

Gentile Signora/e, Lei dovrà essere sottoposta/o ad intervento chirurgico/trattamento di vitrectomia e iniezione sottoretinica di Voretigene Neparovec (Luxturna) perché è affetta/o da distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni del gene RPE65.

Affinché sia informata/o in maniera per Lei chiara e sufficiente sulla prestazione a cui è stata data indicazione, La preghiamo di leggere con attenzione questo documento che contiene alcune informazioni che saranno meglio dettagliate nel corso del colloquio con il medico. Tali informazioni hanno lo scopo di permetterLe di decidere in modo libero, chiaro e quindi più consapevole se ricevere o meno la prestazione.

La informiamo, inoltre, che questa Struttura accoglie anche medici in formazione specialistica che partecipano alle attività delle equipe medico-chirurgiche, laddove valutati idonei allo scopo e comunque sotto la direzione di professionisti strutturati.

1 INFORMATIVA RELATIVE AL FARMACO: Luxturna® 5x10¹² genomi vettoriali/mL concentrato e solvente per soluzione iniettabile

Luxturna è un prodotto per terapia genica che contiene il principio attivo voretigene neparovec. Luxturna è utilizzato per il trattamento di adulti e bambini con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni nel gene *RPE65*. Queste mutazioni impediscono di produrre una proteina necessaria per la visione e quindi portano a **una grave perdita della vista che può arrivare alla cecità**. (Gao J. et al. Clin Ophthalmol. 2020) (Miraldi Utz Vet al. Ophthalmic Genet. 2018)

Il principio attivo contenuto in Luxturna, voretigene neparovec, è un virus modificato che contiene una copia funzionante del gene *RPE65*. Dopo iniezione, questo gene viene rilasciato nelle cellule della retina, lo strato posteriore dell'occhio che rileva la luce. Ciò consente alla retina di produrre le proteine necessarie per la visione. Il virus utilizzato per rilasciare il gene non causa malattie negli esseri umani. Luxturna le verrà dato solo se test genetici mostrano che la sua perdita della visione è causata da mutazioni del gene *RPE65*, con patogenicità certificata dall'UO di Diagnostica Genetica dell'AOUC. L'eventuale indicazione al trattamento di pazienti portatori di varianti di sequenza del gene RPE65 di significato patogenetico incerto (variants of uncertain significance, VUS) verrà valutata caso per caso sulla base di specifici approfondimenti

2 TRATTAMENTO PROPOSTO

L'intervento proposto consiste nell'iniezione sottoretinica di Voretigene Neparovec (Luxturna) previa vitrectomia. Il trattamento verrà somministrato da un chirurgo della retina esperto nella chirurgia vitreo retinica e specificamente formato per il trattamento con Luxturna. Luxturna è un flaconcino monodose per un solo occhio. Ogni singola dose di 1,5 x 10¹¹ vg verrà somministrata nello spazio sottoretinico in un volume totale di 0,3 mL per occhio. La procedura di somministrazione individuale in ciascun occhio viene eseguita in giorni separati entro un intervallo ravvicinato, ma a non meno di 6 giorni di distanza.

(https://www.aifa.gov.it/documents/20142/920281/determina_84805_23.07.2019_LUXTURNA.pdf/d3757d7c-cdeb-737d-dc4b-94e96370ce4c)

3 DESCRIZIONE DELL'INTERVENTO/SOMMINISTRAZIONE FARMACO

Luxturna le verrà somministrato in sala operatoria da chirurghi specializzati nella chirurgia vitreo retinica e specificamente formati per il trattamento con Luxturna.

Lei verrà posizionato/a in posizione supina, in un ambiente chirurgico sterile sotto un microscopio operatorio. L'intervento verrà eseguito in anestesia locale o in anestesia generale. Prima dell'intervento le verrà comunicata la tipologia e il modo in cui le verrà somministrata l'anestesia.

Nel corso dell'intervento, prima della somministrazione di Luxturna sarà necessario eseguire una vitrectomia, una procedura che consiste nel rimuovere il gel trasparente normalmente contenuto all'interno dell'occhio. In alcuni casi

potrà essere necessario espianare il cristallino naturale o artificiale in relazione alle esigenze chirurgiche intraoperatorie.

Dopo aver completato la vitrectomia, Luxturna verrà somministrato mediante iniezione sottoretinica utilizzando una specifica cannula (41g) introdotta per via pars-plana. Il sito di iniezione raccomandato si trova in genere lungo l'arcata vascolare superiore, ad almeno 2 mm di distanza dal centro della fovea ma **possono essere scelte altre sedi in relazione alle condizioni del singolo occhio**. Una piccola quantità di prodotto viene iniettata lentamente fino alla iniziale osservazione di una bolla sottoretinica, quindi il volume rimanente viene iniettato lentamente per un totale di 0,3 mL. Al termine dell'iniezione, la cannula per iniezione sottoretinica viene rimossa dall'occhio. (Fig.1)

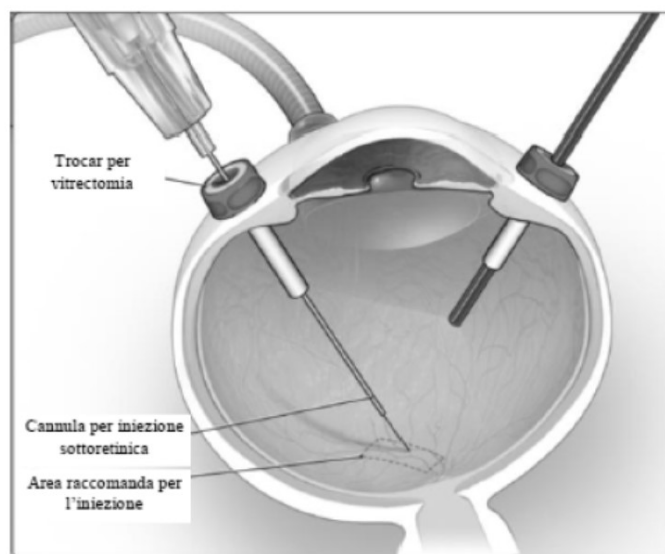


Fig.1: L'iniezione sottoretinica viene effettuata utilizzando un ago da 41g introdotto per via pars plana. Il sito di iniezione si trova in genere lungo l'arcata vascolare superiore, ad almeno 2 mm di distanza dal centro della fovea

Inoltre, durante l'intervento può rendersi necessaria l'immissione nella cavità vitreale di sostanze quali aria, gas, perfluorocarbonati liquidi, olio di silicone o altri tamponanti che possono anche essere lasciati nella suddetta cavità per un periodo di tempo variabile in base alle indicazioni del chirurgo oculista. L'uso di tali mezzi non è scervo da complicanze, ma essi possono essere utilizzati a giudizio esclusivo ed insindacabile del chirurgo. Può essere necessario il trattamento di eventuali lesioni retiniche mediante laser o crioterapia Infine il chirurgo potrà in qualunque momento a modificare il piano chirurgico inizialmente stabilito. (www.ema.europa.eu/en/documents/overview/luxturna-epar-medicine-overview_it).

4 POTENZIALI BENEFICI

La sicurezza e l'efficacia di voretigene neparvec (Luxturna) sono state valutate in diversi studi e trials clinici. Ricordiamo in particolare:

- uno studio di fase I di sicurezza e incremento di dose (dose escalation) su 12 soggetti trattati con iniezioni di voretigene neparvec e uno studio di follow up in cui Luxturna è stato somministrato nell'occhio controlaterale di pazienti che avevano partecipato allo studio di fase I. (Maguire AM et al. Lancet. 2009) (Bennett J, et al. Lancet. 2013)(Hauswirth WW. Hum Gene Ther. 2008).
- lo studio principale che ha portato all'approvazione di Luxturna da parte dell'FDA è peraltro lo studio di fase

III (Russel et al. Lancet 2017), studio in aperto, controllato, randomizzato condotto su 31 pazienti affetti da distrofia ereditaria della retina dovuta alle mutazioni del gene RPE65.

- la principale misura di efficacia si basava sui risultati di un test di mobilità, nel quale i pazienti dovevano effettuare un percorso con curve e ostacoli in diverse condizioni di luminosità. Dopo un anno di trattamento, i pazienti trattati con Luxturna avevano migliorato i propri risultati di 1.8 punti, mentre quelli che non avevano ricevuto Luxturna li avevano migliorati di 0.2 punti: tale dato indica che i pazienti trattati con Luxturna erano in grado di muoversi meglio lungo il percorso. Inoltre, 13 dei 21 pazienti (62 %) trattati con Luxturna hanno superato la prova di mobilità al livello di luminosità più basso, pari a 1 lux (simile alle condizioni di un marciapiede scarsamente illuminato, di notte), cosa che nessuno dei pazienti che non erano stati trattati con il medicinale era stato in grado di fare. Il miglioramento della vista dei pazienti è rimasto invariato per almeno tre anni dal trattamento.
- nello studio sono stati inoltre testati tre endpoint secondari: test della soglia di sensibilità alla luce di tutto il campo (full-field light sensitivity threshold, FST) utilizzando luce bianca; cambiamento nel punteggio del test MLMT per il primo occhio assegnato; e misurazione dell'acuità visiva (AV). Il test della soglia di sensibilità alla luce di tutto il campo (full-field light sensitivity threshold, FST) misura la soglia di sensibilità alla luce dell'intero campo visivo dopo adattamento al buio.

Nel gruppo di trattamento si è verificato già dopo 30 giorni dal trattamento un miglioramento della sensibilità alla luce a campo pieno (FST) che si mantenuto fino a 3 anni dopo l'esposizione a voretigene neparvovec. A un anno dall'esposizione a voretigene neparvovec, si è verificato inoltre un miglioramento dell'acuità visiva pari ad almeno 0,3 LogMAR in 11/20 (55%) occhi trattati per primi e 4/20 occhi trattati per secondi nel gruppo di trattamento. (Russel et al. Lancet 2017).

- recentemente sono stati pubblicati i risultati a 4 anni, dello studio di fase I, e a 2 anni, dello studio di fase III, in pazienti affetti da distrofia retinica correlata a mutazioni bi-alleliche del gene RPE65 trattati con voretigene neparvovec (Luxturna). Questi risultati hanno confermato il profilo di sicurezza del farmaco a 4 anni di distanza dal trattamento. I pazienti trattati con il farmaco, infatti, non hanno manifestato gravi effetti collaterali. Inoltre, i dati di follow-up hanno mostrato un profilo di efficacia paragonabile a quello riportato dai risultati a 12 mesi del trial di fase III. Tutti i pazienti nel gruppo di trattamento hanno mostrato un significativo miglioramento della sensibilità alla luce a campo pieno (full-field light sensitivity threshold, FST) e del test di mobilità MLMT (multi-luminance mobility testing) che si è mantenuto anche dopo 4 anni dall'esposizione a voretigene neparvovec. I risultati di questo studio hanno inoltre suggerito che l'effetto di voretigene neparvovec (Luxturna) sembra essere massimo a circa 30 gg di distanza dalla somministrazione iniziale e sembra persistere nei 4 anni successivi. (Maguire AM, et al. Ophthalmology. 2019)

5 RISCHI CONNESSI/EFFETTI COLLATERALI POSSIBILI E/O PREVEDIBILI E COMPLICANZE

Anche questo intervento non sfugge alla regola generale secondo la quale non esiste chirurgia senza rischi. Non è possibile per il suo oculista garantire in modo formale il successo dell'intervento o l'assenza di complicanze. Le complicanze, in casi estremi, possono portare anche alla perdita funzionale dell'occhio, se non addirittura alla perdita anatomica dello stesso. Le complicanze possono verificarsi nel periodo preoperatorio, intraoperatorio e postoperatorio. Su 81 occhi trattati con Luxturna nei trials clinici, 46 occhi (46/81, 57%) hanno sviluppato reazioni avverse. Gli effetti collaterali indesiderati più frequenti sono stati:

| Evento avverso | n. occhi trattati (%) |
|------------------------|------------------------------|
| Iperemia congiuntivale | 1 (1%) |
| Cataratta | 15 (19%) |

| | |
|------------------------------------|---------|
| Aumento della pressione endoculare | 8 (10%) |
| Rotture retiniche | 4 (5%) |
| Dellen (assottigliamento corneale) | 3 (4%) |
| Foro maculare | 3 (4%) |
| Depositi sottoretinici | 3 (4%) |
| Infiammazione oculare | 4 (5%) |
| Irritazione oculare | 2 (2%) |
| Dolore oculare | 2 (2%) |
| Maculopatia (pieghe retiniche) | 3 (4%) |
| Assottigliamento foveale | 2 (2%) |
| Endoftalmite | 1 (1%) |
| Deiscenza foveale | 1 (1%) |
| Emorragie retiniche | 1 (1%) |

Tratto da: Luxturna_US_Prescribing.information: <https://www.fda.gov/media/109906/download> pag.9-10

6 LE ALTERNATIVE TERAPEUTICHE

Non esistono alternative terapeutiche al Luxturna. Ad oggi, Luxturna rappresenta l'unico trattamento per i pazienti affetti da distrofie retiniche ereditarie legate a mutazioni bialleliche del gene RPE65

7 COMPORTAMENTI DA OSSERVARE PRIMA E DOPO L'INTERVENTO / TRATTAMENTO

Di seguito sono riportate le indicazioni da seguire prima e dopo l'intervento chirurgico:

Prima dell'intervento/trattamento:

Prima dell'intervento, per prevenire eventuali reazioni infiammatorie alla somministrazione di Luxturna, vengono adottate alcune precauzioni ed un trattamento immunomodulatore. Prima dell'inizio del regime immunomodulatore e prima della somministrazione di Luxturna, il paziente deve essere controllato rispetto alla presenza di sintomi di infezioni attive di qualsiasi natura. Nel caso di riscontro di sintomi suggestivi di malattia infettiva anche lieve, il trattamento deve essere posticipato a dopo la guarigione del paziente. A partire da 3 giorni precedenti la somministrazione di Luxturna nel primo occhio, si raccomanda di iniziare un regime immunomodulatore seguendo il programma riportato in tabella.

REGIME IMMODULATORE PRE OPERATORIO

| | | |
|----------------|---|--|
| Pre-operatorio | 3 giorni prima della somministrazione di Luxturna | Prednisone (o equivalente) 1 mg/kg/die (massimo 40 mg/die) |
|----------------|---|--|

Dopo l'intervento il regime immunomodulatore verrà gradualmente discontinuato secondo prescrizione medica. L'inizio del regime immunomodulatore per il secondo occhio deve seguire lo stesso programma e sostituire il completamento del regime immunomodulatore per il primo occhio.

Il giorno dell'intervento/trattamento:

Il paziente sarà ricoverato presso il reparto di degenza oculistica per eseguire l'intervento chirurgico. I termini di ricovero adatto al suo caso le saranno esposti dal suo oculista insieme all'anestesista durante la visita di pre-ospedalizzazione e/o al momento della compilazione della PIC (proposta di intervento chirurgico).

Dopo l'intervento/trattamento:

Dopo l'intervento chirurgico lei dovrà rimanere in osservazione post-operatoria per monitorare il recupero e per osservare eventuali effetti indesiderati dovuti all'intervento chirurgico o all'anestesia.

Inoltre, dopo l'intervento il paziente dovrà applicare dei colliri nell'occhio operato. Per applicare i colliri nell'occhio operato, il paziente deve sedersi su una sedia (in alternativa può stare sdraiato a letto), deve aprire bene ambedue gli occhi e guardare verso il soffitto; poi deve abbassare con l'indice della mano sinistra la palpebra inferiore; in tal maniera fra l'occhio e la palpebra si forma una specie di coppa che serve a ricevere le gocce di collirio medicinale; qui con la mano destra vanno instillate 1-2 gocce del prodotto. Il paziente deve poi chiudere le palpebre (senza stringerle) e attendere per qualche secondo l'assorbimento del prodotto. Quando i colliri prescritti sono più di uno essi vanno applicati uno di seguito all'altro a distanza di qualche minuto. È bene che almeno nei primi 3 giorni sia un familiare, o altra persona, ad instillare/applicare i colliri e/o le pomate. Durante l'applicazione dei medicinali occorre prestare attenzione a non esercitare pressione sull'occhio operato. L'occhio operato viene bendato (per uno o più giorni); durante il giorno, il più delle volte si può proteggere l'occhio operato con un paio di occhiali da sole che hanno lo scopo di proteggere l'occhio dalla luce e da eventuali traumi. Durante la notte, invece, l'occhio, per la prima settimana, va protetto con una "conchiglia" in plastica che in genere viene fornita all'atto della dimissione ospedaliera; la conchiglia protettiva va tenuta in sede con alcuni cerotti; essa serve ad evitare involontari traumi all'occhio ed a proteggere l'occhio appena operato. Il paziente se lo desidera può applicare o meno sotto alla protezione di plastica una benda sterile: in tal caso si pone delicatamente la benda sull'occhio e poi si applicano alcuni cerotti diagonalmente per tenere il bendaggio in sede. Una o due volte al giorno le palpebre dell'occhio operato vanno delicatamente pulite con delle garze detergenti sterili o con un po' di cotone bollito; chi esegue tale manovra deve evitare pressioni sul bulbo oculare e comunque sulla parte operata. Nei giorni seguenti l'operazione l'occhio appare più o meno "rosso" e/o dolente. Inoltre, spesso è presente anche una certa sensazione di corpo estraneo (dovuta ad eventuali punti ed ai tagli praticati) ed un certo fastidio alla luce.

Nel periodo successivo all'intervento il paziente deve inoltre prestare alcune attenzioni:

- può dormire dal lato dell'occhio operato purché questo sia adeguatamente protetto con la conchiglia di plastica che viene fornita;
- non deve assolutamente strofinare l'occhio operato (per almeno un mese); è opportuno evitare gli strofinamenti anche nei mesi successivi;
- può lavarsi regolarmente il viso facendo però attenzione a non strofinare l'occhio operato ed a non esercitare pressioni;
- non deve fare sforzi fisici eccessivi; per esempio non deve sollevare pesi superiori ai dieci chilogrammi, non deve prendere in braccio bambini, animali ecc.
- l'uso di macchinari o di strumenti pericolosi è sconsigliato per un periodo di almeno una settimana o **fino** a discrezione del medico oculista.

Nei casi in cui siano stati iniettati nell'occhio operato sostanze tamponanti (liquide o gassose) sarà importante per alcuni giorni mantenere la testa in una certa posizione che le verrà indicata dal medico oculista. In caso di tamponamento con gas, che viene riassorbito progressivamente dopo l'operazione, i viaggi in aereo e ad alta quota sono temporaneamente controindicati. In caso di anestesia generale, qualunque sia la ragione, la presenza della bolla di gas nell'occhio va segnalata al medico anestesista. Nel caso in cui venga iniettato olio di silicone come sostanza tamponante sarà necessario, a distanza di tempo, un ulteriore intervento chirurgico per rimuoverlo.

8 COMPORTAMENTO DA TENERE NEL DECORSO POSTOPERATORIO

Prima di lasciare il centro chirurgico le verrà consegnato un foglio con le istruzioni dei farmaci da utilizzare nel periodo post-operatorio. Il paziente non deve mai sospendere le cure a meno che sia il medico oculista a dirlo; i farmaci somministrati aiutano l'occhio operato a guarire più velocemente e a prevenire complicazioni. In caso di dubbi sulla modalità di somministrazione nel postoperatorio, il paziente può e deve contattare uno dei componenti dell'equipe chirurgica o del reparto dove è stata/o operato. Le cure postoperatorie solitamente consistono nell'instillazione di gocce e/o pomate e nell'applicazione di una protezione oculare secondo le modalità e per un periodo di tempo che le saranno spiegati dal medico oculista. Come già indicato, dopo l'intervento alla terapia topica si aggiunge una terapia sistemica immunomodulatoria secondo le indicazioni riportate nella tabella

REGIME IMMODULATORIO DA SEGUIRE NEL POST-OPERATORIO

| | | |
|-----------------|---|---|
| Post-operatorio | 4 giorni (incluso il giorno della somministrazione) | Prednisone (o equivalente) 1 mg/kg/die (massimo 40 mg/die) |
| | Seguito da 5 giorni | Prednisone (o equivalente) 0,5 mg/kg/die (massimo 20 mg/die) |
| | Seguito da 5 giorni di una dose a giorni alterni | Prednisone (o equivalente) 0,5 mg/kg a giorni alterni (massimo 20 mg/die) |

9 STRUTTURE AZIENDALI DI RIFERIMENTO

SOD Oculistica e SOD Ottica Fisiopatologica

Attestazione di presa visione e lettura dell'informativa

Nome e Cognome in stampatello del paziente, del delegato o di altro soggetto legittimato

.....

Firma del paziente, del delegato o di altro soggetto legittimato

Attestazione di presa visione e lettura dei rischi aggiuntivi connessi al particolare suo stato di salute, di seguito brevemente riassunti

(Barrare se non compilato)

.....

.....

.....

.....

.....

Firma del paziente, del delegato o di altro soggetto legittimato

Firma del medico

.....

data

.....