VORETIGENE NEPARVOVEC (LUXTURNA®)

Indicação: Distrofia retiniana hereditária associada à mutação do gene RPE65

NATS responsável:
Sociedade Paulista para o Desenvolvimento da Medicina – SPDM

São Paulo, setembro de 2019

CONSELHO NACIONAL DE JUSTIÇA

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Título: Voretigene neparvovec para distrofias retinianas hereditárias associadas à mutação do gene RPE65.

Local e data: São Paulo, setembro de 2019

Nome do NATS elaborador do PTC: NATS-SPDM (Sociedade Paulista para o Desenvolvimento da Medicina).

Potenciais conflitos de interesse: Os autores não recebem qualquer financiamento por parte da indústria e não participam de qualquer entidade de pacientes que possa indicar conflito de interesse.

RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: O voretigene neparvovec é eficaz e seguro para o tratamento das distrofias retinianas hereditárias associadas à mutação do gene RPE65 (retinite pigmentosa e a amaurose congênita de Leber)?

Contextualização sobre a doença: As distrofias retinianas hereditárias representam um grupo de doenças raras com diferentes padrões de herança genética, caracterizadas pela degeneração progressiva das células fotorreceptoras da retina (sensíveis à luz), e concomitante perda da visão em crianças e adultos. As formas mais comuns da doença são a retinite pigmentosa e a amaurose congênita de Leber, e a mutação do gene RPE65 parece ser a principal causa. Estimativas apontam que as distrofias retinianas afetam em média 1 a cada 3.000 pessoas na Europa e nos Estados Unidos.

Caracterização da tecnologia: O voretigene neparvovec é a primeira terapia gênica aprovada em outros países para o tratamento das distrofias retinianas hereditárias associadas ao gene RPE65. Este tratamento aborda a causa da doença e permite que as células produzam a proteína necessária para restaurar as células afetadas ou retardar a progressão da doença. No Brasil, ainda não há registro pela Anvisa.

Comparadores: Não há nenhum tratamento comparável à terapia gênica com voretigene neparvovec, fazendo com que a mesma receba a designação de medicamento-órfão. O manejo atual limita-se aos cuidados de suporte, como o uso de aparelhos para baixa visão, orientações e treinamento da motilidade ocular.

Avaliações prévias da tecnologia: Na página da Conitec não foram identificados documentos avaliando os efeitos do voretigene neparvovec para fins de incorporação. Neste Parecer Técnico-Científico, são apresentadas informações quanto ao uso do voretigene neparvovec especificamente para as distrofias retinianas hereditárias em duas de suas formas: retinite pigmentosa e a amaurose congênita de Leber, devendo-se alertar que a

avaliação do voretigene neparvovec para outras indicações extrapola o escopo e a busca de evidências deste parecer.

Busca e análise de evidências científicas: Foram realizadas buscas eletrônicas nas seguintes bases de dados**:** Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL), Centre for Reviews Dissemination (DARE), Medical Literature Analysis and Retrievel System Online (MEDLINE), Embase, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Indice Bibliográfico Espanhol de Ciências da Saúde (IBECS), Epistemonikos, Clinical trials.gov, WHO-ICRTP (WHO International Clinical Trials Registry Platform) e OpenGrey. Buscas manuais também foram realizadas em listas de referências e em *websites* relevantes. A avaliação do risco de viés foi realizada pela tabela de risco de viés da Cochrane.

Estudos incluídos: Foram recuperadas 163 referências pelas estratégias de busca. Após o processo de seleção, um ensaio clínico randomizado fase 3 (31 participantes) foi incluído para análise de eficácia. Os pacientes (n=21) que receberam o voretigene neparvovec apresentaram melhor função visual avaliada pela escala do MLMT (*multi-luminance mobility test,* escala de -1 a 6) quando comparados ao grupo controle (n=10). A diferença na mudança na escala foi de 1,6 (intervalo de confiança de 95% [IC95] de 0,72 a 2,41, p=0,0013) favorecendo o grupo intervenção. A avaliação da acuidade visual pela escala adaptada de Holladay não encontrou diferença entre os grupos (diferença na escala de -0,16 logMAR; IC95 -0,41 a 0,08, p=0,17). Porém, quando avaliados pela escala adaptada de Lange, houve uma discreta alteração favorecendo o grupo intervenção (diferença de médias de 7,4 letras, IC95 de 0,1 a 14,6, p=0,0469). Para a análise de segurança, foram incluídos dois estudos clínicos fase 1 adicionais (12 participantes), totalizando 40 participantes. Nenhuma morte foi relatada e os dois eventos adversos graves relacionados a intervenção foram ressaltados: perda da função retiniana (fóvea) em um participante e aumento da pressão ocular com atrofia do nervo óptico em um paciente com endoftalmite. Eventos adversos oculares menores ocorreram pelo menos uma vez em 27 dos 40 participantes (68%), sendo que

os mais comuns foram aumento da pressão ocular, catarata e descolamento de retina, que ocorreram entre 10~20% dos participantes.

Breve justificativa para a recomendação: Considerando a limitação relacionada ao baixo número de estudos incluídos e à algumas limitações metodológicas apresentadas (alto risco de viés de performance, detecção e relato), há grande incerteza sobre os efeitos do voretigene neparvovec para pacientes com distrofias retinianas hereditárias associadas ao gene RPE65.

Conclusão: A evidência disponível sobre a eficácia e segurança do voretigene neparvovec para o tratamento das distrofias retinianas hereditárias associadas à mutação do gene RPE65 é insuficiente para qualquer conclusão sólida. Deste modo, a recomendação é INCERTA, sendo que futuros estudos podem mudar qualquer conclusão.

Observação: A equipe técnica do Projeto fará o monitoramento de novas tecnologias para a mesma situação analisada neste PTC, que será atualizado caso haja evidências científicas que o justifiquem.

Sumário

RESUMO EXECUTIVO 3
Lista de Abreviaturas e Siglas 7
Contexto (objetivo e motivação) 9
Pergunta estruturada 10
INTRODUÇÃO 11
Descrição da condição 11
Aspectos epidemiológicos (prevalência, incidência, fatores de risco) 11
Critérios e métodos diagnósticos 13
Diretrizes de tratamento 14
Descrição da tecnologia 15
Aspectos regulatórios 16
Informações econômicas 16
Disponibilidade no SUS 17
Disponibilidade na Saúde Suplementar 17
Descrição de tecnologias alternativas (comparadores) 17
METODOLOGIA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS 17
Critérios de inclusão de estudos 17
Busca por estudos 19
Seleção dos estudos 20
Avaliação crítica dos estudos incluídos. 20
Apresentação dos resultados 21
Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas 21
RESULTADOS 21
Resultados da busca 21
Caracterização e resultados dos estudos incluídos 24
Avaliação da qualidade metodológica dos estudos encontrados 32
Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas 34
RECOMENDAÇÕES 35
Recomendações sobre a eficácia 35
Recomendações sobre a segurança 35
Situação da Tecnologia no Brasil e no mundo 36
CONCLUSÕES 36
REFERÊNCIAS 37
ANEXOS 42

Lista de Abreviaturas e Siglas

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPS	Banco de Preços em Saúde
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CADTH	*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CDSR	*Cochrane Database of Systematic Reviews*
CENTRAL	*Cochrane Controlled Register of Trials*
CRD	*Centre for Reviews Dissemination*
DECIT	Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde
DP	Desvio-Padrão
DNA	*Deoxyribonucleic acid*
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EMA	*European Medicines Agency*
EUA	Estados Unidos da América
FDA	*Food and Drug Administration*
GRADE	*Grading of Recomendations Assessment, Development and Evaluation*
IBECS	Indice Bibliográfico Espanhol de Ciências da Saúde
IC 95%	Intervalo de Confiança de 95%
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
logMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution
Medline	Medical Literature Analysis and Retrievel System Online
ML	Mililitro
MLMT	*Multi-luminance mobility test*
NICE	*National Institute for Health and Care Excellence*

PTC	Parecer Técnico-Científico
RoB	*Risk of Bias*
SUS	Sistema Único de Saúde
WHO-ICTR	*World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform*

Contexto (objetivo e motivação)

O Parecer Técnico-Científico (PTC) é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Este documento responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode assim resultar em (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real[1]. Eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde[2]. Na avaliação da segurança, possíveis malefícios causados por uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

O objetivo do presente PTC foi identificar, avaliar e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a efetividade e a segurança do voretigene neparvovec para distrofias retinianas hereditárias associadas à mutação do gene RPE65. Para tal, buscas sistematizadas da literatura foram realizadas para localizar evidências científicas sobre os efeitos (benefícios e riscos) do voretigene neparvovec quando comparado a nenhuma intervenção, placebo, comparador ativo ou medicamentos sintomáticos. Neste PTC, são apresentadas informações relacionadas à eficácia, efetividade e segurança do voretigene neparvovec especificamente para distrofias retinianas hereditárias associadas à mutação do gene RPE65, devendo considerar-se que a avaliação do voretigene neparvovec para outras doenças extrapola o escopo (pergunta PICO) deste parecer.

Este PTC foi desenvolvido de acordo com as recomendações contidas nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-científicos, do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) do Ministério da Saúde[3].

Pergunta estruturada

O voretigene neparvovec é eficaz e seguro para distrofia retiniana hereditária associada à mutação do gene RPE65?

Tal pergunta pode ser mais bem compreendida quando estruturada no formato PICO (acrônimo para População ou Problema, Intervenção, Controle e "*Outcomes*" ou desfechos), de acordo com o exposto abaixo:

P – adultos e crianças com distrofia retiniana hereditária associada à mutação do gene RPE65, considerando duas formas da doença: retinite pigmentosa e amaurose congênita de Leber.

I – Voretigene neparvovec.

C – Nenhuma intervenção/placebo, comparador ativo, medicamentos sintomáticos.

O – Qualidade de vida, função visual, eventos adversos, acuidade visual, detecção/sensibilidade à luz, campimetria.

INTRODUÇÃO

Descrição da condição

Aspectos epidemiológicos (prevalência, incidência, fatores de risco)

As distrofias retinianas hereditárias representam um grupo de doenças raras com diferentes padrões de herança genética, caracterizadas pela degeneração progressiva das células fotorreceptoras da retina (sensíveis à luz), e concomitante perda da visão. Estas células são chamadas cones e bastonetes, e são responsáveis pelo início das vias sensoriais que resultam na percepção visual.[4-6]

Até o momento, foram identificados cerca de 150 genes associados às distrofias retinianas, entretanto a mutação do gene RPE65 parece ser a causa mais frequente.[6] Este gene codifica a proteína RPE65 ou isomerase retinóide, essencial para a visão normal e produzida em uma fina camada de células na parte posterior do olho, chamada epitélio pigmentar da retina, um tecido sensível à luz.[7,8] A proteína RPE65 está envolvida no processo chamado ciclo visual, responsável por converter a luz que penetra no olho em sinais elétricos, posteriormente transmitidos ao cérebro. Quando a luz atinge os pigmentos fotossensíveis na retina, ela altera uma molécula chamada retina 11-cis para outra molécula chamada retina *all-trans*. Essa conversão desencadeia uma série de reações químicas que criam os sinais elétricos. A proteína RPE65 ajuda a converter a retina *all-trans* novamente em retina 11-cis, para que o ciclo visual possa iniciar novamente.[7,8] As mutações do gene RPE65 levam à redução dos níveis de atividade da proteína RPE65, deterioração das células fotorreceptoras, redução da capacidade de detectar a luz e perda gradual da visão.[4,9]

O subgrupo clínico mais comum das distrofias retinianas é a retinite pigmentosa, uma forma da doença que acomete tipicamente adolescentes e adultos jovens e apresenta evolução lenta e progressiva. A perda da visão ocorre à medida que as células fotorreceptoras da retina se deterioram. A acuidade visual pode ser preservada por muitas décadas, mesmo após o

início dos primeiros sintomas que são a redução das visões noturna e periférica, ainda na infância.[4,10]

Outra forma menos comum, porém, mais grave das distrofias retinianas é a amaurose congênita de Leber, caracterizada por início precoce e progressão mais rápida da degeneração celular da retina. Os sintomas aparecem frequentemente nos primeiros 6 meses de vida, com o aumento da sensibilidade à luz (fotofobia), perda da capacidade de ver com pouca luz (nictalpia) e movimentos involuntários rápidos do olho (nistagmo).[11,12] Além disso, muitos indivíduos desenvolvem um comportamento específico chamado sinal de compressão oculodigital de Franceschetti, onde o indivíduo passa a friccionar e esfregar os olhos constantemente.[9,13] Há suspeitas de que esse comportamento possa contribuir para o desenvolvimento de catarata e ceratocone ainda na infância ou na adolescência. A amaurose congênita de Leber é uma das causas mais comuns de cegueira na infância.[11,12]

Até o momento foram identificadas 138 mutações diferentes no gene RPE65 e a maioria está associada aos fenótipos da retinite pigmentosa (16%) e da amaurose de Leber (66%).[5,14] As causas e mecanismos bioquímicos das distrofias retinianas podem ser diferentes, porém a resposta final comum é o dano morfológico e funcional das células da retina, incluindo morte celular e remodelamento dos tecidos.[4]

Estimativas apontam que as distrofias retinianas afetam em média 1 a cada 3.000 pessoas na Europa e nos Estados Unidos.[6] Um estudo populacional realizado na Dinamarca estimou a prevalência para retinite pigmentosa de 1 a cada 6000 indivíduos, e para amaurose congênita de Leber de 1 a cada 42.000.[15] Prevalências mais altas de retinite pigmentosa foram observadas no sul da Índia (1:570)[16] e norte da China (1: 1.000)[17], em indivíduos com idade superior a 40 anos. Acredita-se que essas taxas elevadas possam estar relacionadas à cultura de casamentos consanguíneos nesses países.[15]

Critérios e métodos diagnósticos

O diagnóstico das distrofias retinianas é realizado inicialmente por meio do exame clínico com observação dos sinais e sintomas característicos, como deficiência visual substancial (principalmente na infância), alteração dos movimentos oculares e fotofobia. O exame da retina por oftalmoscopia (ou exame de fundo de olho) permite uma visão mais ampla da retina, e pode revelar depósitos anormais de pigmentos escuros. Tais pigmentos são a origem do termo "retinite pigmentosa".[4] O histórico familiar com herança autossômica recessiva é um fator adicional à identificação do diagnóstico.[18]

Outros exames frequentemente realizados são[4,18]:

- *Eletrorretinograma*: mede a atividade elétrica das células fotorreceptoras da retina. Um feixe de luz é enviado para a retina
- e os eletrodos medem a resposta celular. Indivíduos com distrofia retiniana apresentam redução da atividade elétrica, e consequente declínio da função dos fotorreceptores. Respostas normais descartam o diagnóstico.
- *Teste de campo visual*: analisa a extensão da perda de visão. Um ponto de luz se move em semicírculo e o indivíduo indica o quanto consegue visualizar a luz. Este processo resulta em um mapeamento do campo de visão.
- *Testes genéticos*: coleta de amostra do DNA e sequenciamento para confirmação da mutação genética. A capacidade de obter diagnósticos genéticos permitiu que as distrofias retinianas fossem categorizadas pelo mecanismo, além do fenótipo clínico.[5]

Aspectos de prognóstico

Existem diferenças fenotípicas entre os indivíduos com o mesmo diagnóstico clínico de distrofia retiniana hereditária. No entanto, independentemente do ritmo e padrão do envolvimento da retina, o resultado é a perda da visão até a idade adulta. O primeiro sinal de retinite pigmentosa é geralmente uma

perda da visão noturna, que se torna aparente na infância. Problemas com a visão noturna podem dificultar as atividades com pouca luz. Mais tarde, a doença causa o desenvolvimento de pontos cegos na visão lateral (periférica). Com o tempo, esses pontos cegos se fundem e levam à “visão de túnel”, ou seja, a redução progressiva do campo visual. A doença progride ao longo de anos ou décadas até afetar a visão central, necessária para tarefas detalhadas, como ler, dirigir e reconhecer rostos. Na idade adulta, a retinite pigmentosa pode levar à cegueira completa.[10,19] Na amaurose congênita de Leber, a deficiência visual grave ocorre desde a infância, embora alguns indivíduos apresentem deterioração da visão apenas no início da fase adulta.[19,20]

Diretrizes de tratamento

Não há tratamentos farmacológicos aprovados para o tratamento das distrofias retinianas hereditárias.[21] O uso terapêutico de agentes farmacológicos neuroprotetores parece capaz de reduzir a perda de células fotorreceptoras, porém os resultados dos estudos clínicos são ainda inconsistentes.[4]

Na última década, a terapia gênica tem sido investigada para o tratamento das distrofias retinianas hereditárias. Este tratamento visa substituir o gene mutado por uma cópia funcional, transportada até a retina por meio de um vetor viral. O vírus adeno-associado tem sido considerado um vetor seguro para diferentes tipos de terapia gênica, uma vez que não causa nenhuma doença, não pode se reproduzir sem um vírus auxiliar e produz resposta imune mínima do hospedeiro.[6,21,22] A terapia gênica aborda a causa da doença e permite que as células produzam a proteína necessária para restaurar as células afetadas ou retardar a progressão da doença.[22]

A tecnologia complexa e em evolução deste tipo de tratamento, bem como as pequenas populações de pacientes disponíveis para estudos clínicos, tornam difícil o estabelecimento da segurança e eficácia no longo prazo.[6]

Descrição da tecnologia

O voretigene neparvovec é a primeira terapia gênica aprovada para o tratamento das distrofias retinianas hereditárias associadas ao gene RPE65: renitine pigmentosa e amaurose congênita de Leber. Esta terapia foi desenvolvida para fornecer uma cópia normal do gene que codifica o RPE65 humano para as células da retina, utilizando um vetor do sorotipo 2 do vírus adeno-associado como veículo de transporte. O gene RPE65 saudável é introduzido nas células do epitélio da retina e induzido a produzir a enzima funcional.[6,21,22]

O vetor viral pode ser introduzido por duas vias de administração: injeção subretiniana ou injeção intravítrea. A injeção intravítrea é um dos procedimentos cirúrgicos oculares mais comuns, no qual o agente terapêutico é injetado diretamente na cavidade vítrea do olho. A injeção no espaço subretiniano é um procedimento mais complexo que fornece contato direto do material injetado com a membrana plasmática dos fotorreceptores e das células do epitélio pigmentar da retina. Há um deslocamento transitório da retina que se resolve espontaneamente.[21,23] Apesar da maior facilidade de administração pela via intravítrea e menor risco de complicações iatrogênicas, a injeção subretiniana se mostrou mais efetiva. Esses achados podem estar relacionados às barreiras físicas de acesso à retina externa, bem como à diluição do vetor dentro da cavidade vítrea.[5,21,23]

O voretigene neparvovec é composto por dose única de 2 ml, contendo 0,5 ml de volume extraível de concentrado, que necessita de diluição na proporção de 1:10 antes da administração. Cada ml de concentrado contém 5 x 10^{12} vetores genômicos. Após a diluição, a dose de voretigene neparvovec com 1,5 x 10^{11} vetores genômicos é administrada no espaço subretiniano com volume total de 0,3 ml em cada olho. Recomenda-se que a administração em cada olho seja realizada em dias separados, com um intervalo de até 6 dias entre as aplicações. O objetivo é permitir, por meio da administração única da terapia gênica, um efeito terapêutico duradouro. [24,25]

O uso de medicamentos imunossupressores deve ser iniciado três dias antes da injeção do voretigene neparvovec no primeiro olho e mantido por 14 dias

após o tratamento, com o objetivo de reduzir o risco de rejeição pelo organismo. A administração do medicamento deve ser conduzida em ambiente cirúrgico, sob condições assépticas controladas, por um cirurgião de retina especialista em cirurgia macular. As contraindicações ao tratamento são a hipersensibilidade à substância, presença de infeção ocular ou periocular ou inflamação intraocular ativa.[24]

Os eventos adversos mais frequentes associados ao voretigene neparvovec são hiperemia conjuntival (vermelhidão no olho), catarata e aumento da pressão no interna do olho. Os eventos adversos mais graves associados ao tratamento com o voretigene neparvovec incluem: endoftalmite (infecção no interior do olho), declínio permanente da acuidade visual, aumento da pressão intraocular, ruptura da retina e catarata.[24,25] O tratamento não é recomendado para pacientes com menos de 12 meses de idade, porque as células da retina ainda estão em proliferação celular, e o voretigene neparvovec seria potencialmente diluído ou perdido durante a proliferação celular.[24,25]

Aspectos regulatórios

O voretigene neparvovec (Luxturna®) foi primeiramente aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 19 de dezembro de 2017,[24] e posteriormente aprovado pela agência europeia *European Medicines Agency* (EMA), em 22 de novembro de 2018,[25] indicado para o tratamento de pacientes (crianças e adultos) com perda de visão devido à distrofia retiniana hereditária causada por mutações bialélica (dos alelos herdados de ambos os pais) do gene RPE65, e que tenham células retinianas viáveis o suficiente.

No Brasil, ainda não há registro do voretigene neparvovec (Luxturna®) na Agência Nacional de Vigilância Sanitária.[26]

Informações econômicas

Não há registro de compras públicas do voretigene neparvovec no Banco de Preços em Saúde,[27] bem como na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED/Anvisa).[28] O preço de tabela para o

voretigene neparvovec nos EUA foi fixado em 425.000 dólares por olho como terapia única (850.000 dólares para os dois olhos), totalizou R$ 3.441.480,00 (conversão em 13 de setembro de 20191 1 USD = 4,0602 BRL) .[22,29]. No Reino Unido, o preço de tabela do voretigene neparvovec é de 613.410 libras por paciente, (R$ 3.067.970,11 conversão em 13 de setembro de 2019 1 GBP = 5,06BRL) .[30]

Disponibilidade no SUS

Atualmente, o voretigene neparvovec não se encontra disponível no SUS.

Disponibilidade na Saúde Suplementar

Atualmente, o voretigene neparvovec não se encontra disponível na Saúde Suplementar.

Descrição de tecnologias alternativas (comparadores)

Não há nenhum tratamento comparável à terapia gênica com voretigene neparvovec, fazendo com que a mesma receba a designação de medicamento-órfão. O manejo atual limita-se aos cuidados de suporte, como o uso de aparelhos para baixa visão, orientações e treinamento da motilidade ocular.

METODOLOGIA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Critérios de inclusão de estudos

Tipos de participante

Pacientes de qualquer idade com diagnóstico de distrofia retiniana hereditária com mutação do gene RPE65, considerando as duas formas da doença (retinite pigmentosa e amaurose congênita de Leber).

Tipos de intervenção

Voretigene neparvovec, isolado ou associado a outra intervenção, e em qualquer dose e esquema de aplicação.

Tipos de estudo

Planejou-se incluir estudos seguindo a ordem hierárquica de evidências: revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos randomizados, estudos não randomizados com grupo controle, estudos experimentais em humanos sem grupo controle.

Desfechos

Primários

1. Qualidade de vida, avaliada por qualquer escala genérica ou específica validada.
2. Função visual, avaliada pelo teste de mobilidade MLMT (*multi-luminance mobility test*).[31] O teste de MLMT inclui aspectos funcionais da visão, incluindo aspectos de acuidade visual, campo visual e sensibilidade a luz.
3. Eventos adversos.

Secundários

1. Acuidade visual, avaliada por qualquer ferramenta validada, incluindo a escala adaptada de Holladay[32] e a escala adaptada de Lange.[33]
2. Detecção de luminosidade/sensibilidade à luz, avaliada por testes de limiares de sensibilidade ao estímulo luminoso.
3. Campimetria, por qualquer ferramenta validada, incluindo o teste (campo visual) de Goldmann.[34]

Busca por estudos

A busca por estudos foi realizada no dia 30 de agosto de 2019 por meio de uma busca eletrônica, complementada pela busca manual por estudos relevantes.

Bases de dados

- Busca eletrônica:
    - A busca eletrônica foi realizada nas seguintes bases de dados: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL), Centre for Reviews Dissemination (CRD/DARE), Medical Literature Analysis and Retrievel System Online (MEDLINE), Embase, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Indice Bibliográfico Espanhol de Ciências da Saúde (IBECS), Epistemonikos.
    - Bases de dados registros de protocolo estudos e de estudos em andamento: Clinical trials.gov, WHO-ICRTP (WHO International Clinical Trials Registry Platform).
    - Bases de literatura cinzenta: OpenGrey.
- Busca manual: Também foram realizadas buscas manuais em lista de referências relevantes e dos estudos incluídos, além de uma busca nos seguintes *websites* oficiais da empresa farmacêutica: https://sparktx.com e https://luxturna.com.

Estratégias de Busca

As estratégias de busca foram realizadas cruzando termos relevantes da população (distrofia retiniana hereditária/mutação do gene RPE65) com termos relevantes da intervenção (*voretigene neparvovec*). As estratégias foram elaboradas de maneira personalizada para cada base de dados, utilizando-se o maior número de sinônimos possíveis para aumentar a sua sensibilidade.

Não foram utilizadas restrições de data, linguagem ou *status* (resumo de congresso ou texto completo, por exemplo) de publicação.

As estratégias de busca para cada base dados estão apresentadas integralmente no **Anexo I**.

Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado por dois pareceristas independentes, e qualquer divergência foi resolvida por consenso.

A seleção dos estudos foi realizada em duas fases. Na primeira fase, foram lidos os títulos e resumos das referências encontradas através da estratégia de busca e os estudos potencialmente elegíveis foram identificados. Na segunda fase, foi realizada a leitura do texto integral dos estudos potencialmente elegíveis para confirmar se de fato preenchiam o critério de inclusão.

O processo de seleção foi realizado por meio da plataforma online Rayyan (https://rayyan.qcri.org/welcome).[35]

Avaliação crítica dos estudos incluídos.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi realizada por meio da ferramenta *Risk of Bias (RoB) table* da Colaboração Cochrane.[36]

A *RoB table* avalia o risco de viés dos estudos por meio de sete domínios que englobam os seguintes vieses: viés de seleção (domínio 1 e 2), viés de performance (domínio 3), viés de detecção (domínio 4), viés de atrito (domínio 5), viés de relato (domínio 6) e outros vieses (domínio 7).

No caso dos estudos clínicos fase 1 incluídos (avaliação da segurança), também foi utilizada a *RoB table*. Esta escolha foi realizada pois não existem ferramentas validadas ou amplamente utilizadas para avaliação deste tipo de estudo.

Como recomendado pela *RoB table*, os domínios 3, 4 e 5 foram julgados a nível do desfecho, se necessário.

Apresentação dos resultados

Os resultados dos estudos incluídos foram apresentados de maneira narrativa. Todas as análises relatadas pelos autores dos estudos incluídos foram reportadas considerando as estimativas de tamanho de efeito incluídas e dados estatísticos relevantes (medidas de dispersão, intervalos de confiança e valores de p).

Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas

Como apenas um estudo foi incluído para a avaliação de eficácia, não foi realizada a avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas por meio da metodologia GRADE.[37] Esta escolha ocorreu pois frente a um estudo, a análise dos domínios inconsistência e imprecisão ficaria prejudicada.

RESULTADOS

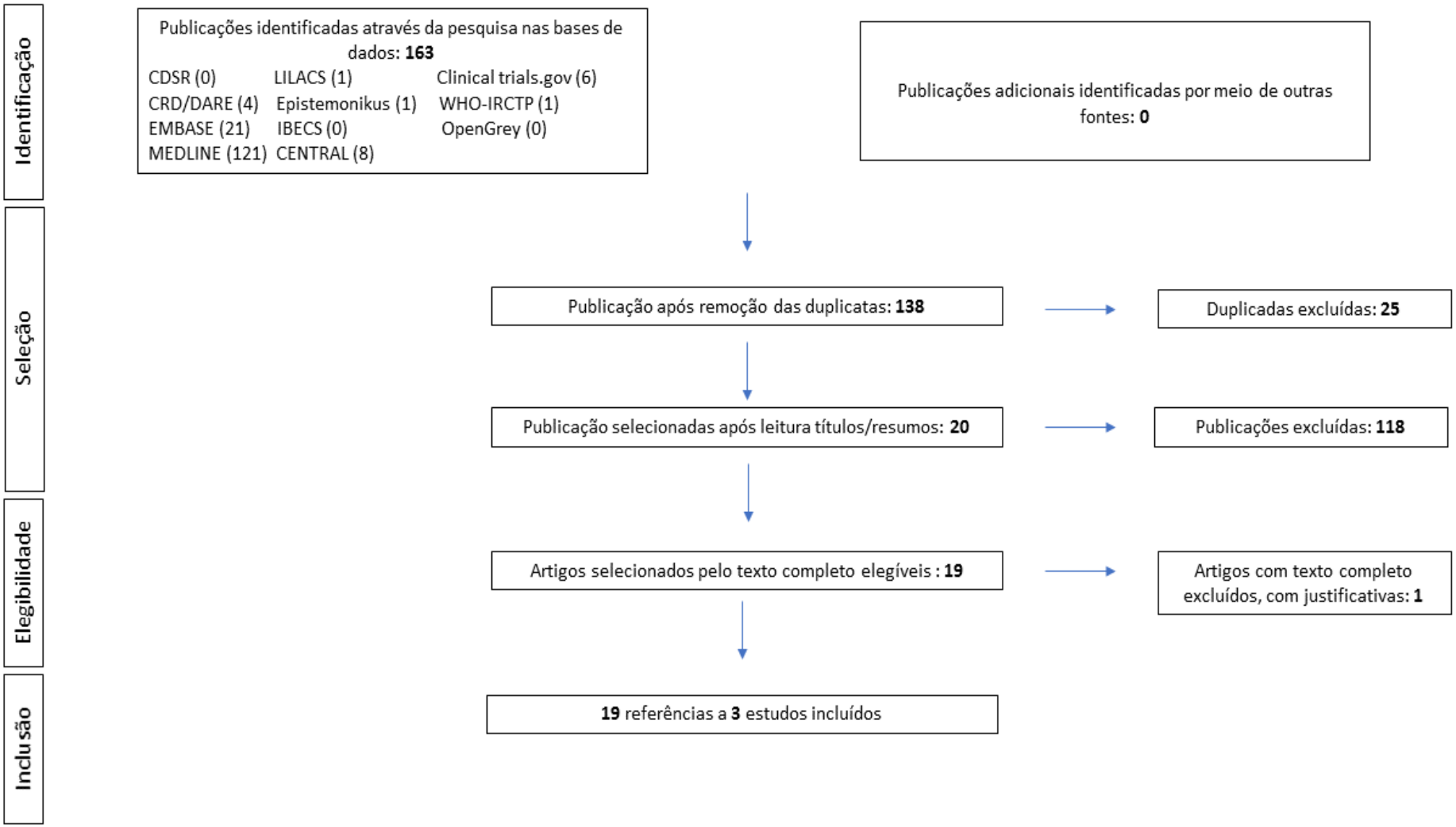
Resultados da busca

As estratégias de busca recuperaram 163 referências. Após o processo de seleção, apenas um ensaio clínico randomizado (fase 3)[38] foi incluído para a análise de eficácia e segurança. Para a análise de segurança, também incluímos dois ensaios clínicos fase 1 (sem grupo comparador).[39,40]

Um estudo foi excluído na segunda fase do processo de seleção,[41] por se tratar de uma revisão sistemática que avaliou qualquer terapia gênica para distrofias retinianas hereditárias. Após a leitura, ficou claro que o artigo não englobou especificamente o tema deste parecer, e por isso foi excluído.

O fluxograma do processo de seleção está apresentado em detalhes na **Figura 1**.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção.



Caracterização e resultados dos estudos incluídos

As características dos três estudos incluídos estão descritas em detalhes na **Tabela 1**.

A avaliação da eficácia foi baseada no único ensaio clínico fase 3 incluído.[38] Este estudo incluiu 21 participantes no grupo intervenção e 10 participantes no grupo controle. O maior tempo de seguimento da fase randomizada foi considerado para o relato dos desfechos de eficácia (um ano). Após o término do acompanhamento de um ano, os 10 participantes do grupo controle também receberam a intervenção, e foram incluídos em um estudo de acompanhamento a longo prazo.

Apenas o desfecho primário qualidade de vida, considerado neste parecer não foi relatado, e o resultado da análise dos outros desfechos está apresentada em detalhes na **Tabela 2.**

Para a avaliação de segurança, foi relatado os dados do término de um ano do estudo comparativo (21 participantes no grupo intervenção) e os dados de três anos do estudo de acompanhamento com todos os participantes (31 participantes no grupo intervenção).

Devido ao baixo número de participantes, também foram incluídos dois estudos clínicos fase 1 (sem grupo controle) que compreendem o mesmo grupo de participantes que num primeiro estudo receberam a intervenção unilateralmente (12 participantes)[39] e depois foram incluídos numa fase para injeção contralateral (11 participantes).[40] Os dados de segurança obtidos em quatro anos de acompanhamento foram incluídos neste parecer.

Finalmente, os dados a longo prazo dos 40 participantes que receberam a intervenção no conjunto dos três estudos foram agrupados e publicados num único artigo.[42] Alguns dados de segurança relatados desta publicação foram utilizados neste parecer.

Nos registros na base *clinicaltrials.gov*, os três estudos constam como ativos, mas não recrutando, e futuros relatos de acompanhamentos mais a longo prazo podem ser esperados.

De modo geral, o número de eventos adversos considerados graves pelos autores do estudo foi baixo, mas 27 dos 40 participantes (68%) apresentou pelo menos um evento adverso relacionado à administração da intervenção. Um sumário detalhado dos desfechos de segurança está apresentado na **Tabela 3**.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos

Estudo (Autor ano)	Desenho do estudo	Período e local de realização	Participantes	Intervenções	Desfechos de interesse relatados	Financiamento	Número de registro do protocolo (plataforma)
Russell 2017[38]	Ensaio clínico randomizado (fase 3)*	Novembro de 2012 a novembro de 2013. Estudo multicêntrico (2 centros) nos Estados Unidos da América.	- 21 Pacientes grupo intervenção - 10 Pacientes grupo controle *Critério de inclusão:* - Mais de 3 anos de idade, com mutação confirmada do RPE65. - Acuidade visual de 20/60 ou pior ou um campo visual menor que 20º. - Capacidade de realizar o teste MLMT na luminosidade avaliada.	Grupo intervenção: Voretigene neparvovec $1{\cdot}5\times10^{11}$ vetores genômicos (em 0.3 mL). Administração bilateral e subretiniana. Grupo controle: Sem intervenção	Acompanhamento: 1 ano - Função visual, avaliada pelo teste de mobilidade ocular MLMT. - Acuidade visual corrigida. - Detecção de luminosidade - Campimetria - Eventos adversos*	Empresa farmacêutica (*Spark Therapeutics*).	NCT00999609 (clinicaltrials.gov)

Maguire 2009[39]	Estudo clínico fase 1	Setembro de 2007 a junho de 2009	- 12 Pacientes no grupo intervenção Critério de inclusão: - Mais de 8 anos de idade com distrofia retiniana associada à mutação do gene RPE65	Grupo intervenção: Voretigene neparvovec $1,5\times10^{11}$ vetores genômicos (em 0,3 mL), $4,8x10^{10}$ (em 0,15 mL) ou $1,5x10^{10}$ (em 0,15 mL). Administração unilateral e subretiniana.	Acompanhamento: 2 anos - Eventos adversos	Empresa farmacêutica (*Spark Therapeutics*).	NCT00516477 (clinicaltrials.gov)
Bennett 2016[40]	Estudo clínico fase 1	Novembro 2010 a outubro 2012	- 11 Pacientes no grupo intervenção Critério de inclusão: ter participado do estudo NCT00516477 e recebido a intervenção	Grupo intervenção: Voretigene neparvovec $1{\cdot}5\times10^{11}$ vetores genômicos (em 0.3 mL). Administração contralaral a do primeiro estudo e subretiniana.	Acompanhamento: 3 anos - Eventos adversos	Empresa farmacêutica (*Spark Therapeutics*).	NCT01208389 (clinicaltrials.gov)

mL: mililitro; MLMT: multi-luminance mobility test.

*Após o período de follow-up de 1 ano, os 10 pacientes do grupo controle também receberam a intervenção e foram incluídos num estudo de acompanhamento a longo-prazo. Por se tratar de uma fase sem grupo controle, apenas os dados de segurança foram incluídos na análise.

Tabela 2. Resultados de efetividade clínica do estudo incluído

	Estudo incluído
Desfecho de efetividade	Russell 2017 (NCT00999609)[38]
Qualidade de vida	Não avaliada.
Função visual, avaliada pelo teste de mobilidade ocular MLMT (escore de 6 a -1) Avaliação: 1 ano	A mudança média (em comparação ao *baseline*) no MLMT foi de 1,8 pontos (DP 1,1) no grupo intervenção e 0,2 (DP 1,0) no grupo controle, correspondendo a uma diferença na mudança média de 1,6 (intervalo de confiança de 95% [IC95] de 0,72 a 2,41, p=0,0013) favorecendo o grupo intervenção.
Acuidade visual corrigida, avaliada pela escala de adaptada de Holladay Avaliação: 1 ano	Houve uma mudança média na escala de LogMAR de 8.1 letras no grupo intervenção e de 1.6 letras no grupo controle, não correspondendo a uma diferença estatisticamente significante. A alteração corresponde a uma diferença na escala de -0,16 logMAR (IC95 -0,41 a 0,08, p=0,17).
Acuidade visual corrigida, avaliada pela escala de adaptada de Lange Avaliação: 1 ano	Foi relatado um aumento significativo no número de letras no grupo intervenção quando comparado ao controle (diferença de médias de 7,4 letras, IC95 de 0,1 a 14,6, p=0,0469). Vale ressaltar que este desfecho avaliado por esta escala não foi planejado, aumentando o risco de viés de relato seletivo dos desfechos.
Limiar de percepção luminosa (*light sensitivity threshold*), relatado pela média de ambos os olhos [log10(constant luminance /m²)] Avaliação: 1 ano	O limiar de percepção luminosa foi, em média, menor no grupo intervenção do que no grupo controle (-2,11; IC95 -3,19 a -1,04, p=0,0004).

Campimetria, avaliado pelo teste de Goldmann III4e (“*total deviation/ sum total degrees”*) Avaliação: 1 ano	Houve diferença favorável ao grupo intervenção quando comparado ao controle de 378,8 (IC95 145, a 612, p=0,0059).

DP: Desvio-padrão; IC95%: Intervalo de Confiança de 95%; MLMT: multi-luminance mobility test; logMAR: *Logarithm of the Minimum Angle of Resolution*

Tabela 3. Resultados de segurança clínica dos estudos incluídos

	Estudo incluído		
Desfecho de segurança	NCT00999609* (Avaliação em 1 ano, fase randomizada)[38] N = 20 participantes	NCT00999609 (Avaliação em 3 anos, fase não-comparativa)[42] N = 29 participantes	NCT01208389 (Avaliação em 4 anos, estudo sem comparador)[42] N = 11 participantes
Evento adversos graves**	Os autores relataram dois eventos adversos graves durante o estudo, mas concluíram que estes não foram relacionados à administração da intervenção. Os eventos graves foram relacionados a crises convulsivas em um paciente com síndrome epiléptica pré-existente e a complicações de uma cirurgia orofacial em outro paciente.	Um evento adverso grave associado a administração da intervenção foi relatado: perda da função retiniana (fóvea) em um participante.	Um evento adverso grave associado a administração da intervenção foi relatado: aumento da pressão ocular com atrofia do nervo óptico em um paciente com endoftalmite.
Aumento da pressão ocular	4 participantes (20%)	5 participantes (17%)	2 participantes (18%)
Catarata	3 participantes (15%)	4 participantes (14%)	3 participantes (27%)
Calázio	0 participantes	0 participantes	1 participante (9%)
Escavações esclerais (*Dellen*)	0 participantes	0 participantes	3 participantes (27%)

Descolamento de retina	2 participantes (10%)	3 participantes (10%)	0 participantes
Inflamação ocular	2 participantes (10%)	2 participantes (7%)	1 participantes (9%)
Cisto conjuntival	1 participante (5%)	1 participante (3%)	0 participantes
Conjuntivite viral	1 participante (5%)	1 participante (3%)	0 participantes
Irritação ocular	1 participante (5%)	2 participantes (7%)	1 participante (9%)
Dor ocular	1 participante (5%)	2 participantes (7%)	1 participante (9%)
Prurido ocular	1 participante (5%)	2 participantes (7%)	0 participantes
Sensação de corpo estranho	1 participante (5%)	1 participante (3%)	0 participantes
Irite	1 participante (5%)	1 participante (3%)	0 participantes
Degeneração macular	1 participante (5%)	1 participante (3%)	0 participantes
Maculopatia	1 participante (5%)	1 participante (3%)	1 participante (9%)
Pseudopapiledema	1 participante (5%)	1 participante (3%)	0 participantes
Hemorragia retiniana	1 participante (5%)	1 participante (3%)	0 participantes

*apenas relatados do grupo de participantes que recebeu a intervenção **Como definidos pelo autor do estudo.

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos encontrados

O sumário do risco de viés dos estudos incluídos está apresentado na **Figura 2**. As justificativas para cada domínio estão apresentadas em detalhes abaixo:

Viés de seleção

Para o estudo Russell 2017,[38] os domínios relacionados ao viés de seleção (geração da sequência e sigilo de alocação) foram julgados como baixo risco de viés, pois a randomização foi realizada por meio de lista de randomização realizada por um estatístico independente e alocação ocorreu centralmente. Para os estudos fase 1 incluídos,[39,40] ambos os domínios foram julgados como alto risco, devido à ausência de grupo controle.

Viés de performance

Os três estudos foram julgados como tendo alto risco de viés de performance, devido a impossibilidade de se mascarar os participantes e a equipe.

Viés de detecção

Para o estudo Russell 2017,[38] o julgamento para o domínio mascaramento dos avaliadores dos desfechos foi dividido entre os desfechos de eficácia e entre os eventos adversos (julgamento a nível do desfecho). Os autores mascararam os avaliadores dos desfechos de eficácia (baixo risco), porém não os avaliadores dos eventos adversos (alto risco).

Para os estudos fase 1,[39,40] também se julgou como alto risco para viés de detecção, pois não houve mascaramento dos avaliadores dos eventos adversos.

Viés de atrito

O estudo Russel 2017,[38] foi julgado como baixo risco devido à perda de 2 participantes antes do recebimento da intervenção (um no grupo controle e um na intervenção). O total de perdas corresponde a 6,4%.

Os estudos fase 1 também foram julgados como baixo risco, sendo que nos primeiros 2 anos de acompanhamento (Maguire 2009)[39] houve apenas 1 perda, correspondendo a 8%. No estudo de Bennett 2016 não houve perdas.[40]

Viés de relato

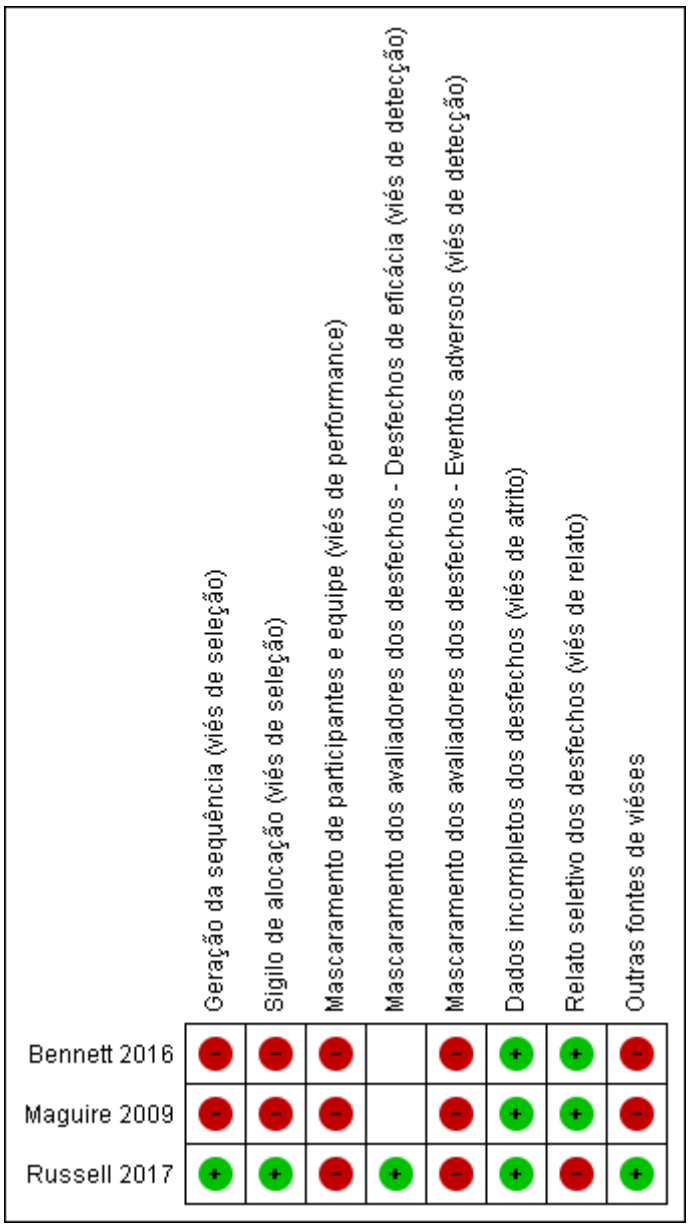
Os dois estudos fase 1 foram julgados como baixo risco, por apresentaram protocolo prospectivamente e os desfechos foram planejados antes da análise dos dados.

Em Russell 2017, [38] houve alteração do desfecho primário apresentado no protocolo, porém foi relatado que esta mudança ocorreu antes da análise dos dados. A avaliação da acuidade visual também foi alterada, com a adição de uma escala não planejada, cujo resultado divergiu da escala pré-planejada. Desta forma, foi este domínio foi julgado como tendo alto risco de viés.

Outras fontes de vieses

Julgou-se como alto risco de viés este domínio para os estudos fase 1, por não apresentarem análises comparativas. O estudo fase 3 foi julgado como baixo risco.

Figura 2. Sumário da avaliação do risco de viés



Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas

Como apenas um estudo fase 3 foi incluído para a análise de efetividade, não foi possível avaliar a certeza da evidência formalmente pela metodologia GRADE. Entretanto, como apenas dados de um estudo pequeno foi incluído, pode-se considerar que a certeza gerada da evidência é muito limitada e que futuros estudos podem mudar qualquer conclusão sobre a eficácia do voretigene neparvovec para o tratamento das distrofias retinianas hereditárias associadas à mutação do gene RPE65. O mesmo racional se aplica para avaliação de segurança, visto que poucos participantes foram incluídos na análise qualitativa, e apenas um dos estudos foi comparativo.

RECOMENDAÇÕES

Recomendações sobre a eficácia

Baseado em apenas um ensaio clínico randomizado fase (31 participantes), os pacientes (n=21) que receberam o voretigene neparvovec apresentaram melhor função visual avaliada pela escala do MLMT (*multi-luminance mobility test,* escala de -1 a 6) quando comparados ao grupo controle (n=10). A diferença na mudança média na escala foi de 1,6 (intervalo de confiança de 95% [IC95] de 0,72 a 2,41, p=0,0013) favorecendo o grupo intervenção.

A avaliação da acuidade visual pela escala adaptada de Holladay não encontrou diferença entre os grupos (diferença na escala de -0,16 logMAR; IC95 -0,41 a 0,08, p=0,17). Porém, quando avaliados pela escala adaptada de Lange, houve uma discreta alteração favorecendo o grupo intervenção (diferença de médias de 7,4 letras, IC95 de 0,1 a 14,6, p=0,0469).

Outros desfechos secundários, como a campimetria avaliada pelo campo visual de Goldmann e o limiar de percepção luminosa também foram favoráveis ao grupo intervenção.

De modo geral, a certeza do corpo da evidência é muito limitada, pois os achados são baseados em um estudo com poucos participantes, e nenhuma conclusão sólida sobre a eficácia pode ser feita.

Recomendações sobre a segurança

A avaliação da segurança também foi limitada pela pequena quantidade de participantes incluídos. Com a adição dos participantes dos estudos fase 1, um total de 40 participantes foram analisados para os desfechos de segurança de 1 a 4 anos de acompanhamento. Nenhuma morte foi relatada, e os dois eventos adversos graves relacionados a intervenção foram ressaltados: perda da função retiniana (fóvea) em um participante e aumento da pressão ocular com atrofia do nervo óptico em um paciente com endoftalmite.

Outros eventos adversos comuns foram aumento da pressão ocular, catarata e descolamento de retina, que ocorreram entre 10~20% dos participantes. Vários outros eventos adversos oculares menores ocorreram pelo menos uma vez em 27 dos 40 participantes (68%).

Da mesma forma para a recomendação de eficácia, a certeza do corpo da evidência é muito limitada devido ao pequeno número de participantes e nenhuma conclusão sólida sobre a segurança pode ser feita.

Situação da Tecnologia no Brasil e no mundo

O voretigene neparvovec não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec).

A agência de avaliação de tecnologias Canadense CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) publicou em março de 2018 um relato de tecnologia emergente, sintetizando os dados de segurança e efetividade sobre o voretigene neparvovec.[22] Os mesmos estudos foram incluídos, e os resultados de efetividade e segurança foram muito similares a deste parecer.

O NICE (National Institute for Healthcare and Excellence) do Reino Unido atualmente possui o registro de uma avaliação do voretigene neparvovec em andamento. A publicação está esperada para ser a data de 8 de outubro de 2019.[43]

CONCLUSÕES

Conclusões finais de eficácia e segurança.

A evidência disponível sobre a eficácia e segurança do voretigene neparvovec para o tratamento das distrofias retinianas hereditárias associadas à mutação do gene RPE65 é insuficiente para qualquer conclusão sólida. Deste modo, a recomendação é INCERTA, sendo que futuros estudos podem mudar drasticamente qualquer conclusão.

REFERÊNCIAS

1. Gartlehner G, Hansen R, Nissman D, Lohr K, Carey T. Criteria for Distinguishing Effectiveness From Efficacy Trials in Systematic Reviews. Technical Review 12 (Prepared by the RTI-International–University of North Carolina Evidence-Based Practice Center under Contract No. 290-02-0016.). Rockville, MD; 2016.

2. Palmer S, Torgerson D. Definitions of efficiency. BMJ. 1999;318:1136.

3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 4a.; 2014. doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2

4. Dias MF, Joo K, Kemp JA, Fialho SL, da Silva Cunha A Jr, Woo SJ, Kwon YJ. Molecular genetics and emerging therapies for retinitis pigmentosa: Basic research and clinical perspectives. Prog Retin Eye Res. 2018;63:107-31. doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.10.004.

5. Gupta PR, Huckfeldt RM. Gene therapy for inherited retinal degenerations: initial successes and future challenges. J Neural Eng. 2017;14(5):051002. doi: 10.1088/1741-2552/aa7a27.

6. Smith AJ, Bainbridge JW, Ali RR. Gene supplementation therapy for recessive forms of inherited retinal dystrophies. Gene Ther. 2012;19(2):154-61. doi: 10.1038/gt.2011.161.

7. Cai X, Conley SM, Naash MI. RPE65: role in the visual cycle, human retinal disease, and gene therapy. Ophthalmic Genet. 2009;30(2):57-62. doi: 10.1080/13816810802626399.

8. Redmond TM. Focus on Molecules: RPE65, the visual cycle retinol isomerase. Exp Eye Res. 2009;88(5):846-7. doi: 10.1016/j.exer.2008.07.015.

9. Miraldi Utz V, Coussa RG, Antaki F, Traboulsi EI. Gene therapy for RPE65-related retinal disease. Ophthalmic Genet. 2018;39(6):671-677. doi: 10.1080/13816810.2018.1533027.

10. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. Lancet. 2006; 18;368(9549):1795-809.

11. Bainbridge JW, Mehat MS, Sundaram V, et al. Long-term effect of gene therapy on Leber's congenital amaurosis. N Engl J Med. 2015;14;372(20):1887-97. doi: 10.1056/NEJMoa1414221.

12. Koenekoop RK, Sui R, Sallum J, 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. 2014;384(9953):1513-20. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60153-7.

13. Astuti GD, Bertelsen M, Preising MN, et al. Comprehensive genotyping reveals RPE65 as the most frequently mutated gene in Leber congenital amaurosis in Denmark. Eur J Hum Genet. 2016;24(7):1071-9. doi: 10.1038/ejhg.2015.241.

14. Stenson PD, Mort M, Ball EV, et al. The human gene mutation database: towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies. Hum Genet. 2017;136(6):665-77. doi: 10.1007/s00439-017-1779-6.

15. Bertelsen M, Jensen H, Bregnhøj JF, Rosenberg T. Prevalence of generalized retinal dystrophy in Denmark. Ophthalmic Epidemiol. 2014;21(4):217-23. doi: 10.3109/09286586.2014.929710.

16. Sen P, Bhargava A, George R, Ve Ramesh S, et al. Prevalence of retinitis pigmentosa in South Indian population aged above 40 years. Ophthalmic Epidemiol. 2008;15(4):279-81. doi: 10.1080/09286580802105814.

17. Xu L, Hu L, Ma K, Li J, Jonas JB. Prevalence of retinitis pigmentosa in urban and rural adult Chinese: The Beijing Eye Study. Eur J Ophthalmol 2006;16:865-6.

18. Cremers FP, van den Hurk JA, den Hollander AI. Molecular genetics of Leber congenital amaurosis. Hum Mol Genet. 2002;11:1169–76. doi: 10.1093/hmg/11.10.1169.

19. Hamel C. Retinitis pigmentosa. Orphanet J Rare Dis. 2006;11;1:40. doi: 10.1186/1750-1172-1-40.

20. Weleber RG, Michaelides M, Trzupek KM, Stover NB, Stone EM. The phenotype of Severe Early Childhood Onset Retinal Dystrophy (SECORD)

from mutation of RPE65 and differentiation from Leber congenital amaurosis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;5;52(1):292-302. doi: 10.1167/iovs.10-6106.

21. Takahashi VKL, Takiuti JT, Jauregui R, Tsang SH. Gene therapy in inherited retinal degenerative diseases, a review. Ophthalmic Genet. 2018;39(5):560-8. doi: 10.1080/13816810.2018.1495745.

22. Voretigene Neparvovec: An Emerging Gene Therapy for the Treatment of Inherited Blindness. Ottawa: CADTH; 2018 Feb. (CADTH issues in emerging health technologies; issue 169). Disponível em: https://cadth.ca/dv/ieht/voretigene-neparvovec-emerging-gene-therapy-treatment-inherited-blindness. Acessado em: 12 setembro de 2019.

23. Peng Y, Tang L, Zhou Y. Subretinal Injection: A Review on the Novel Route of Therapeutic Delivery for Vitreoretinal Diseases. Ophthalmic Res. 2017;58(4):217-226. doi: 10.1159/000479157.

24. Food and Drug Administration (FDA). Luxturna (product page). Disponpivel em: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/luxturna. Acessado em: 08 setembro 2019.

25. Eurpean Medicines Agency (EMA). Luxturna (voretigene neparvovec). Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/luxturna-epar-medicine-overview_en.pdf. Acessado em: 08 setembro 2019.

26. ANVISA (Org.). Consulta ao bulário eletrônico. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1. Acessado em: 08 setembro 2019.

27. BRASIL. Banco de Preços em Saúde. Disponível em: http://bps.saude.gov.br/login.jsf. Acessado em: 08 setembro 2019.

28. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos-CMED. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2019-09-02.pdf/7cfd6bd6-3a28-4d2b-83f5-6abbea870270. Acessado em: 08 setembro 2019.

29. CNBC. A US drugmaker offers to cure rare blindness for $850,000. Disponível em: https://www.cnbc.com/2018/01/03/spark-therapeutics-

luxturna-gene-therapy-will-cost-about-850000.html. Acessado em: 28 agosto 2019.

30. National Institute for Healthcare and Excellence. NICE recommends novel gene therapy treatment for rare inherited eye disorder. Disponível em: https://www.nice.org.uk/news/article/nice-recommends-novel-gene-therapy-treatment-for-rare-inherited-eye-disorder. Acessado em: 08 setembro 2019.

31. Chung DC, McCague S, Yu ZF, et al. Novel mobility test to assess functional vision in patients with inherited retinal dystrophies. Clin Exp Ophthalmol. 2018;46(3):247-59.

32. Holladay JT. Visual acuity measurements. J Cataract Refract Surg. 2004;30(2):287-90.

33. Bainbridge JW, Smith AJ, Barker SS, et al. Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis. N Engl J Med. 2008 May 22;358(21):2231-9. doi: 10.1056/NEJMoa0802268.

34. Kedar S, Ghate D, Corbett JJ. Visual fields in neuro-ophthalmology. Indian J Ophthalmol. 2011;59(2):103-9. doi: 10.4103/0301-4738.77013.

35. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. Systematic Reviews (2016) 5:210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.

36. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: www.handbook.cochrane.org. Acessado em: 10 agosto 2019.

37. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations BMJ 2008; 336:924.

38. Russell S, Bennett J, Wellman JA, 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. 2017;390(10097):849-860. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31868-8.

39. Maguire AM, High KA, Auricchio A, et al. Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. Lancet. 2009;374(9701):1597-605. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61836-5.

40. Bennett J, Wellman J, Marshall KA, 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. 2016;388(10045):661-72. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30371-3.

41. Bellingrath JS, Fischer MD. [Gene therapy as a treatment concept for inherited retinal diseases]. Ophthalmologe. 2015;112(9):720-7. doi: 10.1007/s00347-015-0121-8.

42. Maguire AM, Russell S, Wellman JA, et al. Efficacy, safety, and durability of voretigene neparvovec-rzyl in rpe65 mutation-associated inherited retinal dystrophy: results of phase 1 and 3 trials. Ophthalmology. 2019;126(9):1273-1285.

43. National Institute for Healthcare and Excellence. Voretigene neparvovec for treating inherited retinal dystrophies caused by RPE65 gene mutations ID1054. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10025. Acessado em: 12 setembro 2019.

ANEXOS

Anexo 1. Estratégias de buscas para todas as bases de dados eletrônicas consideradas.

Clinical trials.gov	In *Condition or disease* #1 (Retinal Dystrophies) OR (Leber Congenital Amaurosis) OR (Retinitis Pigmentosa) OR (Cone Dystrophy) OR (Cone-Rod Dystrophies) OR (Retinoid isomerohydrolase) In *Other terms* #2 (Voretigene neparvovec) OR Luxturna OR DB13932 OR VNrzyl OR (VN rzyl) OR (Voretigene Neparvovec rzyl) OR (Voretigene Neparvovecrzyl) OR (AAV2 hRPE65v2) OR AAV2hRPE65v2 OR (adeno associated virus vector based gene therapy) #3 #1 AND #2
Centre for Reviews Dissemination (CRD) – DARE/HTA/NHS EED	#1 (Voretigene neparvovec) OR Luxturna OR "DB13932" OR VNrzyl OR (VN rzyl) OR (Voretigene Neparvovec rzyl) OR (Voretigene Neparvovecrzyl) OR "AAV2 hRPE65v2" OR "AAV2hRPE65v2" OR (adeno-associated virus vector-based gene therapy) OR (adeno associated virus vector based gene therapy) OR (adeno-associated virus vector based gene therapy) OR (adeno associated virus vector-based gene therapy) OR (adenoassociated virus vectorbased gene therapy) OR (adenoassociated virus vector-based gene therapy) OR (adeno-associated virus vectorbased gene therapy) OR (adenoassociated virus vector based gene therapy) OR (adeno associated virus vectorbased gene therapy) OR voretigene_neparvovec #2 (Dystrophies, Retinal) OR (Dystrophy, Retinal) OR (Retinal Dystrophy) OR (Inherited Blindness) OR (Biallelic RPE65 Mediated Inherited Retinal Disease) OR (RPE65 Retinal disease) OR (RPE65 Retinal diseases) OR (RPE65 gene mutation) OR (RPE65 gene mutations) OR (Inherited Retinal Disease) OR (Retinal Dystrophies) OR (Amauroses, Leber Congenital) OR (Congenital Amauroses, Leber) OR (Congenital Amaurosis, Leber) OR (Leber Congenital Amauroses) OR (Lebers Amaurosis) OR (Amauroses, Lebers) OR (Amaurosis, Lebers) OR (Leber Amaurosis) OR (Lebers Amauroses) OR (Lebers Amaurosis) OR (Leber Abiotrophy) OR (Abiotrophies, Leber) OR (Abiotrophy, Leber) OR (Leber Abiotrophies) OR (Leber Congenital Tapetoretinal Degeneration) OR (Amaurosis, Leber Congenital) OR (Congenital Retinal Blindness) OR (Blindness, Congenital Retinal) OR (Blindnesses, Congenital Retinal) OR (Congenital Retinal Blindnesses) OR (Retinal Blindnesses, Congenital) OR (Congenital Amaurosis of Retinal Origin) OR (Heredoretinopathia Congenitalis) OR (Hereditary Retinal Aplasia) OR (Dysgenesis Neuroepithelialis Retinae) OR (Hereditary Epithelial Dysplasia of Retina) OR (Leber Congenital Amaurosis) OR (retinol isomerase) OR (retinoid isomerase) OR (RPE65 protein, human) OR (retinal pigment epithelium-specific protein, human) OR (retinal pigment epithelium 65 protein, human) OR (Retinoid isomerohydrolase) OR (Tapetoretinal Degeneration) OR (Tapetoretinal Degenerations) OR (Pigmentary Retinopathy) OR (Pigmentary Retinopathies) OR (Retinopathies, Pigmentary) OR (Retinopathy, Pigmentary) OR (Retinitis Pigmentosa) OR (Cone Dystrophies) OR (Dystrophies, Cone) OR (Dystrophy, Cone) OR (Progressive Cone Dystrophy) OR (Cone Dystrophies, Progressive) OR (Cone Dystrophy, Progressive) OR (Dystrophies, Progressive Cone) OR (Dystrophy, Progressive Cone) OR (Progressive Cone Dystrophies) OR (Stationary Cone Dystrophy) OR (Cone Dystrophies, Stationary) OR (Cone Dystrophy, Stationary) OR (Dystrophies, Stationary Cone) OR (Dystrophy, Stationary Cone) OR (Stationary

	Cone Dystrophies) OR (Cone Dystrophy) OR (Cone Rod Dystrophies) OR (Retinal Cone-Rod Dystrophy) OR (Cone-Rod Dystrophies, Retinal) OR (Cone-Rod Dystrophy, Retinal) OR (Retinal Cone Rod Dystrophy) OR (Retinal Cone-Rod Dystrophies) OR (Cone-Rod Retinal Dystrophy) OR (Cone Rod Retinal Dystrophy) OR (Cone-Rod Retinal Dystrophies) OR (Retinal Dystrophies, Cone-Rod) OR (Retinal Dystrophy, Cone-Rod) OR (Cone-Rod Dystrophy) OR (Cone Rod Dystrophy) OR (Cone-Rod Degenerations) OR (Cone Rod Degenerations) OR (Cone-Rod Degeneration) OR (Cone-Rod Dystrophy 2) OR (Cone Rod Dystrophy 2) OR (Rod-Cone Dystrophy) OR (Rod-Cone Dystrophies) OR (Rod Cone Dystrophies) OR (Rod Cone Dystrophy) OR (Cone-Rod Dystrophies) #3 #1 AND #2
Cochrane Library – CDSR e CENTRAL	#1 (Voretigene neparvovec) OR Luxturna OR "DB13932" OR VNrzyl OR (VN rzyl) OR (Voretigene Neparvovec rzyl) OR (Voretigene Neparvovecrzyl) OR "AAV2 hRPE65v2" OR "AAV2hRPE65v2" OR (adeno-associated virus vector-based gene therapy) OR (adeno associated virus vector based gene therapy) OR (adeno-associated virus vector based gene therapy) OR (adeno associated virus vector-based gene therapy) OR (adenoassociated virus vectorbased gene therapy) OR (adenoassociated virus vector-based gene therapy) OR (adeno-associated virus vectorbased gene therapy) OR (adenoassociated virus vector based gene therapy) OR (adeno associated virus vectorbased gene therapy) OR voretigene_neparvovec #2 MeSH descriptor: [Retinal Dystrophies] explode all trees #3 MeSH descriptor: [Leber Congenital Amaurosis] explode all trees #4 MeSH descriptor: [Retinitis Pigmentosa] explode all trees #5 MeSH descriptor: [Cone Dystrophy] explode all trees #6 MeSH descriptor: [Cone-Rod Dystrophies] explode all trees #7 (Dystrophies, Retinal) OR (Dystrophy, Retinal) OR (Retinal Dystrophy) OR (Inherited Blindness) OR (Biallelic RPE65 Mediated Inherited Retinal Disease) OR (RPE65 Retinal disease) OR (RPE65 Retinal diseases) OR (RPE65 gene mutation) OR (RPE65 gene mutations) OR (Inherited Retinal Disease) OR (Retinal Dystrophies) OR (Amauroses, Leber Congenital) OR (Congenital Amauroses, Leber) OR (Congenital Amaurosis, Leber) OR (Leber Congenital Amauroses) OR (Lebers Amaurosis) OR (Amauroses, Lebers) OR (Amaurosis, Lebers) OR (Leber Amaurosis) OR (Lebers Amauroses) OR (Lebers Amaurosis) OR (Leber Abiotrophy) OR (Abiotrophies, Leber) OR (Abiotrophy, Leber) OR (Leber Abiotrophies) OR (Leber Congenital Tapetoretinal Degeneration) OR (Amaurosis, Leber Congenital) OR (Congenital Retinal Blindness) OR (Blindness, Congenital Retinal) OR (Blindnesses, Congenital Retinal) OR (Congenital Retinal Blindnesses) OR (Retinal Blindnesses, Congenital) OR (Congenital Amaurosis of Retinal Origin) OR (Heredoretinopathia Congenitalis) OR (Hereditary Retinal Aplasia) OR (Dysgenesis Neuroepithelialis Retinae) OR (Hereditary Epithelial Dysplasia of Retina) OR (Leber Congenital Amaurosis) OR (retinol isomerase) OR (retinoid isomerase) OR (RPE65 protein, human) OR (retinal pigment epithelium-specific protein, human) OR (retinal pigment epithelium 65 protein, human) OR (Retinoid isomerohydrolase) OR (Tapetoretinal Degeneration) OR (Tapetoretinal Degenerations) OR (Pigmentary Retinopathy) OR (Pigmentary Retinopathies) OR (Retinopathies, Pigmentary) OR (Retinopathy, Pigmentary) OR (Retinitis Pigmentosa) OR (Cone Dystrophies) OR (Dystrophies, Cone) OR (Dystrophy, Cone) OR (Progressive Cone Dystrophy) OR (Cone Dystrophies, Progressive) OR (Cone Dystrophy, Progressive) OR (Dystrophies, Progressive Cone) OR (Dystrophy, Progressive

	Cone) OR (Progressive Cone Dystrophies) OR (Stationary Cone Dystrophy) OR (Cone Dystrophies, Stationary) OR (Cone Dystrophy, Stationary) OR (Dystrophies, Stationary Cone) OR (Dystrophy, Stationary Cone) OR (Stationary Cone Dystrophies) OR (Cone Dystrophy) OR (Cone Rod Dystrophies) OR (Retinal Cone-Rod Dystrophy) OR (Cone-Rod Dystrophies, Retinal) OR (Cone-Rod Dystrophy, Retinal) OR (Retinal Cone Rod Dystrophy) OR (Retinal Cone-Rod Dystrophies) OR (Cone-Rod Retinal Dystrophy) OR (Cone Rod Retinal Dystrophy) OR (Cone-Rod Retinal Dystrophies) OR (Retinal Dystrophies, Cone-Rod) OR (Retinal Dystrophy, Cone-Rod) OR (Cone-Rod Dystrophy) OR (Cone Rod Dystrophy) OR (Cone-Rod Degenerations) OR (Cone Rod Degenerations) OR (Cone-Rod Degeneration) OR (Cone-Rod Dystrophy 2) OR (Cone Rod Dystrophy 2) OR (Rod-Cone Dystrophy) OR (Rod-Cone Dystrophies) OR (Rod Cone Dystrophies) OR (Rod Cone Dystrophy) OR (Cone-Rod Dystrophies) #8 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 #9 #1 AND #8 In: Cochrane Reviews, Trials, Other Reviews
Epistemonikos	#1 (Voretigene neparvovec) OR Luxturna OR DB13932 OR VNrzyl OR (VN rzyl) OR (Voretigene Neparvovec rzyl) OR (Voretigene Neparvovecrzyl) OR (AAV2 hRPE65v2) OR AAV2hRPE65v2 OR (adeno-associated virus vector-based gene therapy) OR (adeno associated virus vector based gene therapy) OR (adeno-associated virus vector based gene therapy) OR (adeno associated virus vector-based gene therapy) OR (adenoassociated virus vectorbased gene therapy) OR (adenoassociated virus vector-based gene therapy) OR (adeno-associated virus vectorbased gene therapy) OR (adenoassociated virus vector based gene therapy) OR (adeno associated virus vectorbased gene therapy) OR voretigene_neparvovec #2 (Retinal Dystrophy) OR (Inherited Blindness) OR (Biallelic RPE65 Mediated Inherited Retinal Disease) OR (RPE65 Retinal disease) OR (RPE65 Retinal diseases) OR (RPE65 gene mutation) OR (RPE65 gene mutations) OR (Inherited Retinal Disease) OR (Retinal Dystrophies) OR (Leber’s Amauroses) OR Leber OR (Congenital Retinal Disorders) #3 #1 AND #2
Embase	#1 'voretigene neparvovec'/exp OR 'voretigene neparvovec' OR 'aav2 hrpe65v2'/exp OR 'aav2 hrpe65v2' OR 'ltw 888'/exp OR 'ltw 888' OR 'ltw888'/exp OR 'ltw888' OR 'luxturna'/exp OR 'luxturna' OR 'spk rpe65'/exp OR 'spk rpe65' OR 'db13932' OR 'vnrzyl' OR 'vn rzyl' OR 'vn-rzyl' OR 'voretigene neparvovec rzyl' OR 'voretigene neparvovecrzyl' OR 'voretigene neparvovec-rzyl' OR 'aav2hrpe65v2' OR 'adeno-associated virus vector-based gene therapy' OR 'adeno associated virus vector based gene therapy' OR 'adeno-associated virus vector based gene therapy' OR 'adeno associated virus vector-based gene therapy' OR 'adenoassociated virus vectorbased gene therapy' OR 'adenoassociated virus vector-based gene therapy' OR 'adeno-associated virus vectorbased gene therapy' OR 'adenoassociated virus vector based gene therapy' OR 'adeno associated virus vectorbased gene therapy' OR 'voretigene_neparvovec' #2 'retina dystrophy'/exp OR 'retina dystrophy' OR 'retinal dystrophies'/exp OR 'retinal dystrophies' OR 'retinal dystrophy'/exp OR 'retinal dystrophy' #3 'leber congenital amaurosis'/exp OR 'leber congenital amaurosis' OR 'amaurosis congenita leber'/exp OR 'amaurosis congenita leber' OR 'blindness, congenital leber'/exp OR 'blindness, congenital leber' OR 'congenital blindness, leber'/exp OR 'congenital blindness, leber' OR 'leber amaurosis'/exp OR 'leber

	amaurosis' OR 'leber amaurosis congenita'/exp OR 'leber amaurosis congenita'OR 'leber congenital blindness'/exp OR 'leber congenital blindness' OR 'leber congenital retinal aplasia'/exp OR 'leber congenital retinal aplasia' #4 'retinol isomerase' OR 'retinoid isomerase' OR 'rpe65 protein, human' OR 'retinal pigment epithelium-specific protein, human' OR 'retinal pigment epithelium 65 protein, human' OR 'retinoid isomerohydrolase'/exp OR 'retinoid isomerohydrolase' #5 'retinitis pigmentosa'/exp OR 'retinitis pigmentosa' OR 'degeneration, tapetoretinal'/exp OR 'degeneration, tapetoretinal' OR 'retinal pigment dystrophy'/exp OR 'retinal pigment dystrophy' OR 'retinal pigmental dystrophia'/exp OR 'retinal pigmental dystrophia' OR 'tapeto retinal degeneration'/exp OR 'tapeto retinal degeneration' OR 'tapetoretinal degeneration'/exp OR 'tapetoretinal degeneration' OR 'tapetoretinal dystrophy'/exp OR 'tapetoretinal dystrophy' #6 'cone dystrophy'/exp OR 'cone dystrophy' OR 'cone dystrophies'/exp OR 'cone dystrophies' OR 'progressive cone dystrophy'/exp OR 'progressive cone dystrophy' OR 'retinal cone degeneration'/exp OR 'retinal cone degeneration' OR 'retinal cone dystrophy'/exp OR 'retinal cone dystrophy' #7 'cone rod dystrophy'/exp OR 'cone rod dystrophy' OR 'cone-rod dystrophies'/exp OR 'cone-rod dystrophies' OR 'cone-rod dystrophy'/exp OR 'cone-rod dystrophy' OR 'cone-rod retinal dystrophy'/exp OR 'cone-rod retinal dystrophy' OR 'retina cone rod dystrophy'/exp OR 'retina cone rod dystrophy' #8 'inherited blindness' #9 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 #10 #1 AND #9 #11 #10 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)
MEDILINE (via PubMed)	#1 (Voretigene neparvovec) OR Luxturna OR "DB13932" OR "VNrzyl" OR (VN rzyl) OR VN-rzyl OR (Voretigene Neparvovec rzyl) OR (Voretigene Neparvovecrzyl) OR (Voretigene Neparvovec-rzyl) OR "AAV2 hRPE65v2" OR "AAV2hRPE65v2" OR (adeno-associated virus vector-based gene therapy) OR (adeno associated virus vector based gene therapy) OR (adeno-associated virus vector based gene therapy) OR (adeno associated virus vector-based gene therapy) OR (adenoassociated virus vectorbased gene therapy) OR (adenoassociated virus vector-based gene therapy) OR (adeno-associated virus vectorbased gene therapy) OR (adenoassociated virus vector based gene therapy) OR (adeno associated virus vectorbased gene therapy) OR voretigene_neparvovec #2 "Retinal Dystrophies"[Mesh] OR (Dystrophies, Retinal) OR (Dystrophy, Retinal) OR (Retinal Dystrophy) OR (Inherited Blindness) OR (Biallelic RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease) OR (RPE65 Retinal disease) OR (RPE65 Retinal diseases) OR (RPE65 gene mutation) OR (RPE65 gene mutations) OR (Inherited Retinal Disease) OR (Retinal Dystrophies) #3 "Leber Congenital Amaurosis"[Mesh] OR (Amauroses, Leber Congenital) OR (Congenital Amauroses, Leber) OR (Congenital Amaurosis, Leber) OR (Leber Congenital Amauroses) OR (Leber's Amaurosis) OR (Amauroses, Leber's) OR (Amaurosis, Leber's) OR (Leber Amaurosis) OR (Leber's Amauroses) OR (Lebers Amaurosis) OR (Leber Abiotrophy) OR (Abiotrophies, Leber) OR (Abiotrophy, Leber) OR (Leber Abiotrophies) OR (Leber Congenital Tapetoretinal Degeneration) OR (Amaurosis, Leber Congenital) OR (Congenital

	Retinal Blindness) OR (Blindness, Congenital Retinal) OR (Blindnesses, Congenital Retinal) OR (Congenital Retinal Blindnesses) OR (Retinal Blindnesses, Congenital) OR (Congenital Amaurosis of Retinal Origin) OR (Heredoretinopathia Congenitalis) OR (Hereditary Retinal Aplasia) OR (Dysgenesis Neuroepithelialis Retinae) OR (Hereditary Epithelial Dysplasia of Retina) OR (Leber Congenital Amaurosis) #4 "Retinoid isomerohydrolase" [Supplementary Concept] OR (retinol isomerase) OR (retinoid isomerase) OR (RPE65 protein, human) OR (retinal pigment epithelium-specific protein, human) OR (retinal pigment epithelium 65 protein, human) OR (Retinoid isomerohydrolase) #5 "Retinitis Pigmentosa"[Mesh] OR (Tapetoretinal Degeneration) OR (Tapetoretinal Degenerations) OR (Pigmentary Retinopathy) OR (Pigmentary Retinopathies) OR (Retinopathies, Pigmentary) OR (Retinopathy, Pigmentary) OR (Retinitis Pigmentosa) #6 "Cone Dystrophy"[Mesh] OR (Cone Dystrophies) OR (Dystrophies, Cone) OR (Dystrophy, Cone) OR (Progressive Cone Dystrophy) OR (Cone Dystrophies, Progressive) OR (Cone Dystrophy, Progressive) OR (Dystrophies, Progressive Cone) OR (Dystrophy, Progressive Cone) OR (Progressive Cone Dystrophies) OR (Stationary Cone Dystrophy) OR (Cone Dystrophies, Stationary) OR (Cone Dystrophy, Stationary) OR (Dystrophies, Stationary Cone) OR (Dystrophy, Stationary Cone) OR (Stationary Cone Dystrophies) OR (Cone Dystrophy) #7 "Cone-Rod Dystrophies"[Mesh] OR (Cone Rod Dystrophies) OR (Retinal Cone-Rod Dystrophy) OR (Cone-Rod Dystrophies, Retinal) OR (Cone-Rod Dystrophy, Retinal) OR (Retinal Cone Rod Dystrophy) OR (Retinal Cone-Rod Dystrophies) OR (Cone-Rod Retinal Dystrophy) OR (Cone Rod Retinal Dystrophy) OR (Cone-Rod Retinal Dystrophies) OR (Retinal Dystrophies, Cone-Rod) OR (Retinal Dystrophy, Cone-Rod) OR (Cone-Rod Dystrophy) OR (Cone Rod Dystrophy) OR (Cone-Rod Degenerations) OR (Cone Rod Degenerations) OR (Cone-Rod Degeneration) OR (Cone-Rod Dystrophy 2) OR (Cone Rod Dystrophy 2) OR (Rod-Cone Dystrophy) OR (Rod-Cone Dystrophies) OR (Rod Cone Dystrophies) OR (Rod Cone Dystrophy) OR (Cone-Rod Dystrophies) #8 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 #9 #1 AND #8
LILACS and IBECS (via BVSalud)	#1 (Voretigene neparvovec) OR (voretigen neparvovec) OR Luxturna OR DB13932 OR VNrzyl OR (VN rzyl) OR (VN-rzyl) OR (Voretigene Neparvovec rzyl) OR (Voretigene Neparvovecrzyl) OR (Voretigene Neparvovec-rzyl) OR (AAV2 hRPE65v2) OR AAV2hRPE65v2 OR (adeno-associated virus vector-based gene therapy) OR (adeno associated virus vector based gene therapy) OR (adeno-associated virus vector based gene therapy) OR (adeno associated virus vector-based gene therapy) OR (adenoassociated virus vectorbased gene therapy) OR (adenoassociated virus vector-based gene therapy) OR (adeno-associated virus vectorbased gene therapy) OR (adenoassociated virus vector based gene therapy) OR (adeno associated virus vectorbased gene therapy) OR voretigene_neparvovec OR (terapia gênica baseada em vetores de vírus adeno-associados) OR (terapia génica baseada en vectores de virus adenoasociados) #2 MH:"Distrofias Retinianas" OR MH:"Retinal Dystrophies" OR (Distrofias Retinianas) OR (Retinal Dystrophies) OR (Retinal Dystrophy) OR MH:C11.768.585.658$ OR MH:"Amaurosis Congénita de Leber" OR MH:"Leber Congenital Amaurosis" OR MH:"Amaurose Congênita de Leber" OR (Amaurosis Congénita de Leber) OR (Leber Congenital Amaurosis) OR (Amaurose

	Congênita de Leber) OR (Congenital Amaurosis of Retinal Origin) OR (Congenital Retinal Blindness) OR (Congenital Retinal Blindnesses) OR (Dysgenesis Neuroepithelialis Retinae) OR (Hereditary Epithelial Dysplasia of Retina) OR (Hereditary Retinal Aplasia) OR (Heredoretinopathia Congenitalis) OR (Leber Abiotrophies) OR (Leber Abiotrophy) OR (Leber Amaurosis) OR (Leber Congenital Amauroses) OR (Leber Congenital Tapetoretinal Degeneration) OR (Leber's Amauroses) OR (Leber's Amaurosis) OR (Lebers Amaurosis) OR MH:C11.270.516$ OR MH:C11.768.364$ OR (retinol isomerase) OR (retinoid isomerase) OR (RPE65 protein human) OR (retinal pigment epithelium-specific protein human) OR (retinal pigment epithelium 65 protein human) OR (Retinoid isomerohydrolase) OR MH:"Retinitis Pigmentosa" OR MH:"Retinite Pigmentosa" OR (Retinitis Pigmentosa) OR (Retinite Pigmentosa) OR (Degeneración Tapetorretinal) OR (Retinopatía Pigmentaria) OR (Pigmentary Retinopathies) OR (Pigmentary Retinopathy) OR (Tapetoretinal Degeneration) OR (Tapetoretinal Degenerations) OR (Degeneração Tapetorretiniana) OR (Retinopatia Pigmentar) OR (Retinose Pigmentar) OR MH:C11.270.684$ OR MH:C11.768.585.658.500$ OR MH:C16.320.290.684$ OR MH:"Distrofia del Cono" OR MH:"Cone Dystrophy" OR MH:"Distrofia de Cones" OR (Distrofia del Cono) OR (Cone Dystrophy) OR (Distrofia de Cones) OR (Distrofia Progresiva de Cono) OR (Distrofia de Cono Estacionaria) OR (Distrofias de Cono) OR (Cone Dystrophies) OR (Progressive Cone Dystrophies) OR (Progressive Cone Dystrophy) OR (Stationary Cone Dystrophies) OR (Stationary Cone Dystrophy) OR (Distrofia Estacionária de Cones) OR (Distrofia Progressiva de Cones) OR (Distrofia de Cones Estacionária) OR (Distrofia de Cones Progressiva) OR MH:C11.270.151$ OR MH:C11.768.216$ OR MH:"Distrofias de Conos y Bastones" OR MH:"Cone-Rod Dystrophies" OR MH:"Distrofias de Cones e Bastonetes" OR (Distrofias de Conos y Bastones) OR (Cone-Rod Dystrophies) OR (Distrofias de Cones e Bastonetes) OR (Degeneraciones de Conos y Bastones) OR (Degeneración de Conos y Bastones) OR (Distrofia 2 de Conos y Bastones) OR (Distrofia Retiniana de Conos y Bastones) OR (Distrofia de Bastones y Conos) OR (Distrofia de Conos y Bastones) OR (Distrofia de Conos y Bastones de la Retina) OR (Distrofias Retinianas de Conos y Bastones) OR (Cone Rod Degenerations) OR (Cone Rod Dystrophies) OR (Cone Rod Dystrophy) OR (Cone Rod Dystrophy 2) OR (Cone Rod Retinal Dystrophy) OR (Cone-Rod Degeneration) OR (Cone-Rod Degenerations) OR (Cone-Rod Dystrophy) OR (Cone-Rod Dystrophy 2) OR (Cone-Rod Retinal Dystrophies) OR (Cone-Rod Retinal Dystrophy) OR (Retinal Cone Rod Dystrophy) OR (Retinal Cone-Rod Dystrophies) OR (Retinal Cone-Rod Dystrophy) OR (Rod Cone Dystrophies) OR (Rod Cone Dystrophy) OR (Rod-Cone Dystrophies) OR (Rod-Cone Dystrophy) OR (Degeneração de Cones e Bastonetes) OR (Degenerações de Cones e Bastonetes) OR (Distrofia 2 de Cones e Bastonetes) OR (Distrofia Retiniana de Cones e Bastonetes) OR (Distrofia de Cones e Bastonetes) OR (Distrofia de Cones e Bastonetes da Retina) OR (Distrofia dos Bastonetes e Cones) OR (Distrofia dos Cones) OR (Distrofia dos Cones e Bastonetes) OR (Distrofias Retinianas de Cones e Bastonetes) OR MH:C11.270.152$ OR MH:C11.768.585.658.250$ OR MH:C16.320.290.152$ #3 #1 AND #2 #4 in LILACS or IBECS
OpenGrey	#1 ((Voretigene neparvovec) OR Luxturna OR DB13932 OR VNrzyl OR (VN rzyl) OR (Voretigene Neparvovec rzyl) OR (Voretigene Neparvovecrzyl) OR (AAV2 hRPE65v2) OR AAV2hRPE65v2 OR (adeno-associated virus vector-based gene therapy) OR (adeno associated virus vector based gene therapy) OR (adeno-associated virus vector based gene therapy) OR (adeno associated virus vector-based gene therapy) OR (adenoassociated virus vectorbased gene therapy) OR (adenoassociated virus vector-based gene therapy) OR (adeno-

	associated virus vectorbased gene therapy) OR (adenoassociated virus vector based gene therapy) OR (adeno associated virus vectorbased gene therapy) OR voretigene_neparvovec) AND ((Retinal Dystrophies) OR (Leber Congenital Amaurosis) OR (Retinitis Pigmentosa) OR (Cone Dystrophy) OR (Cone-Rod Dystrophies) OR (Retinoid isomerohydrolase))
WHO-ICRTP	In *Condition* #1 (Retinal Dystrophies) OR (Leber Congenital Amaurosis) OR (Retinitis Pigmentosa) OR (Cone Dystrophy) OR (Cone-Rod Dystrophies) OR (Retinoid isomerohydrolase) In *Intervention* #2 (Voretigene neparvovec) OR Luxturna OR DB13932 OR VNrzyl OR (VN rzyl) OR (Voretigene Neparvovec rzyl) OR (Voretigene Neparvovecrzyl) OR (AAV2 hRPE65v2) OR AAV2hRPE65v2 OR (adeno associated virus vector based gene therapy)