

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Luxturna  $5 \times 10^{12}$  genomi vettoriali/mL concentrato e solvente per soluzione iniettabile

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### 2.1 Descrizione generale

Voretigene neparvec è un vettore di trasferimento genico che utilizza un vettore virale adeno-associato con proteine del capsido di sierotipo 2 (AAV2) come veicolo per il trasporto verso la retina del cDNA che codifica per la proteina umana dell'epitelio pigmentato retinico di 65 kDa (hRPE65). Voretigene neparvec è derivato da AAV2 *wild-type* utilizzando tecniche di DNA ricombinante.

### 2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni mL di concentrato contiene  $5 \times 10^{12}$  genomi vettoriali (*vector genomes*, vg).

Ogni flaconcino di Luxturna contiene 0,5 mL di concentrato estraibile (corrispondente a  $2,5 \times 10^{12}$  genomi vettoriali) che richiede una diluizione 1:10 prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Dopo diluizione di 0,3 mL di concentrato con 2,7 mL di solvente, ogni mL contiene  $5 \times 10^{11}$  genomi vettoriali. Ogni dose di 0,3 mL di Luxturna contiene  $1,5 \times 10^{11}$  genomi vettoriali.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato e solvente per soluzione iniettabile.

Dopo lo scongelamento, sia il concentrato che il solvente sono liquidi chiari e incolori con un pH di 7,3.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Luxturna è indicato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RPE65 e che abbiano sufficienti cellule retiniche vitali.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e somministrato da un chirurgo della retina esperto in chirurgia maculare.

### Posologia

I pazienti riceveranno una singola dose di  $1,5 \times 10^{11}$  genomi vettoriali di voretigene neparvovec in ciascun occhio. Ogni dose verrà somministrata nello spazio sottoretinico in un volume totale di 0,3 mL. 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.

### Regime di immunomodulazione

Prima dell'inizio del regime di immunomodulazione e prima della somministrazione di voretigene neparvovec, il paziente deve essere controllato rispetto alla presenza dei sintomi di infezioni attive di qualsiasi natura e, in tal caso, l'inizio del trattamento deve essere posticipato a dopo la guarigione del paziente.

A partire da 3 giorni precedenti la somministrazione di voretigene neparvovec nel primo occhio, si raccomanda di iniziare un regime di immunomodulazione seguendo il programma riportato di seguito (Tabella 1). L'inizio del regime di immunomodulazione per il secondo occhio deve seguire lo stesso programma e subentrare al completamento del regime di immunomodulazione per il primo occhio.

**Tabella 1 Regime di immunomodulazione pre- e post-operatorio per ciascun occhio**

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

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

La sicurezza e l'efficacia di voretigene neparvovec nei pazienti di età  $\geq 65$  anni non sono state stabilite. I dati sono limitati. Tuttavia, non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

#### *Compromissione epatica e renale*

La sicurezza e l'efficacia di voretigene neparvovec nei pazienti con compromissione epatica o renale non sono state stabilite. Non è necessario un aggiustamento della dose in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di voretigene neparvovec nei bambini fino a 4 anni di età non sono state stabilite. I dati sono limitati. Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici.

## Modo di somministrazione

Uso sottoretinico.

Luxturna è una soluzione concentrata sterile per l'iniezione sottoretinica che richiede scongelamento e diluizione prima della somministrazione (vedere paragrafo 6.6).

Questo medicinale non deve essere somministrato tramite iniezione intravitreale.

Luxturna è un flaconcino monouso per una singola somministrazione in un solo occhio. Il prodotto viene somministrato tramite iniezione sottoretinica dopo vitrectomia in ciascun occhio. Non deve essere somministrato nelle immediate vicinanze della fovea per mantenere l'integrità foveale (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione di voretigene neparvovec deve essere eseguita in sala operatoria in condizioni asettiche controllate. Prima della procedura deve essere somministrata al paziente una anestesia adeguata. La pupilla dell'occhio da iniettare deve essere dilatata e un microbicida ad ampio spettro deve essere somministrato per via topica prima dell'intervento secondo la normale pratica medica.

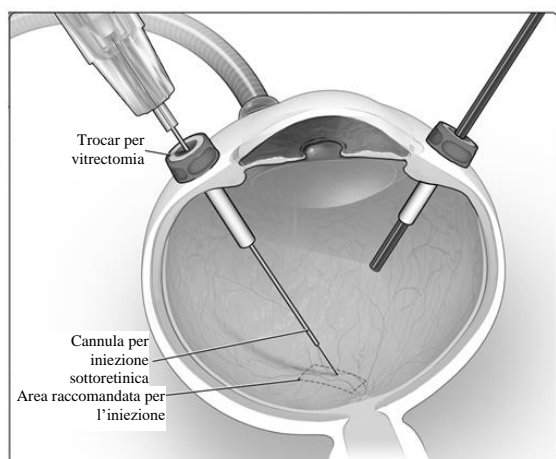
Per le istruzioni relative alla preparazione, all'esposizione accidentale e all'eliminazione di Luxturna, vedere paragrafo 6.6.

## Somministrazione

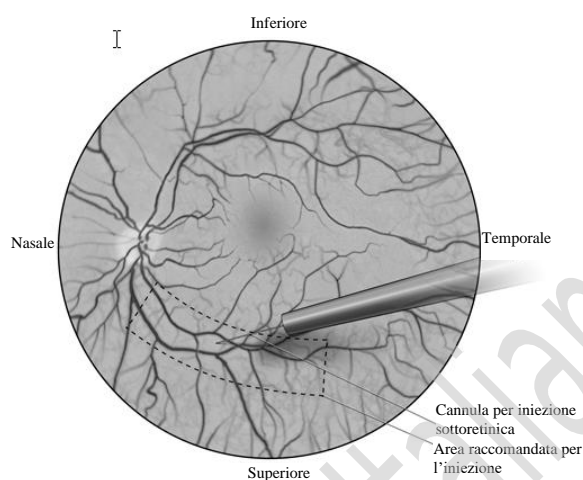
Per somministrare voretigene neparvovec ai pazienti seguire i passaggi sottostanti:

- Dopo diluizione Luxturna deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione. Se si osservano particolato, torbidità, o scolorimento, il medicinale non deve essere usato.
- Collegare la siringa contenente il prodotto diluito al tubo di estensione e alla cannula per iniezione sottoretinica. Il prodotto viene lentamente iniettato attraverso il tubo di estensione e la cannula per iniezione sottoretinica per eliminare eventuali bolle d'aria nel sistema.
- Il volume di prodotto disponibile per l'iniezione è confermato nella siringa, allineando l'estremità dello stantuffo con la linea che segna 0,3 mL.
- Dopo il completamento della vitrectomia, Luxturna viene somministrato mediante iniezione sottoretinica utilizzando una cannula per iniezione sottoretinica introdotta tramite pars plana (Figura 1A).
- Sotto visualizzazione diretta, la punta della cannula per iniezione sottoretinica viene posta a contatto con la superficie retinica. Il sito di iniezione raccomandato deve trovarsi lungo l'arcata vascolare superiore, ad almeno 2 mm di distanza dal centro della fovea (Figura 1B). Una piccola quantità di prodotto viene iniettata lentamente fino alla iniziale osservazione di una vescichetta sottoretinica, quindi il volume rimanente viene iniettato lentamente per un totale di 0,3 mL.

**Figura 1A Cannula per iniezione sottoretinica introdotta via pars plana**



**Figura 1B Punta della cannula per iniezione sottoretinica posizionata all'interno del sito di iniezione raccomandato (vista del chirurgo)**



- Al termine dell'iniezione, la cannula per iniezione sottoretinica viene rimossa dall'occhio.
- Dopo l'iniezione, il prodotto inutilizzato deve essere eliminato. La siringa di *back-up* non può essere conservata.
- Viene effettuato uno scambio fluido-aria, evitando accuratamente il drenaggio di liquidi vicino alla retinotomia effettuata per l'iniezione sottoretinica.
- Nel periodo post-operatorio, viene assunto immediatamente un posizionamento supino della testa che, in seguito alla dimissione, deve essere mantenuto dal paziente per 24 ore.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infezione oculare o perioculare.

Infiammazione intraoculare attiva.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

## Reazioni correlate all'iniezione sottoretinica

Per la preparazione e la somministrazione di Luxturna devono sempre essere utilizzate tecniche asettiche appropriate.

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate con la procedura di somministrazione:

- Infiammazione oculare (inclusa endoftalmite), lacerazione retinica e distacco retinico. I pazienti devono essere istruiti in modo tale da riportare senza ritardi ogni sintomo indicativo di endoftalmite o distacco retinico e devono essere gestiti in modo appropriato.
- Disturbo retinico (assottigliamento della fovea, perdita della funzionalità foveale), forame maculare, maculopatia (membrana epiretinica, pucker maculare), e patologia dell'occhio (deiscenza della fovea).
- Aumento della pressione intraoculare. La pressione intraoculare deve essere monitorata prima e dopo la somministrazione del medicinale e gestita in modo appropriato. I pazienti devono essere informati della necessità di evitare viaggi aerei o altri viaggi ad altitudini elevate finché la bolla d'aria formatasi a seguito della somministrazione di Luxturna non sia completamente scomparsa dall'occhio. Può essere necessario un periodo di tempo fino a una settimana o più dopo l'iniezione prima che la bolla d'aria scompaia; questo deve essere verificato tramite esame oftalmico. Un rapido aumento di altitudine in presenza della bolla d'aria può causare un aumento della pressione oculare e la perdita irreversibile della vista.

Disturbi visivi transitori, come visione offuscata e fotofobia, possono verificarsi durante le settimane successive al trattamento (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere informati della necessità di contattare il proprio medico se i disturbi visivi persistono. I pazienti devono evitare di nuotare a causa di un aumentato rischio di infezione negli occhi. I pazienti devono evitare attività fisica intensa a causa di un aumentato rischio di lesioni agli occhi. I pazienti possono riprendere il nuoto e un'attività intensa, dopo un minimo da una o due settimane, su consiglio del proprio medico.

## Disseminazione

Si può verificare una disseminazione del vettore, transitoria e di basso livello, nelle lacrime del paziente (vedere paragrafo 5.2). I pazienti e le persone che li seguono devono essere informati della necessità di trattare il materiale di scarto generato da medicazioni, lacrime e secrezioni nasali in modo appropriato, e ciò può includere lo stoccaggio del materiale di scarto in sacchetti sigillati prima dello smaltimento. Queste precauzioni devono essere seguite per 14 giorni dopo la somministrazione di voretigene neparvovec. Si raccomanda che i pazienti e le persone che li seguono indossino guanti per i cambi di medicazione e lo smaltimento dei rifiuti, soprattutto in presenza di gravidanza, allattamento e immunodeficienza.

## Donazione di sangue, organi, tessuti e cellule

I pazienti trattati con Luxturna non devono donare sangue, organi, tessuti e cellule per il trapianto.

## Immunogenicità

Per ridurre il potenziale di immunogenicità i pazienti devono ricevere corticosteroidi sistemici prima e dopo l'iniezione sottoretinica di voretigene neparvovec in ciascun occhio (vedere paragrafo 4.2). I corticosteroidi possono ridurre la potenziale risposta immunitaria sia al capsido del vettore (vettore virale adeno-associato di sierotipo 2 [AAV2]) che al prodotto transgenico (proteina di 65 kDa dell'epitelio pigmentato retinico [RPE65]).

## Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono note interazioni clinicamente significative. Non sono stati effettuati studi d'interazione.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Sulla base di studi non clinici e dati clinici provenienti da studi su vettori AAV2 e considerando la via di somministrazione sottoretinica di Luxturna, una trasmissione accidentale alla linea germinale con i vettori AAV è altamente improbabile.

##### Gravidanza

I dati relativi all'uso di voretigene neparvovec in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 esiti di gravidanza). Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Luxturna durante la gravidanza.

##### Allattamento

Luxturna non è stato studiato in donne che allattano con latte materno. Non è noto se voretigene neparvovec sia escreto nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con voretigene neparvovec tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

##### Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sull'effetto del medicinale sulla fertilità. Gli effetti sulla fertilità maschile e femminile non sono stati valutati in studi sugli animali.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Voretigene neparvovec altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti possono manifestare disturbi visivi temporanei dopo aver ricevuto l'iniezione sottoretinica di Luxturna. I pazienti non devono guidare o usare macchinari pesanti fino a quando la funzione visiva non sia ripristinata sufficientemente, come consigliato dal loro oculista.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici di fase 1 e di fase 3, vi sono state tre reazioni avverse non gravi di depositi retinici in tre dei 41 (7%) soggetti, considerate correlate a voretigene neparvovec. Tutti e tre questi eventi erano associati alla comparsa transitoria di precipitati sottoretinici asintomatici al di sotto del sito di iniezione retinico, 1-6 giorni dopo l'iniezione e risolti senza sequele.

Gravi reazioni avverse correlate alla procedura di somministrazione sono state riportate in tre soggetti. Uno dei 41 (2%) soggetti ha riportato un evento grave di aumento della pressione intraoculare (secondario alla somministrazione dello steroide-depo) che è stato associato al trattamento dell'endofalmita correlata alla procedura di somministrazione e risultato in atrofia ottica e uno dei 41 (2%) soggetti ha riportato un grave evento di disturbo retinico (perdita della funzione foveale) valutato come correlato alla procedura di somministrazione. Uno dei 41 (2%) soggetti ha riportato un grave evento di distacco retinico che è stato valutato come correlato alla procedura di somministrazione.

Le reazioni avverse più comuni (incidenza  $\geq 5\%$ ) correlate alla procedura di somministrazione sono state iperemia congiuntivale, cataratta, pressione intraoculare aumentata, lacerazione retinica, dellen, forame maculare, depositi sottoretinici, infiammazione oculare, irritazione oculare, dolore oculare e maculopatia (corrugamento sulla superficie della macula).

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate secondo classificazione per sistemi e organi e frequenza secondo la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 2 Reazioni avverse correlate a voretigene neparvovec**

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie dell'occhio	Comune	Depositi retinici

**Tabella 3 Reazioni avverse correlate alla procedura di somministrazione**

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Disturbi psichiatrici	Comune	Ansia
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea, capogiro
Patologie dell'occhio	Molto comune	Iperemia congiuntivale, cataratta
	Comune	Lacerazione retinica, dellen, forame maculare, infiammazione oculare, irritazione oculare, dolore oculare, maculopatia, emorragia della coroide, cisti della congiuntiva, patologia dell'occhio, tumefazione degli occhi, sensazione di corpo estraneo negli occhi, degenerazione maculare, endoftalmite, distacco retinico, disturbo retinico, emorragia retinica
	Non nota	Opacità vitreali, atrofia corioretinica*
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea, vomito, dolore addominale superiore, dolore al labbro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea, tumefazione del viso
Esami diagnostici	Molto comune	Pressione intraoculare aumentata
	Comune	Inversione dell'onda T dell'elettrocardiogramma
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Comune	Complicazione da intubazione endotracheale, deiscenza di ferita
*Include degenerazione retinica, depigmentazione retinica e atrofia in sede di iniezione		

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

##### Atrofia corioretinica

L'atrofia corioretinica è stata segnalata come progressiva in alcuni pazienti. Gli eventi sono stati temporalmente correlati al trattamento e si sono verificati sia in corrispondenza che esternamente all'area presumibilmente trattata del sito di formazione della vescichetta. Sono stati segnalati casi isolati di atrofia retinica estesa alla fovea con compromissione della vista.



## Segnalazione delle reazioni avverse

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

Non vi è esperienza clinica con sovradosaggio di voretigene neparvovec. In caso di sovradosaggio, è consigliato il trattamento sintomatico e di supporto, come ritenuto necessario dal medico curante.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: categoria: Oftalmologici, altri oftalmologici, codice ATC: S01XA27.

#### Meccanismo d'azione

La proteina dell'epitelio pigmentato retinico di 65 kDa (hRPE65) si trova nelle cellule dell'epitelio pigmentato retinico e converte l'all-trans-retinolo in 11-cis-retinolo, che successivamente forma il cromoforo, 11-cis-retinale, durante il ciclo visivo (retinoide). Questi passaggi sono fondamentali ai fini della conversione biologica di un fotone di luce in un segnale elettrico all'interno della retina. Le mutazioni nel gene RPE65 portano ad una ridotta o assente attività dell'all-trans-retinal isomerasi RPE65, bloccando il ciclo visivo e causando una perdita della vista. Nel tempo, l'accumulo di precursori tossici porta alla morte delle cellule dell'epitelio pigmentato retinico e successivamente alla morte progressiva dei fotorecettori. Individui con distrofia retinica associata alla mutazione biallelica di *RPE65* presentano perdita della vista, spesso durante l'infanzia o l'adolescenza, ad inclusione di parametri alterati di funzionalità visiva sia in termini di acuità visiva che di campo visivo; questa perdita della vista alla fine progredisce fino alla cecità completa.

L'iniezione di voretigene neparvovec nello spazio sottoretinico determina la trasduzione delle cellule epiteliali del pigmento retinico con un cDNA che codifica per la normale proteina umana RPE65 (*gene augmentation therapy*), fornendo il potenziale per ripristinare il ciclo visivo.

#### Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Luxturna sono state valutate in uno studio di fase I di sicurezza e incremento di dose (*dose escalation*) (101), in cui 12 soggetti hanno ricevuto iniezioni unilaterali sottoretiniche di voretigene neparvovec; uno studio di follow-up (102) in cui voretigene neparvovec è stato somministrato nell'occhio controlaterale di 11 dei 12 soggetti che hanno partecipato allo studio di incremento di dose (*dose escalation*); uno studio di fase III in aperto, controllato, della durata di un anno (301) in cui 31 soggetti sono stati randomizzati presso due centri; e la continuazione dello studio di fase III, in cui 9 soggetti di controllo sono passati nel braccio di trattamento. Un totale di 41 soggetti (81 occhi iniettati [un soggetto arruolato nello studio di fase I non ha soddisfatto i criteri di eleggibilità per la seconda iniezione]) ha partecipato al programma clinico. Tutti i partecipanti hanno avuto una diagnosi clinica di amaurosi congenita di Leber, e alcuni potrebbero aver anche avuto diagnosi cliniche precedenti o aggiuntive, inclusa la retinite pigmentosa. Mutazioni bialleliche confermate di *RPE65* e la presenza di sufficienti cellule retiniche vitali (un'area della retina all'interno del polo posteriore di spessore >100 micron, come stimato dalla tomografia a coerenza ottica [OCT]) sono state determinate per tutti i partecipanti.

### Studio di Fase 3

Lo studio 301 era uno studio in aperto, controllato, randomizzato. Sono stati arruolati 31 soggetti, 13 maschi e 18 femmine. L'età media era 15 anni (range da 4 a 44 anni), compresi il 64% di soggetti pediatrici (n=20, età da 4 a 17 anni) e il 36% di adulti (n=11). Tutti i soggetti avevano una diagnosi di amaurosi congenita di Leber dovuta a mutazioni di *RPE65* confermate da analisi genetica effettuata in un laboratorio certificato.

21 soggetti sono stati randomizzati a ricevere l'iniezione sottoretinica di voretigene neparvovec. L'acuità visiva (LogMAR) del primo occhio di questi soggetti era 1,18 (0,14) al basale, media (ES). Un soggetto ha interrotto lo studio prima del trattamento. 10 soggetti sono stati randomizzati al gruppo di controllo (non interventistico). L'acuità visiva del primo occhio (LogMAR) di questi soggetti era 1,29 (0,21) al basale, media (ES). Un soggetto nel gruppo di controllo ha ritirato il consenso ed è uscito dallo studio. I nove soggetti che sono stati randomizzati al gruppo di controllo sono passati nel braccio di trattamento per ricevere l'iniezione sottoretinica di voretigene neparvovec dopo un anno di osservazione. Ad ogni occhio è stata effettuata una singola iniezione di  $1,5 \times 10^{11}$  genomi vettoriali di voretigene neparvovec in un volume totale di 300  $\mu$ L. L'intervallo tra le iniezioni negli occhi per ciascun soggetto era da 6 a 18 giorni.

L'endpoint primario dello studio di fase 3 ha misurato il cambiamento medio dal basale a un anno nel test binoculare MLMT (*multi-luminance mobility testing*) tra i gruppi di trattamento e di controllo. Il MLMT è stato progettato per misurare i cambiamenti nella visione funzionale, in particolare la capacità di un soggetto di compiere un percorso con precisione e ad un ritmo ragionevole a diversi livelli di illuminazione ambientale. Questa abilità dipende dall'acuità visiva del soggetto, dal campo visivo e dal grado di nictalopia (ridotta capacità di percepire e/o vedere in penombra), ognuna delle quali è una funzione specificatamente influenzata dal disturbo retinico associato alle mutazioni di *RPE65*. Nello studio di fase 3, il test MLMT ha utilizzato sette livelli di illuminazione che andavano da 400 lux a 1 lux (corrispondenti, ad esempio, a un ufficio illuminato fino a una notte estiva senza luna). Il test di ciascun soggetto è stato registrato e valutato da valutatori indipendenti. Un punteggio di cambiamento positivo riflette il superamento del test MLMT ad un livello di luce più basso e un punteggio di lux pari a 6 riflette il massimo miglioramento possibile del test MLMT. 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).

Al basale, i soggetti hanno ottenuto un punteggio minimo nel test di mobilità tra 4 e 400 lux ambientali.

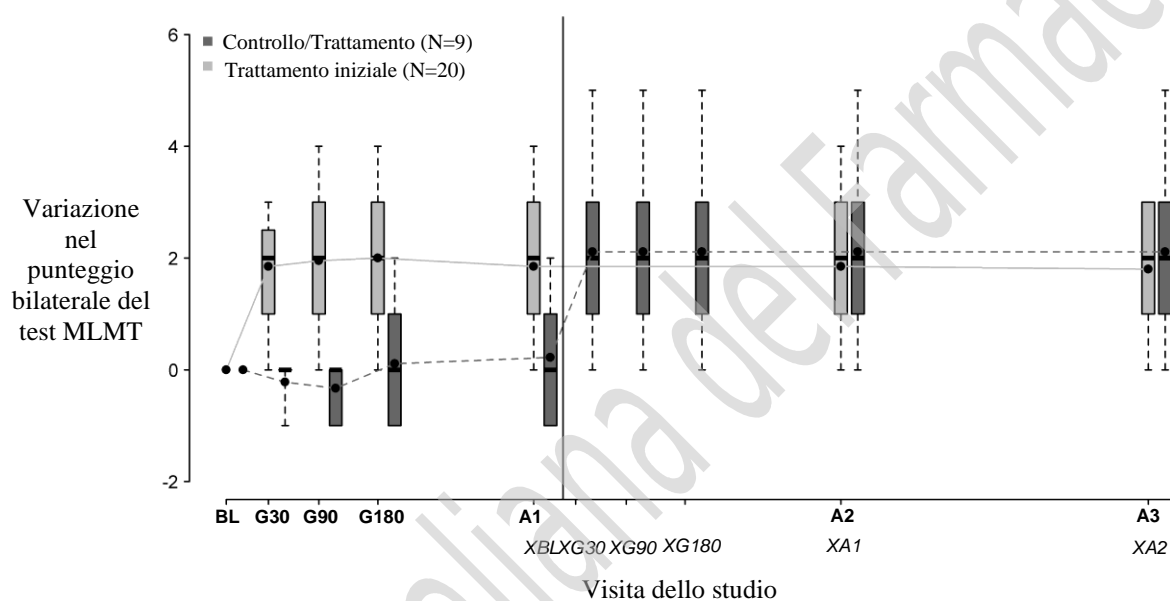
**Tabella 4** Variazioni nel punteggio del test MLMT: anno 1, rispetto al basale (popolazione ITT: attivo n=21, controllo n=10)

Variazione del punteggio del test MLMT	Differenza (95% CI) Attivo-Controllo	p-value
usando la visione binoculare	1,6 (0,72, 2,41)	0,001
usando solo il primo occhio trattato	1,7 (0,89, 2,52)	0,001
usando solo il secondo occhio trattato	2,0 (1,14, 2,85)	<0,001

La variazione del punteggio del test MLMT monoculare è significativamente migliorato nel gruppo di trattamento ed era simile ai risultati del test MLMT binoculare (vedere tabella 4).

La figura 2 mostra l'effetto del medicinale per il periodo di tre anni nel gruppo di trattamento con voretigene neparvovec, nonché l'effetto nel gruppo di controllo dopo passaggio al braccio di trattamento con iniezione sottoretinica di voretigene neparvovec. Differenze significative sono state osservate nelle prestazioni del test MLMT binoculare per il gruppo di trattamento con voretigene neparvovec al giorno 30 e sono state mantenute per le rimanenti visite di follow-up nel corso dei tre anni, rispetto al gruppo di controllo che non ha mostrato nessun cambiamento. Tuttavia, dopo il passaggio al gruppo di trattamento con iniezione sottoretinica di voretigene neparvovec, i soggetti nel gruppo di controllo hanno mostrato una risposta simile al voretigene neparvovec rispetto ai soggetti del gruppo di trattamento con voretigene neparvovec.

**Figura 2** Variazione nel punteggio del test MLMT utilizzando la visione binoculare rispetto al tempo prima / dopo esposizione a voretigene neparvovec



Ogni casella rappresenta la metà del 50% della distribuzione della variazione del punteggio del test MLMT. Le linee tratteggiate verticali rappresentano un ulteriore 25% sopra e sotto il riquadro. La barra orizzontale all'interno di ciascuna casella rappresenta la mediana. Il punto all'interno di ciascuna casella rappresenta la media. La linea continua collega le variazioni medie del punteggio del test MLMT rispetto alle visite per il gruppo di trattamento. La linea tratteggiata collega la variazione media del punteggio del test MLMT rispetto alle visite per il gruppo di controllo, incluse cinque visite durante il primo anno senza ricevere voretigene neparvovec. Nel gruppo di controllo è stato somministrato voretigene neparvovec dopo 1 anno di osservazione. BL: basale;

G30, G90, G180: 30, 90 e 180 giorni dopo l'inizio dello studio;

A1, A2, A3: uno, due e tre anni dopo l'inizio dello studio;

XBL; XG30; XG90; XG180: basale, 30, 90 e 180 giorni dopo l'inizio dello studio per il gruppo *cross-over* di controllo;

XA1; XA2: uno e due anni dopo l'inizio dello studio per il gruppo *cross-over* di controllo.

I risultati del test di sensibilità alla luce di tutto il campo durante il primo anno di studio: luce bianca [Log10 (cd.s/m<sup>2</sup>)] sono mostrati nella Tabella 5 di seguito.

**Tabella 5 Test di sensibilità alla luce a campo pieno**

<b>Test di sensibilità alla luce a campo pieno – Primo occhio trattato (ITT)</b>			
	<b>Trattamento, N=21</b>		
	<b>Basale</b>	<b>Anno 1</b>	<b>Variazione</b>
<b>N</b>	20	20	19
<b>Media (SE)</b>	-1,23 (0,10)	-3,44 (0,30)	-2,21 (0,30)
	<b>Controllo, N=10</b>		
<b>N</b>	9	9	9
<b>Media (SE)</b>	-1,65 (0,14)	-1,54 (0,44)	0,12 (0,45)
	Differenza (95% CI) (Trattamento-Controllo) -2,33 (-3,44, -1,22), p<0,001		
<b>Test di sensibilità alla luce a campo pieno – Secondo occhio trattato (ITT)</b>			
	<b>Trattamento, N=21</b>		
	<b>Basale</b>	<b>Anno 1</b>	<b>Variazione</b>
<b>N</b>	20	20	19
<b>Media (SE)</b>	-1,35 (0,09)	-3,28 (0,29)	-1,93 (0,31)
	<b>Controllo, N=10</b>		
<b>N</b>	9	9	9
<b>Media (SE)</b>	-1,64 (0,14)	-1,69 (0,44)	0,04 (0,46)
	Differenza (95% CI) (Trattamento-Controllo) -1,89 (-3,03, -0,75), p=0,002		
<b>Test di sensibilità alla luce a campo pieno - media di entrambi gli occhi (ITT)</b>			
	Differenza (95% CI) (Attivo-Controllo): -2,11 (-3,19, -1,04), p<0,001		

Il miglioramento della sensibilità alla luce a campo pieno è stato mantenuto fino a 3 anni dopo l'esposizione a voretigene neparvovec.

A un anno dall'esposizione a voretigene neparvovec, un miglioramento dell'acuità visiva pari ad almeno 0,3 LogMAR si è verificato in 11/20 (55%) occhi trattati per primi e 4/20 occhi trattati per secondi nel gruppo di trattamento; nessun soggetto del gruppo di controllo ha mostrato un tale miglioramento dell'acuità visiva nel primo o nel secondo occhio.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Si prevede che voretigene neparvovec venga assorbito dalle cellule attraverso i recettori proteoglicani eparan solfati e che venga degradato dalle proteine endogene e dalle vie cataboliche del DNA.

### Biodistribuzione non clinica

La biodistribuzione di voretigene neparvovec è stata valutata tre mesi dopo la somministrazione sottoretinica in primati non umani. I più alti livelli di sequenze di DNA vettoriale sono stati rilevati nei fluidi intraoculari (umor acqueo e vitreo) di occhi trattati con il vettore. Bassi livelli di sequenze di DNA vettoriale sono state rilevate nel nervo ottico dell'occhio trattato col vettore, nel chiasma ottico, nella milza e nel fegato e sporadicamente nello stomaco e nei linfonodi. In un animale in cui è stato somministrato voretigene neparvovec a  $7,5 \times 10^{11}$  genomi vettoriali (5 volte la dose raccomandata per occhio), sono state rilevate sequenze di DNA vettoriale nel colon, nel duodeno e nella trachea. Non sono state rilevate sequenze di DNA vettoriale nelle gonadi.

## Farmacocinetica clinica e disseminazione sistemica

La disseminazione del vettore e la biodistribuzione sono state valutate nelle lacrime di entrambi gli occhi, nel siero, e nel sangue dei soggetti nello studio clinico di fase 3. In 13/29 (45%) soggetti che hanno ricevuto somministrazioni bilaterali, sono state rilevate sequenze di DNA vettoriale di voretigene neparovec in campioni di lacrime; la maggior parte di questi soggetti è risultata negativa dopo la visita post-iniezione del giorno 1, tuttavia, quattro di questi soggetti hanno avuto campioni di lacrime positivi oltre il primo giorno, un soggetto fino a 14 giorni dopo il trattamento del secondo occhio. Sequenze di DNA vettoriale sono state rilevate nel siero in 3/29 (10%) soggetti, di cui due con campioni di lacrime positivi, e solo fino al giorno 3 dopo ogni iniezione. Nel complesso, sono stati rilevati livelli transitori e bassi di DNA vettoriale nelle lacrime e campioni di siero occasionali da 14/29 (48%) dei soggetti nello studio di fase 3.

## Farmacocinetica in popolazioni speciali

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica con voretigene neparovec in popolazioni speciali.

### Compromissione epatica e renale

Luxturna viene somministrato direttamente nell'occhio. Non si prevede che funzionalità epatica e renale, polimorfismi del citocromo P450 e invecchiamento influenzino l'efficacia clinica o la sicurezza del prodotto. Pertanto, non è necessario alcun aggiustamento di dose per pazienti con insufficienza epatica o renale.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

L'esame istopatologico di occhi di cani e primati non umani esposti a voretigene neparovec ha mostrato solo lievi alterazioni, che erano principalmente legate alla guarigione da un danno chirurgico. In uno studio precedente di tossicologia condotto nel cane, una dose di un vettore simile (AAV2) pari a 10 volte la dose raccomandata ha determinato aree focali di tossicità retinica e infiltrati di cellule infiammatorie, a livello istologico, nelle regioni esposte direttamente al vettore. Altri risultati da studi non clinici condotti con voretigene neparovec hanno inoltre evidenziato la presenza occasionale e isolata di cellule infiammatorie nella retina, senza apparente degenerazione retinica. A seguito di una singola somministrazione di vettore, i cani hanno sviluppato anticorpi contro il capsido del vettore AAV2 che erano assenti in primati non umani naïve.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Concentrato

Sodio cloruro

Sodio diidrogeno fosfato monoidrato (per l'aggiustamento del pH)

Disodio idrogeno fosfato diidrato (per l'aggiustamento del pH)

Polossamero 188

Acqua per preparazioni iniettabili

#### Solvente

Sodio cloruro

Sodio diidrogeno fosfato monoidrato (per l'aggiustamento del pH)

Disodio idrogeno fosfato diidrato (per l'aggiustamento del pH)

Polossamero 188

Acqua per preparazioni iniettabili

## 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

## 6.3 Periodo di validità

### Fiale congelate non aperte

3 anni

### Dopo scongelamento

Una volta scongelato, il medicinale non deve essere nuovamente congelato e deve essere lasciato a temperatura ambiente (inferiore a 25 °C).

### Dopo diluizione

Dopo diluizione in condizioni asettiche, la soluzione deve essere utilizzata immediatamente; se non utilizzata immediatamente, il tempo di conservazione a temperatura ambiente (inferiore a 25 °C) non deve superare le 4 ore.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Il concentrato e il solvente devono essere conservati e trasportati congelati a  $\leq -65$  °C.

Per le condizioni di conservazione dopo lo scongelamento e la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

### Concentrato

0,5 ml di volume estraibile di concentrato in un flaconcino di polimero di olefina ciclica da 2 mL con un tappo di gomma clorobutilica sigillato in posizione con un sigillo a strappo in alluminio.

### Solvente

1,7 mL di volume estraibile di solvente in un flaconcino di polimero di olefina ciclica da 2 mL con un tappo di gomma clorobutilica sigillato in posizione con un sigillo a strappo in alluminio.

Ogni imballaggio di alluminio include un contenitore che racchiude 1 flaconcino di concentrato da 0,5 mL e 2 flaconcini di solvente (ciascuno contenente 1,7 mL).

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

### Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati. Durante la manipolazione o la somministrazione di voretigene neparvovec devono essere indossati dispositivi di protezione individuale (inclusi camice da laboratorio, occhiali di sicurezza e guanti).

### Preparazione prima della somministrazione

Ciascuna confezione contiene 1 flaconcino di concentrato e 2 flaconcini di solvente monouso.

Luxturna deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione. Se si osservano particolato, torbidità o scolorimento, il flaconcino monodose non deve essere usato.

La preparazione di Luxturna deve essere eseguita entro 4 ore dall'inizio della procedura di somministrazione, in conformità con le seguenti raccomandazioni eseguite in condizioni asettiche.

Scongelare un flaconcino monodose di concentrato e due fiale di solvente a temperatura ambiente. Una volta scongelati tutti e 3 i flaconcini (1 flaconcino di concentrato e 2 flaconcini di diluente), si deve iniziare la diluizione. Capovolgere delicatamente i flaconcini cinque volte per mescolare il contenuto.

Ispezionare per la presenza di eventuali particelle visibili o anomalie. Eventuali anomalie o particolato visibile devono essere segnalati al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e il prodotto non deve essere utilizzato.

Trasferire 2,7 mL del solvente estratto dai due flaconcini scongelati ed erogarli in un flaconcino sterile vuoto di vetro da 10 mL utilizzando una siringa da 3 mL.

Per la diluizione, aspirare 0,3 mL di concentrato scongelato in una siringa da 1 mL e aggiungerlo al flaconcino sterile da 10 mL contenente il solvente. Capovolgere delicatamente il flaconcino almeno cinque volte per una corretta miscelazione. Ispezionare per la presenza di eventuale particolato visibile. La soluzione diluita deve essere da limpida a leggermente opalescente. Etichettare il flaconcino di vetro da 10 mL contenente il concentrato diluito come segue: "Luxturna diluito".

Non preparare le siringhe se il flaconcino presenta danni o se si osserva particolato visibile. Preparare le siringhe per l'iniezione prelevando 0,8 mL di soluzione diluita in una siringa sterile da 1 mL. Ripetere la stessa procedura per preparare una siringa di *backup*. Le siringhe riempite con il prodotto devono quindi essere trasferite alla sala operatoria in un contenitore designato al trasporto.

#### Misure da adottare in caso di esposizione accidentale

L'esposizione accidentale deve essere evitata. Devono essere seguite le linee guida locali di biosicurezza per la preparazione, la somministrazione e la manipolazione di voretigene neparvovec.

- Durante la manipolazione o la somministrazione di voretigene neparvovec devono essere indossati dispositivi di protezione individuale (inclusi camice da laboratorio, occhiali protettivi e guanti).
- L'esposizione accidentale a voretigene neparvovec, incluso il contatto con pelle, occhi e mucose deve essere evitata. Eventuali ferite esposte devono essere coperte prima della manipolazione.
- Tutti gli sversamenti di voretigene neparvovec devono essere trattati con un agente virucida come l'ipoclorito di sodio all'1% e tamponati con materiali assorbenti.
- Tutto il materiale che può essere entrato in contatto con voretigene neparvovec (ad esempio, flaconcino, siringa, ago, garza di cotone, guanti, maschere, o medicazioni) deve essere smaltito in conformità con le linee guida locali di biosicurezza.

#### Esposizione accidentale

- In caso di esposizione professionale accidentale (ad esempio, attraverso uno schizzo agli occhi o alle mucose), sciacquare con acqua pulita per almeno 5 minuti.
- In caso di esposizione di pelle tagliata o di lesioni da ago, pulire accuratamente l'area interessata con sapone e acqua e/o un disinfettante.

#### Precauzioni che devono essere prese per lo smaltimento del medicinale

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati. Il medicinale inutilizzato o il materiale di scarto devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali per i rifiuti farmaceutici.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/18/1331/001

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 22 novembre 2018  
Data del rinnovo più recente:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.



## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI  
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E  
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Spark Therapeutics Inc.  
3737 Market Street, Suite 1300  
Philadelphia  
PA19104  
Stati Uniti

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Norimberga  
Germania

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Luxturna in ciascuno Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del programma educativo, inclusi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma, con l'Autorità nazionale competente.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato Membro in cui Luxturna è commercializzato, il prodotto sia distribuito attraverso centri di trattamento in cui personale qualificato (ad esempio chirurghi vitreoretinici e farmacisti) abbia partecipato al programma educativo obbligatorio relativo all'uso del prodotto e alla formazione in farmacia, al fine di garantire il corretto utilizzo di Luxturna in modo da minimizzare i rischi associati alla sua somministrazione e/o alla procedura di somministrazione (pressione intraoculare aumentata, lacerazione retinica, disturbi maculari, cataratta, infiammazione intraoculare e/o infezione correlata alla procedura e distacco retinico, trasmissione a terzi).

I criteri per i centri in studio/di trattamento devono includere:

1. Presenza di un oftalmologo con esperienza nella cura e nel trattamento di pazienti con distrofia retinica ereditaria;
2. Presenza di o affiliazione con un chirurgo della retina esperto in chirurgia sottoretinica e in grado di somministrare Luxturna;
3. Presenza di una farmacia clinica in grado di manipolare e preparare prodotti di terapia genica basati su vettori AAV.

La formazione e le istruzioni per la manipolazione e lo smaltimento in sicurezza dei materiali interessati, da seguire per 14 giorni dopo la somministrazione del prodotto, devono essere forniti insieme alle informazioni relative all'esclusione dalla donazione di sangue, organi, tessuti e cellule per il trapianto, dopo la somministrazione di Luxturna.

Il personale qualificato (cioè chirurghi vitreoretinici e farmacisti) presso i centri di trattamento deve essere provvisto di materiale educativo che includa:

- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP);
- Formazione chirurgica per la somministrazione di Luxturna, compresa la descrizione dei materiali e delle procedure necessari per eseguire l'iniezione sottoretinica di Luxturna
- o
- Manuale di formazione per la farmacia, comprese le informazioni relative alla preparazione e conservazione di Luxturna;

I pazienti e le persone che li seguono devono essere provvisti di pacchetto informativo per il paziente, che comprende:

- Il Foglio Illustrativo, che deve essere disponibile anche in altri formati (inclusa la stampa di grandi dimensioni e file audio);
- La scheda per il paziente
  - o Sottolinea l'importanza delle visite di follow-up e della segnalazione degli effetti indesiderati al medico del paziente.
  - o Informa gli operatori sanitari che il paziente è stato sottoposto a terapia genica e che è importante segnalare gli eventi avversi.
  - o Informazioni di contatto per la segnalazione degli eventi avversi.
  - o La scheda per il paziente sarà disponibile in formati alternativi quali la stampa di grandi dimensioni e il file audio. Informazioni su come ottenere i formati speciali verranno fornite nella scheda per il paziente.

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

<b>Descrizione</b>	<b>Tempistica</b>
CLTW888A12401: studio di sicurezza non interventistico post-autorizzativo (PASS): al fine di caratterizzare ulteriormente la sicurezza, inclusa quella a lungo termine, di Luxturna, il richiedente deve condurre e presentare uno studio basato su dati ottenuti da un registro di malattia in pazienti con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RPE65.	30 giugno 2030
AAV2-hRPE65v2-LTFU-01: al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia a lungo termine e i risultati sulla sicurezza di LUXTURNA in pazienti adulti e pediatrici con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RPE65, il richiedente deve presentare i dati di efficacia a lungo termine e di follow-up di sicurezza dei partecipanti allo studio che hanno ricevuto Luxturna durante il programma clinico (follow-up di 15 anni).	31 dicembre 2031