

Protocolo del uso de voretigén neparvovec (Luxturna®) en el tratamiento de distrofias retinianas asociadas a mutaciones bialélicas del gen *RPE65*

Protocol for the use of voretigen neparvovec (Luxturna®) in the treatment of retinal dystrophies associated with biallelic mutations of the *RPE65* gene

L. Yamamoto Rodríguez, R. Mediavilla Vallespín, E. Cobos Martín

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona.

Correspondencia:

Liria Yamamoto Rodríguez

E-mail: liriyamamoto@gmail.com

Resumen

Las distrofias hereditarias de la retina (DHR) son un conjunto de enfermedades degenerativas con afectación principal de los fotorreceptores. Se están desarrollando diversos ensayos clínicos con terapias génicas en pacientes afectados de DHR, con la reciente aprobación por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) del voretigén neparvovec (Luxturna®). El uso del voretigén neparvovec ha sido aprobado para pacientes con retinitis pigmentaria (RP) causada por mutación bialélica del gen *RPE65*.

Se ha desarrollado un protocolo para el correcto manejo y tratamiento de los pacientes candidatos al tratamiento. Se deben tener en cuenta criterios de inclusión, criterios de exclusión, consideraciones generales para aplicar el fármaco, evaluación y seguimiento.

Palabras clave: Distrofia hereditaria de la retina. Terapia génica. Luxturna®. Gen *RPE65*.

Resum

Les distròfies hereditàries de la retina són un conjunt de malalties degeneratives amb afectació principal dels fotorreceptors. En l'actualitat s'estan desenvolupant diversos estudis amb teràpies gèniques en pacients afectes de distròfia hereditària de la retina, amb la recent aprovació de l'Agència Europea del Medicament (EMA) del voretigen neparvovec (Luxturna®). L'ús del voretigen neparvovec està aprovat per a pacients afectes de retinosi pigmentària amb afectació del gen *RPE65*.

Per a un bon desenvolupament clínic i terapèutic amb els pacients, s'exposa una protocolització de l'ús del voretigen neparvovec per un bon maneig. S'han de tenir en compte criteris d'inclusió, criteris d'exclusió, consideracions generals per aplicar el fàrmac, l'avaluació i el seguiment.

Paraules clau: Distròfia hereditària de la retina. Teràpia gènica. Luxturna®. Gen *RPE65*.

Abstract

Hereditary retinal dystrophies are a group of degenerative diseases that mainly affect the photoreceptors. Various studies are currently being carried out with gene therapies in patients affected by hereditary retinal dystrophy, with the recent approval of the European Medicines Agency (EMA) of voretigen neparvovec (Luxturna®). Voretigen neparvovec is approved for use as a therapy for patients with retinitis pigmentosa (RP) with *RPE65* gene involvement.

For a good clinical and therapeutic development with patients, a protocolization of the use of voretigen neparvovec has been developed. Inclusion criteria, exclusion criteria, general considerations for applying the drug, evaluation and follow-up must be taken into account.

Key words: Hereditary retinal dystrophy. Gene therapy. Luxturna®. *RPE65* gene.

Introducción

Las distrofias hereditarias de la retina (DHR) son unas enfermedades degenerativas, con afectación principal de los fotorreceptores, generalmente progresivas y causadas por una alteración genética. En España, se estima una prevalencia mayor de 1 de cada 4.000 personas¹⁻³. Las células que conforman el epitelio pigmentario retiniano (EPR) codifican una proteína de 65 kilodalton (kDa), expresada por el gen *RPE65*, que juega un papel crítico en la transducción de la luz. Las mutaciones bialélicas en el gen *RPE65* conllevan una reducción o ausencia de dicha actividad, causando una acumulación de precursores tóxicos que conducen a la muerte celular del EPR y, posteriormente, a la muerte celular progresiva de los fotorreceptores, provocando finalmente la pérdida de visión⁴⁻⁸. Entre las DHR causadas por mutaciones bialélicas, en este gen se encuentran la amaurosis congénita de Leber (ACL) tipo 2, la retinosis pigmentaria (RP) tipo 20 (Figuras 1 y 2), la distrofia retiniana de aparición temprana (EOSRD) y la degeneración retiniana de infancia temprana (SECORD)^{9,10}.

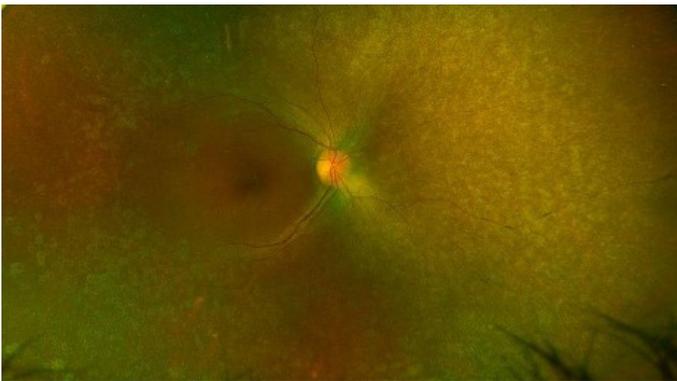


Figura 1. Retinografía de campo amplio de paciente con diagnóstico de retinosis pigmentaria mostrando palidez cérea papilar, arcadas vasculares atenuadas y cambios pigmentarios retinianos en forma de hipopigmentación.



Figura 2. Autofluorescencia del caso anterior. Se visualiza un silencio difuso característico de pacientes con esta mutación.

La terapia génica se puede definir como una técnica terapéutica mediante la cual se inserta un gen funcional en las células de un paciente para corregir un defecto genético causante de una patología. Actualmente, es un tratamiento para un pequeño grupo de pacientes con DHR, causadas por una alteración en el gen *RPE65*. El voretigén neparvovec (Luxturna®), es una terapia génica para *RPE65*. Consiste en un virus modificado que contiene una copia *wild-type* del gen *RPE65*^{6,11-18}. Su administración da lugar a la integración de un cADN que codifica la proteína del gen *RPE65* humana normal, restaurando el ciclo celular de células EPR y el ciclo visual. Así pues, el objetivo del tratamiento con voretigén neparvovec es detener la muerte de células de fotorreceptores, restableciendo la función del EPR y atenuando la pérdida de visión.

Los datos de eficacia y seguridad de voretigén neparvovec proceden principalmente de un ensayo pivotal fase III abierto, aleatorizado y controlado en el que participaron 31 pacientes con ACL debido a mutaciones de *RPE65*¹⁹. Después de un año tras la administración de voretigén neparvovec, la diferencia media (IC 95%) en la puntuación de la prueba de movilidad multiluminiscente (MLMT) bilateral, variable principal del estudio entre el grupo tratado y el grupo control (basado en la población por intención a tratar [ITT]), fue de +1,6 (0,72, 2,41), $p < 0,001$. La prueba MLMT es una prueba estandarizada basada en un laboratorio en la que se observa a los participantes navegando por un recorrido con obstáculos de diferentes alturas bajo diferentes niveles de iluminación. En el test de sensibilidad a la luz de campo completo (FST), después de un año, la diferencia media en la puntuación (IC 95%) entre el grupo de intervención y el control fue de -2,33 (-3,44 -1,22), $p < 0,001$, para el primer ojo tratado y de -1,89 (-3,03-0,75), $p < 0,002$, para el segundo. La prueba FST es una medida psicofísica de la sensibilidad de la retina en respuesta a un pulso de luz de campo completo ("Ganzfeld"). 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 en el grupo de intervención; ninguno de los pacientes en el grupo de control mostró tal mejora de la agudeza visual.

Criterios de selección

Siguiendo las guías de la EMA, la terapia génica con voretigén neparvovec está indicada en pacientes que cumplan con los 3 siguientes criterios^{7,13,17}:

- Diagnóstico clínico de distrofia retiniana con el uso de pruebas complementarias que son el electroretinograma (ERG escotópico y fotópico); la campimetría visual (Humphrey 4° / 10-2); la tomografía de coherencia óptica (OCT), la retinografía y la autofluorescencia de fondo (FAF).
- Mutación bialélica del gen *RPE65* confirmada mediante estudio genético: las variantes deben estar clasificadas como patogénicas o probablemente patogénicas.
- Evidencia clínica de tejido retiniano viable:
 - Agudeza visual igual o inferior a 20/60 o campo visual de menos de 20 grados en cualquier meridiano medida por la isóptera III4e o equivalente (ambos ojos).
 - Suficientes células retinianas viables determinado por al menos una de las siguientes opciones:
 - Grosor central de la retina $\geq 100 \mu\text{m}$ en polo posterior, determinado por OCT. Se sugiere confirmar mediante OCT la presencia de capas externas de la retina (Figura 3).
 - ≥ 3 áreas de disco de la retina sin atrofia o degeneración pigmentaria dentro del polo posterior, evaluado por oftalmoscopia y/o FAF y/o retinografía.
 - Campo visual restante dentro de los 30 grados de la fijación para una isóptera III4e o equivalente analizado mediante campímetro cinético o Goldman.
- La seguridad y eficacia de la terapia con voretigén neparvovec se ha establecido en pacientes pediátricos. Su uso está respaldado por estudios clínicos que incluyeron 25 pacientes pediátricos con distrofia retiniana asociada a la mutación bialélica *RPE65* en los siguientes grupos de edad:

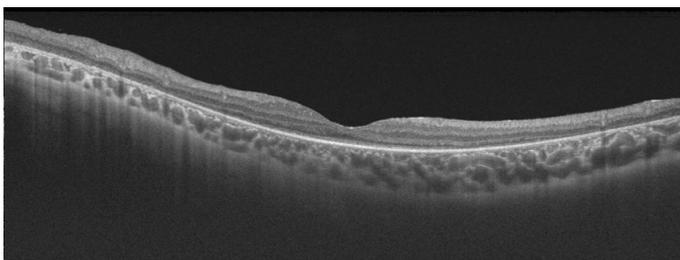


Figura 3. Tomografía de coherencia óptica de paciente con diagnóstico de RP y mutación en gen *RPE65*. Capas externas de la retina conservadas a nivel foveal. Atrofia difusa de EPR y capa de elipsoides parafoveal.

21 niños (de 4 años a menos de 12 años) y 4 adolescentes (de 12 años a menos de 17 años). No hubo diferencias significativas en la seguridad entre los diferentes subgrupos de edad.

Criterios de exclusión

- Pacientes previamente tratados con terapias génicas o que hayan participado anteriormente en ensayos clínicos de terapia génica.
- Presencia de afecciones oculares o enfermedades sistémicas que puedan interferir con el resultado del tratamiento o con el procedimiento quirúrgico (infecciones oculares o perioculares y/o inflamaciones intraoculares activas u otras).
- Cirugía intraocular en los 6 meses previos al tratamiento con voretigén neparvovec.
- Uso de compuestos retinoides o precursores a altas dosis en los 18 meses previos.
- Embarazadas y las pacientes que no empleen métodos anticonceptivos efectivos en los 4 meses posteriores a la administración del vector^{7,13,17}.

Consideraciones generales

Los centros tratadores deben certificarse para tal efecto, tanto el servicio de farmacia como el servicio de oftalmología.

Luxturna se presenta en un vial unidosis de 2 ml conteniendo 0,5 ml de concentrado que requiere una dilución 1:10 en condiciones asépticas antes de su administración.

El tratamiento debe ser iniciado y administrado por un cirujano vitreoretiniano con experiencia en cirugía macular. Es recomendable el uso de OCT intraoperatoria.

Deben seguirse cuidadosamente el método de preparación y administración descritos en la ficha técnica autorizada, así como todas las instrucciones recogidas en los materiales de formación para profesionales sanitarios que forman parte del plan de gestión de riesgos del medicamento y que se encuentran publicados en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios^{19,20}.

Es recomendable la realización de un simulacro previo al día del tratamiento (recogida de material, preparación, tiempo, etc.).

Posología y forma de administración

Los pacientes reciben una dosis única de voretigén neparvovec de $1,5 \times 10^{11}$ genomas vectoriales (vg) en cada ojo. Cada dosis es administrada dentro del espacio subretiniano en un volumen total de 0,3 ml. La administración debe realizarse de forma individualizada en cada ojo en días separados dentro de un corto intervalo de, al menos, seis días de diferencia entre cada procedimiento quirúrgico.

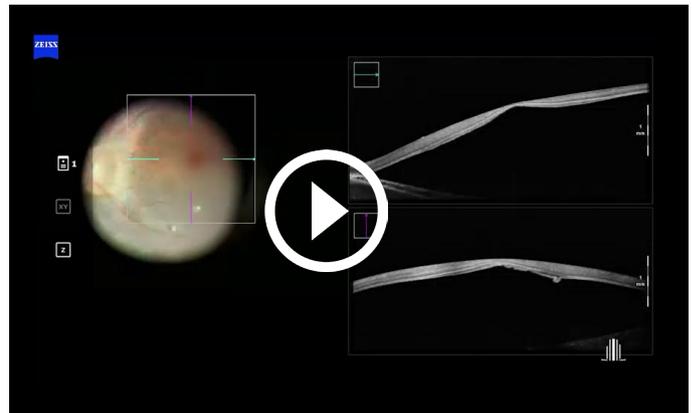
Medicación concomitante para el paciente

Con el objetivo de reducir la posible reacción inmune contra la cápside del vector (vector viral adenoasociado de serotipo 2 [AAV2]) o contra el producto transgénico (proteína de 65 kDa del epitelio pigmentario retinal humano [RPE65]), se debe iniciar una pauta inmunomoduladora con corticoides con inicio en el día -3 respecto a la administración de voretigén neparvovec, en el primer ojo²¹. Las pautas son las siguientes:

- Prednisona 1 mg/Kg/día (máximo 40 mg al día) desde el día -3 hasta el día 0 (de la intervención quirúrgica).
- Prednisona 0,5 mg/Kg/día (máximo 20 mg al día) desde el día 1 al día 5 post cirugía.
- Prednisona 0,5 mg/Kg/día (máximo 20 mg al día) en días alternos del día 6 al 10 post cirugía.

Día de la intervención quirúrgica

Tras la programación de la intervención, el equipo quirúrgico debe estar entrenado en el manejo de la bioseguridad de agentes de nivel 1. Se requiere una valoración preanestésica del paciente y se inicia una pauta de dilatación pupilar. Con un máximo de 4 horas antes de la administración, se debe iniciar la preparación de voretigén neparvovec bajo asepsia y condiciones estériles en una cámara de flujo de seguridad microbiológica clase II en dos jeringas estériles de 1 ml, con su traslado en condiciones estériles y bioseguridad a quirófano. Cualquier desecho del fármaco y material se debe realizar en un contenedor de productos biológicos. Al llegar el fármaco a quirófano, se procede a la inducción de anestesia (peri o retrobulbar/anestesia general si existe alguna contraindicación para retrobulbar). Seguidamente, se realiza la vitrectomía posterior 23 G con la subsecuente administración subretiniana de voretigén neparvovec con una cánula subreti-



Video 1. Inyección subretiniana de voretigén neparvovec (Luxturna®).

niana de 41G y un tubo de extensión de 15,2 cm de longitud (Video 1). Por último, se procede al intercambio suero-aire y se suturan las esclerotomías con vycril 8/0 y se administra urbason subconjuntival.

Al finalizar la intervención, se debe posicionar al paciente en decúbito supino las primeras 24 horas en una habitación con aislamiento y administrar antibióticos y antiinflamatorios tópicos habituales post-vitrectomía. Estos son pomada de dexametasona y cloramfenicol por las noches durante 7 días y colirio de tobramicina y dexametasona en pauta descendente semanal empezando por cada 6 horas y durante 4 semanas.

Eliminación y otras precauciones

La eliminación del vector se puede producir a niveles bajos y de forma transitoria a través de las lágrimas de los pacientes, por lo tanto, los materiales que contacten con los ojos del paciente deben desecharse en contenedores tipo 3 durante 14 días tras la administración de voretigén neparvovec.

Evaluación y seguimiento

El seguimiento de los pacientes consiste en visitas al día 1, semana y mes de la intervención con determinaciones de agudezas visuales, biomicroscopía, presión intraocular y examen del fondo de ojo. El seguimiento funcional se realiza al mes, 3 meses, 6 meses y 1 año tras la intervención. Requiere la determinación de la mejor agudeza visual corregida (HOTV, ETDRS), evolución del campo

visual (Humphery 4º y 10-2), perimetría cinética, resultados de la prueba del umbral de sensibilidad a la luz de campo completo (FST) usando luz blanca [Log10 (cd.s/m²)] y la evolución del número de células retinianas viables mediante al menos una de las tres técnicas descritas previamente: electroretinograma *flash* y multifocal, OCT o retinografía y FAF campo amplio.

Existen otras pruebas como el MLMT, test de visión cromática o test de sensibilidad al contraste, que podrían realizarse también en el seguimiento para valorar los cambios post tratamiento.

Conclusiones

Gracias a los avances en las terapias génicas, actualmente los pacientes con distrofias retinianas que presenten mutaciones en el gen *RPE65* se pueden beneficiar de la terapia con voretigén neparovec con resultados alentadores. En la actualidad, otras terapias génicas dirigidas a varios genes implicados en las DHR están en desarrollo.

Fuentes de financiación

Ninguna.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Wright AF, Chakarova CF, Abd El-Aziz MM, Bhattacharya SS. Photoreceptor degeneration: genetic and mechanistic dissection of a complex trait. *Nat Rev Genet*. 2010;11(4):273-84.
2. EsRetNet. Epidemiología, fisiopatología, caracterización clínica y molecular de las distrofias hereditarias de la retina [Publicado 30 junio 2005]. Último acceso 26 de abril de 2021. Disponible en: <http://www.esretnet.org>
3. Perea-Romero I, Gordo G, Iancu IF, Del Pozo-Valero M, Almoguera B, Blanco-Kelly F, et al.; ESRETNET Study Group; ERDC Study Group; Associated Clinical Study Group; Garcia-Sandoval B, Minguez P, Avila-Fernandez A, Corton M, Ayuso C. Genetic landscape of 6089 inherited retinal dystrophies affected cases in Spain and their therapeutic and extended epidemiological implications. *Sci Rep*. 2021 Jan 15;11(1):1526.
4. Redmond TM, Yu S, Lee E, Bok D, Hamasaki D, Chen N, et al. *RPE65* is necessary for production of 11-cis-vitamin A in the retinal visual cycle. *Nat Genet*. 1998;20:344-51.
5. Redmond TM, Poliakov E, Yu S, Tsai JY, Lu Z, Gentleman S. Mutation of key residues of *RPE65* abolishes its enzymatic role as isomerohydrolase in the visual cycle. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:13658-63.
6. Moiseyev G, Chen Y, Takahashi Y, Wu B, Ma J. *RPE65* is the isomerohydrolase in the retinoid visual cycle. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:12413-8.
7. AEMPS. CIMA. Ficha técnica de Luxturna® (voretigén neparovec). [Publicado 22 noviembre del 2018] Último acceso 20 de marzo 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181331001/FT_1181331001.pdf
8. Chiu W, Lin TY, Chang YC, Isahwan-Ahmad Mulyadi Lai H, Lin SC, Ma C, et al. An Update on Gene Therapy for Inherited Retinal Dystrophy: Experience in Leber Congenital Amaurosis Clinical Trials. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 26;22(9):4534.
9. 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.
10. Thompson DA, Gyurus P, Fleischer LL, Bingham E, McHenry CL, Apfelstedt-Sylla E, et al. Genetics and phenotypes of *RPE65* mutations in inherited retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:4293-9.
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; Guías de Práctica Clínica en el SNS. [Publicado en noviembre 2017] Último acceso 20 de marzo de 2021. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_565_DHR_SESCS_compl.pdf
12. Fazzi E, Signorini SG, Scelsa B, Bova S, Lanzi G. Leber's congenital amaurosis: An update. *Eur J Paediatr Neurol*. 2003;7:13-22.
13. European Medicines Agency (EMA). Public Assessment Report for Luxturna (Voretigene neparovec). [Publicado 20 septiembre del 2018] Último acceso 20 de Marzo 2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/luxturna-epar-public-assessment-report_en.pdf
14. Kondkar AA, Abu-Amero KK. Leber congenital amaurosis: Current genetic basis, scope for genetic testing and personalized medicine. *Exp Eye Res*. 2019 Dec;189:107834.
15. AEMPS. Informe de posicionamiento terapéutico de voretigén neparovec (Luxturna®) para distrofia retiniana asociada a la mutación *RPE65* bialélica. [Publicado 25 junio 2021] Último acceso 20 marzo 2021. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_29-2021-Luxturna.pdf
16. Sengillo JD, Gregori NZ, Sisk RA, Weng CY, Berrocal AM, Davis JL, et al. Visual Acuity, Retinal Morphology, and Patients' Perceptions after Voretigene Neparovec-rzyl for *RPE65*-Associated Retinal Disease. *Ophthalmol Retina*. 2021 Dec 8;S2468-6530(21)00378
17. EMA. Committee for Orphan Medicinal Products. Orphan Maintenance Assessment Report. Treatment of inherited retinal dystrophies. [Publicado 22 noviembre 2018.] Último acceso 20 marzo 2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/luxturna-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf

18. Maguire AM, Russell S, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, Drack AV, *et al.* Durability of Voretigene Neparvovec for Biallelic *RPE65*-Mediated Inherited Retinal Disease: Phase 3 Results at 3 and 4 Years. *Ophthalmology*. 2021 Oct;128(10):1460-68.
19. Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, *et al.* Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with *RPE65*-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390: 849-60.
20. AEMPS. Manual para la correcta administración de Luxturna® dirigida a cirujanos vitroretinianos. [Publicado en abril 2020] Último acceso 20 de marzo 2022. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/15/1857>
21. Nidetz NF, McGee MC, Tse LV, Li C, Cong L, Li Y, *et al.* Adeno-associated viral vector-mediated immune responses: Understanding barriers to gene delivery. *Pharmacol Ther*. 2020 Mar;207:107453.