula 11. Cost del tractament amb teràpia gènica (voretigen neparvovec)

	Voretigen neparvovec (Luxturna®)
Presentació	Luxturna 5 x 10 ¹² genomes vectorials/ml concentrat i dissolvent per a solució injectable
Preu envàs†	<i>PVL notificat a l'SNS espanyol = 345.000 €</i>
Dosi recomanada	Dosi única de voretigen neparvovec de 1,5 x 10 ¹¹ vg en cada ull
Cost del tractament (€)	345.000 €
Cost/pacient* (€)	690.000 €

† PVL notificat a l'SNS espanyol (consulta al nomenclàtor maig 2021); * al pacient se li ha administrat voretigen neparvovec en els dos ulls.

S'identifiquen els procediments següents associats a l'administració de voretigen neparvovec (taula 12).

Taula 12. Recursos potencials per al tractament amb teràpia gènica (voretigen neparvovec)

Etapes	Procediments	Freqüència d'ús	Font
Prèviament a administrar la teràpia gènica (voretigen neparvovec)	Visita (inclou història clínica i exploració oftalmològica)	1 vegada/tractament	Opinió experts SISCAT
	Test validat per a la detecció de la mutació RPE65	1 vegada/tractament	Fitxa tècnica i NICE technology appraisal guidance, recomanacions de DOG, RG i BVA i opinió experts SISCAT
	Proves: CV Humphrey macular, perimetria cinètica (o CV Goldman), OCT, FST i retinografia....	1 vegada/tractament	Opinió experts SISCAT
Identificar cèl·lules retinianes viables	OCT i retinografia	1 vegada/tractament	Opinió experts SISCAT
Durant l'administració de la teràpia gènica (voretigen neparvovec)	Cirurgia macular	1 vegada/tractament	Fitxa tècnica i informes d'avaluació
	Hospitalització	1 dia/tractament	Opinió experts SISCAT
	Tractaments farmacològics: anestèsia general (nens/es) i local (adults) i antibiòtic d'ampli espectre (via oftàlmica)	1 vegada/tractament	Fitxa tècnica i NICE technology appraisal guidance, recomanacions de DOG, RG i BVA i opinió experts SISCAT
	Tractament farmacològic: corticoides sistèmics	Abans i després de l'administració del tractament (immunomodulació: aprox. 3 dies preadministració, 4 dies postadministració i reducció de dosis: 10 dies)	Fitxa tècnica i NICE technology appraisal guidance, recomanacions de DOG, RG i BVA
Seguiment de la resposta de la teràpia gènica (voretigen neparvovec)	Visita (inclou història clínica i exploració)	4 vegades/pacient/any - durant el primer any 1 vegada/pacient/any - durant tota la vida del pacient	Opinió experts SISCAT
	Proves: CV Humphrey macular, perimetria cinètica (o CV Goldman), OCT, FST i retinografia....	4 vegades/pacient/any - durant el primer any 1 vegada/pacient/any - durant tota la vida del pacient	Opinió experts SISCAT

* OCT: tomografia de coherència òptica; FST: test de sensibilitat a la llum; CV: camp visual; DOG: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (Societat Alemanya d'Oftalmologia); RG: Retinologische Gesellschaft (Societat Alemanya de Retina); BVA: Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (Associació Professional d'Oftalmòlegs d'Alemanya).

També s'hauria de considerar la disposició dels recursos necessaris per a un emmagatzematge i una conservació òptims del producte (es recomana conservar-lo a una temperatura $\leq -65^{\circ}\text{C}$) i la gestió dels residus de la teràpia gènica en el context de l'hospital.

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

A la taula 13 es presenta el nombre de pacients amb diagnòstic d'RP i ACL que presenten mutació RPE65 bial·lèlica, i a la taula 14, el nombre de pacients que podria iniciar tractament amb teràpia gènica (voretigen neparvovec) durant el període de l'impacte pressupostari.

Taula 13. Pacients amb diagnòstic de retinosi pigmentària i amaurosi congènita de Leber que presenten mutació RPE65 bial·lèlica

Prevalença	
PACIENTS amb retinosi pigmentària (n)	1.000-1.500
PACIENTS amb amaurosi congènita de Leber (n)	50-100
Incidència: Nous pacients/any	
PACIENTS amb retinosi pigmentària (n)	120
PACIENTS amb amaurosi congènita de Leber (n)	4-5
Pacients amb mutació RPE65 bial·lèlica	
PACIENTS amb retinosi pigmentària (% ; n)	0,20-0,27%; 2-4
PACIENTS amb amaurosi congènita de Leber (% ; n)	10,00-16,00%; 8-10

Fonts: Orphanet (25); Vallespin E, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007 (26); Parmeggiani F, et al. Curr Genomics. 2011 (27).

Taula 14. Pacients susceptibles de tractament amb teràpia gènica (voretigen neparvovec)

Tipus de pacients	ANY 1	ANY 2	ANY 3
PACIENTS amb retinosi pigmentària (n)	1	1	0-1
PACIENTS amb amaurosi congènita de Leber (n)	7-9	1-2	1-2
Total	8-10	2-3	1-3

Font: registre DHR de l'Hospital Sant Joan de Déu Barcelona i l'Hospital Universitari de Bellvitge.

L'impacte pressupostari del tractament amb voretigen neparvovec (taula 15) s'ha calculat en 6,21 M€ (2,60–6,90 M€) per a l'any 1; 1,73 M€ (1,00-2,07 M€) per a l'any 2, i 1,55 M€ (0,69-2,07 M€) per a l'any 3. L'impacte pressupostari agregat per als tres anys correspondria a 9,49 M€ (4,29-11,04 M€). L'anàlisi de sensibilitat univariant es mostra en el gràfic 2.

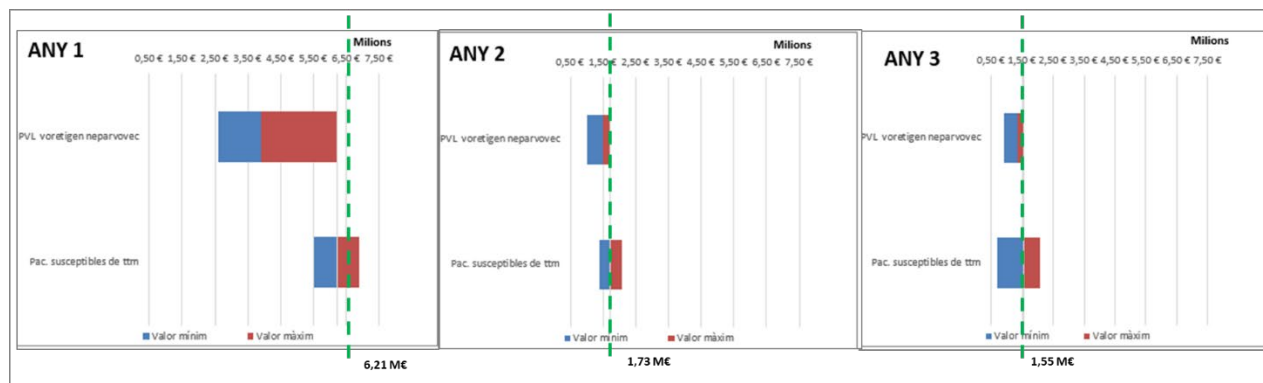
Taula 15. Impacte pressupostari

Escenari actual (sense teràpia gènica)	Any 1	Any 2	Any 3
Pacients amb retinosi pigmentària susceptibles de teràpia gènica (n)	1	1	1
Pacients amb amaurosi congènita de Leber susceptibles de teràpia gènica (n)	8	2	1
Pacients amb BSC (n)	9	3	2
Cost/pacient del BSC (€)	0 €	0 €	0 €
Impacte econòmic sense teràpia gènica	0 €	0 €	0 €

Escenari potencial (amb teràpia gènica)	ANY 1	ANY 2	ANY 3
Pacients amb retinosi pigmentària susceptibles de teràpia gènica (n)	1	1	1
Pacients amb amaurosi congènita de Leber susceptibles de teràpia gènica (n)	8	2	1
Pacients amb teràpia gènica (n)	9	3	2
Cost/pacient de la teràpia gènica* (€)	690.000 €	690.000 €	690.000 €
Impacte econòmic amb la teràpia gènica	6.210.000 €	1.725.000 €	1.552.500 €
Impacte pressupostari incremental	6.210.000 €	1.725.000 €	1.552.500 €

Nota: PVL notificat (consulta al nomenclàtor maig 2021). El medicament té associades condicions de finançament que no s'han considerat per al càlcul d'aquest impacte pressupostari.

Gràfic 2. Anàlisi de sensibilitat determinista univariant de l'impacte pressupostari



Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Document de consens de la Societat Alemanya de Retina, la Societat Alemanya d'Oftalmologia i l'Associació Professional d'Oftalmòlegs d'Alemanya sobre l'ús terapèutic de voretigen neparvovec (Luxturna®) en oftalmologia. Versió anglesa. Gener 2019 (21)

El document de consens estableix recomanacions en relació amb el tractament dels pacients amb distròfies hereditàries de retina associades a la mutació RPE65 amb voretigen neparvovec. Estipula i fa recomanacions sobre què cal tenir en compte abans, durant i després del tractament amb aquest fàrmac. A continuació es presenten els aspectes més rellevants que recull el document.

- Abans d'iniciar el tractament amb voretigen neparvovec, és necessari:
 - El diagnòstic de distròfia retinal confirmat clínicament. El diagnòstic ha de ser realitzat per un oftalmòleg amb experiència en distròfies hereditàries de retina mitjançant electroretinograma de camp complet, perimetria, OCT i autofluorescència del fons de l'ull.
 - La mutació bial·lèlica del gen *RPE65* confirmada mitjançant un test genètic. El diagnòstic molecular genètic s'ha de dur a terme en laboratoris certificats. No totes les variants són patogèniques, per la qual cosa cal que el personal qualificat n'estableixi la relació causal. Les mutacions susceptibles de tractament són les probablement patogèniques o patogèniques, tot i que no hi ha evidència concloent sobre si només aquestes variants es beneficien del tractament amb voretigen neparvovec. Actualment no és possible definir clarament la indicació en pacients amb variants de significació incerta.
 - Evidència clínica de teixit viable de retina. Els criteris que definien el teixit viable a l'estudi pivot són complicats o crítics, i els autors consideren que alguns d'ells per si sols no són suficients per determinar el teixit viable. Se sap que hi ha una correlació entre l'estructura de la retina i la funció, de manera que la detecció de la capa nuclear externa evidencia l'estructura i, per tant, la funcionalitat de la retina. Un altre mètode per demostrar tant la presència de teixit viable com la seva funcionalitat és la mesura de la sensibilitat a la llum.
 - El pacient o el seu representant legal ha de ser correctament informat sobre el curs natural de la malaltia, el pronòstic amb el tractament, el perfil de seguretat del tractament i l'existència d'altres possibles tractaments. Cal recordar que no hi ha informació sobre la seguretat i l'eficàcia del tractament en pacients menors de 4 anys.
- Per tal d'optimitzar el tractament amb voretigen neparvovec, cal tenir en compte el següent:
 - Es recomana que el cirurgià tingui experiència en cirurgies vitreoretinals en nens i adults joves i en el tractament de pacients amb DHR avançades o altres trastorns degeneratius de retina.
 - Es recomana evitar l'acumulació de voretigen neparvovec a la cavitat vítria, per tal de reduir el risc de disseminació sistèmica i la biodisponibilitat en el teixit diana.
 - Cal prescriure antiinflamatoris de manera concomitant al tractament, d'acord amb la fitxa tècnica.
 - Cal respectar l'interval definit per la fitxa tècnica entre les administracions en cada ull.

Es considera que l'ús de l'OCT intraoperatòria, així com un sistema semiautomatitzat de control de la velocitat de la injecció, permet l'administració controlada del fàrmac.

- Per a l'administració de voretigen neparvovec, es considera que cal:
 - Formació en la preparació i l'administració del tractament.

- Que el centre disposi de l'equipament necessari per al correcte emmagatzematge i preparació del fàrmac.
- Que la preparació es faci amb tècniques asèptiques i sota condicions estèrils per part de personal entrenat i amb doble control.
- Formació de l'equip quirúrgic en la manipulació d'agents de bioseguretat de nivell I.

Durant el seguiment dels pacients tractats, es recomana:

- Documentar tots els efectes adversos en l'estudi de registre.
- Que el tractament de les complicacions sigui realitzat pel metge o l'equip mèdic inicial del pacient.
- Valorar la millor agudeses visual corregida i fer el test de sensibilitat a la llum, la tomografia de coherència òptica i l'autofluorescència del fons de l'ull tant abans com després de la intervenció, per tal de registrar l'efectivitat del tractament.

Avaluacions per altres organismes

Taula 11. Recomanacions d'altres organismes sobre el tractament de voretigen neparvovec

Organisme*	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (24)	Anglaterra	<u>Octubre 2019</u> : en la indicació autoritzada, es recomana l'ús de voretigen neparvovec com una opció per al tractament dels pacients amb una pèrdua de visió causada per una distròfia hereditària de retina deguda a la mutació RPE65 bial·lèlica confirmada i que tinguin suficients cèl·lules retinals viables. Només es recomana si el laboratori aporta el fàrmac d'acord amb l'acord comercial.
Scottish Medicines Consortium (SMC) (28)	Escòcia	<u>Febrer 2020</u> : s'usa voretigen neparvovec a través del procediment ultraorbes, mentre es genera més evidència de la seva efectivitat. Després de tres anys, el laboratori aportarà evidència actualitzada per sol·licitar l'ús del tractament pels procediments rutinaris.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (29)	Canadà	<u>Novembre 2020</u> : es recomana que el tractament amb voretigen neparvovec sigui finançat pel sistema nacional de salut per al tractament de pacients amb pèrdua de visió deguda a una distròfia hereditària de retina causada per la mutació RPE65 bial·lèlica, només si es compleixen les següents condicions: Condicions del pacient: <ul style="list-style-type: none"> - Mutació RPE65 bial·lèlica confirmada per laboratoris acreditats i tests validats. - Suficients cèl·lules retinals viables, d'acord amb l'avaluació d'un especialista en distròfies hereditàries de retina. - 4 anys d'edat o més. - Agudeses visual inferior a 20/60 (amb els dos ulls) i camp visual < 20 graus en tots els meridians, mesurat pel III4e o equivalent (ambdós ulls). Consideracions de la prescripció: <ul style="list-style-type: none"> - El tractament es limitarà a 1 administració per ull durant tota la vida del pacient. - La selecció dels pacients i les avaluacions pre i post quirúrgiques han de ser realitzades per un metge especialitzat en malalties retinals hereditàries. - El tractament ha de ser administrat per un cirurgià de retina experimentat en les injeccions submaculars i en el maneig de les complicacions associades. Condicions de preu: <ul style="list-style-type: none"> - Reducció del preu.
Haute Autorité de Santé (HAS) (30)	França	<u>Abril 2019</u> : es considera que el tractament amb voretigen neparvovec té un elevat benefici clínic per al tractament de les distròfies hereditàries de retina associades a la mutació RPE65 bial·lèlica i un valor clínic substancial en l'estratègia terapèutica. La decisió d'iniciar el tractament l'ha de prendre un equip multidisciplinari i s'ha de basar en un seguit de proves, especialment aquelles que determinen el nombre de cèl·lules viables. El tractament es limita a l'hospital. L'ha de prescriure un oftalmòleg especialista i l'ha d'administrar un cirurgià especialista i experimentat en cirurgia de la màcula.

* En la data de realització d'aquest informe, l'informe de posicionament terapèutic (IPT) no està disponible.

Bibliografia

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Voretigene neparvovec for treating inherited retinal dystrophies caused by RPE65 gene mutations [Internet]. 2019. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst11/resources/voretigene-neparvovec-for-treating-inherited-retinal-dystrophies-caused-by-rpe65-gene-mutations-pdf-50216253809605>
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment Report for Luxturna® (voretigene neparvovec) [Internet]. EMEA/H/C/004451/0000. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); setembre 2018 [Consulta: 28 de gener de 2021]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/luxturna-epar-public-assessment-report_en.pdf
3. Koenekoop RK, Sui R, Sallum J, van den Born LI, Ajlan R, Khan A, et al. Oral 9-cis retinoid for childhood blindness due to Leber congenital amaurosis caused by RPE65 or LRAT mutations: an open-label phase 1b trial. *Lancet* (London, England). 2014 Oct;384(9953):1513–20.
4. Kondkar AA, Abu-Amero KK. Leber congenital amaurosis: Current genetic basis, scope for genetic testing and personalized medicine. *Exp Eye Res* [Internet]. 2019;189:107834. Disponible a: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014483519302660>
5. Cai X, Conley SM, Naash MI. RPE65: role in the visual cycle, human retinal disease, and gene therapy. *Ophthalmic Genet*. 2009 Jun;30(2):57–62.
6. RetNet: Summaries of Genes and Loci Causing Retinal Diseases. [Internet]. [Consulta: 28 de gener de 2021]. Disponible a: <https://sph.uth.edu/retnet/sum-dis.htm>
7. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para las Distrofias Hereditarias de Retina. Guía de Práctica Clínica para las Distrofias Hereditarias de Retina [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2017 [Consulta: 28 de gener de 2021]. Disponible a: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/retina/GPC_retina.pdf
8. Garg S. Retinitis pigmentosa: clinical presentation and diagnosis. A: UpToDate [Internet]. Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA (US); 2020 [Consulta: 28 de gener de 2021]. Disponible a: <https://www.uptodate.com/contents/retinitis-pigmentosa-clinical-presentation-and-diagnosis>
9. Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu Z-F, Tillman A, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* (London, England). 2017 Aug;390(10097):849–60.
10. Chacon-Camacho OF, Zenteno JC. Review and update on the molecular basis of Leber congenital amaurosis. *World J Clin cases*. 2015 Feb;3(2):112–24.
11. Garg S. Retinitis pigmentosa: Treatment. A: UpToDate [Internet]. Post TW (Ed), UpToDate. Waltham, MA (US); 2021 [Consulta: 2 de febrer de 2021]. Disponible a: <https://www.uptodate.com/contents/retinitis-pigmentosa-treatment>

12. Leber congenital amaurosis. Orphanet [Internet]. Actualitzat juliol 2015 [Consulta: 14 de maig de 2021]. Disponible a: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3243&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Leber-congenital-amaurosis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group_of_diseases=Leber-congenital-amaurosis&title=Leber congenital amaurosis&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3243&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Leber-congenital-amaurosis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group_of_diseases=Leber-congenital-amaurosis&title=Leber congenital amaurosis&search=Disease_Search_Simple)
13. Scholl HPN, Moore AT, Koenekoop RK, Wen Y, Fishman GA, van den Born LI, et al. Safety and Proof-of-Concept Study of Oral QLT091001 in Retinitis Pigmentosa Due to Inherited Deficiencies of Retinal Pigment Epithelial 65 Protein (RPE65) or Lecithin: Retinol Acyltransferase (LRAT). *PLoS One*. 2015;10(12):e0143846.
14. Fitxa tècnica de Luxurna® (voretigen neparovec) [Internet]. Novartis Europharm Limited. Amsterdam (Netherlands): European Medicines Agency (EMA). Actualitzat gener 2021 [Consulta: 29 de gener de 2021]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/luxurna-epar-product-information_es.pdf
15. Maguire AM, High KA, Auricchio A, Wright JF, Pierce EA, Testa F, et al. Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet (London, England)*. 2009 Nov;374(9701):1597–605.
16. Bennett J, Wellman J, Marshall KA, McCague S, Ashtari M, DiStefano-Pappas J, et al. Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by RPE65 mutations: a follow-on phase 1 trial. *Lancet (London, England)*. 2016 Aug;388(10045):661–72.
17. Maguire AM, Russell S, Wellman JA, Chung DC, Yu Z-F, Tillman A, et al. Efficacy, Safety, and Durability of Voretigene Neparovec-rzyl in RPE65 Mutation-Associated Inherited Retinal Dystrophy: Results of Phase 1 and 3 Trials. *Ophthalmology*. 2019 Sep;126(9):1273–85.
18. International Council of Ophthalmology (ICO). Visual Acuity Measurement Standard [Internet]. 2011 [Consulta: 9 d'abril de 2021]. Disponible a: <http://www.icoph.org/dynamic/attachments/resources/icovisualacuity1984.pdf>
19. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of the Risk Management Plan for Luxurna (voretigen neparovec) [Internet]. 2019 [Consulta: 22 de març de 2021]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/luxurna-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
20. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Orphan Maintenance Assessment Report. Luxurna® (Adenovirus-associated viral vector serotype 2 containing the human RPE65 gene) [Internet]. EU/3/12/981 (EMA/OD/150/11). EU/3/15/1518 (EMA/OD/040/15). London (United Kingdom). Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/luxurna-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf
21. Statement of the DOG, the RG, and the BVA on the therapeutic use of voretigene neparovec (Luxurna™) in ophthalmology. English version: January 2019. *Ophthalmologie*. 2020 Jan;117(Suppl 1):16–24.
22. Chung DC, Bertelsen M, Lorenz B, Pennesi ME, Leroy BP, Hamel CP, et al. The Natural History of Inherited Retinal Dystrophy Due to Biallelic Mutations in the RPE65 Gene. *Am J Ophthalmol*. 2019 Mar;199:58–70.

23. CAEIP - CatSalut. Guia i recomanacions per a la realització i presentació d'avaluacions econòmiques i anàlisis d'impacte pressupostari de medicaments en l'àmbit del CatSalut. 2014.
24. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Voretigene neparovec for treating inherited retinal dystrophies caused by RPE65 gene mutations. 2019.
25. Orphanet. The portal for rare diseases and orphan drugs [Internet]. [Consulta: 4 de febrer de 2021]. Disponible a: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=659&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=RPE65&Disease_Disease_Search_diseaseType=Gen&Disease\(s\)/group_of_diseases=Retinitis-pigmentosa&title=Retinitis-pigmentosa&search=Disease_Search_](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=659&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=RPE65&Disease_Disease_Search_diseaseType=Gen&Disease(s)/group_of_diseases=Retinitis-pigmentosa&title=Retinitis-pigmentosa&search=Disease_Search_)
26. Vallespin E, Cantalapiedra D, Riveiro-Alvarez R, Wilke R, Aguirre-Lamban J, Avila-Fernandez A, et al. Mutation screening of 299 Spanish families with retinal dystrophies by Leber congenital amaurosis genotyping microarray. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007 Dec;48(12):5653–61.
27. Parmeggiani F. Clinics, epidemiology and genetics of retinitis pigmentosa. Curr Genomics. 2011 Jun;12(4):236–7.
28. Scottish Medicines Consortium. Voretigene neparovec 5 x 10¹² vector genomes/mL concentrate and solvent for solution for injection (Luxturna®) [Internet]. SMC2228. 2019. Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/voretigene-neparovec-luxturna-uoi-a-smc2228/>
29. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. VORETIGENE NEPAROVEC (LUXTURNA — NOVARTIS PHARMACEUTICALS CANADA INC.) [Internet]. 2020 [Consulta: 26 de març de 2021]. Disponible a: https://cath.ca/sites/default/files/cdr/complete/SG0643 Luxturna - CDEC Final Recommendation November 16%2C 2020_for posting.pdf
30. Haute Autorité de Santé. TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION SUMMARY LUXTURNA (voretigene neparovec), gene therapy [Internet]. 2019 [Consulta: 26 de març de 2021]. Disponible a: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-08/luxturna_summary_ct17535.pdf