

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

LUXTURNA (VORETIGENE NEPARVOVEC)

Tratamento de doentes adultos e pediátricos com perda de visão devida a distofia retiniana hereditária causada por mutações bialélicas RPE65 confirmadas e que tenham suficientes células retinianas viáveis

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

23/01/2024

Luxturna (Voretigene neparvovec)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 12/01/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Voretigene neparvovec

Nome do medicamento: Luxturna

Apresentação:

1 Unidade, Concentrado e solvente para solução injetável, 5 x10e12 vg/ml, registo n.º 5768411

Titular da AIM: Novartis Europharm Limited

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

Luxturna é indicado no tratamento de doentes adultos e pediátricos com perda de visão devida a distrofia retiniana hereditária causada por mutações bialélicas RPE65 confirmadas e que tenham suficientes células retinianas viáveis que cumpram cumulativamente os seguintes critérios:

- O tratamento deve ser efetuado por cirurgião da retina com experiência em cirurgia macular.
- Os doentes terem um diagnóstico de distrofia retiniana causada por mutações bialélicas RPE65.
- Terem, antes do tratamento, uma acuidade visual em ambos os olhos igual ou inferior a 20/60 ou um campo visual com menos de 20º em qualquer dos 24 meridianos (medido pelo isóptero III4e ou equivalente), ou ambos.
- Não apresentarem incapacidade funcional com iluminação de 400 lux.
- Terem células retinianas viáveis suficientes, determinado no domínio espectral da tomografia de coerência ótica (spectral domain optical coherence tomography) por uma espessura no polo posterior superior a 100 microns.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Luxturna (Voretigene neparvovec) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público para tratamento de doentes adultos e pediátricos com perda de visão devida a distrofia retiniana hereditária causada por mutações bialélicas RPE65 confirmadas e que tenham suficientes células retinianas viáveis.

Indicação de benefício adicional em relação ao não tratamento, de magnitude não quantificável.

RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO

Cumprimento cumulativo dos seguintes critérios:

- O tratamento deve ser efetuado por cirurgião da retina com experiência em cirurgia macular.
- Os doentes terem um diagnóstico de distrofia retiniana causada por mutações bialélicas RPE65.
- Terem, antes do tratamento, uma acuidade visual em ambos os olhos igual ou inferior a 20/60 ou um campo visual com menos de 20º em qualquer dos 24 meridianos (medido pelo isóptero III4e ou equivalente), ou ambos.
- Não apresentarem incapacidade funcional com iluminação de 400 lux.
- Terem células retinianas viáveis suficientes, determinado no domínio espectral da tomografia de coerência ótica (spectral domain optical coherence tomography) por uma espessura no polo posterior superior a 100 microns.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Luxturna (Voretigene neparvovec), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica (melhores cuidados de suporte).

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS) uma redução substancial do preço.

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

As distrofias retinianas hereditárias são um grupo heterogêneo de patologias progressivas que levam a cegueira, nas quais mutações em genes críticos para a função retiniana originam uma degeneração progressiva das células foto-receptoras da retina (bastonetes e cones). Os bastonetes localizam-se na periferia da retina e são responsáveis pela visão periférica e visão noturna. Os cones localizam-se na porção central da retina (mácula) e são responsáveis pela visão a cores e a percepção de detalhes. Foram identificadas mais de 200 mutações genéticas como potenciais causadoras de distrofias retinianas hereditárias. As mutações no gene RPE65 (proteína do epitélio pigmentado da retina humana de 65 kDa) estão associadas a 2 tipos de distrofia retiniana hereditária: a retinite pigmentosa tipo 20 (RP20) e a amaurose congênita de Leber tipo 2 (LCA2); estas mutações afetam principalmente os bastonetes e, mas podem afetar também os cones à medida que a doença progride. Os sintomas geralmente iniciam-se na infância, com diminuição da acuidade visual em ambientes pouco iluminados e perda de visão periférica. À medida que a doença progride, a visão central e de cores fica também afetada, podendo levar à cegueira total (amaurose). A amaurose congênita de Leber tipo 2 é a forma mais grave de distrofia retiniana hereditária, os sintomas iniciam-se numa idade mais precoce e a deterioração da visão é mais rápida, ocorrendo logo no nascimento ou no primeiro ano de vida. As complicações da doença incluem cataratas e glaucoma. A retinite pigmentosa apresenta uma prevalência de cerca de 20 a 30 casos por 100.000 pessoas, e representa cerca de metade dos casos de distrofias retinianas hereditárias. A amaurose congênita de Leber tipo 2 tem uma prevalência de 2 a 3 casos em 100.000 pessoas. As mutações no gene RPE65 representam cerca de 2% dos casos de retinite pigmentosa e cerca de 6%-16% dos casos de amaurose congênita de Leber tipo 2.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Luxturna (voretigene neparvovec) é uma terapia gênica usada para o tratamento de doentes com retiniana hereditária causada por mutações bialélicas RPE65. Voretigene neparvovec é um vetor de transferência gênica que utiliza um vírus adeno-associado serótipo 2 (AAV2) que contém cópias não mutadas do gene RPE65, sendo administrado por injeção sub-retiniana, de forma a que o vírus transporte o gene para as células da retina e lhes permita produzir a proteína em falta. O tipo de vírus

utilizado (vírus adenoassociado) neste medicamento não causa doença em humanos. M-DATS-008/02 O tratamento deve ser administrado por um cirurgião de retina experiente em cirurgia macular. Os doentes recebem uma dose única de 1.5×10^{11} vg voretigene neparvovec em cada olho. Cada dose é administrada num volume total de 0.3ml. A administração em cada olho é realizada em dias separados, com um intervalo mínimo de 6 dias.

Atualmente não existem medicamentos aprovados e comercializados em Portugal para as distrofias retinianas hereditárias. A gestão da doença está focada no acompanhamento dos doentes, apoio psicológico e reabilitação visual. Este medicamento viria, portanto, preencher uma lacuna terapêutica.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi analisado o benefício adicional de voretigene neparvovec na indicação *“tratamento de doentes adultos e pediátricos com perda de visão devida a distrofia retiniana hereditária causada por mutações bialélicas RPE65 confirmadas e que tenham suficientes células retinianas viáveis”*.

A Tabela 1 mostra a população e os comparadores selecionados para avaliação do voretigene neparvovec.

Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados

Sub-população	Intervenção	Comparador
<ul style="list-style-type: none">Doentes adultos e pediátricos com perda de visão devida a retinite pigmentosa causada por mutações bialélicas RPE65 confirmadas e que tenham suficientes células retinianas viáveis (sub-população 1)	<ul style="list-style-type: none">Voretigene neparvovec +Melhores cuidados de suporte	<ul style="list-style-type: none">Melhores cuidados de suporte
<ul style="list-style-type: none">Doentes adultos e pediátricos com perda de visão devida a amaurose congénita de Leber causada por mutações bialélicas	<ul style="list-style-type: none">Voretigene neparvovec +Melhores cuidados de suporte	<ul style="list-style-type: none">Melhores cuidados de suporte

RPE65 confirmadas e que tenham suficientes células retinianas viáveis (sub-população 2)		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Doentes adultos e pediátricos com perda de visão devida a outras distrofias retinianas causadas por mutações bialélicas RPE65 confirmadas e que tenham suficientes células retinianas viáveis (sub-população 3) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Voretigene neparvovec + ▪ Melhores cuidados de suporte 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Melhores cuidados de suporte

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela 2. Estes *outcomes* foram classificados por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”. Foram considerados críticos, os *outcomes* que previsivelmente podem modificar o sentido da avaliação.

Tabela 2: Outcomes e classificação da sua importância

Outome	Pontuação	Importância
Acuidade visual	9	crítico
Campos visuais (campimetria)	7	crítico
Fotossensibilidade	8	crítico
Qualidade de vida relacionada com a saúde	9	crítico
Nº de eventos adversos	6	importante

Nº eventos adversos graves	8	crítico
Interrupção do tratamento por eventos adversos	7	crítico
Mortalidade relacionada com medicamento	9	crítico
Eventos adversos de especial interesse (p.ex. cataratas)	6	importante

5. Descrição dos estudos avaliados

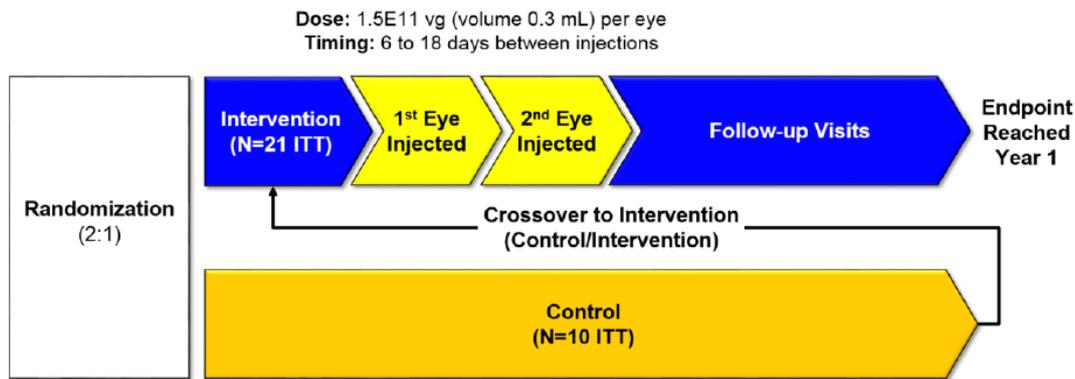
Estudo AAV2-hRPE65v2-301²

Desenho de estudo

O estudo AAV2-hRPE65v2-301² foi um estudo feito com cinco cirurgiões em dois hospitais nos EUA, de fase 3, randomizado, aberto, que incluiu 31 doentes com pelo menos 3 anos de idade, com distrofias retinianas (amaurose congénita de Leber) causadas por mutações bialélicas RPE65 confirmadas, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem uma injeção sub-retiniana de voretigene neparvovec no primeiro olho, seguida de injeção no segundo olho (n=21), ou ausência de tratamento (n=10), e avaliou a acuidade visual através do teste padronizado de mobilidade multi-luminância (*multi-luminance mobility testing* – MLMT).

O desenho de estudo está representado na Figura 1.

Figura 1: *Desenho do estudo*



mITT (Intervention, n=20; Control, n=9): 1 Control subject withdrew consent; personal reasons. 1 Intervention subject withdrawn by physician; surgical risk due to severe retinal thinning.

Fonte: Extraído de referência 2

Crêterios de inclusão e exclusão

Para serem incluídos, os doentes tinham de ter pelo menos 3 anos, terem um diagnóstico de distrofia retiniana (amaurose cong nita de Leber) causada por muta es bialélicas RPE65 (homozigotos ou heterozigotos) confirmadas, e terem uma acuidade visual em ambos os olhos igual ou inferior a 20/60 ou um campo visual com menos de 20  em qualquer dos 24 meridianos (medido pelo isóptero III4e ou equivalente), ou ambos. Os doentes tinham de ter células retianas viáveis suficientes, determinado no domínio espectral da tomografia de coerência  tica (*spectral domain optical coherence tomography*) por uma espessura no polo posterior superior a 100 microns, fotografia do fundo (3 ou mais áreas discas da retina sem atrofia ou degenerescência pigmentar no polo posterior), e exame clínico. Tinham ainda de ser capazes de efetuar o teste padronizado de mobilidade multi-luminância (MLMT) dentro do intervalo de luminância avaliado, mas incapazes de passar o MLMT a 1 lux, o nível mais baixo de luminância testado.

Foram excluídos os doentes que tivessem recebido previamente terapêutica gênica ou participado em estudos com fármacos experimentais, tivessem recebido altas doses de vitamina A nos últimos 18 meses (>3300 UI por dia), tivessem sido submetidos a cirurgia intra-ocular nos últimos 6 meses, apresentassem hipersensibilidade conhecida às medica es planeadas para o período peri-operatório, ou tivessem problemas oculares ou sist micos que pudessem interferir na interpreta o dos resultados do estudo.

Foram ainda excluídos os doentes que foram incapazes de efetuar o MLMT durante o *screening* com uma pontuação de precisão igual ou inferior a 1 com a iluminação máxima (400 lux).

Randomização, ocultação e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram randomizadas numa relação de 2:1, para receberem uma injeção sub-retiniana no primeiro olho, seguida de injeção no segundo olho (n=21), ou ausência de tratamento (n=10). O estudo teve um desenho aberto.

A lista de randomização foi gerada por um biostatista independente, e foi criada antes do início do estudo. A randomização foi feita por blocos de 3, estratificada de acordo com a idade (<10 anos vs ≥10 anos), e níveis de mobilidade no MLMT (passar a ≥125 lux vs <125 lux).

A randomização foi efetuada por um grupo de gestão de dados independente, e, por conseguinte, os investigadores e participantes não deveriam ter conhecimento do braço da próxima alocação antes da visita basal.

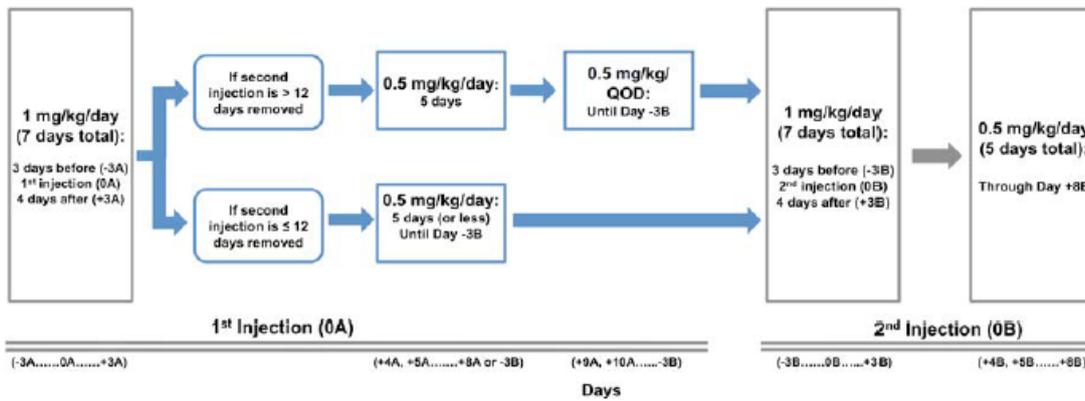
Procedimentos

Os doentes foram randomizados numa relação de 2:1, para receberem uma injeção sub-retiniana de voretigene neparvovec no primeiro olho, seguida de injeção no segundo olho (n=21), ou ausência de tratamento (n=10). No grupo voretigene neparvovec, os doentes receberam, sob anestesia geral, uma injeção sub-retiniana de $1,5 \times 10^{11}$ genomas vetor (vg) de voretigene neparvovec, num volume total de 0,3 mililitros, no primeiro olho alocado. O primeiro olho alocado foi selecionado pela pior acuidade visual ou preferência do doente. O segundo olho foi injetado 6 a 18 dias após o primeiro procedimento.

Os doentes alocados ao grupo voretigene neparvovec, receberam 1 miligrama por quilograma de peso por dia de prednisona por via oral, durante 7 dias, iniciado três dias antes da primeira injeção. A prednisona foi progressivamente reduzida até 3 dias antes da segunda injeção, altura em que o esquema de corticoterapia foi repetido.

O regime de administração de prednisona está representado na Figura 2.

Figura 2: *Regime de administração de prednisona*



Foram utilizadas técnicas padronizadas vítreo-retinianas de cirurgia da retina.

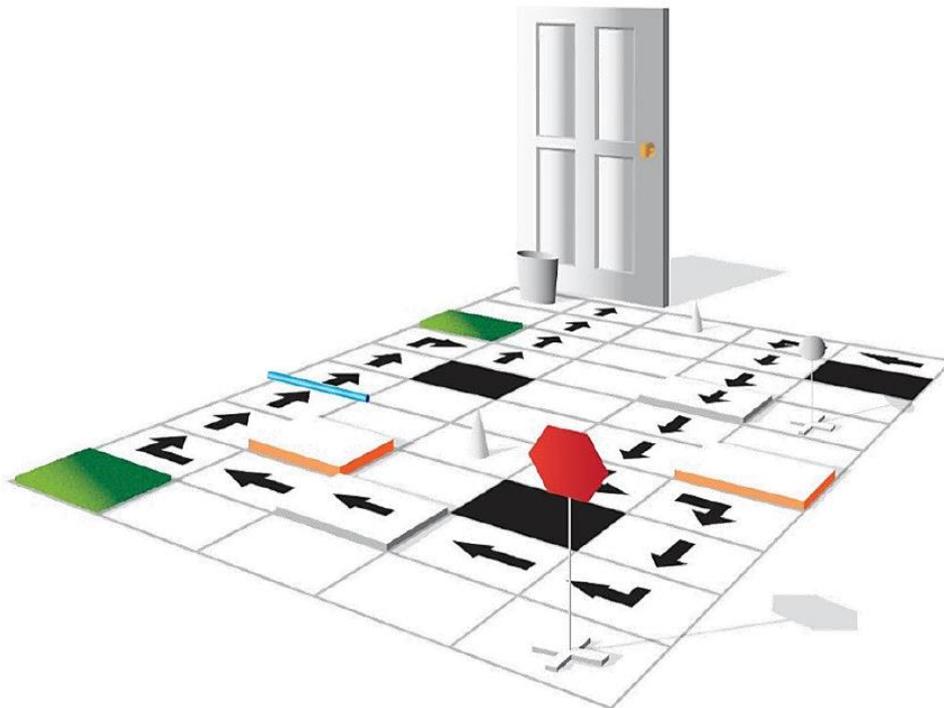
Os doentes do grupo controlo eram elegíveis para receber voretigene neparvovec 1 ano após as avaliações basais, desde que ainda cumprissem os critérios de elegibilidade.

Basalmente, e 30, 90, 180 e 365 dias após randomização (grupo controlo) ou após a segunda injeção (grupo voretigene neparvovec), foi feita uma avaliação da mobilidade pelo MLMT, das alterações da sensibilidade à luz bilateralmente (*full-field light sensitivity threshold - FST*), da melhor acuidade visual corrigida entre os 2 olhos, do reflexo pupilar à luz, dos campos visuais através de uma perimetria cinética de Goldmann e um teste de perimetria estática computadorizada de Humphrey.

O teste de mobilidade multi-luminância padronizado (MLMT), consistiu em percorrer um percurso com 1,52 metros por 3,05 metros, rodeado por uma margem de 0,3 metros, e avaliou a capacidade de um indivíduo percorrer o caminho marcado, e ultrapassar obstáculos (porta, escadas) utilizando a visão, em diferentes condições de iluminação, incluindo níveis de luz muito baixa, integrando aspetos de acuidade visual, campos visuais, e sensibilidade à luz.

Uma das 12 configurações do percurso do MLMT está representada na Figura 3.

Figura 3: Uma das 12 configurações do percurso utilizados no MLMT



Fonte: Extraído de referência 2

Uma pessoa com visão normal é capaz de completar o percurso sem erros ou com erros mínimos a 1 lux. Considerou-se que o doente passou no teste (a qualquer nível de luz), se completou o percurso a esse nível de luz com menos de 4 erros, e no prazo de 3 minutos. O teste utiliza 12 configurações diferentes para reduzir o efeito de aprendizagem. Após 40 minutos de adaptação ao escuro, os doentes percorrem o percurso com um olho tapado, depois percorrem um circuito com uma nova configuração com o outro olho tapado, e depois novamente usando ambos os olhos. Este processo é repetido pelo menos com dois níveis de luz (um em que o doente passou no teste, e outro em que não passou), até um máximo de 7 níveis de luz se necessário, para identificar o último nível de luz em que o doente não passou no teste, e o primeiro nível de luz em que já passou no teste, isto para cada olho. Os testes foram realizados de níveis de luminância mais baixos para níveis de luminância progressivamente mais altos. A cada nível de luz foi atribuída uma pontuação entre 0 e 6, com os níveis de luz mais baixos correspondendo a pontuações de lux mais elevadas.

A correspondência entre a pontuação lux e os níveis de luz no MLMT estão representas na Tabela 3.

Tabela 3: Pontuações lux e níveis de luz no MLMT

Lux	1	4	10	50	125	250	400	> 400
Score code	6	5	4	3	2	1	0	-1

Fonte: Extraído de referência 2

Os níveis de luz utilizados no teste de mobilidade multi-luminância padronizado, estão representados na Figura 4.

Figura 4: *Níveis de luz utilizados no MLMT*

Light Levels	Examples	
1 lux	Moonless summer night; Indoor nightlight	
4 lux	Cloudless night with half moon; Parking lot at night	
10 lux	1 hour after sunset in city; Bus stop at night	
50 lux	Outdoor train station at night; Inside of lighted stairwell	
125 lux	30 minutes before sunrise; Interior of train / bus at night	
250 lux	Interior of elevator or office hallway	
400 lux	Office environment or food court	

Light meter: National Institute of Standards and Technology-calibrated, Extech model #EA33 light meters used to provide examples and to set / verify specified light levels used for mobility testing

Fonte: Extraído de referência 2

Uma mudança de um nível de luz para passar o MLMT foi considerado como clinicamente significativo. O pressuposto foi de que melhorias na capacidade de se deslocar mais rapidamente e com maior precisão com níveis de luz mais baixos do que anteriormente, poderia aumentar a segurança e a independência das pessoas.

Os MLMT foram gravados em vídeo, e transferidos para um centro de leitura independente, e classificados por duas pessoas treinadas em orientação e mobilidade, que tinham de identificar se o movimento era guiado pela visão ou por informação cinestética e tátil.

O teste FST foi feito usando luz branca e estímulos cromáticos (luz vermelha e azul), e mede a iluminação mais baixa percebida em todo o campo visual, permitindo avaliar os efeitos nos fotoreceptores

bastonetes que são os predominantemente afetados pelas mutações RPE65. Assim, o FST foi usado como um teste da função visual para a melhoria da função fotoreceptora. A variabilidade do teste foi definida como sendo $0,3 \log^{29}$, e foi sugerido que uma variação significativa seria 10 db ou 1 log.

Para avaliação da acuidade visual foram utilizados diagramas de elevado contraste com letras padronizadas de diferentes tamanhos para determinar o objeto mais pequeno visto a uma determinada distância. Foram usados os diagramas para acuidade visual do *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)*. Os doentes foram testados, usando a melhor acuidade visual corrigida (óculos ou lentes) e em diagramas bem iluminados, para cada olho a 3 distâncias (4 metros, 2 metros, e 0,5 metros). A acuidade visual foi determinada baseada nas linhas mais abaixo (letras mais pequenas) na qual as letras foram corretamente identificadas a cada distância. O diagrama ETDRS inclui tamanhos de letra em cada linha seguindo uma progressão geométrica, de modo que a acuidade visual pode ser convertida numa pontuação de angulo visual (LogMAR, ou Logaritmo do Angulo Mínimo de Resolução), em que valores mais baixos de LogMAR indicam melhor acuidade visual. Uma variação de 0,1 LogMAR corresponde a uma variação de 5 letras (equivalente a uma linha) no diagrama ETDRS. Foi utilizada a média dos dois olhos.

Nos doentes incapazes de identificar corretamente as letras maiores do ETDRS, foram utilizadas medições *off-chart* (contagem de dedos, percepção de movimento da mão, percepção de luz, ausência de percepção de luz), e depois atribuído um valor LogMAR usando a escala adaptada de Holladay (2004). Esta escala utiliza um degrau de 1 unidade logarítmica entre, por exemplo, contagem de dedos e percepção de movimento da mão, sendo considerada uma escala conservadora. Foi utilizada a média dos dois olhos.

Para a acuidade visual, considera-se uma variação ser significativa se superior a 3 linhas (15 letras, 0,3 LogMAR) utilizando o gráfico do olho do *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)*.

Os campos visuais referem-se a uma área na qual os objetos podem ser detetados na periferia do ambiente visual, com o olho focado num ponto central. A perda de campo visual (ou seja, visão periférica diminuída ou visão em túnel aumentada) manifesta-se por incapacidade para detetar objetos periféricos e, frequentemente, por incapacidade para evitar obstáculos. Os campos visuais podem ser medidos usando técnicas cinéticas ou estáticas, tanto manualmente como automaticamente (computorizadas). No estudo, a avaliação dos campos visuais foi realizada através do teste da perimetria

cinética de Goldmann (que avalia toda a extensão do campo visual de cada olho) e do teste de perimetria estática computadorizada de Humphrey (que avalia a sensibilidade em pontos específicos da retina central [mácula e fóvea]). O teste da perimetria cinética de Goldmann é reportado como a soma total dos graus que o doente é capaz de perceber através de 24 meridianos. O campo visual máximo varia entre 1200 e 1400 soma total de graus nos indivíduos com visão normal. O analisador de Humphrey tem a vantagem de ser automatizado (computorizado), e é mais sensível para pequenas alterações no campo central (correspondendo à mácula e fóvea).

Em cada visita, os doentes e os pais/cuidadores (no caso dos doentes com menos de 18 anos) preencheram um questionário relacionado com a função visual, contendo 25 questões relacionadas com as atividades da vida diária que dependem da visão. Para cada questão, era dada uma pontuação entre 0 e 10, sendo 0 o mais difícil. A média das respostas determinava a pontuação numérica de cada doente.

As avaliações de segurança foram realizadas no primeiro olho nos dias 1 e 3 após a primeira injeção, e nos dias 1, 3, e 14 após a segunda injeção.

A intensidade dos eventos adversos foi classificada de acordo com a Tabela 4.

Tabela 4: Intensidade de eventos adversos

Grade	Description
Mild	Symptom barely noticeable to the subject and does not influence his/her performance or functioning.
Moderate	Symptom of a sufficient severity to make the subject uncomfortable or hinder the performance of daily activities; treatment of symptom may be needed.
Severe	Symptom causes severe discomfort; treatment for symptom may be given and/or subject may be hospitalized.
Life-threatening	Occurrence of the event places the subject at immediate risk of death.
Death	Occurrence of the event results in the death of the subject.

Os procedimentos realizados durante o estudo são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Procedimentos realizados durante o estudo

Assessment	Screening Visit	Baseline Visit	Day -3A ¹	Day								Year 1B/C
				0A/B	1A/B	3A/B	8B ¹	14B	30B/C	90B/C	180B/C	
Vision and medical history, prior medications	X											
Physical Exam		X										X
Pregnancy test (if applicable)	X			X								
Begin prednisone			X									
Discontinue prednisone							X					
Vital signs		X		X	X	X		X				X
Hematology		X		X	X	X		X	X	X		X
Chemistry		X		X	X	X		X	X	X		X
Urinalysis		X		X	X	X		X	X	X		X
Virology	X											
PBMC collection		X							X	X		X
AAV Ab		X							X	X		X
Peripheral blood/tear PCR		X		X	X	X		X	X	X	X ²	X
Ophthalmic exam	X ³	X ³			X	X		X	X ³	X ³	X ³	X ³
Mobility testing	X	X							X	X	X	X
Pupillometry		X							X	X	X	X
Visual acuity tests	X	X			X ⁴	X ⁴		X ⁴	X	X	X	X
Visual field tests	X	X							X	X	X	X
Orientation and mobility assessment		X										X
Visual function questionnaire		X							X	X	X	X
Full-field light sensitivity threshold testing		X							X	X	X	X
Contrast sensitivity		X							X	X	X	X
AE recording		X		X	X	X		X	X	X	X	X
Concomitant medication recording		X		X	X	X		X	X	X	X	X

Outcomes

O *outcome* de eficácia primária foi a variação no teste de mobilidade multi-luminância padronizado (MLMT), entre o basal e os 12 meses (variação na pontuação lux do nível mais baixo de luz em que o doente passou no teste). Uma variação positiva na pontuação indica que o doente passou o teste a um nível mais baixo de luz.

Os *endpoints* secundários foram a média dos dois olhos do teste do limiar de sensibilidade para a luz (FST), o MLMT do primeiro olho, e a média dos 2 olhos da melhor acuidade visual corrigida.

Foram *endpoints* exploratórios, avaliação dos campos visuais através de uma perimetria cinética de Goldmann e um teste de perimetria estática computadorizada de Humphrey.

Análise estatística

A população *intention-to-treat* (ITT) incluiu todos os doentes randomizados. A população *intention-to-treat* modificada (mITT) incluiu todos os doentes randomizados que receberam a intervenção. Para

todas as análises de segurança foi utilizada a população *de* segurança, que incluiu todos os doentes randomizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Estimou-se que seriam necessários 24 doentes, sendo 16 no grupo voretigene neparvovec e 8 doentes controlos, para o estudo ter um poder de 99% para detetar uma variação na pontuação MLMT de 1 ou mais níveis lux, com um erro global de tipo I de 0,05 (bilateral). Previa-se que a variação na pontuação MLMT do grupo controlo seria de 0. Estava planeado que o recrutamento pararia quando se observasse pelo menos 18 intervenções nos dois olhos e existissem pelo menos 9 doentes no grupo controlo.

O erro de tipo I global foi controlado usando um esquema hierarquizado de testes em relação aos *endpoints* secundários que foram testados na seguinte sequência: 1. FST, 2. MLMT do primeiro olho, 3. acuidade visual corrigida. O primeiro *outcome* secundário só era testado se o *outcome* de eficácia primário tivesse significado estatístico, a um nível de significância de 0,05 (bilateral), o segundo *outcome* secundário só era testado se o primeiro *outcome* secundário tivesse significado estatístico, e assim por diante.

Embora a randomização fosse estratificada por idade e mobilidade avaliada pelo MLMT, a análise estatística não foi estratificada.

No caso de dados de *follow up* em falta, e em relação ao *outcome* primário, foi considerado que a variação da pontuação MLMT entre o basal e o ano 1 foi de 0. Isto ocorreu num doente no grupo voretigene neparvovec e num doente do grupo controlo. Em relação aos *outcomes* secundários FST e acuidade visual corrigida, não foi feita qualquer imputação de dados para os dados em falta, tendo sido usados todos os dados disponíveis. Em relação à acuidade visual, num doente no grupo voretigene neparvovec (1/21; 4,8%) e num doente do grupo controlo apenas tinham disponíveis dados basais.

Resultados

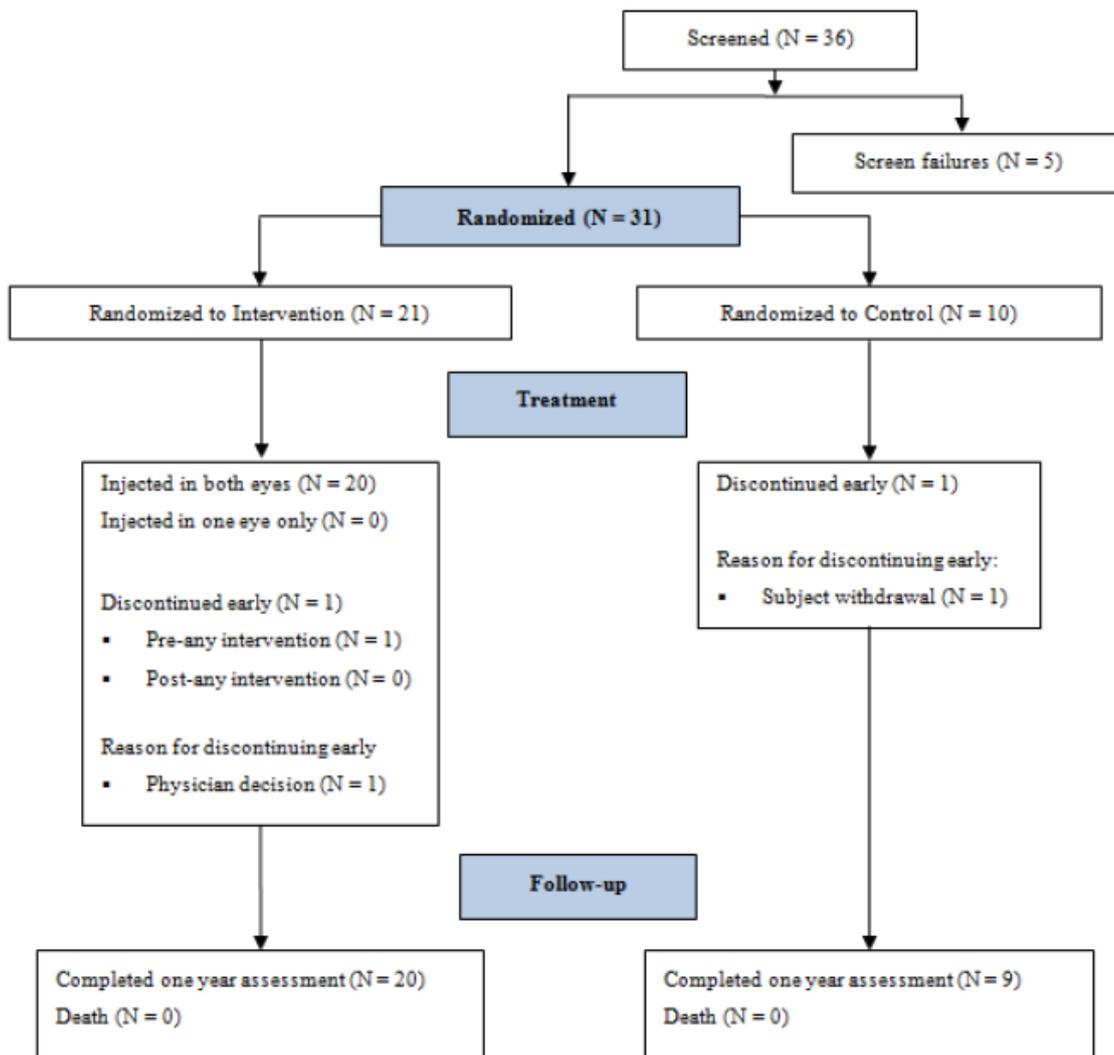
Fluxo de doentes

Entre 15 de Novembro de 2012 e 21 de Novembro de 2013, foram avaliados 36 doentes, dos quais 31 doentes foram randomizados (21 doentes alocados ao grupo voretigene neparvovec, e 10 doentes alocados ao grupo controlo. Um doente em cada grupo retirou o consentimento sem que o doente no

grupo voretigene neparvovec tivesse recebido o tratamento, pelo que a população MITT era constituída por 20 doentes no grupo de intervenção e 9 doentes no grupo controlo.

O fluxo de doentes encontra-se na Figura 5.

Figura 5: Fluxo de doentes



Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

A idade mediana no grupo controlo era mais elevada (14 vs 11 anos). Do total, 57% no grupo voretigene neparvovec e 40% no grupo controlo, passaram no teste MLMT com menos de 125 lux.

As características basais dos doentes incluídos no estudo estão representadas nas Tabelas 6 a 8.

Tabela 6: Características demográficas da população

Parameter/Category/Statistic	Intervention (N = 21)	Control (N = 10)
Age at Randomization (years)		
N	21	10
Mean (SD)	14.7 (11.8)	15.9 (9.5)
Range (min, max)	4, 44	4, 31
Quartiles (25th, median, 75th)	6, 11, 18	9, 14, 24
Male, n (%)	9 (43%)	4 (40%)
Race, n (%)		
White	14 (67%)	7 (70%)
Asian	3 (14%)	2 (20%)
American Indian or Alaska Native	2 (10%)	1 (10%)
Black or African American	2 (10%)	0
Ethnicity, n (%)		
Not Hispanic or Latino	16 (76%)	9 (90%)
Hispanic or Latino	5 (24%)	1 (10%)
Country of Residence, n (%)		
United States	17 (81%)	6 (60%)
Netherlands	1 (5%)	2 (20%)
Belgium	0	1 (10%)
Canada	1 (5%)	0
India	1 (5%)	0
Italy	0	1 (10%)
Mexico	1 (5%)	0

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 7: Características clínicas da população

Abnormal ocular history, n (%)	Intervention (N = 21)		Control (N = 10)	
	First Eye	Second Eye	First Eye	Second Eye
Subjects reporting any abnormal ocular history	21 (100%)	21 (100%)	10 (100%)	10 (100%)
Subjects reporting				
Cataracts	1 (5%)	1 (5%)	1 (10%)	1 (10%)
Corneal opacities	0	0	0	0
Glaucoma	0	0	0	0
Keratoconus	0	0	0	0
Lenticular opacities	1 (5%)	1 (5%)	2 (20%)	1 (10%)
Nystagmus	21 (100%)	21 (100%)	10 (100%)	10 (100%)
Ocular malignancies	0	0	0	0
Retina abnormalities	21 (100%)	21 (100%)	10 (100%)	10 (100%)
Strabismus	8 (38%)	7 (33%)	5 (50%)	4 (40%)
Other	3 (14%)	1(5%)	2 (20%)	2 (20%)

Fonte: Extraído de referência 2

A Tabela 8 mostra o nível de luz a que, basalmente, os doentes passaram no MLMT. Mais doentes no grupo intervenção passaram o teste com um nível de luz de 4 lux (19% vs 10%). Mais doentes no grupo controlo passaram o teste com um nível de luz de 50 lux (50% vs 33%).

Tabela 8: Nível de luz a que os doentes passaram no MLMT na avaliação basal

Lux level, n (%)	Intervention (N = 21)			Control (N = 10)		
	First Eye	Second Eye	Bilateral	First Eye	Second Eye	Bilateral
1	0	0	0	0	0	0
4	0	0	4 (19%)	1 (10%)	1 (10%)	1 (10%)
10	4 (19%)	7 (33%)	5 (24%)	0	2 (20%)	2 (20%)
50	10 (48%)	8 (38%)	7 (33%)	4 (40%)	1 (10%)	5 (50%)
125	2 (10%)	2 (10%)	3 (14%)	4 (40%)	4 (40%)	1 (10%)
250	1 (5%)	1 (5%)	0	0	1 (10%)	0
400	0	1 (5%)	0	0	0	0
>400*	4 (19%)	2 (10%)	2 (10%)	1 (10%)	1 (10%)	1 (10%)

*Unable to pass at 400 lux.

Fonte: Extraído de referência 2

Eficácia

Teste de mobilidade multi-luminância padronizado (MLMT)

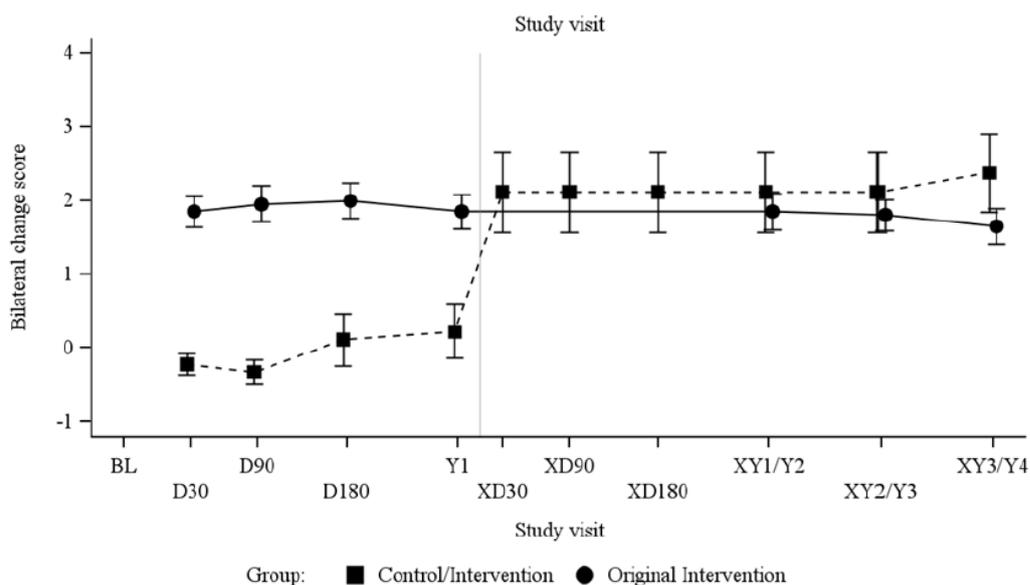
Em relação ao basal, a variação na pontuação MLMT bilateral, avaliada a 1 ano, foi de $1,8 \pm 1,1$ no grupo voretigene neparvovec, e de $0,2 \pm 1,0$ no grupo controle (diferença entre grupos 1,6; IC95% 0,72 a 2,41; $p= 0,0013$).

Em relação ao basal, a variação na pontuação MLMT do primeiro olho, avaliada a 1 ano, foi de $1,9 \pm 1,2$ no grupo voretigene neparvovec, e de $0,2 \pm 0,6$ no grupo controle (diferença entre grupos 1,7; IC95% 0,89 a 2,52; $p= 0,0005$).

Em relação ao basal, a variação na pontuação MLMT do segundo olho, avaliada a 1 ano, foi de $2,1 \pm 1,2$ no grupo voretigene neparvovec, e de $0,1 \pm 0,7$ no grupo controle (diferença entre grupos 2,0; IC95% 1,14 a 2,85; $p= 0,0001$).

Estes dados, incluindo ainda dados de seguimento a 4 anos para o grupo voretigene neparvovec, e dados a 3 anos do grupo controle (incluindo o cruzamento para voretigene neparvovec após 1 ano) podem ser observados na Figura 6 e Tabela 9. Estes dados referem-se à população mITT.

Figura 6: Variação na pontuação lux MLMT bilateral



Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 9: Variação na pontuação lux MLMT bilateral

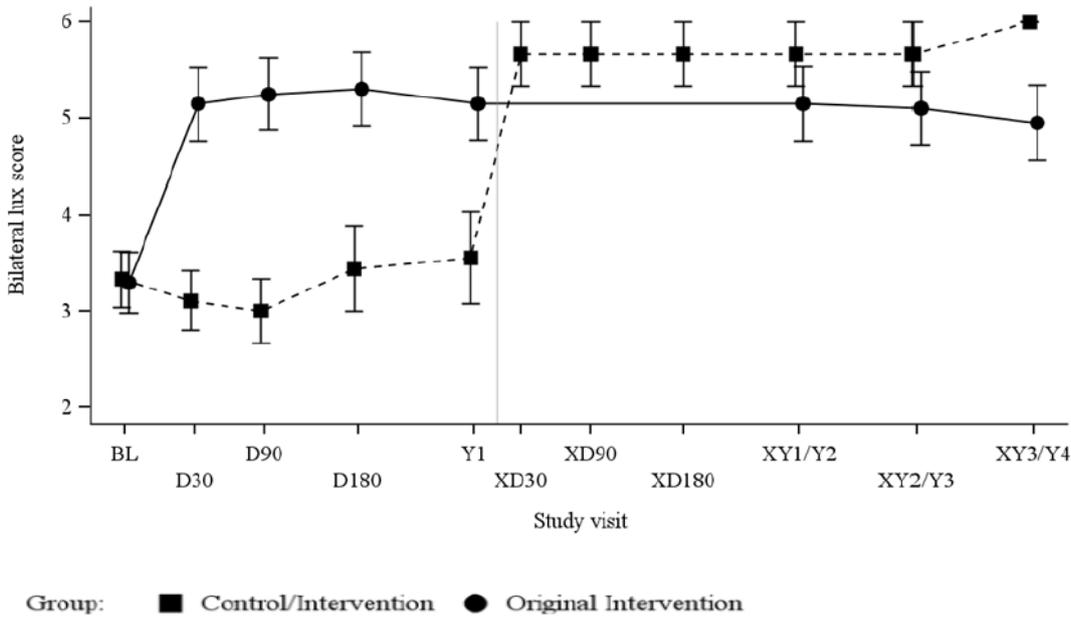
Bilateral MT Change Score	Original Intervention (N = 20)	Control / Intervention (N = 9)	Total (N = 29)
Change score Year 1B			
N	20	9	29
Mean (SD)	1.9 (1.0)	2.1 (1.6)	1.9 (1.2)
Range (min, max)	0, 4	0, 5	0, 5
Quartiles (25 th , median, 75 th)	1, 2, 3	1, 2, 3	1, 2, 3
Change score Year 2B			
N	20	9	29
Mean (SD)	1.9 (1.1)	2.1 (1.6)	1.9 (1.3)
Range (min, max)	0, 4	0, 5	0, 5
Quartiles (25 th , median, 75 th)	1, 2, 3	1, 2, 3	1, 2, 3
Change score Year 3B			
N	20	8	28
Mean (SD)	1.8 (1.0)	2.4 (1.5)	2.0 (1.1)
Range (min, max)	0, 3	1, 5	0, 5
Quartiles (25 th , median, 75 th)	1, 2, 3	1, 2, 4	1, 2, 3
Change score Year 4B			
N	20	2	22
Mean (SD)	1.7 (1.1)	3.5 (2.1)	1.8 (1.3)
Range (min, max)	0, 3	2, 5	0, 5
Quartiles (25 th , median, 75 th)	1, 2, 3	2, 4, 5	1, 2, 3
Change score Year 5B			
N	4	0	4
Mean (SD)	2.3 (1.5)		2.3 (1.5)
Range (min, max)	0, 3		0, 3
Quartiles (25 th , median, 75 th)	2, 3, 3		2, 3, 3

MT, mobility testing; SD, standard deviation. Column header counts are subjects in the mITT / safety population.

Fonte: Extraído de referência 2

A evolução da pontuação lux MLMT bilateral nos dois grupos ao longo do tempo está representada na Figura 7.

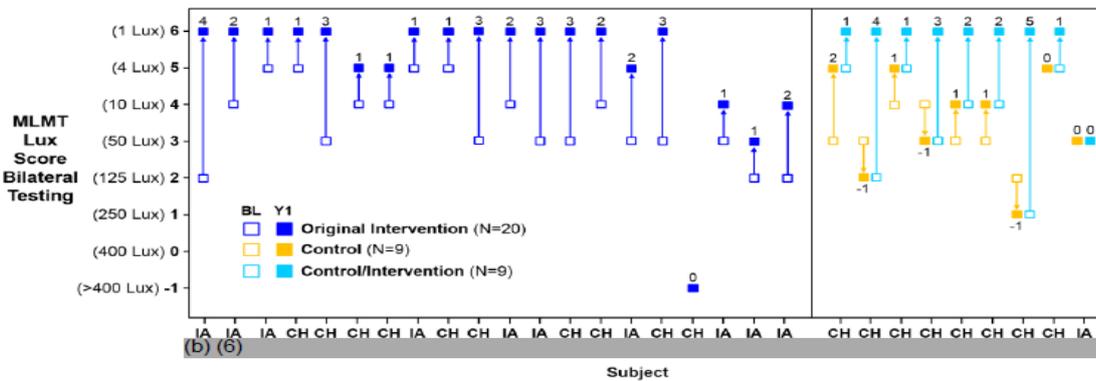
Figura 7: *Evolução na pontuação lux MLMT bilateral*



Fonte: Extraído de referência 2

A pontuação lux MLMT bilateral nos dois grupos basal e ao fim de 1 ano, de cada um dos doentes está representada na Figura 8. Individualmente, 16/21 doentes apresentou uma melhoria de pelo menos 2 pontos lux, ou seja, reduziu em dois níveis a intensidade de luz necessária para passar no teste. Após tratamento, 21/29 doentes passaram o MLMT com uma intensidade de luz de 1 lux.

Figura 8: *Pontuação lux MLMT bilateral basal e ao fim de 1 ano, por doente*



Score change is relative to baseline and displayed above or below the Year 1 lux score.

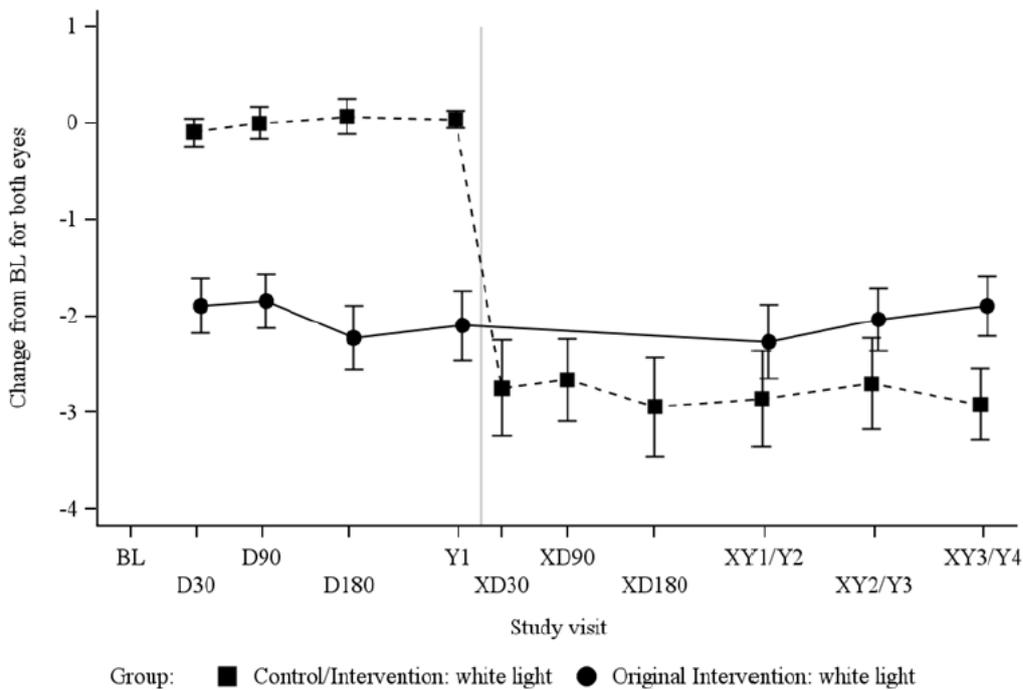
Fonte: Extraído de referência 2

Teste do limiar de sensibilidade para a luz (FST)

Os resultados do FST foram convertidos de decibéis (dB), as unidades de medida relativa originais, em $\log_{10}[\text{cd.s/m}^2]$, onde cd.s/m^2 significa candelas segundo por metro quadrado. Os valores de $\log_{10}[\text{cd.s/m}^2]$ mais baixos (mais negativos) indicam melhor sensibilidade. Foi feita a média da sensibilidade à luz dos dois olhos. Foi determinada a variação do FST médio (luz branca) nos dois grupos entre o basal e o ano 1. Em relação ao basal, a variação do FST bilateral, avaliada a 1 ano, foi de $-2,08 \pm 0,29 \log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$ no grupo voretigene neparvovec, e de $0,04 \pm 0,44$ no grupo controlo (diferença entre grupos foi de $-2,1$; IC95% $-3,19$ a $-1,04$; $p=0,0004$).

Estes dados, incluindo ainda dados de seguimento a 4 anos para o grupo voretigene neparvovec, e dados a 3 anos do grupo controlo (incluindo o cruzamento para voretigene neparvovec após 1 ano) podem ser observados na Figura 9. Estes dados referem-se à população mITT. A empresa refere que o aumento da performance FST foi superior a 2 unidades log (de acordo com a empresa uma melhoria clinicamente significativa é ≥ 1 log).

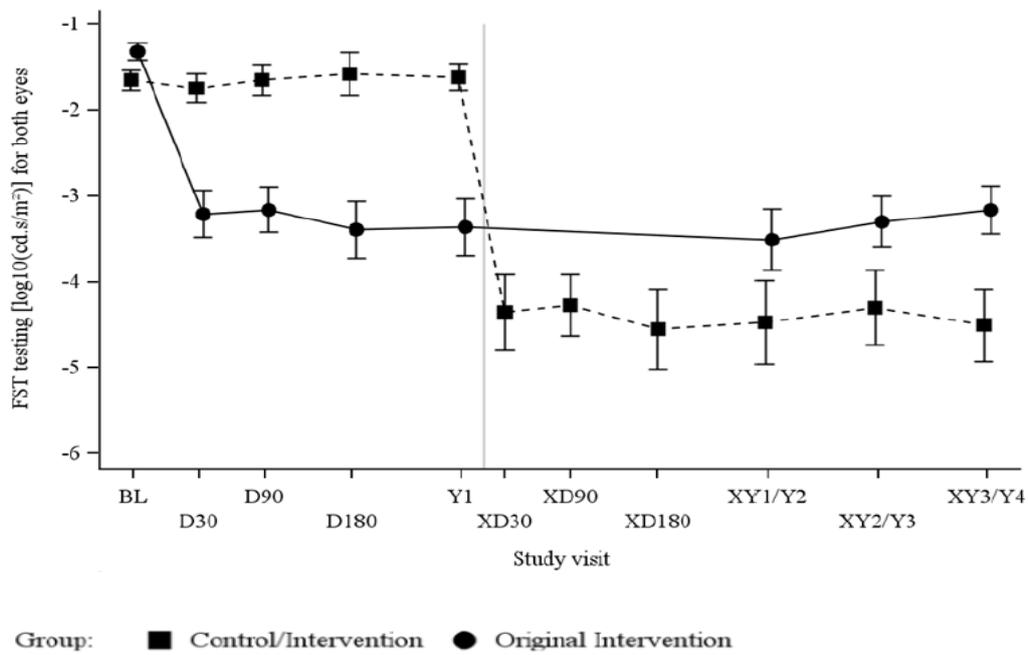
Figura 9: Variação do teste do limiar de sensibilidade para a luz (luz branca)



Fonte: Extraído de referência 2

A evolução do FST (luz branca) bilateral nos dois grupos ao longo do tempo está representada na Figura 10 e Tabela 10.

Figura 10: *Evolução do teste do limiar de sensibilidade para a luz (luz branca)*



Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 10: *Evolução do FST luz branca*

Full-field Light Sensitivity Threshold: White Light both Eyes [Log10(cd.s/m ²)]	Original Intervention (N = 20)		Control / Intervention (N = 9)		Total (N = 29)	
	Value	Change (Visit-BL)	Value	Change (Visit-BL)	Value	Change (Visit-BL)
Injection baseline (BL)						
N	19		9		28	
Mean (SD)	-1.32 (0.44)		-1.61 (0.45)		-1.41 (0.46)	
Range (min, max)	-2.14, -0.13		-2.20, -0.78		-2.20, -0.13	
Quartiles (25th, median, 75th)	-1.57, -1.36, -1.12		-1.80, -1.69, -1.55		-1.70, -1.45, -1.14	
Year 1B						
N	20	19	9	9	29	28
Mean (SD)	-3.37 (1.48)	-2.10 (1.58)	-4.47 (1.45)	-2.86 (1.49)	-3.71 (1.54)	-2.34 (1.57)
Range (min, max)	-6.09, -1.02	-5.61, 0.30	-6.00, -1.76	-4.15, 0.04	-6.09, -1.02	-5.61, 0.30
Quartiles (25th, median, 75th)	-4.33, -3.38, -2.23	-3.08, -1.71, -0.71	-5.65, -4.93, -3.61	-3.98, -3.80, -2.03	-4.93, -3.59, -2.47	-3.89, -2.17, -1.04
Year 2B						
N	20	19	9	9	29	28
Mean (SD)	-3.51 (1.60)	-2.27 (1.65)	-4.31 (1.31)	-2.69 (1.41)	-3.76 (1.54)	-2.40 (1.57)
Range (min, max)	-6.23, -1.10	-5.84, 0.23	-5.76, -1.84	-4.45, -0.04	-6.23, -1.10	-5.84, 0.23
Quartiles (25th, median, 75th)	-4.80, -3.62, -2.06	-3.57, -1.95, -0.79	-5.31, -4.31, -3.62	-3.76, -2.55, -1.96	-5.03, -3.90, -2.29	-3.66, -2.31, -1.18
Year 3B						
N	20	19	8	8	28	27
Mean (SD)	-3.30 (1.33)	-2.04 (1.43)	-4.50 (1.20)	-2.91 (1.05)	-3.65 (1.38)	-2.30 (1.37)
Range (min, max)	-5.63, -1.14	-5.50, 0.18	-5.96, -2.93	-4.20, -1.38	-5.96, -1.14	-5.50, 0.18
Quartiles (25th, median, 75th)	-4.23, -3.01, -2.37	-2.92, -1.79, -0.89	-5.51, -4.67, -3.39	-3.95, -2.81, -2.11	-4.96, -3.44, -2.43	-3.24, -1.91, -1.29

Fonte: Extraído de referência 2

Full-field Light Sensitivity Threshold: White Light both Eyes [Log10(cd.s/m ²)]	Original Intervention (N = 20)		Control / Intervention (N = 9)		Total (N = 29)	
	Value	Change (Visit-BL)	Value	Change (Visit-BL)	Value	Change (Visit-BL)
Year 4B						
N	20	19	2	2	22	21
Mean (SD)	-3.16 (1.22)	-1.90 (1.33)	-4.65 (1.35)	-3.02 (1.43)	-3.30 (1.27)	-2.00 (1.35)
Range (min, max)	-5.67, -1.19	-5.54, 0.13	-5.61, -3.69	-4.03, -2.00	-5.67, -1.19	-5.54, 0.13
Quartiles (25th, median, 75th)	-3.88, -3.19, -2.14	-2.42, -1.72, -1.06	-5.61, -4.65, -3.69	-4.03, -3.02, -2.00	-3.90, -3.27, -2.20	-2.42, -2.00, -1.23
Year 5B						
N	4	3	0	0	4	3
Mean (SD)	-2.91 (2.10)	-2.34 (3.04)			-2.91 (2.10)	-2.34 (3.04)
Range (min, max)	-5.75, -0.94	-5.62, 0.39			-5.75, -0.94	-5.62, 0.39
Quartiles (25th, median, 75th)	-4.45, -2.48, -1.38	-5.62, -1.78, 0.39			-4.45, -2.48, -1.38	-5.62, -1.78, 0.39

BL, injection baseline; cd.s/m², candela second per meter squared; FST, full-field light sensitivity threshold; SD, standard deviation. Column header counts are subjects in the mITT / safety population. All measures are averaged over both eyes and then analyzed.

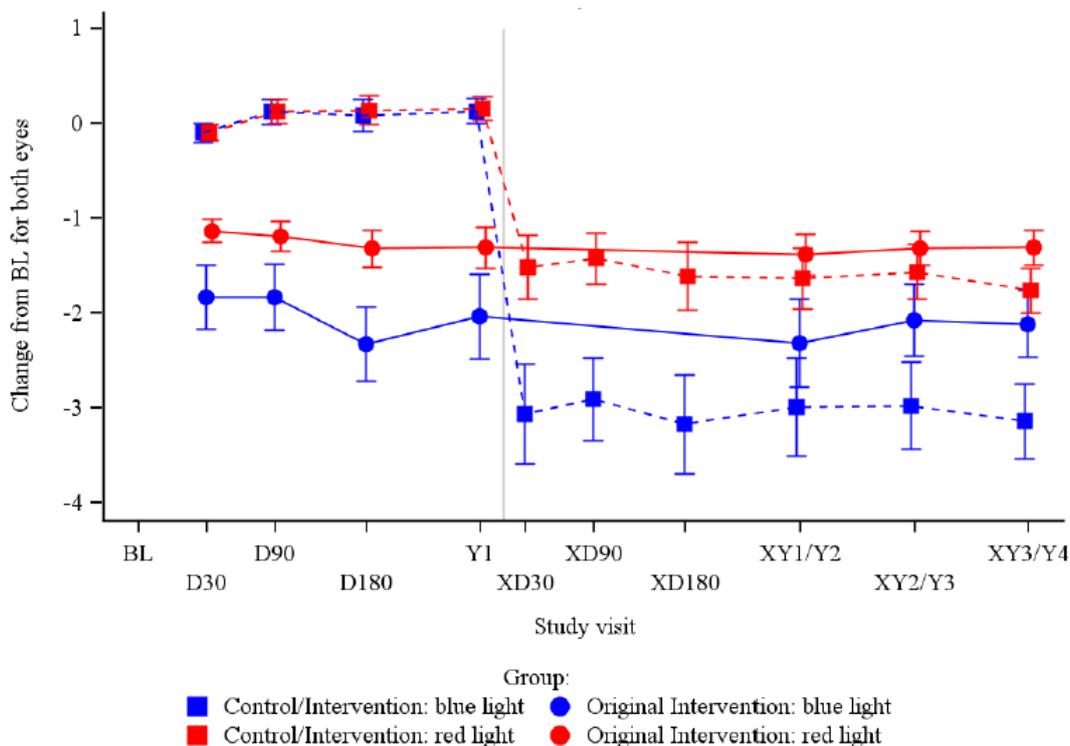
Fonte: Extraído de referência 2

Em relação ao basal, a variação do FST bilateral (luz azul), avaliada a 1 ano, foi de $-1,96 \pm 0,34$ log10(cd.s/m²) no grupo voretigene neparvovec, e de $0,13 \pm 0,49$ no grupo controlo (diferença entre

grupos foi de -2,1; IC95% -3,32 a -0,86; $p=0,002$). Em relação ao basal, a variação do FST bilateral (luz vermelha), avaliada a 1 ano, foi de $-1,29 \pm 0,17 \log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$ no grupo voretigene neparvovec, e de $0,16 \pm 0,24$ no grupo controlo (diferença entre grupos foi de -1,45; IC95% -2,05 a -0,85; $p < 0,001$). Os dados de FST luz vermelha e luz azul incluíram 17/20 doentes (85%) no grupo voretigene neparvovec e 9/9 doentes (100%) no grupo controlo.

A variação do FST bilateral ao longo do tempo para a luz vermelha e azul é apresentada graficamente na Figura 11.

Figura 11: *Variação do teste do limiar de sensibilidade para a luz (luz vermelha e azul)*



Fonte: Extraído de referência 2

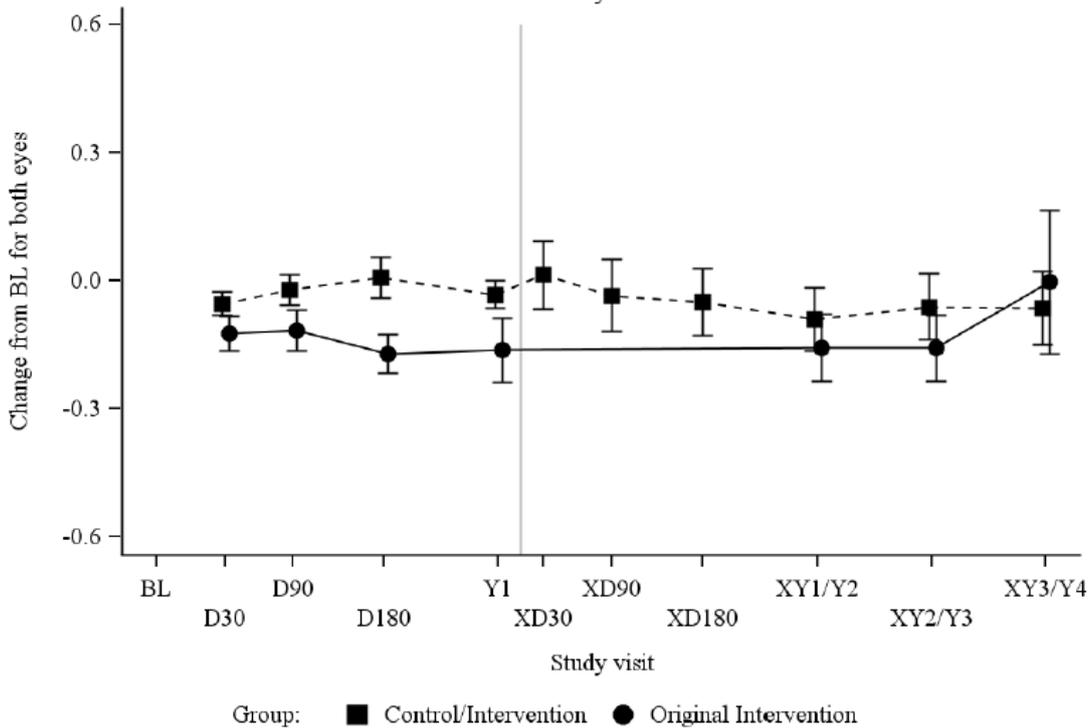
Acuidade visual

Utilizando a escala adaptada de Holladay, na população ITT, a diferença entre grupos, na variação média da acuidade visual entre o basal e o ano 1, foi de -0,16 LogMAR (IC95% -0,41 a 0,08; $p=0,17$). As variações no LogMAR observadas entre o basal e o ano 1 refletem uma melhoria média de 8,1 letras no

grupo voretigene neparvovec e de 1,6 letras no grupo controlo, mas esta diferença não teve significado estatístico.

Estes dados são apresentados graficamente na Figura 12.

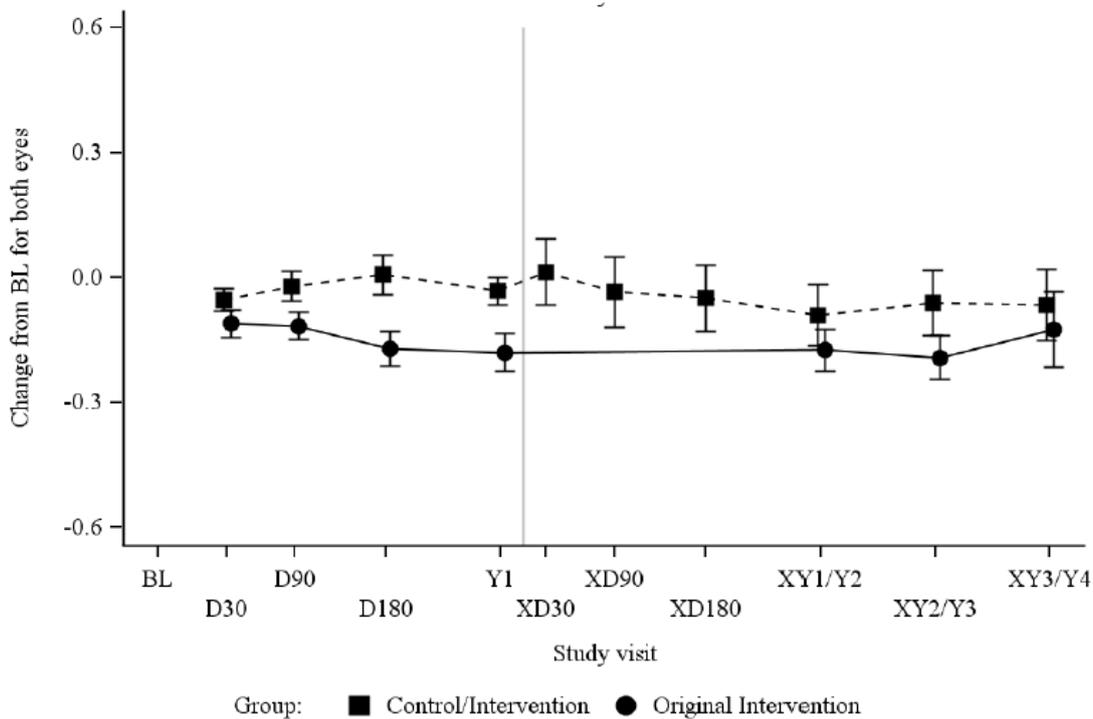
Figura 12: *Varição na acuidade visual ao longo do estudo (escala de Holladay)*



Fonte: Extraído de referência 2

De acordo com a empresa, em 2013, após o início do estudo, a EMA expressou a opinião de que a escala de Holladay podia fornecer estimativas enviesadas do efeito do tratamento, recomendando que fossem feitas análises de sensibilidade utilizando a escala de Lange. Utilizando a escala de Lange, na população ITT, a diferença entre grupos, na variação média da acuidade visual entre o basal e o ano 1, foi de -0,16 LogMAR (IC95% -0,31 a -0,01; $p= 0,035$). As variações no LogMAR observadas entre o basal e o ano 1 refletem uma melhoria média de 9,0 letras no grupo voretigene neparvovec e de 1,6 letras no grupo controlo ($p= 0,0469$).

Figura 13: *Variação na acuidade visual ao longo do estudo (escala de Lange)*



Fonte: Extraído de referência 2

Campos visuais

A avaliação dos campos visuais foi feita através de um teste de perimetria cinética de Goldmann e/ou um teste de perimetria estática computadorizada de Humphrey.

Em relação ao teste de perimetria cinética de Goldmann com estímulo III, observou-se uma diferença entre grupos, avaliada a 1 ano, de 378,7 (IC95% 145,5 a 612,0; $p=0,006$). Contudo, os resultados obtidos usando diferentes testes não deram resultados consistentes.

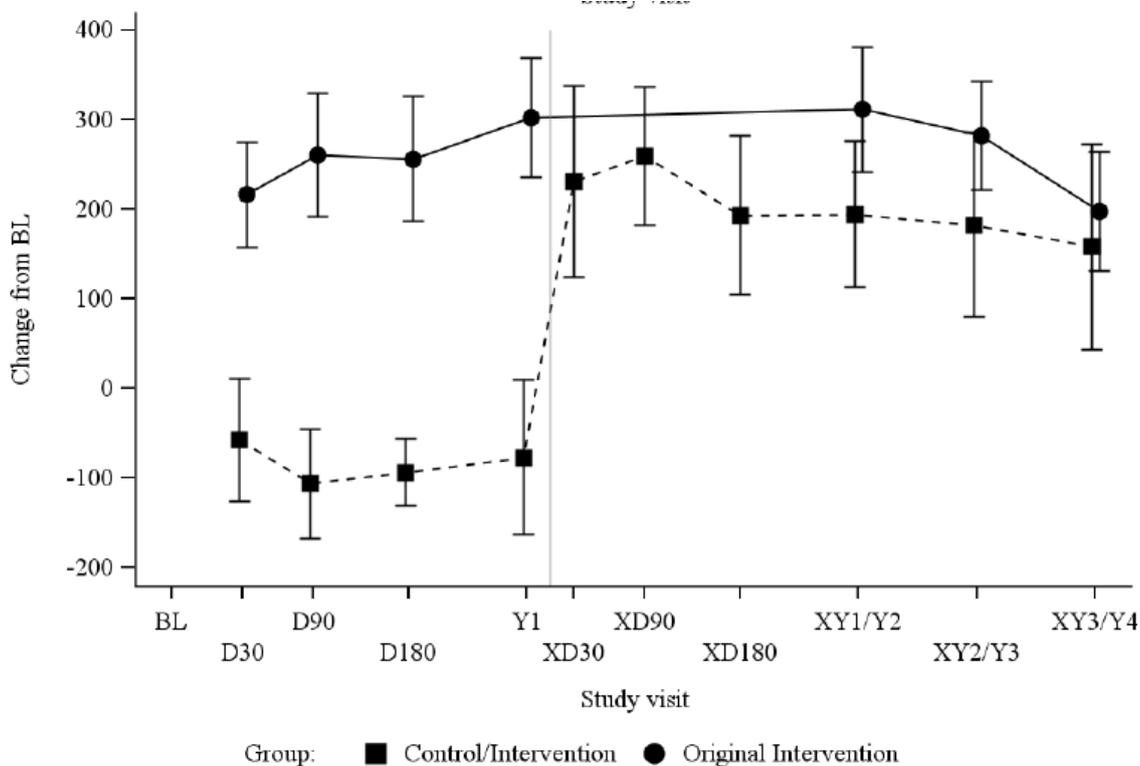
Estes dados podem ser observados na Tabela 11 e Figura 14.

Tabela 11: Evolução dos campos visuais a 1 ano com o tratamento

	Intervention N=21			Control N=10			Year 1	
	Baseline	Year 1	Change	Baseline	Year 1	Change	Difference (95% CI) (Intervention-Control)	p-value
Goldmann VF								
V4e (sum total degrees)								
N	20	11	10	10	5	5		
Mean (SD)	888.7 (487.8)	1032.8 (592.2)	78.8 (156.9)	788.2 (482.9)	778.8 (301.6)	-7.2 (341.4)	86.0 (-186.1, 358.1)	0.67
Range (min, max)	159, 1689	97, 1712	-146, 308	23, 1372	479, 1163	-504, 413		
Quartiles (25th, median, 75th)	443, 974, 1167	522, 1302, 1483	-62, 79, 227	318, 984, 1103	513, 731, 1009	-94, -33, 182		
III4e (sum total degrees)								
N	20	20	19	10	9	9		
Mean (SD)	332.9 (413.3)	673.9 (423.7)	302.1 (289.6)	427.1 (372.0)	397.8 (367.3)	-76.7 (258.7)	378.7 (145.5, 612.0)	0.006
Range (min, max)	0, 1418	0, 1405	-59, 820	0, 1042	45, 1144	-641, 218		
Quartiles (25th, median, 75th)	53, 153, 469	287, 592, 1045	19, 257, 520	109, 372, 686	105, 349, 474	-186, -4, 31		
Humphrey VF								
Foveal sensitivity (dB)								
N	20	20	19	10	9	9		
Mean (SD)	22.4 (6.8)	25.8 (9.1)	2.4 (9.7)	17.6 (8.9)	21.5 (8.9)	2.3 (5.3)	0.04 (-7.1, 7.2)	0.18
Range (min, max)	5, 32	0, 37	-24, 18	3, 28	6, 31	-3, 16		
Quartiles (25th, median, 75th)	19, 24, 27	21, 30, 32	-1, 5, 7	11, 17, 27	17, 26, 28	-1, 2, 3		
Mean macula threshold (dB)								
N	20	20	19	10	9	9		
Mean (SD)	16.1 (5.5)	24.0 (8.0)	7.7 (6.2)	14.4 (8.0)	15.8 (7.4)	-0.2 (1.7)	7.9 (3.5, 12.2)	<0.001
Range (min, max)	8, 26	2, 32	-8, 19	0, 22	2, 25	-2, 3		
Quartiles (25th, median, 75th)	12, 15, 21	19, 28, 29	4, 8, 13	10, 16, 22	13, 16, 21	-1, -1, 1		

Column header counts are subjects in the ITT population. All measures are averaged over both eyes and then analyzed. The observed two-sided p-value is from a Wilcoxon rank-sum test

Figura 14: Variação dos resultados ao longo do estudo no teste dos campos visuais de Goldmann III4e



Fonte: Extraído de referência 2

Questionário da função visual

Na população ITT, a diferença entre grupos na variação média da pontuação, entre o basal e o ano 1, foi de 2,4 (IC95% 1,0 a 3,8; $p=0,0001$) quando preenchido pelos doentes, e de 4,0 (IC95% 2,1 a 6,0; $p=0,001$), quando preenchido pelos pais.

Segurança

Não foram submetidos dados comparativos em relação à incidência de eventos adversos, eventos adversos graves, ou descontinuação do tratamento por eventos adversos. Na população mITT, observaram-se eventos adversos em 29/29 doentes (100%), em 20/20 doentes (100%) no grupo voretigene neparvovec, e em 9/9 doentes (100%) no grupo controlo/intervenção.

Observaram-se eventos adversos graves em 5/29 doentes (17%), 4/20 doentes (20%) no grupo voretigene neparvovec, e em 1/9 doentes (11%) no grupo controlo/intervenção. Um doente no grupo voretigene neparvovec apresentou degradação marcada da acuidade visual após a injeção no primeiro olho.

Nenhum doente descontinuou tratamento por eventos adversos em nenhum dos grupos. Os eventos adversos mais frequentes estão descritos na Tabela 12.

Até à data do *cutoff* de 2 de Julho de 2018, 3/29 doentes (10%) apresentaram rasgaduras da retina, 5/29 doentes (17%) apresentaram pressão intra-ocular aumentada, e 5/29 doentes (17%) apresentaram cataratas. Observou-se um caso de hemorragia da retina, um caso de descolamento da retina, e um caso de pseudopapiledema. Os efeitos oculares atribuídos ao tratamento encontram-se na Tabela 13. Não existem dados comparativos.

A incidência de eventos adversos encontra-se representada na Tabela 12. Ocorreram em mais de 25% dos doentes, náuseas (34%), vômitos (34%), pirexia (31%), nasofaringite (38%), cefaleias (45%), e tosse (28%). Não existem dados comparativos.

Tabela 12: Incidência de eventos adversos

MedDRA System Organ Class / Preferred Term, n (%)	Original Intervention (N = 20)	Control / Intervention (N = 9)	Total (N = 29)
Number of Subjects with at Least One TEAE	20 (100%)	9 (100%)	29 (100%)
Blood & Lymphatic System Disorders	9 (45%)	2 (22%)	11 (38%)
Leukocytosis	9 (45%)	2 (22%)	11 (38%)
Eye Disorders	11 (55%)	6 (67%)	17 (59%)
Cataract	4 (20%)	1 (11%)	5 (17%)
Eye inflammation	2 (10%)	0	2 (7%)
Eye pain	1 (5%)	1 (11%)	2 (7%)
Eye pruritus	1 (5%)	1 (11%)	2 (7%)
Macular hole	1 (5%)	1 (11%)	2 (7%)
Retinal deposits	0	3 (33%)	3 (10%)
Retinal tear	2 (10%)	1 (11%)	3 (10%)
Gastrointestinal Disorders	12 (60%)	5 (56%)	17 (59%)
Abdominal pain upper	2 (10%)	1 (11%)	3 (10%)
Diarrhoea	2 (10%)	0	2 (7%)
Nausea	6 (30%)	4 (44%)	10 (34%)
Vomiting	8 (40%)	2 (22%)	10 (34%)
General Disorders & Administration Site Conditions	10 (50%)	2 (22%)	12 (41%)
Adverse drug reaction	2 (10%)	0	2 (7%)
Pyrexia	7 (35%)	2 (22%)	9 (31%)
Infections & Infestations	11 (55%)	3 (33%)	14 (48%)
Nasopharyngitis	7 (35%)	1 (11%)	8 (28%)
Upper respiratory tract infection	2 (10%)	0	2 (7%)
Injury, Poisoning & Procedural Complications	5 (25%)	2 (22%)	7 (24%)
Animal bite	2 (10%)	0	2 (7%)
Investigations	7 (35%)	2 (22%)	9 (31%)
Intraocular pressure increased	4 (20%)	1 (11%)	5 (17%)
Musculoskeletal & Connective Tissue Disorders	1 (5%)	2 (22%)	3 (10%)
Musculoskeletal pain	1 (5%)	1 (11%)	2 (7%)
Nervous System Disorders	10 (50%)	6 (67%)	16 (55%)
Dizziness	1 (5%)	1 (11%)	2 (7%)
Headache	7 (35%)	6 (67%)	13 (45%)
Psychiatric Disorders	2 (10%)	2 (22%)	4 (14%)
Anxiety	0	2 (22%)	2 (7%)
Renal & Urinary Disorders	3 (15%)	0	3 (10%)
Haematuria	3 (15%)	0	3 (10%)
Respiratory, Thoracic & Mediastinal Disorders	10 (50%)	4 (44%)	14 (48%)
Cough	6 (30%)	2 (22%)	8 (28%)
Epistaxis	2 (10%)	0	2 (7%)
Nasal congestion	2 (10%)	2 (22%)	4 (14%)
Oropharyngeal pain	6 (30%)	1 (11%)	7 (24%)
Skin & Subcutaneous Tissue Disorders	2 (10%)	4 (44%)	6 (21%)
Rash	1 (5%)	1 (11%)	2 (7%)

Fonte: Extraído de referência 2

A incidência de eventos adversos oculares encontra-se representada na Tabela 14.

Tabela 13: Incidência de eventos adversos oculares

MedDRA System Organ Class / Preferred Term	Original Intervention (N = 20 Subjects; N = 40 Eyes)		Control / Intervention (N = 9 Subjects; N = 18 Eyes)		Total (N = 29 Subjects; N = 58 Eyes)	
	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n
Any Ocular TEAE	12 (60%)	37	7 (78%)	19	19 (66%)	56
Eye Disorders	11 (55%)	31	6 (67%)	16	17 (59%)	47
Cataract	4 (20%)	8	1 (11%)	2	5 (17%)	10
Choroidal haemorrhage	0	0	1 (11%)	1	1 (3%)	1
Conjunctival cyst	1 (5%)	1	0	0	1 (3%)	1
Conjunctival hyperaemia	0	0	1 (11%)	1	1 (3%)	1
Eye inflammation	2 (10%)	6	0	0	2 (7%)	6
Eye irritation	1 (5%)	1	0	0	1 (3%)	1
Eye pain	1 (5%)	1	1 (11%)	1	2 (7%)	2
Eye pruritus	1 (5%)	1	1 (11%)	2	2 (7%)	3
Eye swelling	1 (5%)	1	0	0	1 (3%)	1
Eyelid ptosis	1 (5%)	1	0	0	1 (3%)	1
Foreign body sensation in eyes	1 (5%)	1	0	0	1 (3%)	1
Iritis	1 (5%)	1	0	0	1 (3%)	1
Macular degeneration	1 (5%)	1	0	0	1 (3%)	1
Macular hole	1 (5%)	1	1 (11%)	2	2 (7%)	3
Maculopathy	1 (5%)	2	0	0	1 (3%)	2
Ocular discomfort	0	0	1 (11%)	1	1 (3%)	1
Pseudopapilloedema	1 (5%)	1	0	0	1 (3%)	1
Retinal deposits	0	0	3 (33%)	3	3 (10%)	3
Retinal detachment	1 (5%)	1	0	0	1 (3%)	1
Retinal disorder	0	0	1 (11%)	2	1 (3%)	2
Retinal haemorrhage	1 (5%)	1	0	0	1 (3%)	1
Retinal tear	2 (10%)	2	1 (11%)	1	3 (10%)	3
Infections and Infestations	1 (5%)	1	0	0	1 (3%)	1
Conjunctivitis viral	1 (5%)	1	0	0	1 (3%)	1
Injury, Poisoning and Procedural Complications	0	0	1 (11%)	1	1 (3%)	1
Wound dehiscence	0	0	1 (11%)	1	1 (3%)	1
Investigations	4 (20%)	5	1 (11%)	2	5 (17%)	7
Intraocular pressure increased	4 (20%)	5	1 (11%)	2	5 (17%)	7

Fonte: Extraído de referência 2

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Acuidade visual

Nesta medida, o benefício adicional de voretigene neparvovec na acuidade visual é incerto, parecendo não ter qualquer efeito clinicamente relevante.

Para a avaliação da acuidade visual, na população *off chart*, a empresa utilizou a escala adaptada de Holladay. As variações no LogMAR observadas entre o basal e o ano 1 refletem uma melhoria média de 8,1 letras no grupo voretigene neparvovec e de 1,6 letras no grupo controlo, mas esta diferença entre grupos não teve significado estatístico.

Numa análise *pós hoc* da variação da acuidade visual com o tratamento, na população *off chart*, utilizando a escala de Lange, as variações no LogMAR observadas entre o basal e o ano 1 refletem uma melhoria média de 9,0 letras no grupo voretigene neparvovec e de 1,6 letras no grupo controlo. Embora a diferença entre grupos apresente significado estatístico ($p= 0,0469$), a variação média ao fim de 1 ano foi de $0,18\pm 0,20$ LogMAR no grupo voretigene neparvovec. De acordo com a empresa, considera-se uma melhoria clinicamente significativa na acuidade visual, uma melhoria de 0,3 LogMAR (15 letras, ou 3 linhas no gráfico ETDRS), parecendo assim o efeito do tratamento com voretigene neparvovec ser clinicamente irrelevante.

A empresa utilizou também um teste de mobilidade multi-luminância padronizado (MLMT), que integra aspetos de acuidade visual, campos visuais, e sensibilidade à luz. Com o tratamento observou-se uma melhoria na acuidade visual avaliada pelo teste MLMT. Em relação ao basal, a variação na pontuação MLMT bilateral, avaliada a 1 ano, foi de $1,8\pm 1,1$ no grupo voretigene neparvovec, e de $0,2\pm 1,0$ no grupo controlo (diferença entre grupos 1,6; IC95% 0,72 a 2,41; $p= 0,0013$), mostrando uma diferença estatisticamente significativa favorecendo o grupo voretigene neparvovec, mas é provável que a melhoria de teste de mobilidade se deva não a melhorias na acuidade visual, mas a melhoria noutros aspetos como a sensibilidade à luz (melhoria da visão com menor intensidade de luz).

Campos visuais (campimetria)

Não existe demonstração de benefício adicional do voretigene neparvovec em relação aos campos visuais.

Em relação ao teste de perimetria cinética de Goldmann com estímulo III, observou-se uma diferença entre grupos, avaliada a 1 ano, de 378,7 (IC95% 145,5 a 612,0; $p=0,006$). Contudo, os campos visuais eram um *outcome* exploratório, tendo-se observado resultados inconsistentes com diferentes testes.

Fotosensibilidade

O tratamento com voretigene neparvovec apresentou benefício adicional em relação à fotossensibilidade, estando associado a uma melhoria na fotossensibilidade avaliada pelo teste do limiar de sensibilidade para a luz (FST).

Foi determinada a variação do FST médio (luz branca) nos dois grupos entre o basal e o ano 1. Em relação ao basal, a variação do FST bilateral, avaliada a 1 ano, foi de $-2,08 \pm 0,29 \log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$ no grupo voretigene neparvovec, e de $0,04 \pm 0,44$ no grupo controlo (diferença entre grupos foi de $-2,1$; IC95% $-3,19$ a $-1,04$; $p=0,0004$).

A empresa refere que uma melhoria na fotossensibilidade é clinicamente significativa se se observar um aumento da performance FST ≥ 1 log. O benefício adicional do tratamento com voretigene neparvovec parece ser clinicamente relevante, uma vez que o aumento médio observado foi de $2,08 \log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$.

Qualidade de vida relacionada com a saúde

Os doentes e os pais referiram melhorias com o tratamento na capacidade para executar tarefas diárias.

Na população ITT, a diferença entre grupos na variação média da pontuação, entre o basal e o ano 1, foi de $2,4$ (IC95% $1,0$ a $3,8$; $p=0,0001$) quando preenchido pelos doentes, e de $4,0$ (IC95% $2,1$ a $6,0$; $p=0,001$), quando preenchido pelos pais.

Eventos adversos

Não foram submetidos dados comparativos em relação à incidência de eventos adversos, pelo que não foi possível avaliar como é que voretigene neparvovec se compara com o comparador, em relação a este *outcome*.

No grupo voretigene neparvovec, ao longo de cerca de 4 anos, e incluindo o grupo intervenção e controlo/intervenção (doentes inicialmente do grupo controlo que fizeram a intervenção no final do primeiro ano), observaram-se eventos adversos em 100% dos doentes.

Eventos adversos graves

Não foram submetidos dados comparativos em relação à incidência de eventos adversos graves, pelo que não foi possível avaliar como é que voretigene neparvovec se compara com o comparador, em relação a este *outcome*.

No grupo voretigene neparvovec, ao longo de cerca de 4 anos, e incluindo o grupo intervenção e controlo/intervenção (doentes inicialmente do grupo controlo que fizeram a intervenção no final do primeiro ano), observaram-se eventos adversos graves em 5/29 doentes (17%), 4/20 doentes (20%) no grupo voretigene neparvovec, e em 1/9 doentes (11%) no grupo controlo/intervenção.

Descontinuação do tratamento por eventos adversos

Nenhum doente descontinuou tratamento por eventos adversos em nenhum dos grupos.

Eventos adversos de especial interesse (cataratas)

Não foram submetidos dados comparativos em relação à incidência de cataratas, pelo que não foi possível avaliar como é que voretigene neparvovec se compara com o comparador, em relação a este *outcome*.

No grupo voretigene neparvovec, ao longo de cerca de 4 anos, e incluindo o grupo intervenção e controlo/intervenção (doentes inicialmente do grupo controlo que fizeram a intervenção no final do primeiro ano), observaram-se cataratas em 5/29 doentes (17%), 4/20 doentes (20%) no grupo voretigene neparvovec, e em 1/9 doentes (11%) no grupo controlo/intervenção.

Mortalidade relacionada com o tratamento

Não existe qualquer menção a mortes durante o estudo.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A qualidade da evidência foi classificada como muito baixa para a qualidade de vida, e como moderada para todos os outros *outcomes*. Por difícil de valorizar num estudo com desenho aberto, a qualidade de vida avaliada pelo questionário VFQ-25 não foi determinante para o sentido da recomendação. Assim, a importância deste *outcome* inicialmente pontuada com 9 pontos, foi depois re-classificada tendo-lhe sido atribuída uma pontuação de 6.

A qualidade global da evidência foi classificada como moderada (Tabela 14).

Esta classificação significa moderada certeza de resultados. Estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito: o verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.

Tabela 14: Tabela perfil de evidência por *outcome*

<i>Outcomes</i>	Risco de viés					Comparação indireta	Imprecisão	Qualidade	Classificação <i>outcomes</i>	Nº estudos
	Alocação oculta adequada	Ocultação adequada	Inclusão incompleta	Reporte seletivo <i>outcomes</i>	Outros					
Acuidade visual	Não claro	Não	Não	Não	Não	Sim*	Não	Moderada	crítico	1
Campos visuais (campimetria)	Não claro	Não	Não	Não	Não	Sim*	Não	Moderada	crítica	1
Fotosensibilidade	Não claro	Não	Não	Não	Não	Sim*	Não	Moderada	crítica	1
Qualidade de vida relacionada com a saúde	Não claro	Não	Não claro	Não	Não	Sim*	Não	Muito baixo	crítico	1
Nº de eventos adversos	Não claro	Não	Não	Não	Não	Sim*	Não	Moderada	importante	1
Nº eventos adversos graves	Não claro	Não	Não	Não	Não	Sim*	Não	Moderada	crítico	1
Interrupção do tratamento por eventos adversos	Não claro	Não	Não	Não	Não	Sim*	Não	Moderada	crítico	1
Mortalidade relacionada com medicamento	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----		crítico	0
Eventos adversos de especial interesse (catarratas)	Não claro	Não	Não	Não	Não	Sim*	Não	Moderada	crítico	1

*O estudo incluiu apenas doentes com amaurose congénita de Leber, não incluindo outras distrofias retinianas hereditárias por mutação RPE65

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o benefício adicional de voretigene neparvovec na indicação “*tratamento de doentes adultos e pediátricos com perda de visão devida a distrofia retiniana hereditária causada por mutações bialélicas RPE65 confirmadas e que tenham suficientes células retinianas viáveis*”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional do voretigene neparvovec, em três sub-populações: doentes adultos e pediátricos com perda de visão devida a retinite pigmentosa causada por mutações bialélicas RPE65 confirmadas e que tenham suficientes células retinianas viáveis, em que a intervenção era voretigene neparvovec, e o comparador era melhores cuidados de suporte; doentes adultos e pediátricos com perda de visão devida a amaurose congénita de Leber causada por mutações bialélicas RPE65 confirmadas e que tenham suficientes células retinianas viáveis, em que a intervenção era voretigene neparvovec, e o comparador era melhores cuidados de suporte; e doentes adultos e pediátricos com perda de visão devida a outras distrofias retinianas causadas por mutações bialélicas RPE65 confirmadas e que tenham suficientes células retinianas viáveis, em que a intervenção era voretigene neparvovec, e o comparador era melhores cuidados de suporte.

Concluiu-se que a evidência relevante era o estudo AAV2-hRPE65v2-301² que foi um estudo feito com cinco cirurgiões em dois hospitais nos EUA, de fase 3, randomizado, aberto, que incluiu 31 doentes com pelo menos 3 anos de idade, com distrofias retinianas causadas por mutações bialélicas RPE65 confirmadas (amaurose congénita de Leber), que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem uma injeção sub-retiniana de voretigene neparvovec no primeiro olho, seguida de injeção no segundo olho (n=21), ou ausência de tratamento (n=10), e avaliou a acuidade visual através do teste padronizado de mobilidade multi-luminância (*multi-luminance mobility testing – MLMT*) ao fim de 1 ano. O último relatório inclui cerca de 4 anos de *follow up* no grupo intervenção (voretigene neparvovec inicial), e 3 anos de *follow up* no grupo controlo / intervenção (tratamento com voretigene neparvovec 1 ano após o início do estudo).

Embora os critérios de avaliação previssem a avaliação do benefício adicional do voretigene neparvovec separadamente para os doentes com retinite pigmentosa, com amaurose congénita de Leber, e com outras distrofias retinianas, a evidência submetida incluiu apenas um estudo (estudo AAV2-hRPE65v2-301) com doentes com amaurose congénita de Leber, pelo que não foi possível avaliar separadamente

o benefício adicional em cada uma das duas outras sub-populações definidas. Considera-se que o benefício observado com o tratamento de um fenótipo de uma doença que apresenta um quadro clínico mais grave (amaurose congénita de Leber), pode não ser observado noutros fenótipos da doença com quadros clínicos menos graves (retinite pigmentosa).

O estudo AAV2-hRPE65v2-3012 mostrou que o tratamento com voretigene neparvovec melhorou a capacidade funcional dos doentes em ambientes com baixo nível de luz, não teve impacto sobre a acuidade visual, melhorou a fotossensibilidade (limiar de sensibilidade para a luz), e pode ter melhorado os campos visuais, embora exista alguma incerteza sobre este dado. A informação existente sobre o impacto do tratamento na qualidade de vida foi considerada não confiável. O tratamento esteve associado a algumas complicações oculares importantes. Até à data do *cutoff* de 2 de Julho de 2018, 3/29 doentes (10%) apresentaram rasgaduras da retina, 5/29 doentes (17%) apresentaram pressão intra-ocular aumentada, e 5/29 doentes (17%) apresentaram cataratas. Observou-se ainda um caso de hemorragia da retina, um caso de descolamento da retina, e um caso de pseudopapiledema. Um doente apresentou diminuição marcada da acuidade visual após a injeção de voretigene neparvovec no primeiro olho, não tendo recuperado a acuidade visual. Contudo, por ausência de dados com o comparador, não foi possível comparar os eventos adversos com voretigene neparvovec com os observados numa população não tratada.

Observou-se que nas distrofias retinianas por mutações no gene RPE65, os sintomas geralmente iniciam-se na infância, com diminuição da acuidade visual em ambientes pouco iluminados e perda de visão periférica e, à medida que a doença progride, a visão central e de cores fica também afetada. Por este motivo a empresa desenvolveu um teste de mobilidade com diferentes intensidades de luz, o teste de mobilidade multi-luminância padronizado (MLMT), que integra aspetos de acuidade visual, campos visuais, e sensibilidade à luz. Uma pessoa com visão normal é capaz de completar o percurso sem erros ou com erros mínimos a 1 lux. Considerou-se que o doente passou no teste MLMT (a qualquer nível de luz), se completou o percurso a esse nível de luz com menos de 4 erros, e no prazo de 3 minutos. A empresa não justificou a utilização destes critérios diferenciados (na população de estudo e nas pessoas com acuidade visual normal).

Os testes foram realizados de níveis de luminância mais baixos para níveis de luminância progressivamente mais altos. O objetivo do teste era identificar o último nível de luz em que o doente não passou no teste, e o primeiro nível de luz em que já passou no teste. A cada nível de luz foi atribuída

uma pontuação entre 0 e 6, com os níveis de luz mais baixos correspondendo a pontuações de lux mais elevadas. Em relação ao basal, a variação na pontuação MLMT bilateral, avaliada a 1 ano, foi de $1,8 \pm 1,1$ no grupo voretigene neparvovec, e de $0,2 \pm 1,0$ no grupo controlo (diferença entre grupos 1,6; IC95% 0,72 a 2,41; $p= 0,0013$), mostrando uma diferença estatisticamente significativa favorecendo o grupo voretigene neparvovec. A empresa apresenta a pontuação lux graficamente, sugerindo o gráfico que o grupo voretigene neparvovec conseguiu, em média, um ano após o tratamento, percorrer o percurso (com até quatro erros), com uma intensidade de luz dois lux mais abaixo, passando de uma pontuação lux média de cerca de 3 para cerca de 5, ou seja, passou o teste inicialmente, em média, com um nível de luz de cerca de 50 lux e, ao fim de 1 ano, passou o teste com um nível de luz de cerca de 4 lux. Individualmente, 16/21 doentes apresentou uma melhoria de pelo menos 2 pontos lux, ou seja, reduziu em dois níveis a intensidade de luz necessária para passar no teste. Observou-se, no entanto, que a distribuição das intensidades de luz avaliadas não é regular, dificultando a interpretação dos resultados. Notou-se que após o tratamento com voretigene neparvovec 21/29 doentes passaram o MLMT com uma intensidade de luz de 1 lux. Contudo, isto não significa que o tratamento apresenta propriedades “curativas” sobre a mobilidade em condições de baixa luminosidade. Salienta-se que existe uma diferença nas definições: enquanto na acuidade visual normal a pessoa consegue percorrer o circuito sem erros a 1 lux, no estudo 301 os doentes passavam o teste se percorressem o circuito com até 4 erros para cada nível de luz (neste caso a 1 lux). De salientar, que o efeito do tratamento já se observava 30 dias após o tratamento (à data da primeira avaliação após a injeção de voretigene neparvovec), e manteve-se estável durante 4 anos.

Contudo, basalmente, observaram-se diferenças entre grupos na capacidade para realizar o teste MLMT: mais doentes no grupo intervenção passaram o teste com um nível de luz de 4 lux (19% vs 10%), e mais doentes no grupo controlo passaram o teste com um nível de luz de 50 lux (50% vs 33%). Este facto pode enviesar os resultados, favorecendo a intervenção.

A empresa avaliou também a acuidade visual utilizando métodos convencionais. De acordo com a empresa, considera-se uma melhoria clinicamente significativa na acuidade visual, uma melhoria de 0,3 LogMAR (15 letras, ou 3 linhas no gráfico ETDRS). Para a avaliação da acuidade visual, na população *off-chart*, a empresa utilizou a escala adaptada de Holladay. As variações no LogMAR observadas entre o basal e o ano 1 refletem uma melhoria média de 8,1 letras no grupo voretigene neparvovec (variação média ao fim de 1 ano foi de $0,16 \pm 0,34$ LogMAR) e de 1,6 letras no grupo controlo, mas esta diferença entre grupos não teve significado estatístico.

Numa análise *pós hoc* da variação da acuidade visual *off-chart* com o tratamento, utilizando a escala de Lange, as variações no LogMAR observadas entre o basal e o ano 1 refletem uma melhoria média de 9,0 letras no grupo voretigene neparvovec (variação média ao fim de 1 ano foi de $0,18 \pm 0,20$ LogMAR) e de 1,6 letras no grupo controlo. Embora a diferença entre grupos apresente significado estatístico ($p=0,0469$), é clinicamente irrelevante de acordo com o critério da empresa (0,3 LogMAR, 15 letras, ou 3 linhas no gráfico ETDRS).

Assim, nesta perspetiva, o estudo 301 não mostrou benefício adicional do voretigene neparvovec em comparação com não tratamento, em relação à acuidade visual. Contudo, observa-se de que tendo em conta o mecanismo patogénico da doença (doença mediada pelos bastonetes), e o mecanismo de ação do voretigene neparvovec, não seria de esperar que a acuidade visual (visão central) melhorasse com o voretigene neparvovec.

O tratamento com voretigene neparvovec apresentou benefício adicional em relação à fotossensibilidade, estando associado a uma melhoria na fotossensibilidade avaliada pelo teste do limiar de sensibilidade para a luz (FST). Foi determinada a variação do FST médio (luz branca) nos dois grupos entre o basal e o ano 1. Em relação ao basal, a variação do FST bilateral, avaliada a 1 ano, foi de $-2,08 \pm 0,29$ $\log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$ no grupo voretigene neparvovec, e de $0,04 \pm 0,44$ no grupo controlo (diferença entre grupos foi de -2,1; IC95% -3,19 a -1,04; $p=0,0004$). A empresa definiu como uma melhoria na fotossensibilidade clinicamente significativa um aumento da performance FST ≥ 1 log. Assim, utilizando esta definição, o benefício adicional do tratamento com voretigene neparvovec em relação a FST parece ser clinicamente relevante, uma vez que o aumento médio observado foi de $2,08$ $\log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$. Constatou-se que os resultados do FST corroboram e apoiam os resultados MLMT. Contudo, considera-se que não é claro qual o benefício clínico direto da melhoria no FST.

Observou-se que o estudo 301 teve um desenho aberto. Este facto aumenta o risco de viés em relação aos *outcomes* subjetivos, como é o caso do MLMT. Contudo, considera-se que a empresa utilizou medidas de mitigação do risco de viés (leitura centralizada de imagens video) que parecem adequadas no que diz respeito à ocultação. Mais problemático, nesta perspetiva, é não ser claro se os investigadores conheciam a lista de randomização e, conseqüentemente, se a alocação dos doentes aos braços de tratamento foi oculta para os investigadores. Este facto foi um dos motivos que levou a que a confiança nas estimativas de efeito do tratamento fosse reduzida em um nível, de elevada para moderada.

Os doentes e os pais/cuidadores (no caso dos doentes com menos de 18 anos) preencheram um questionário relacionado com a função visual, contendo 25 questões relacionadas com as atividades da vida diária que dependem da visão (VFQ-25), um instrumento desenvolvido pelo NIH. Os doentes (2,4 pontos de diferença entre grupos) e os pais (4,0 pontos de diferença entre grupos) referiram melhorias com o tratamento na capacidade para executar tarefas diárias. Contudo, de acordo com os responsáveis pelo teste, para detetar uma diferença entre grupos de 2 pontos é necessária uma amostra de 1.568 doentes, e para detetar uma diferença entre grupos de 4 pontos é necessária uma amostra de 251 doentes, pelo que o estudo não tinha poder estatístico para detetar estas diferenças. Adicionalmente, nesta perspetiva, o desenho aberto do estudo pode por em causa a validade destes resultados, pelo que os resultados devem ser interpretados com cuidado.

Procedeu-se a um balanço risco-benefício do voretigene neparvovec, em comparação com não tratamento, e concluiu-se que existe indicação de benefício adicional, mas que a magnitude do efeito de tratamento é difícil de quantificar, por não se ter observado melhoria na acuidade visual (visão central) e não existirem dados confiáveis de qualidade de vida.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional de voretigene neparvovec na indicação *“tratamento de doentes adultos e pediátricos com perda de visão devida a distofia retiniana hereditária causada por mutações bialélicas RPE65 confirmadas e que tenham suficientes células retinianas viáveis”*.

Concluiu-se que existe indicação de benefício adicional em relação ao não tratamento, de magnitude não quantificável.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Um estudo de fase 3, randomizado, aberto, que incluiu 31 doentes com pelo menos 3 anos de idade, com amaurose congénita de Leber, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem uma injeção sub-retiniana de voretigene neparvovec no primeiro olho, seguida de injeção no segundo olho (n=21), ou ausência de tratamento (n=10), melhorou a capacidade funcional dos

doentes em ambientes com baixo nível de luz. Esta melhoria observou-se 30 dias após a injeção e manteve-se estável ao longo de 4 anos.

- A magnitude do efeito do tratamento é difícil de quantificar por não se ter observado melhoria na acuidade visual (visão central) e não existirem dados confiáveis de qualidade de vida.

A recomendação favorável está condicionada ao cumprimento cumulativo dos seguintes critérios:

- O tratamento deve ser efetuado por cirurgião da retina com experiência em cirurgia macular.
- Terem, antes do tratamento, uma acuidade visual em ambos os olhos igual ou inferior a 20/60 ou um campo visual com menos de 20º em qualquer dos 24 meridianos (medido pelo isóptero III4e ou equivalente), ou ambos.
- Não apresentarem incapacidade funcional com iluminação de 400 lux.
- Terem células retinianas viáveis suficientes, determinado no domínio espectral da tomografia de coerência ótica (*spectral domain optical coherence tomography*) por uma espessura no polo posterior superior a 100 microns.

10. Avaliação económica

Foi realizado um estudo de avaliação económica do voretigene neparvovec (VN) no tratamento de doentes adultos e pediátricos com perda de visão devida a distofia retiniana hereditária, causada por mutações bialélicas RPE65 confirmadas, e que tenham suficientes células retinianas viáveis. Foram adotadas as perspetivas da sociedade e do SNS. Como comparador foram selecionados os melhores cuidados de suporte (MCS).

Foi desenvolvido um modelo de Markov com seis estádios: “incapacidade visual moderada”, “incapacidade visual severa”, “incapacidade visual profunda”, “conta dedos”, “movimento mãos até ausência de perceção de luz” e “morte”. As probabilidades de transição basearam-se nos resultados do ensaio 301, um estudo aberto, aleatorizado e controlado de fase 3, que incluiu 31 doentes. O tempo de seguimento do estudo foi de 4 anos, com crossover no grupo de controlo ao final de um ano. Para o cálculo das probabilidades de transição, não foram incluídos os resultados dos doentes em MCS em crossover, no final do primeiro ano.

Para avaliação da história natural da doença foram utilizados dados de uma análise retrospectiva de 70 doentes, acompanhados durante 7,3 anos em 7 centros internacionais. O horizonte temporal selecionado foi o do curso de vida dos doentes, com um máximo de 100 anos.

Os valores para a qualidade de vida foram determinados da seguinte forma: (i) um painel de peritos, constituído por peritos clínicos, doentes e cuidadores, desenvolveu vinhetas com a descrição de cada estágio; (ii) as vinhetas com a descrição dos estádios de saúde foram classificadas através do questionário (EQ-5D-5L). A classificação foi realizada por seis peritos internacionais com experiência no seguimento de doentes com perda de visão devida a distrofia retiniana hereditária causada por mutações bialélicas RPE65. Para o cenário base, foram consideradas as respostas a um painel de peritos portugueses. As respostas aos questionários EQ-5D-5L foram valorizadas com as tarifas portuguesas.

Foram considerados custos médicos com a administração do medicamento, tratamento dos eventos adversos e custos com seguimento. A identificação da maioria dos recursos foi feita com base num painel de peritos. O painel foi constituído por cinco peritos nacionais, dois com experiência no tratamento destes doentes e três indicados por diretores de serviço de hospitais com especialidade de oftalmologia. O nome dos peritos foi identificado. A valorização dos recursos foi feita principalmente com base em dados oficiais. Não foram tidos em conta os custos com perdas de produtividade, mas foram considerados os custos sociais e com educação (apoios pedagógicos especializados).

Considerou-se que o estudo é válido para a tomada de decisão, e que o medicamento não é custo-efetivo no contexto português, pelo que o financiamento deverá ser condicional a uma redução substancial do preço do medicamento.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

Concluiu-se que existe indicação de benefício adicional de Luxturna em relação ao não tratamento, de magnitude não quantificável.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

Clinical Study Report. A safety and efficacy study in subjects with Leber Congenital Amaurosis (LCA) using adeno-associated viral vector to deliver the gene for human RPE65 to the retinal pigment epithelium (RPE). AAV2-hRPE65v2-301. 13 December 2016 and Addendum 2018 15 February 2019 / Russell S et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet 2017; 390: 849-860