

Voretigén neparvovec

en distrofia retiniana por mutación *RPE65*

▼LUXTURNA® (Novartis)

Carlos Fernández Moriano

Editor científico y coordinador de *Panorama Actual del Medicamento*. Email: cfmoriano@redfarma.org

Resumen

Fernández Moriano C. Voretigén neparvovec (Luxturna®) en distrofia retiniana por mutación *RPE65*. *Panorama Actual Med.* 2021; 45(446): 921-927

Voretigén neparvovec es un vector recombinante de transferencia genética basado en un adenovirus de serotipo 2 que introduce, cuando se administra por inyección subretiniana, el ADN complementario de la proteína *RPE65* humana en la retina. Con la transducción de las células epiteliales del pigmento retiniano, proporciona el potencial necesario para que se regenere a nivel intraocular el 11-cis-retinal y se restaure el ciclo visual en pacientes que tienen ausencia o déficit de la actividad enzimática todo-transretinil isomerasa de la *RPE65*. En base a ello, este medicamento de terapia génica, designado como huérfano, ha sido autorizado para el tratamiento –en dosis única en cada ojo– de adultos y niños con pérdida de visión debido a una distrofia retiniana hereditaria asociada a la mutación *RPE65* bialélica confirmada y que tienen suficientes células retinianas viables.

Los datos clínicos conducentes a su aprobación derivan fundamentalmente de un ensayo pivotal abierto de fase 3, aleatorizado y controlado en el que participaron 31 pacientes de ≥ 3 años con amaurosis congénita de Leber (ACL) debido a mutaciones de *RPE65*. Tras 1 año desde la administración, la diferencia media en la puntuación de la prueba de movilidad multiluminiscente bilateral entre el grupo tratado y el control fue de +1,6 puntos con la visión binocular ($p < 0,001$); el 62% de los pacientes completó la prueba a 1 lux como iluminación mínima (vs. ninguno en el grupo control). Una magnitud similar del cambio (de 1,7-2,0 puntos) se observó también con la visión monocular. Los pacientes del grupo control, que al año no mostraron ninguna mejoría en su función visual, tuvieron un beneficio similar cuando se cruzaron a recibir el medicamento. Otras variables secundarias, como el test de sensibilidad a la luz de campo completo (diferencia media tras 1 año de -2,11 puntos como promedio de ambos ojos, a favor de voretigén neparvovec) o la evaluación de la agudeza visual (cambio significativo en el 55% de los pacientes en el primer ojo y en el 20% en el segundo, frente a ninguno en el grupo control), corroboraron la mejora de la función visual con la terapia experimental, la cual fue evidente desde 1 mes postratamiento, y se mantiene durante al menos 3 años.

Con respecto a la seguridad, es un medicamento bien tolerado. Pueden aparecer alteraciones visuales (visión borrosa o fotofobia) durante algunas semanas, pero la gran mayoría de eventos adversos notificados fueron leves, transitorios y no relacionados con el vector. Más de la mitad de pacientes refiere algún trastorno ocular, gastrointestinal o del sistema nervioso, destacando la incidencia de cefalea (45%), leucocitosis (38%), náuseas (35%) y vómitos (35%). Hubo 3 casos de depósito retiniano en un solo ojo probablemente relacionados con el fármaco, pero fueron asintomáticos, sin correlación clínica y autolimitados. Además, es probable una alta frecuencia de reacciones adversas relacionadas con la administración (69%, graves solo el 7%); las más frecuentes son: hiperemia conjuntival, cataratas, aumento de la presión intraocular, dolor ocular o desgarro retiniano. No obstante, habrá que esperar a los resultados de estudios posautorización, con periodos de seguimiento de hasta 15 años, para caracterizar en mayor medida el balance beneficio-riesgo a largo plazo.

En definitiva, se trata de una nueva terapia génica que representa una innovación farmacológica disruptiva por inaugurar una vía terapéutica en términos de mecanismo de acción y por aportar un beneficio clínicamente relevante en pacientes, en su mayoría niños o adolescentes, que hasta ahora no tenían ninguna opción de tratamiento autorizado en Europa para mejorar o recuperar su visión, abriendo incluso una puerta de esperanza a su curación con el progreso científico. Por ser el primer medicamento aprobado en su indicación, no puede realizarse ninguna comparación directa o indirecta con otra alternativa farmacológica, y se posicionará como elección preferente en primera línea. No obstante, se identifican algunos factores que pueden limitar su potencial uso o valor terapéutico: se restringe a la administración por cirujanos experimentados en cirugía macular y la proporción de pacientes que puede beneficiarse del tratamiento es baja (solo un 10% de todos los casos de amaurosis congénita de Leber y el 3% de los pacientes con retinosis pigmentaria presentan mutaciones bialélicas en el gen *RPE65*).

Aspectos fisiopatológicos

Las **distrofias hereditarias de la retina** (DHR) conforman un conjunto de patologías degenerativas y generalmente progresivas, que ocurren aproximadamente en 1 de cada 3.000 personas (prevalencia aproximada de 3,7/10.000 en la UE), si bien se ha estimado recientemente una prevalencia en España de 1 caso por cada 7.673 habitantes (Perea-Romero *et al.*, 2021). Son enfermedades raras debidas a la afectación primaria de los fotorreceptores retinianos, como consecuencia de la mutación de uno de entre más de 300 genes identificados hasta ahora.

En concreto, los casos más conocidos y comunes son quizá los que se producen por las mutaciones bialélicas del gen codificante para la **proteína RPE65**: una isomerohidrolasa de 65-kDa producida por células del epitelio pigmentario de la retina que cataliza la conversión del todo-trans-retinal a 11-cis-retinal (derivados de la vitamina A), un paso crucial en el ciclo visual retinoide para la regeneración del cromóforo, el cual tiene un papel esencial en la transducción de la luz hasta la percepción visual, esto es, en la conversión biológica de un fotón de luz en una señal eléctrica dentro de la retina. Las mutaciones en el gen RPE65 conllevan una reducción o ausencia de la citada actividad, de modo que los pacientes son incapaces de regenerar el 11-cis-retinal, bloqueando el ciclo visual y dando como resultado la pérdida de la visión. Con el tiempo, la acumulación de precursores tóxicos conduce a la muerte de las células epiteliales del pigmento retiniano y posteriormente a la muerte celular progresiva de los fotorreceptores.

El amplio espectro de mutaciones atribuibiles a la mutación bialélica de RPE65 comparten un curso clínico de pérdida de visión que debuta a menudo durante la infancia y la adolescencia, e incluye el deterioro de parámetros de la función visual tales como la agudeza visual y los campos visuales; son típicas la pérdida de visión nocturna (nictalopía) y la

pérdida progresiva del campo visual periférico que progresa hasta ceguera completa en la adolescencia o etapa adulta temprana. Entre las DHR causadas por mutaciones bialélicas de RPE65 se engloban patologías que anteriormente se identificaban con hasta 20-25 nombres diferentes, destacando entre ellas: la amaurosis congénita de Leber tipo 2 (ACL-2), la retinosis pigmentosa tipo 20 (RP-20), la distrofia retiniana de aparición temprana (DRAT) y la degeneración retiniana de infancia temprana (DRIT). Suelen diagnosticarse en niños que empiezan a sufrir la degeneración de fotorreceptores con mantenimiento de la visión central durante la primera década de la vida, pero que progresan posteriormente a una pérdida de visión profunda en la adolescencia.

Por un lado, la **amaurosis congénita de Leber** (ACL), que constituye en torno al 5% de todos los casos de DHR, es un trastorno autosómico recesivo que afecta a conos y bastones retinianos, siendo la forma más temprana (comienza en los primeros años de vida) y grave de todas las DHR. Con una incidencia de 2-3 casos por cada 100.000 nacidos vivos y una prevalencia de 1/80.000 habitantes en la UE, se estima que representa globalmente el 10-18% de los casos de ceguera infantil. Se han identificado hasta 19 genes que pueden estar implicados en la etiología de la ACL. En torno al 10% (6-16%) de todos los casos se deben a un defecto en el gen RPE65, que se clasifican como ACL de tipo 2, y cuyas manifestaciones pueden aparecer desde los 2-3 meses de vida.

Clínicamente, la ACL se presenta como una tríada de deterioro visual severo o ceguera, nistagmo (movimiento incontrolable e involuntario de los ojos) y distrofia retiniana generalizada, siendo también característico de la enfermedad el *signo de Franceschetti*¹. En el examen de fondo de ojo –funduscopia– pueden detectarse manifestaciones variables: la mayoría de

pacientes muestra un aspecto normal o únicamente una granularidad sutil del epitelio pigmentado retiniano, con una ligera atenuación de vasos. Aunque puede haber solo manifestaciones oculares, también podrían aparecer ciertas anomalías extraoculares, tales como retraso mental, convulsiones y trastornos musculares o renales; a todo ello debe sumarse que los pacientes pueden verse afectados psicológica y emocionalmente.

El diagnóstico se realiza generalmente por sospecha clínica y se confirma mediante el electro-retinograma (registro gráfico de las corrientes eléctricas producidas por la retina bajo influencia de estímulos luminosos), que suele ser plano o mostrar ondas muy leves. Hasta ahora no se dispone de tratamiento curativo para la ACL, y exclusivamente se emplean tratamientos sintomáticos de forma precoz en forma de ayudas ópticas, tales como filtros especiales para aumentar los contrastes, telescopios para visión lejana y lupas para visión cercana (Kondkar *et al.*, 2019). Hay comercializados ciertos dispositivos de implantación quirúrgica que tienen una eficacia clínica limitada y variable.

Por otra parte, el término de **retinosis pigmentaria** (RP) abarca un grupo clínico y genéticamente heterogéneo de trastornos hereditarios de degeneración retiniana, caracterizados por una distrofia de la retina externa producida por la muerte progresiva de fotorreceptores por apoptosis, que inicialmente afecta sobre todo a los bastones; cuando la enfermedad avanza acaba por afectar también a los conos y otras capas celulares retinianas. Es el tipo más frecuente de las DHR, con una prevalencia de unos 27 casos por cada 100.000 personas en la población general (esto es, afecta aproximadamente a 1 de cada 4.000 individuos). Se estima que hasta el 3% de todos los pacientes con RP presentan mutaciones bialélicas en el gen RPE65, que se clasifican como RP de tipo 20.

Clinicamente, la RP cursa con un déficit visual caracterizado por: ceguera nocturna, pérdida de campo visual periférico y, en estadios avanzados, compromiso de la visión central en la mayoría de pacientes. A diferencia de la ACL, tiene un debut variable (en cuanto al momento de aparición, que normalmente se produce a partir de los 10 años de edad) y una progresión más lenta, con mayor preservación de la visión. Para el diagnóstico, además

de los hallazgos de la exploración de la retina, es fundamental la documentación de la pérdida progresiva de la función de los fotorreceptores mediante estudios electrofisiológicos y campimétricos.

En relación con su tratamiento, tampoco hay ningún producto medicinal autorizado, y se limita generalmente a terapia de soporte. Se ha investigado la posibilidad de contrarrestar el

progreso de la enfermedad mediante el uso de factores de crecimiento y el control de la apoptosis, habiéndose planteado que es posible modificar el curso de la enfermedad mediante un tratamiento específicamente dirigido a corregir la anomalía genética que produce el defecto visual (EPAR, 2018). En definitiva, tanto la amaurosis congénita de Leber como la retinitis pigmentaria representan necesidades médicas no cubiertas.

Acción y mecanismo

Voretigén neparvovec es un vector de transferencia genética que introduce, cuando se administra por inyección subretiniana y valiéndose como vehículo de la cápsida de un vector viral adenoasociado de serotipo 2 (AAV2), el ADN complementario de la proteína RPE65 humana en la retina. En base a ello, el medicamento de terapia génica, designado como huérfano, ha sido aprobado para el tratamiento –en dosis única en cada ojo– de adultos y niños con pérdida de visión debido a una distrofia retiniana hereditaria asociada a la mutación RPE65 bialélica confirmada y que tienen suficientes células retinianas viables.

Como se ha avanzado previamente, la proteína de 65 kDa del epitelio pigmentario retinal humano (RPE65) ejerce una acción todo-transretinil isomerasa fundamental para formar el cromóforo 11-cis-retinal durante el ciclo visual retinoide, paso clave del proceso de transducción visual. Las patologías

debidas a mutaciones en el gen RPE65 conllevan una reducción o ausencia de dicha actividad enzimática, con el bloqueo del ciclo visual y la acumulación de precursores tóxicos que conduce a la muerte progresiva de las células epiteliales del pigmento retiniano y de los fotorreceptores, lo cual subyace tras la pérdida de la visión.

Así, se comprende que la inyección de voretigén neparvovec en el espacio subretinal da como resultado la transducción de células epiteliales del pigmento retiniano con el ADNc que codifica para la proteína RPE65 humana normal (terapia de aumento génico), proporcionando el potencial necesario para regenerar a nivel intraocular el 11-cis-retinal y restaurar el ciclo visual. El ADN complementario (ADNc) es una molécula de ADN en la que una de sus hebras constituye una secuencia específica totalmente complementaria al ARNm a partir del cual se sintetiza, y es una estrategia común para la clona-

ción de genes, ya que, dada la naturaleza de su síntesis, carece de intrones. Se cree que el fármaco es captado por las células a través de los receptores de proteoglicano de heparán sulfato y es degradado por las proteínas endógenas y las vías catabólicas del ADN (AEMPS, 2018).

Diversos estudios en modelos animales –ratón, perro y mono– habían demostrado que el tratamiento con diversos vectores adenovirales codificantes para RPE65 condujeron a la expresión de la proteína en niveles detectables (previamente no podía detectarse), a la restauración de la ruta bioquímica en que participa RPE65, y a la mejora de las anomalías en el electroretinograma, en la respuesta pupilar a estímulos luminosos y en las pruebas conductuales; tras el tratamiento los perros presentaban incluso una mayor habilidad para desplazarse en un circuito con obstáculos, hallazgo sugente de una mejor visión (EMA, 2018).

Aspectos moleculares

Voretigén neparvovec está constituido por un vector viral adenoasociado de tipo 2 recombinante, derivado de un

virus adenoasociado de origen natural (AAV2) que ha sido modificado mediante técnicas de ADN recombinante.

Ese virus original es un miembro de la familia de los parvovirus, no patogénico en humanos, no replicativo y

1 El *signo oculodigital de Franceschetti* es un signo visto a menudo en ACL, pero no específico de esta patología. Consiste en que el niño empuja, frota y prensa constantemente los globos oculares, pudiendo ser causa de un posterior desarrollo del keratoconus.

compuesto por una cadena única de ADN encapsulado en una cápside proteica, que consiste en 3 elementos: el gen *rep*, codificante para proteínas implicadas en la replicación del ADN, el gen *cap*, que codifica para 3 proteínas de variantes virales que constituirán la cápside, y las repeticiones terminales invertidas (ITRs). En el vector recombinante de voretigén neparvovec, el genoma salvaje del AAV2 se reemplaza por un cassette de expresión del transgén terapéutico, pero se mantienen las regiones cortas del ADN que

contienen las ITRs, requeridas para la expresión del gen terapéutico *in vivo*. La cápsida del vector de esta novedosa terapia génica se compone, finalmente, de un total de 60 proteínas virales que se ensamblan en una estructura icosaédrica bien definida, y porta en su interior una molécula de ADN de cadena única que contiene el cassette de expresión, el cual incluye un potenciador derivado de citomegalovirus y un promotor derivado de la beta actina de pollo (ambos facilitarán la expresión del gen RPE65 humano).

El producto final se presenta como concentrado (y solvente) para solución estéril que contiene, una vez disuelto, 5×10^{12} genomas vectoriales por mililitro. La solución resultante es clara e incolora. Tras su necesaria dilución 1:10 antes de la administración por inyección subretiniana, la dosis del medicamento que se debe administrar en cada ojo contiene $1,5 \times 10^{11}$ genomas vectoriales en un volumen de 0,3 ml.

Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y seguridad clínicas de voretigén neparvovec en su indicación y dosis autorizada –inyección subretiniana única en cada ojo de $1,5 \times 10^{11}$ genomas vectoriales en 300 μ l– han sido adecuadamente contrastadas en un ensayo pivotal de fase 3 (estudio 301), con diseño abierto, aleatorizado y controlado, que se llevó a cabo en dos centros de EE.UU. en pacientes (N= 31, solo 5 fueron de la UE) de edad ≥ 3 años² con diagnóstico de amaurosis congénita de Leber y confirmación de mutaciones bialélicas de RPE65 por análisis genético; podían haber tenido diagnósticos previos o adicionales, incluyendo el de retinosis pigmentaria (RA).

Los pacientes debían presentar una agudeza visual $\leq 20/60$ o campo visual de $< 20^\circ$ en cualquier meridiano en ambos ojos, contar con suficientes células retinianas viables (grosor central de la retina $\geq 100 \mu$ m en polo posterior) y tener capacidad de hacer la prueba de movilidad multiluminiscente bilateral

(MLMT) dentro del rango pre-establecido (4-400 lux). Se fijaron varios criterios de exclusión: embarazo, patologías oculares o sistémicas que pudieran interferir con el estudio, antecedentes en 6 meses previos de cirugía intraocular o de tratamiento con derivados o precursores de retinoides a altas dosis en 18 meses. Como variable primaria de eficacia se evaluó la diferencia entre los grupos de intervención y control el cambio promedio en 1 año desde el valor basal en la prueba MLMT³, estudiándose como variables secundarias la prueba de umbral de sensibilidad a la luz blanca de campo completo (FST)⁴, el cambio de puntuación en la MLMT para el primer ojo asignado y otras pruebas de agudeza visual.

La entrada en el estudio se estratificó por edad (< 10 años y ≥ 10 años) y por nivel de puntuación basal en el test MLMT (pase a < 125 lux y pase a ≥ 125 lux). De los 31 pacientes aleatorizados en un inicio, 29 fueron finalmente

tratados, 20 de ellos con voretigén neparvovec (intervalo entre inyecciones en los ojos de 6 a 18 días para cada sujeto) y los 9 restantes constituyeron el grupo control, siendo cruzados estos últimos tras 1 año de observación al tratamiento con la terapia génica. Entre las características demográficas y clínicas basales del conjunto de pacientes incluidos destacan: la mediana de edad fue de 15 años (rango 4-44 años, con un 64% de pacientes de < 18 años), el 42% (n= 13) fueron hombres y el 58% mujeres (n= 18), y la agudeza visual basal en el primer ojo fue de 1,18 LogMAR en el grupo de voretigén neparvovec y de 1,29 LogMAR en el grupo control.

Los resultados de eficacia en la población por intención de tratar (ITT, N= 29) revelan que el cambio en la puntuación de la MLMT tras 1 año fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento que en el grupo control, tanto desde la perspectiva monocular usando solo el primer ojo

2 Este criterio parece adecuado debido a que la proliferación de células del epitelio pigmentario de la retina continúa hasta los 12 meses de edad, y la eficacia de la intervención temprana puede ser limitada por debajo de esa edad.

3 La prueba de movilidad multiluminiscente bilateral (MLMT, por sus siglas en inglés) mide los cambios en la visión funcional a través de su influencia en la capacidad del sujeto para recorrer un circuito con precisión y a un ritmo razonable en diferentes niveles de iluminación ambiental, lo cual depende de la agudeza y del campo visual, y del grado de ceguera nocturna (funciones retinianas afectadas por la deficiencia de RPE65). En el estudio, la prueba MLMT usó 7 niveles de iluminación, desde 400 lux (por ejemplo, corresponde a una oficina bien iluminada) hasta 1 lux (una noche de verano sin luna) y fue grabada en vídeo y evaluada por un comité independiente. Conseguir completar la prueba a un nivel de luz más bajo supone un cambio positivo de puntuación: 6 lux fue la máxima mejora posible en la MLMT.

4 La prueba de umbral de sensibilidad a la luz de campo completo (FST, por sus siglas en inglés) 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.

asignado (diferencia de +1,7 puntos entre grupos; $IC_{95\%}$ 0,89-2,52; $p=0,001$) y usando solo el segundo ojo asignado (diferencia de +2,0 puntos entre grupos; $IC_{95\%}$ 1,14-2,85; $p<0,001$), como en la situación normal con uso de la visión binocular (diferencia de +1,6 puntos entre grupos; $IC_{95\%}$ 0,72-2,41; $p=0,001$). Cabe destacar que las diferencias favorables a voretigén neparvovec en el rendimiento de la MLMT binocular fueron evidentes y significativas ya desde el día 30 postratamiento, y se mantuvieron durante las visitas de seguimiento restantes durante un periodo de al menos 3 años. Si bien en el grupo control no se observó ninguna mejoría, cuando los pacientes fueron cruzados a recibir el fármaco experimental, mostraron una respuesta similar en la prueba MLMT a la de los sujetos tratados desde un inicio: finalmente, el 93% de todos los pacientes tratados con voretigén neparvovec (27/29) tuvieron una ganancia de visión funcional bilateral durante el periodo de seguimiento de al menos 1 año desde la administración a cada ojo (Russell *et al.*, 2017).

En relación con otras variables secundarias, es preciso destacar lo siguiente:

- La prueba de sensibilidad a la luz de campo completo (FST) reveló que, con el primer ojo asignado, el cambio medio entre el estado basal y la visita a 1 año fue de -2,21 puntos en el grupo de intervención (desde -1,23 a -3,44) frente a +0,12 puntos en el grupo control (desde -1,65 a -1,54), lo que supone una diferencia -2,33 puntos en los cambios entre grupos ($IC_{95\%}$ -3,44, -1,22; $p<0,001$).

De forma similar, con el segundo ojo asignado, la diferencia en los cambios entre grupos fue de -1,89 puntos ($IC_{95\%}$ -3,03, 0,75; $p=0,002$), ya que se constató un cambio medio al año en el grupo de intervención de -1,93 puntos (desde -1,35 a -3,28) y de +0,04 puntos en el grupo control (desde -1,64 a -1,69). En definitiva, la diferencia en los cambios entre grupos cuando se consideraba el promedio de ambos ojos fue de -2,11 puntos a favor de voretigén neparvovec ($IC_{95\%}$ -3,19, -1,04; $p<0,001$); esa mejora en la sensibilidad a la luz de campo completo se mantuvo hasta 3 años después de la exposición a la terapia génica.

- Las pruebas de agudeza visual muestran una mejora en dicho parámetro de al menos 0,3 LogMAR en el 55% de los primeros ojos tratados y en el 20% de los segundos ojos tratados en el grupo de intervención tras 1 año desde el tratamiento. Ningún paciente del grupo control mostró una mejoría de la agudeza visual en ninguno de los ojos.
- En la apreciación personal de los pacientes sobre los resultados obtenidos tras recibir el medicamento, estos han destacado, por ejemplo, haber experimentado cambios significativos en la capacidad de reconocer colores, leer expresiones faciales, salir por la noche o entrar en sitios oscuros, e incluso poder volver a ver la luna, las estrellas o la nieve.

Finalmente, con respecto a la **seguridad**, cabe destacar que todos los pacientes que han recibido voretigén

neparvovec durante su desarrollo clínico (N= 41) notificaron algún evento adverso, en su mayoría leves, no relacionados con el propio vector genómico y que se resolvieron sin secuelas (excepto en 7 pacientes). Por su frecuencia, en el ensayo pivotal se notificaron trastornos oculares (55%), trastornos gastrointestinales (59%) y del sistema nervioso (55%), destacando, en particular, la cefalea (45%), leucocitosis (38%), náuseas (35%) y vómitos (35%). Se informaron 3 casos de depósito retiniano en un solo ojo probablemente relacionados con el fármaco, pero fueron eventos asintomáticos, sin correlación clínica y autolimitadas (resueltas en 8 semanas).

Se notificó, además, una alta incidencia (69%) de reacciones adversas relacionadas con el procedimiento de administración subretiniana, siendo las más frecuentes las siguientes: hiperemia conjuntival (22%), cataratas (22%), aumento de la presión intraocular (20%), dolor ocular (10%), desgarro retiniano (10%), adelgazamiento corneal (7%), inflamación ocular (7%), irritación ocular (7%), agujero macular (7%), depósito retiniano (7%), prurito ocular (5%) y maculopatía (5%). De todas ellas, solo fueron graves en 3 (7%) de los pacientes tratados, concretamente, un caso de aumento de la presión intraocular –secundario a la administración de corticoides⁵ (2%)– que resultó en endoftalmitis y atrofia ocular, otro de pérdida de la función foveal (2%) y otro de desprendimiento de retina. Se ha concluido que parece posible que aparezcan alteraciones visuales transitorias durante algunas semanas tras el tratamiento, como visión borrosa y fotofobia.

Aspectos innovadores

Voretigén neparvovec es un vector recombinante de transferencia genética basado en un adenovirus de serotipo

2 que introduce, cuando se administra por inyección subretiniana, el ADN complementario de la proteína RPE65

humana en la retina. Con la transducción de las células epiteliales del pigmento retiniano, esta terapia génica

⁵ A fin de reducir la potencial inmunogenicidad de voretigén neparvovec, se ha establecido que los pacientes deben recibir corticosteroides sistémicos antes y después de la inyección en cada ojo, pues pueden reducir la posible reacción inmunitaria contra la cápsida del vector viral o el transgén.

proporciona el potencial necesario para que se regenere a nivel intraocular el 11-cis-retinal y se restaure el ciclo visual en pacientes que tienen ausencia o déficit de la actividad enzimática todo-transretinil isomerasa de la RPE65. En base a ello, el medicamento, designado como huérfano, ha sido autorizado 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 tienen suficientes células retinianas viables; se debe administrar en dosis única en cada ojo, dentro de un intervalo corto de al menos 6 días de diferencia entre cada procedimiento quirúrgico.

Su aprobación se ha sustentado fundamentalmente en los datos clínicos de eficacia y seguridad obtenidos de un ensayo pivotal abierto de fase 3, aleatorizado y controlado, que evaluó a 31 pacientes de ≥ 3 años (media de 15 años) con diagnóstico de amaurosis congénita de Leber y confirmación de mutaciones bialélicas de RPE65 por análisis genético, con limitación importante en su campo visual y en condiciones de poca luz; 20 de ellos recibieron finalmente voretigén neparvovec y 9 constituyeron el grupo control. Los resultados revelan que el tratamiento experimental indujo una diferencia significativa ($p \leq 0,001$), comparativamente con el control, en el cambio medio tras 1 año de la puntuación de la prueba de movilidad multiluminiscente bilateral (variable principal): hubo una diferencia de +1,6 puntos a su favor usando la visión binocular, y el 62% de los sujetos completaron la prueba a 1 lux (puntuación máxima de 6) frente a ninguno en el grupo control; una magnitud similar de ese cambio (de 1,7-2,0 puntos) se observó también si se consideraba cada ojo por separado. Los pacientes del grupo control, que al año no mostraron ninguna mejoría en su función visual, tuvieron un beneficio similar cuando se cruzaron a recibir el medicamento.

Otras variables secundarias corroboraron esa eficacia notable: en la puntuación

del test de sensibilidad a la luz de campo completo –prueba usada en la práctica clínica habitual– la diferencia media entre grupos en el cambio tras 1 año fue de -2,11 puntos (promedio de ambos ojos) a favor de voretigén neparvovec, con solo un ligero empeoramiento en el grupo control, y también se verificó una mejoría de la agudeza visual tras 1 año de al menos 0,3 LogMAR en hasta el 55% de los pacientes en el primer ojo y en el 20% en el segundo ojo (frente a ninguno en el grupo control). La superioridad clínica de la terapia experimental fue evidente desde 1 mes postratamiento, y el seguimiento de los pacientes ha permitido confirmar que se mantienen durante al menos 3 años.

Además, en relación con la seguridad, parece un medicamento bien tolerado, a pesar de que es posible la aparición de alteraciones visuales transitorias (visión borrosa o fotofobia) durante algunas semanas tras la administración. Todos los pacientes notifican algún evento adverso, la gran mayoría de ellos leves, pasajeros y no relacionados con el vector; más de la mitad refieren algún trastorno ocular, gastrointestinal o del sistema nervioso, destacando, en particular, la incidencia de cefalea (45%), leucocitosis (38%), náuseas (35%) y vómitos (35%). En el estudio pivotal se informaron 3 casos de depósito retiniano en un solo ojo probablemente relacionados con el fármaco, pero fueron eventos asintomáticos, sin correlación clínica y autolimitados en el tiempo. Además, se ha descrito una alta frecuencia de reacciones adversas relacionadas con el procedimiento de administración (69%, graves solo el 7%); las más frecuentes: hiperemia conjuntival (22%), cataratas (22%), aumento de la presión intraocular (20%), dolor ocular (10%) o desgarro retiniano (10%).

Si bien el perfil de seguridad general no parece haber cambiado durante el periodo de observación, el bajo número de pacientes estudiados limita la robustez de la evidencia disponible, y no se ha descartado aún el riesgo

potencial de tumorigenicidad o de la respuesta inmunitaria del hospedador al medicamento. Pero estas son incertidumbres comprensibles en el contexto de una enfermedad rara. A fin de caracterizar en mayor medida el balance beneficio-riesgo a largo plazo de voretigén neparvovec habrá que esperar a los resultados de los estudios posautorización previstos por la EMA, con periodos de seguimiento de hasta 15 años. Tampoco se dispone de datos sobre su administración repetida.

En resumen, se trata de un novedoso medicamento de terapia génica que representa una innovación farmacológica disruptiva por dos motivos principales: abre una vía terapéutica en términos de mecanismo de acción (restablecimiento de la función del epitelio pigmentario de la retina y detención de la muerte de células fotorreceptoras para atenuar la pérdida de visión) y aporta un beneficio clínicamente relevante en pacientes, en su mayoría niños o adolescentes, que hasta ahora no tenían ninguna opción de tratamiento autorizado en Europa para mejorar o recuperar su visión, abriendo incluso una puerta de esperanza a su curación con el progreso científico. Por tratarse del primer medicamento aprobado en su indicación, no puede realizarse en su posicionamiento ninguna comparación directa o indirecta con otra alternativa farmacológica, y se situará como elección preferente en primera línea. No obstante, se identifican algunos factores que pueden limitar su potencial uso o valor terapéutico: su administración se restringe a centros donde haya cirujanos experimentados en cirugía macular y la proporción de pacientes con distrofias hereditarias de la retina que puede beneficiarse del tratamiento es baja (solo en torno al 10% de todos los casos de amaurosis congénita de Leber y el 3% de los pacientes con retinosis pigmentaria presentan mutaciones bialélicas en el gen RPE65).

Valoración

Voretigén neparvovec

▼ **Luxturna®** (Novartis)

Grupo Terapéutico (ATC): S01XA27. Otros oftalmológicos.

Indicaciones autorizadas: Tratamiento de adultos y niños con pérdida de visión debido a una distrofia retiniana hereditaria asociada a la mutación RPE65 bialélica confirmada y que tienen suficientes células retinianas viables.

INNOVACIÓN IMPORTANTE (***)

Aportación sustancial a la terapéutica estándar.

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Ficha técnica Luxturna® (voretigén neparvovec). 2018. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181331001/FT_1181331001.pdf.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Informe de Posicionamiento Terapéutico de voretigén neparvovec (Luxturna®) para distrofia retiniana asociada a la mutación RPE65 bialélica. IPT, 29/2021. V1. Publicación a 25 de junio de 2021. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_29-2021-Luxturna.pdf?x27153.

European Medicines Agency (EMA). Luxturna®. European Public Assessment Report (EPAR). 2018. EMEA/H/C/004451/0000. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/luxturna-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Kondkar AA, Abu-Amero KK. Leber congenital amaurosis: Current genetic basis, scope for genetic testing and personalized medicine. Exp Eye Res. 2019; 189: 107834. DOI: 10.1016/j.exer.2019.107834.

Ministerio de Sanidad. Protocolo Farmacoclínico del uso de voretigén

neparvovec en el tratamiento de la distrofia retiniana asociada a la mutación RPE65 bialélica en el Sistema Nacional de Salud. 2021. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/docs/20210504_Protocolo_voretigen_neparvovec_distrofia_retiniana2.pdf.

Perea-Romero I, Gordo G, Iancu IF, Del Pozo-Valero M, Almoguera B,

Blanco-Kelly F et al. Genetic landscape of 6089 inherited retinal dystrophies affected cases in Spain and their therapeutic and extended epidemiological implications. Sci Rep. 2021; 11(1): 1526. DOI: 10.1038/s41598-021-81093-y.

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(10097): 849-60.

CURSO

Eje Cardio-Renal-Metabólico

Del 22 nov 2021 al 21 feb 2022

Plazo de inscripción:
abierto hasta el 15 de nov

OBJETIVO

Esta actividad formativa está orientada a actualizar el conocimiento de los farmacéuticos sobre el eje cardio-renal-metabólico y la repercusión del conocimiento fisiopatológico del mismo en el abordaje terapéutico actual de la diabetes, la insuficiencia renal y la insuficiencia cardiaca.

PROGRAMA⁽¹⁾

Capítulo 1

Eje cardio-renal-metabólico

Capítulo 2

Diabetes

Capítulo 3

Insuficiencia cardiaca

Capítulo 4

Enfermedad renal crónica

Capítulo 5

Interrelación médico-farmacéutico en la atención al paciente diabético

Casos clínicos

Duración de la actividad formativa: 40 horas.

Cuota de inscripción:

Colegiado: 10€

No colegiado: 100€

⁽¹⁾El Programa es preliminar y puede estar sujeto a pequeños cambios.

Pendiente solicitud de acreditación para farmacéuticos a la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid.

