

Pet godina genske terapije u hrvatskoj oftalmologiji – uspjesi, izazovi i perspektive

Mirjana Bjeloš^{1,2,3,4}, Mladen Bušić^{1,2,3,4}, Ana Ćurić^{1,3}, Damir Bosnar^{1,2,3}, Borna Šarić¹, Biljana Kuzmanović Elabjer^{1,2,3}, Jurica Predović^{1,2,3}, Benedict Rak¹

Cilj: Genska terapija transformirala je liječenje nasljednih mrežničnih distrofija (IRD, engl. inherited retinal dystrophies), pružajući rješenja za bolesti koje su se prije smatrale neizlječivima. Godine 2017. FDA je odobrila voretigene neparvovec-rzyl (VN) (Luxturna, Spark Therapeutics) za liječenje mrežničnih distrofija povezanih s bialelnom mutacijom RPE65 gena, nakon čega je uslijedilo odobrenje EMA-e 2018. Bez liječenja ovo stanje obično napreduje do sljepoće u trećem ili četvrtom desetljeću života. VN je zasad jedina odobrena genska terapija za liječenje IRD-a.

Cilj ovog rada je procijeniti kliničke ishode, izazove i buduće perspektive petogodišnje primjene genske terapije u Hrvatskoj, s fokusom na liječenje IRD-a povezanih s RPE65 u Referentnom centru za nasljedne mrežnične distrofije Kliničke bolnice “Sveti Duh” Zagreb.

Metode: Retrospektivna analiza podataka.

Rezultati: Hrvatska je 2020. godine pokrenula liječenje VN-om, postavši šesti nacionalni centar za liječenje u svijetu nakon SAD-a, Njemačke, Izraela, Francuske i Ujedinjenog Kraljevstva. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje je u siječnju 2020. odobrio punu naknadu bolesnicima za liječenje VN-om, prepoznavši ga kao jako skupi lijek koji je dostupan isključivo u Kliničkoj bolnici „Sveti Duh“ Zagreb.

Tijekom pet godina, centar je liječio 33 pacijenta (61 oko) u dobi između 1 i 66 godina, čime se postavio kao najveće prekogranično središte za liječenje u cijelom svijetu. Osim hrvatskih državljana (11), liječeni su i bolesnici iz Bjelorusije (1), Bugarske (5), Crne Gore (5), Bosne i Hercegovine (1), Mađarske (2), Češke (3) i Slovačke (5).

Podobnost za liječenje se utvrđuje kroz sveobuhvatnu procjenu vidne funkcije prije liječenja. Imunomodulacijska terapija započinje četiri dana prije operativnog zahvata, a drugo oko se tretira 6–18 dana kasnije. Ishodi liječenja pokazali su sigurnost i učinkovitost, uz značajna poboljšanja skotopičkog vida u svim dobnim skupinama. Pedijatrijski pacijenti pokazali su superiorne rezultate.

¹Klinika za očne bolesti, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za dječju oftalmologiju i strabizam, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za nasljedne mrežnične distrofije, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za standardiziranu ehografiju u oftalmologiji, Klinička bolnica “Sveti Duh”, Zagreb, Hrvatska

²Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

³Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

⁴Suradni centar Svjetske zdravstvene organizacije za dječju oftalmologiju, CRO-16

tate; međutim, funkcionalni ishod je više korelirao s očuvanjem fotoreceptora nego s dobi. Specifični fenotipovi ili genotipovi nisu povezani s poboljšanim ishodima.

Nuspojave su bile minimalne i pretežno povezane s kirurškim zahvatom, poput katarakte. Korio-retinalna atrofija (CRA, engl. chorioretinal atrophy), prethodno neprijavljena nuspojava tijekom ispitivanja VN-a, prijavljena je nakon stavljanja lijeka u promet. Međutim, pojava CRA nije umanjila ukupne dobrobiti liječenja tijekom promatranog razdoblja praćenja.

Zaključci: Hrvatsko iskustvo pokazuje znatan napredak u prevladavanju izazova kao što su genotipizacija, etička razmatranja i logističke prepreke. Petogodišnja terapija VN-om u Hrvatskoj pokazala je njegovu sigurnost i učinkovitost, posebice u pedijatrijskih bolesnika. Gledajući u budućnost, proširenje pristupa genskoj terapiji putem međunarodne suradnje, unaprjeđenje dijagnostičkih alata za ranije otkrivanje i istraživanje terapija za druge IRD bit će od ključne važnosti. Istraživanja optimizacije tehnika primjene lijeka i izbjegavanja štetnih događaja kao što je CRA dodatno će poboljšati rezultate. Ovi naponi postavljaju gensku terapiju kao kamen temeljac budućeg liječenja IRD-a u okviru personalizirane medicine, s potencijalom da se njezina korist proširi i na širu populaciju bolesnika.

Ključne riječi: MREŽNICA; MREŽNIČNE DISTROFIJE; GENSKA TERAPIJA; LEBEROVA KONGENITALNA AMAUROZA; RETINITIS PIGMENTOSA

LITERATURA/REFERENCES

1. Luxturna, INN-voretigene neparvovec. Summary of product characteristics. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181122142655/anx_142655_en.pdf. Accessed Jan 19, 2025.
2. 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):849-60. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31466-5.
3. Stingl K, Priglinger C, Herrmann P. RPE65-associated retinal dystrophies: phenotypes and treatment effects with voretigene neparvovec. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2024; 241(3):259-65. doi: 10.1055/a-1802-0264.
4. Fischer MD, Simonelli F, Sahni J, et al. Real-world safety and effectiveness of voretigene neparvovec: results up to 2 years from the prospective, registry-based PERCEIVE study. *Biomolecules*. 2024;14(1):122. doi: 10.3390/biom14010122.
5. Fischer MD, Bartz-Schmidt KU, Dimopoulos S, et al. Surgical aspects in gene therapy for inherited retinal diseases. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2021;238(3):267-71. doi: 10.1055/a-1216-8934.
6. Stingl K, Kempf M, Jung R, Stingl K. Chorioretinal atrophy growth after voretigene neparvovec retinotopically is connected to retinal functional rescue. *Transl Vis Sci Technol*. 2024;13(2):13. doi: 10.1167/tvst.13.2.13.

Adresa za dopisivanje:

prof. dr. sc. **Mirjana Bjeloš**, dr. med.

Klinika za očne bolesti, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za dječju oftalmologiju i strabizam, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za nasljedne mrežnične distrofije, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za standardiziranu ehografiju u oftalmologiji, Klinička bolnica "Sveti Duh" Zagreb
Sveti Duh 64, 10 000 Zagreb, Hrvatska
e-mail: dr.mbjelos@gmail.com

SUMMARY

Five years of gene therapy in Croatian ophthalmology – successes, challenges and perspectives

Mirjana Bjeloš, Mladen Bušić, Ana Ćurić, Damir Bosnar, Borna Šarić,
Biljana Kuzmanović Elabjer, Jurica Predović, Benedict Rak

Aim: Gene therapy has transformed the management of inherited retinal dystrophies (IRD), providing transformative solutions for conditions previously deemed untreatable. In 2017, the FDA approved voretigene neparvovec-rzyl (VN) (Luxturna, Spark Therapeutics) for RPE65-biallelic mutation-associated retinal dystrophies, followed by EMA approval in 2018. Without intervention, this condition typically progresses to blindness in the third or fourth decade of life. Voretigene neparvovec remains the only approved gene therapy for any IRD.

The aim is to evaluate the clinical outcomes, challenges, and future perspectives of five years of gene therapy in Croatia, focusing on the treatment of RPE65-associated IRDs at the Reference Centre for Inherited Retinal Dystrophies, University Hospital “Sveti Duh” in Zagreb.

Methods: Retrospective data analysis.

Results: Croatia initiated VN treatment in 2020, becoming the sixth national treatment center globally after the USA, Germany, Israel, France, and the UK. In January 2020, the Croatian Health Insurance Fund approved full reimbursement for VN, recognizing it as a high-cost treatment available exclusively at the University Hospital “Sveti Duh” in Zagreb.

Over five years, the center has treated 33 patients (61 eyes) aged between 1 and 66, establishing itself as the largest cross-border treatment hub worldwide. In addition to Croatia’s citizens (11), patients from Belarus (1), Bulgaria (5), Montenegro (5), Bosnia and Herzegovina (1), Hungary (2), the Czech Republic (3), and Slovakia (5) were administered VN.

Eligibility is determined through a comprehensive pre-treatment assessment of visual function. Immunomodulatory therapy begins four days before the procedure, with the second eye treated 6–18 days later. Treatment outcomes demonstrated safety and efficacy, significantly improving scotopic vision across all age groups. Pediatric patients exhibited superior outcomes; however, functional rescue correlated more strongly with pre-treatment photoreceptor preservation than with age. No specific phenotypes or genotypes were associated with enhanced outcomes.

Adverse events were minimal and predominantly linked to surgical interventions, such as cataracts. Chorioretinal atrophy (CRA), a previously unreported adverse event during pivotal VN trials, was identified in post-marketing data. However, CRA events did not diminish the treatment’s overall benefits during the observed follow-up period.

Conclusions: The Croatian experience highlights substantial progress in overcoming challenges such as genotyping, ethical considerations, and logistical barriers. Five years of VN therapy in Croatia have demonstrated its safety and efficacy, particularly in pediatric patients. Looking forward, expanding access to gene therapy through international collaborations, advancing diagnostic tools for earlier detection, and exploring therapies for other IRDs will be crucial. Research into optimizing delivery techniques and mitigating long-term adverse events like CRA will further enhance outcomes. These efforts position gene therapy as a cornerstone of future IRD treatment within the framework of personalized medicine, with the potential to extend its benefits to a broader patient population.

Key words: RETINA; RETINAL DYSTROPHIES; GENETIC THERAPY; LEBER CONGENITAL AMAUROSIS; RETINITIS PIGMENTOSA