

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de voretigén neparovec (Luxturna®) para distrofia retiniana asociada a la mutación RPE65 bialélica

IPT, 29/2021. V1

Fecha de publicación: 25 de junio de 2021[†]

Las distrofias retinianas hereditarias constituyen un grupo de cegueras raras causadas por la mutación de uno de entre más de 300 genes diferentes identificados hasta el momento (1).

El espectro de mutaciones atribuibles a mutación bialélica RPE65 comparten pérdida de visión nocturna, pérdida progresiva del campo visual periférico y ceguera (2). RPE65 es una isomerohidrolasa 65-kDA producida por células del epitelio pigmentario de la retina (EPR) que cataliza la conversión de todo trans-retinal a 11-cis retinal, un paso crucial en la regeneración del cromóforo (3,4). Entre las mutaciones bialélicas en este gen se encuentran la amaurosis congénita de Leber tipo 2, retinosis pigmentosa tipo 20, distrofia retiniana de aparición temprana (EOSRD) y degeneración retiniana de infancia temprana (SECORD) (5-8).

La prevalencia de las distrofias retinianas hereditarias es aproximadamente de 3,7 de cada 10.000 personas en la UE (9).

La amaurosis congénita de Leber es un trastorno autosómico recesivo de conos y bastones. Se presenta como una triada de deterioro visual grave o ceguera que comienza en los primeros años de vida, nistagmo y distrofia retiniana generalizada (10, 11). El signo oculodigital de Franceschetti es característico de esta enfermedad (12). Las manifestaciones funduscópicas son variables; la mayoría de pacientes muestra aspecto normal o bien sólo granularidad sutil del epitelio pigmentado retiniano y ligera atenuación de vasos. Puede haber sólo manifestaciones oculares o además anomalías extraoculares, como retraso mental, reflejo oculodigital, convulsiones y trastornos musculares o renales (10). Los pacientes pueden verse afectados emocionalmente. Se calcula que la amaurosis congénita de Leber afecta aproximadamente a 1 de cada 80.000 personas en la UE. Su incidencia es de 2-3 por 100.000 nacimientos y representa el 10-18% de los casos de ceguera infantil y el 5% de todas las distrofias retinianas hereditarias (13). Se han identificado 19 genes diferentes que causan la amaurosis congénita de Leber. El 10% de los casos son causados por un defecto en el gen RPE65 (amaurosis congénita de Leber tipo 2) (14).

El diagnóstico de sospecha es clínico y se confirma mediante el electroretinograma (curva obtenida por la electroretinografía, que es el registro gráfico de las corrientes eléctricas producidas por la retina bajo influencia de estímulos luminosos) plano u ondas son muy leves; el fondo de ojo es normal.

En la actualidad no existe tratamiento curativo para la enfermedad. Los tratamientos van encaminados al uso de ayudas ópticas lo más precozmente posible tales como filtros especiales para aumentar los contrastes, distintos tipos de telescopios para visión lejana y lupas de magnificación para visión cercana (15).

La retinosis pigmentaria (RP) constituye un grupo de degeneraciones retinianas hereditarias clínica y genéticamente heterogéneas, que están caracterizadas por la disfunción progresiva de los fotorreceptores (principalmente los bastones) y, posteriormente, por la de otras capas celulares retinianas. El déficit visual consecuente se manifiesta como ceguera nocturna, pérdida de campo visual periférico y, en la mayoría de los casos, compromiso de la visión central en estadios avanzados de la enfermedad. El diagnóstico de RP se basa en la documentación de la pérdida progresiva de la función de los fotorreceptores mediante estudios electrofisiológico y campimétrico, así como por los hallazgos de exploración de la retina.

La RP es la causa más frecuente de ceguera hereditaria (16). Su prevalencia es de 2,7 por cada 10.000 personas (17), afectando aproximadamente a 1 de cada 4.000 individuos. Se estima que hasta el 3% de todos los pacientes con RP tienen mutaciones bialélicas en el gen RPE65 (RP20) (14).

Respecto al tratamiento, es posible modificar el curso de la enfermedad mediante tratamiento específico dirigido a corregir la anomalía producida por el defecto. En otras formas de RP se ha investigado la posibilidad de contrarrestar el progreso de la degeneración mediante el uso de factores de crecimiento y control de la apoptosis.

VORETIGÉN NEPAROVEC (LUXTURNA®) (14, 18)

Luxturna® es un medicamento huérfano aprobado para el tratamiento de adultos y niños con pérdida de visión debido a una distrofia retiniana hereditaria asociada a la mutación RPE65 bialélica confirmada y que disponen de suficientes células retinianas viables.

Cada vial unidosis contiene 0,5 ml de concentrado. Un ml de concentrado contiene 5×10^{12} genomas vectoriales (vg). Otros componentes son cloruro de sodio, fosfato de sodio y poloxámero 188 en el concentrado; y cloruro de sodio, fosfato de sodio, poloxámero 188 y agua para preparaciones inyectables en el disolvente.

Se requiere una dilución 1:10 antes de su administración. Los pacientes reciben una dosis única de $1,5 \times 10^{11}$ vg en cada ojo, administrado en un volumen total de 0,3 ml.

El concentrado y el disolvente deben almacenarse y transportarse congelados a temperatura $\leq -65^\circ\text{C}$. Una vez descongelado, el medicamento no debe volver a congelarse.

Después de la dilución en condiciones asépticas, la solución debe usarse inmediatamente; si no se usa inmediatamente, el tiempo de almacenamiento a temperatura ambiente (por debajo de 25°C) no debe ser superior a 4 horas.

La administración debe realizarse mediante una inyección única en la parte posterior de cada ojo, debajo de la retina. El segundo ojo debe tratarse al menos 6 días después del primero. Voretigén neparovec se administra mediante inyección subretiniana utilizando una cánula de inyección subretiniana introducida por vía pars plana. El sitio de inyección recomendado se sitúa a lo largo de la arcada vascular superior, al menos a 2 mm de distancia del centro de la fovea. El paciente iniciará en los 3 días previos a la administración del medicamento una pauta inmunomoduladora y antes de la cirugía se debe administrar un antibiótico de amplio espectro por vía oftálmica de acuerdo con la práctica clínica habitual.

Farmacología (14, 18)

Voretigén neparovec es un vector de transferencia genética que utiliza la cápsida de un vector vírico adenoasociado de serotipo 2 (AAV2) como vehículo para introducir en la retina el cADN de la proteína de 65kDA (hRPE65) del epitelio pigmentario de la retina humana.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 22 de octubre de 2019.

Voretigén neparovec proviene de un virus adenoasociado (AAV) de origen natural que ha sido modificado mediante técnicas de ADN recombinante.

Eficacia (14, 18)

La eficacia de voretigén neparovec en el tratamiento de pacientes con amaurosis congénita de Leber con mutación RPE65 se evaluó en el estudio pivotal AAV2-hRPE65v2- 301/302 (fase 3), estudio abierto, aleatorizado y controlado. La selección de la dosis empleada se basa en una combinación de estudios preclínicos y de resultados se evaluó en los estudios fase 1 AAV2-hRPE65v2-101 y AAV2-hRPE65v2-102, que identificaron la dosis de $1,5 \times 10^{11}$ vg en un volumen de 0,3 ml como segura y bien tolerada.

El estudio pivotal (n=31) se llevó a cabo en dos centros en EEUU. Un total de 5 pacientes (16%) fueron de países europeos de la UE.

Se incluyeron pacientes de edad igual o mayor de 3 años, con amaurosis congénita de Leber con mutación RPE65 confirmada por análisis genético, y agudeza visual igual o inferior a 20/60, o campo visual de menos de 20 grados en cualquier meridiano medida por el isóptero III4e o equivalente (ambos ojos). Los pacientes debían contar con suficientes células retinianas viables (grosor central de la retina $\geq 100 \mu\text{m}$ en polo posterior, determinado por tomografía de coherencia óptica (TCO) y/o oftalmoscopia). Se seleccionaron pacientes que pudieran hacer la prueba de movilidad multiluminiscente bilateral (MLMT) dentro del rango luminiscente evaluado en el estudio (1-400 lux).

Se excluyeron pacientes que habían participado anteriormente en ensayos de terapia génica, con afecciones oculares o enfermedades sistémicas que pudieran interferir con la interpretación del estudio, pacientes sometidos a una cirugía intraocular previa en los 6 meses anteriores, y aquellos que habían usado compuestos retinoides o precursores a altas dosis en los 18 meses previos. Se excluyó también a embarazadas y a pacientes que no iban a usar métodos anticonceptivos efectivos en los 4 meses posteriores a la administración del vector.

El estudio 301 fue un estudio abierto, aleatorizado y controlado en el que participaron 31 sujetos, 13 hombres y 18 mujeres, de los que 29 fueron expuestos al tratamiento. La mediana de edad fue de 15 años (rango de 4 a 44 años), incluyendo un 64% de pacientes pediátricos (n = 20, edad de 4 a 17 años).

De los 31 pacientes aleatorizados, 29 fueron seguidos (20 recibieron el tratamiento y 9 constituyeron el grupo control). Un sujeto del grupo de intervención abandonó el estudio antes de iniciar el tratamiento y un sujeto del grupo de control retiró el consentimiento. Al cabo de un año de observación los 9 sujetos del grupo control recibieron el tratamiento con voretigén neparovec.

La agudeza visual (logaritmo de ángulo mínimo de resolución, LogMAR) en el primer ojo de los sujetos al inicio del estudio fue 1,18 (0,14), media (ES) en el grupo de voretigén neparovec y de 1,29 (0,21), media (ES) en grupo control.

En cada ojo se administró una única inyección subretiniana de $1,5 \times 10^{11}$ vg de voretigén neparovec en un volumen total de 300 μl . El intervalo entre las inyecciones en los ojos fue de 6 a 18 días para cada sujeto.

La variable primaria midió el cambio promedio en la MLMT entre los grupos de intervención y control al cabo de un año con respecto al valor basal. La MLMT fue diseñada para medir la visión funcional, específicamente la capacidad de un sujeto para recorrer un circuito con precisión y a un ritmo razonable en diferentes niveles de iluminación ambiental. Esta capacidad depende de la agudeza visual

del sujeto, del campo visual y del grado de nictalopía (disminución de la capacidad de percibir y/o ver con poca luz), funciones específicamente afectadas en las distrofias retinianas hereditarias. La MLMT utilizó siete niveles de iluminación que fueron desde 400 lux (nivel de luz equivalente a una oficina bien iluminada) hasta 1 lux (que corresponde a una noche de verano sin luna). La prueba de cada sujeto fue grabada en video y puntuada por evaluadores independientes. Superar la MLMT a un nivel de luz más bajo (diferencia de un punto) suponía un cambio positivo de puntuación y una puntuación de 6 representó la máxima mejora posible en la MLMT.

También se estudiaron tres variables secundarias: prueba del umbral de sensibilidad a la luz de campo completo (FST) usando luz blanca; el cambio de puntuación en la MLMT para el primer ojo asignado y pruebas de agudeza visual (AV). Además, se analizaron también diversas pruebas de campo visual, reflejo pupilar a la luz, y orientación y movilidad en casa.

La FST mide la sensibilidad a la luz de todo el campo visual al registrar la luminancia a la que un sujeto informa haber visto el destello más tenue y se puede realizar en sujetos con poca agudeza visual, campos visuales pequeños y nistagmo.

La entrada en el estudio se estratificó por edad del sujeto (<10 años y ≥ 10 años) y nivel del test MLMT (pase a <125 lux y pase a ≥ 125 lux). En los casos en que se observaron diferencias unilaterales en los resultados de las pruebas de movilidad en el cribado, se utilizó el peor ojo para la estratificación.

Para el grupo de intervención, los sujetos se dividieron de manera relativamente equitativa entre los grupos de edad (43% <10 años de edad; 57% ≥ 10 años de edad) y movilidad de cribado (57% pasa a <125 lux; 43% pasa a ≥ 125 lux). Se observaron características de estratos similares en el grupo de control, con 40% de los sujetos <10 años de edad y 40% de los sujetos que pasaron los procedimientos de prueba de movilidad de cribado a <125 lux.

Al inicio del estudio, los sujetos lograron superar positivamente la prueba de movilidad entre 4 y 400 lux ambientales.

El cambio en la puntuación de la MLMT monocular fue significativo en el grupo de tratamiento y fue similar a los resultados de la MLMT binocular (ver Tabla 1).

El análisis de eficacia se llevó a cabo en la población por intención de tratar (ITT). En la tabla 2 se muestran los resultados de la prueba de sensibilidad a la luz de campo completo utilizando luz blanca [Log10 (cd.s/m²)] en el primer año de estudio.

Tabla 1 Cambios en la puntuación de la MLMT: año 1 en comparación con el valor basal (población ITT: n = 21 intervención, n = 10 control)

Cambios en la puntuación de la MLMT	Diferencia	Valor p
	Intervención-Control (95% IC)	
usando la visión binocular	1,6 (0.72, 2.41)	0,001
usando solo el primer ojo asignado	1,7 (0.89, 2.52)	0,001
usando solo el segundo ojo asignado	2,0 (1.14, 2.85)	< 0,001

Tabla 2 Prueba de sensibilidad a la luz de campo completo

Prueba de sensibilidad a la luz de campo completo – Primer ojo asignado (ITT)			
	Intervención, N = 21		
	Valor basal	Año 1	Cambio
N	20	20	19
Media (ES)	-1,23 (0,10)	-3,44 (0,30)	-2,21 (0,30)
	Control, N = 10		
	Valor basal	Año 1	Cambio
N	9	9	9
Media (ES)	-1,65 (0,14)	-1,54 (0,44)	0,12 (0,45)
	Diferencia (95% IC) (Intervención-Control) -2,33 (-3,44, -1,22), p<0.001		
Prueba de sensibilidad a la luz de campo completo – Segundo ojo asignado (ITT)			
	Intervención, N = 21		
	Valor basal	Año 1	Cambio
N	20	20	19
Media (ES)	-1,35 (0,09)	-3,28 (0,29)	-1,93 (0,31)
	Control, N = 10		
	Valor basal	Año 1	Cambio
N	9	9	9
Media (ES)	-1,64 (0,14)	-1,69 (0,44)	0,04 (0,46)
	Diferencia (95% IC) (Intervención-Control) 1,89 (3,03, 0,75), p=0.002		
Prueba de sensibilidad a la luz de campo completo: Promedio en ambos ojos (ITT)			
	Diferencia (95% IC) (Intervención-Control): -2,11 (-3,19, -1,04), p<0.001		

La mejora en la sensibilidad a la luz de campo completo se mantuvo hasta 3 años después de la exposición a voretigén neparovec.

Un año después de la exposición a voretigén neparovec, se produjo una mejora en la agudeza visual de al menos 0,3 LogMAR en 11/20 (55%) de los primeros ojos tratados y 4/20 (20%) de los segundos ojos tratados en el grupo de intervención; ningún sujeto del grupo de control mostró una mejoría de la agudeza visual en el primer o segundo ojo.

Los pacientes tratados con voretigén neparovec mostraron una mejoría en el área del campo visual cinético, mientras que en el grupo no tratado se observó una disminución en el área del campo visual.

Se observó una mejoría en la función visual durante el primer mes del estudio, seguida de una estabilización aparente hasta el final

del periodo de observación sin cambios adicionales. También se mostró una respuesta consistente en los análisis de sensibilidad (mITT, PP) realizados.

Seguridad (14, 18)

En todos los pacientes (100%) se informó al menos un evento adverso durante el estudio. La mayoría fueron leves y se resolvieron sin secuelas, pero hubo ocho eventos adversos graves en siete sujetos y también algunos eventos adversos que se resolvieron con secuelas.

Los efectos adversos más frecuentes por sistema de clasificación de órganos para los 29 sujetos del Fase 3 fueron los trastornos oculares (n = 16 sujetos, 55%), los trastornos gastrointestinales (n = 17 sujetos, 59%) y los trastornos del sistema nervioso (n = 16 sujetos, 55%). Los eventos más frecuentes fueron cefalea (n = 13 sujetos, 45%), leucocitosis (n = 11 sujetos, 38%), náuseas (n = 10 sujetos, 35%) y vómitos (n = 10 sujetos, 35%). La mayoría de los efectos adversos eran leves y no estaban relacionados con el vector.

Se informaron 3 efectos adversos de depósito retiniano (precipitado subretiniano literal), probablemente relacionados con voretigén neparovec, pero no con el procedimiento de administración, en tres sujetos. Después de la administración subretiniana de voretigén neparovec, se observó una línea blanca semicircular (abierta por la parte superior) en un ojo en cada uno de los tres sujetos; este hallazgo no se observó en el ojo contralateral de ninguno de estos sujetos, a quienes se les realizó la administración bilateral de voretigén neparovec dentro de los 18 días por protocolo. La línea observada (depósito retiniano) no estaba en el área de la ampolla / sitio de inyección subretiniana, sino que era inferior a la ampolla de inyección inicial y muy por debajo de la arcada vascular temporal. Los efectos adversos del depósito retiniano fueron un hallazgo fundoscópico transitorio, asintomático, sin correlación clínica observada. Todos ellos se resolvieron en 8 semanas.

Se **notificaron** efectos adversos relacionados con el procedimiento de administración en el 69% de los pacientes, siendo reacciones adversas graves relacionadas con el procedimiento de administración en tres sujetos (7%) de 41 (fase 1 + fase 3) durante el programa clínico. Uno de 41 sujetos que recibieron voretigén neparovec tanto en el estudio fase 1 como en el fase 3 (2%) notificó un caso grave de aumento de la presión intraocular (secundario a la administración de corticoide), que se asoció al tratamiento de una endoftalmitis relacionada con procedimiento de administración y resultó en atrofia ocular. Uno de 41 sujetos (2%) notificó un caso grave de trastorno de la retina (pérdida de la función foveal) y se determinó que estaba relacionado con el procedimiento de administración. Uno de 41 sujetos (2%) notificó un caso grave de desprendimiento de retina que se determinó que estaba relacionado con el procedimiento de administración.

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia \geq 5%) relacionadas con el procedimiento de administración fueron hiperemia conjuntival, cataratas, aumento de la presión intraocular, desgarro retiniano, dellen, agujero macular, depósitos subretinianos, inflamación ocular, irritación ocular, dolor ocular y maculopatía.

Los efectos adversos oculares de especial interés en un total de 41 sujetos fueron hiperemia conjuntival (22%), cataratas (22%), aumento de la presión intraocular (20%), dolor ocular (10%), desgarro retiniano (10%, relacionado con el vector), dellen (adelgazamiento corneal, 7%), inflamación ocular (7%, incluyendo un caso de endoftalmitis), irritación ocular (7%), agujero macular (7%), depósito retiniano (7%), prurito ocular (5%) y maculopatía (5%). La mayoría de los eventos oculares se relacionaron con el procedimiento de administración.

No se informó de ningún caso de muerte durante el programa de desarrollo clínico hasta la fecha.

El reducido número de sujetos y la consiguiente experiencia limitada de exposición al fármaco del estudio se entiende en el contexto de una enfermedad rara.

Aunque los cambios en las respuestas inmunes humorales y mediadas por células parecen ser mínimos, la importancia clínica no está clara y esto crea una incertidumbre para la evaluación de seguridad de voretigén neparvovec.

Como riesgos potenciales importantes cabe tener presente también la tumorigenicidad, la respuesta inmune del hospedador y la transmisión a terceros.

Asimismo, la EMA establece que se deberá realizar un estudio post-autorización no intervencional (SPKRPE-EUPASS) a largo plazo, para completar los datos referentes a seguridad en el uso de voretigén neparvovec; y un estudio (AAV2-hRPE65v2-LTFU-01) para evaluar la seguridad y la eficacia a largo plazo en pacientes adultos y pediátricos con pérdida de visión expuestos al fármaco durante 15 años.

DISCUSIÓN

Voretigén neparvovec es, hasta el momento, el único tratamiento farmacológico autorizado en Europa para el abordaje terapéutico de la distrofia hereditaria de la retina asociada a la mutación RPE65 bialélica confirmada. Su eficacia se ha evaluado en pacientes con LCA2 con visión deficiente en condiciones de poca luz.

Voretigén neparvovec ha demostrado un efecto estadísticamente significativo y clínicamente relevante en el test de movilidad (MLMT), prueba específicamente diseñada para la valoración de eficacia del estudio pivotal. Después de un año, la diferencia media (95%IC) en la puntuación del test MLMT entre el grupo tratado y el grupo control (basado en la población por ITT) fue de +1,6 (0,72, 2,41), $p < 0,001$. Para la población por ITT, 13 de 21 (62%) sujetos en el grupo de intervención pasaron el MLMT a 1 lux (puntuación máxima de 6) en el primer año versus 0/10 en el grupo control. Esta magnitud de cambio se observó también si se consideró cada ojo por separado. El efecto se mantuvo durante 3 años.

En el test de sensibilidad a la luz de campo completo (FST) después de un año para el primer ojo, la diferencia media en la puntuación (IC del 95%) entre el grupo de intervención y el control (según la población por intención de tratar) fue de -2,33 (-3,44 - 1,22), $p < 0,001$; y para el segundo ojo -1,89 (-3,03, -0,75), $p < 0,002$.

Un año después de la exposición a voretigén neparvovec, se produjo una mejoría de la agudeza visual de al menos 0,3 LogMAR en 11 (55%) de 20 pacientes en el primer ojo y en 4 (20%) de 20 en el segundo ojo; ninguno de los pacientes en el grupo de control mostró tal mejora de la agudeza visual en el primer o segundo ojo.

Cabe mencionar que existe una heterogeneidad significativa de la población objeto de estudio debido a diferentes subtipos de mutación y enfermedades clínicas asociadas a la mutación, que podrían tener un impacto en la evaluación y características clínicas de la enfermedad e influir en el balance beneficio riesgo. Con los datos actuales, parece que no hay asociación entre el tipo de mutación y el estado inicial de la enfermedad, ni tampoco entre la respuesta al tratamiento y el riesgo aparente de eventos oculares. Además se debe tener en cuenta que el perfil beneficio / riesgo general de voretigén neparvovec no se puede predecir a priori mediante la evaluación del subtipo de mutación.

Respecto a la población, sólo se incluyeron pacientes con edad \geq 3 años. Debido a que la proliferación de células del epitelio pigmentario de la retina continúa hasta los 12 meses de edad, la eficacia de la intervención temprana puede ser limitada (dilución de

copias de transgenes episomales durante la división celular) en pacientes menores de 3 años.

Se deberá tener en cuenta la falta de información sobre la respuesta inmunitaria tras una segunda administración.

En general, las reacciones adversas relacionadas con voretigén neparvovec fueron depósitos retinianos en 3 pacientes; y se notificaron efectos adversos relacionados con el procedimiento de administración en el 69% de los pacientes considerándose graves en 3 pacientes.

Un seguimiento más prolongado y con un mayor número de pacientes expuestos a voretigén neparvovec ayudaría a definir mejor el perfil de seguridad del nuevo tratamiento y su beneficio real en la población objeto de estudio. Los resultados disponibles a largo plazo sugieren el mantenimiento del efecto, aunque el número de pacientes seguidos es pequeño (41 pacientes hasta 3 años) y no permite alcanzar una conclusión firme. Se espera que el estudio post comercialización complete la información de eficacia y seguridad a finales de 2031 (AAV2-hRPE65v2-LTFU-01).

Luxturna® debe ser iniciado y administrado por un cirujano de retina con experiencia en cirugía macular.

CONCLUSIÓN

Voretigén neparvovec ha demostrado una eficacia estadísticamente significativa en el test de movilidad (MLMT) respecto al grupo control con una diferencia de +1,6 puntos (IC 95% 0,72-2,41), $p < 0,001$. Para la población por ITT, 13 de 21 (62%) sujetos en el grupo de intervención pasaron el MLMT a 1 lux (obteniendo la puntuación máxima de 6) en el primer año versus 0/10 en el grupo control. Esta magnitud de cambio también se observó por separado en cada ojo.

En práctica clínica habitual suele utilizarse la prueba del FST, medida como objetivo secundario en el estudio pivotal. Después de un año para el primer ojo, la diferencia media en la puntuación (IC del 95%) entre el grupo de intervención y el control (según la población por intención de tratar) para este test fue de -2,33 (-3,44 - 1,22), $p < 0,001$; y para el segundo ojo -1,89 (-3,03, -0,75), $p < 0,002$.

En cuanto a la seguridad, se han identificado riesgos importantes de aumento de la presión intraocular, desgarro retiniano, trastornos maculares, cataratas, inflamación intraocular y/o infección relacionada con el procedimiento de administración y desprendimiento de retina, algunos de los cuales están relacionados con el procedimiento de administración. Como riesgos potenciales importantes cabe destacar la tumorigenicidad, la respuesta inmune del hospedador y la transmisión a terceros.

Actualmente voretigén neparvovec es la única opción terapéutica en pacientes adultos y niños con pérdida de visión debido a una distrofia retiniana asociada a la mutación RPE65 bialélica confirmada, si bien su eficacia y seguridad a largo plazo tendrán que ser estudiadas en profundidad ampliando los datos disponibles. Para ello se están llevando a cabo el estudio post-autorización no intervencional (SPKRPE-EUPASS) a largo plazo, para completar los datos referentes a la seguridad en el uso de voretigén neparvovec; y el estudio AAV2-hRPE65v2-LTFU-01 para evaluar la seguridad y la eficacia a largo plazo en pacientes adultos y pediátricos con pérdida de visión expuestos a voretigén neparvovec durante 15 años.

Los datos sobre el efecto a largo plazo de este tratamiento en pacientes son muy limitados debido al reducido número de pacientes y la consiguiente experiencia limitada de exposición al fármaco del estudio, además de la falta de información en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia y en niños menores de 3 años.

No se dispone de datos sobre la administración repetida de voretigén neparvovec.

Asimismo, el hecho de que sea un procedimiento dependiente de la experiencia del equipo que lo aplica limita la generalización de los resultados. El tratamiento debe ser administrado por un cirujano de retina con experiencia en cirugía macular.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección general de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha financiado LUXTURNA® (voretigén neparvovec) para el tratamiento de adultos y niños con pérdida de visión debido a una distrofia retiniana asociada a la mutación RPE65 bialélica confirmada y que tienen suficientes células retinianas viables, en base a los criterios establecidos en el Protocolo Farmacoclínico del uso de voretigén neparvovec en el SNS. Dicho protocolo se elaborará por la DGCCSSNSYF y se publicará en la página web del Ministerio de Sanidad, a través del siguiente enlace:

<https://www.mschs.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/home.htm>

REFERENCIAS

1. RetNet. Summaries of genes and loci causing retinal diseases. 2016. <https://sph.uth.edu/retnet/sum-dis.htm> (acceso abril de 2017).
2. Kasper D, et al. Harrison. Principios de Medicina Interna, 19.^a ed. McGraw-Hill, 2016
3. Jin M, Li S, Moghrabi WN, et al. Rpe65 is the retinoid isomerase in bovine retinal pigment epithelium. Cell 2005; 122:449-59.
4. Moiseyev G, Chen Y, Takahashi Y, et al. RPE65 Is the isomerohidrolase in the retinoid visual cycle. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:12413-8.
5. Morimura H, Fishman GA, Grover SA, Fulton AB, Berson EL, Dryja TP. Mutations in the RPE65 gene in patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa or Leber congenital amaurosis. Proc Natl Acad Sci USA. 1998; 95: 3088-93.
6. Thompson DA, Gyurus P, Fleischer LL, et al. Genetics and phenotypes of RPE65 mutations in inherited retinal degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000; 41: 4293-9.
7. Redmond TM, Yu S, Lee E, et al. Rpe65 is necessary for production of 11-cis-vitamin A in the retinal visual cycle. Nat Genet. 1998; 20: 344-51.
8. Redmond TM, Poliakov E, Yu S, Tsai JY, Lu Z, Gentleman S. Mutation of key residues of RPE65 abolishes its enzymatic role as isomerohidrolase in the visual cycle. Proc Natl Acad Sci USA. 2005; 102: 13658-63.
9. Committee for Orphan Medicinal Products. Orphan Maintenance Assessment Report. Treatment of inherited retinal dystrophies. EMA/810611/2018
10. Vaughan y Asbury Oftalmología General 18^o Edición, ed. McGraw-Hill, 2012

11. Guía de Práctica Clínica para las Distrofias Hereditarias de Retina. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2017. Guías de Práctica Clínica en el SNS.
12. Leber congenital amaurosis. *Genetics Home Reference*. August 2010; <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/leber-congenital-amaurosis>
13. Fazzi E, Signorini SG, Scelsa B, et al. Leber's congenital amaurosis: An update. Eur J Paediatr Neurol 2003; 7: 13–22.
14. Public Assessment Report for Luxturna (Voretigén neparvovec) https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/luxturna-epar-public-assessment-report_en.pdf
15. Amaurosis Retiniana Congénita de Leber. FEDER. <http://enfermedades-raras.org/index.php/component/content/article?id=717>
16. Blanco M^J, Capeans C. Med Clí (Barc). 2001; 117: 135-6.
17. Rath A. Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliograficos. Inf. Periodicos Orphanet, Ser Enfermedades Raras; Marzo.
18. Ficha técnica de Luxturna. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/luxturna-epar-product-information_en.pdf

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oftalmología, la Sociedad Española de Retina y Vítreo, la Sociedad Española de Oftalmopediatría, la Sociedad Española de Farmacia Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Federación Española de Enfermedades Raras, el Foro Español de Pacientes, la Alianza Global de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.