



Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
AMAUROSÌ CONGENITA DI LEBER
Malattia Rara

CODICE
RFG110

27/04/2022

***Giunta Regionale della Campania Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il
Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale***

INDICE

1. AMAUROSIS CONGENITA DI LEBER: dati epidemiologici, clinici e terapeutici	3
2. Obiettivi del PDTA	4
3. Analisi del contesto e analisi dei bisogni	5
4. Percorso diagnostico: iter diagnostico, criteri di entrata e di uscita del paziente per la presa in carico	7
5. Percorso terapeutico	10
6. Gestione di interventi acuti in emergenza/urgenza	10
7. Telemedicina	12
8. Indicatori secondo la fase del PDTA	13
9. Esenzione	14
10. Analisi delle criticità e identificazione degli ostacoli locali all'applicazione del PDTA	15
11. Gruppo di lavoro per PDTA	16
12. Gruppo di validatori del PDTA	17
13. Bibliografia	18
14. Sitografia	20

Allegato A: PRESIDIO DELLA RETE (PDR) - CENTRI CERTIFICATORI

Allegato B: PROTOCOLLO DI TERAPIA

1. AMAUROSIS CONGENITA DI LEBER: dati epidemiologici, clinici e terapeutici

DEFINIZIONE

L'Amaurosi congenita di Leber (LCA) è una malattia genetica che colpisce la retina, provocando cecità o grave riduzione dell'acutezza visiva centrale fin dall'infanzia (in genere l'esordio è nei primi sei mesi di vita). Si possono osservare nei piccoli pazienti affetti da tale distrofia retinica ereditaria movimenti oculari erratici, risposte pupillari lente, fotofobia, ipermetropia marcata, nistagmo, strabismo convergente e cheratocono. Il segno oculo-digitale di Franceschetti (pressione del globo oculare con la punta dell'indice, pressione del bulbo oculare con il palmo della mano e strofinamento del bulbo oculare) è patognomico.

La LCA è causata da mutazioni in geni che codificano proteine specifiche della retina: RPE65, GUCY2D, CEP290, RPGRIP1, RDH12, SPATA7, AIPL1, RD3, CRB1, CRX, IMPDH1, IQCB1, KCNJ13, LCA5, NMNAT1, TULP1.

La trasmissione della malattia avviene prevalentemente con modalità autosomica recessiva.

Nel 5-10% dei casi la malattia è causata da mutazioni nel gene RPE65.

EPIDEMIOLOGIA

La LCA è la causa più frequente di cecità infantile ereditaria, con un'incidenza di 3 casi ogni 100.000 nati vivi. La prevalenza tra i nati vivi è stimata in 1/33.000-1/55.000; la LCA rappresenta il 5% di tutte le distrofie retiniche e il 20% dei casi di cecità nei bambini in età scolare. In base ai dati di prevalenza a livello globale, si può stimare un numero di 1800 casi nella popolazione italiana e circa 200 casi in regione Campania.

DIAGNOSI

La diagnosi di LCA richiede la presenza di un quadro clinico e/o esami diagnostici ed elettrofunzionali compatibili con il danno fotorecettoriale.

Nella diagnosi differenziale rientrano:

albinismo oculo-cutaneo, acromatopsia, ceroidolipofuscinosi neuronali, acidemia metilmalonica, distrofia dei coni o dei coni-bastoncelli, emeralopia stazionaria congenita, retinite pigmentosa ad insorgenza precoce, retinite pigmentosa, sindrome di Joubert, sindrome di Alström, sindrome di Zellweger.

2. OBIETTIVI DEL PDTA

Gli obiettivi del PDTA per la patologia comprendono:

- confermare la diagnosi clinica;
- valutare i fattori di rischio e i fattori di severità;
- valutare l'iniziale condizione clinica della patologia, il suo stato ed eventuali complicanze, in base agli esiti dei principali esami diagnostici;
- specificare la presenza di un coinvolgimento multisistemico per le sospette forme sindromiche, le potenziali comorbidità in base alla storia della patologia;
- valutare la possibilità di una indagine molecolare per un inquadramento genetico ai fini di una correlazione genotipo–fenotipo;
- indicare le terapie farmacologiche e le modalità di accesso alle stesse.

Ad essi si associano gli obiettivi della stesura dei PDTA come da allegato A del Decreto n. 32 del 25/03/2019 regione Campania:

- eliminare o quantomeno contenere la variabilità non necessaria sia nella fase diagnostica che terapeutica, che può determinare inappropriately nell'offerta assistenziale;
- assicurare la continuità, il coordinamento dell'assistenza, la riconciliazione terapeutica;
- ridurre al minimo i rischi per i pazienti;
- migliorare gli esiti delle cure;
- eliminare il più possibile ritardi e sprechi.

Per la stesura del PDTA è stata effettuata una revisione sistematica valutando le pubblicazioni di riferimento più esaustive ed aggiornate in tema di diagnosi e terapia, pubblicate su riviste scientifiche internazionali di maggiore impatto. Sono state quindi selezionate evidenze scientifiche di più recente introduzione, considerando che, esaminate le principali banche dati e i siti delle società di riferimento, non sono state individuate Linee Guida di riferimento sia per i criteri diagnostici, modalità di esecuzione dei test elettrofunkionali, management terapeutico e follow-up, sia per l'inquadramento terapeutico.

3. ANALISI DEL CONTESTO ED ANALISI DEI BISOGNI

In base ai dati attualmente a disposizione, si stima una prevalenza in regione Campania di circa 200 pazienti affetti da Amaurosi Congenita di Leber (prevalenza stimata: 1/50.000-1/33.000; abitanti Regione Campania: 5.839.000/5.839.000, dato aggiornato all'anno 2021). Dato il numero rilevante di pazienti e date le possibili sequele legate alla patologia, è indispensabile:

1. Creare una rete tra i differenti distretti (inter- e sovra-distrettuale) e i diversi professionisti coinvolti. Poiché vi è la necessità di specifici esami per la diagnosi, nonché di un piano terapeutico adatto alle condizioni cliniche generali del paziente, è opportuno favorire un'iniziale convergenza dal territorio alle unità operative dedicate delle strutture ospedaliere. Tale passaggio può avvenire grazie alla collaborazione con gli specialisti del territorio, i pediatri di libera scelta e i medici di medicina generale, che potranno mettersi in contatto con le strutture di riferimento mediante i contatti riportati nel sito dedicato del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania (<http://www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania>; www.malattierarecampania.it). Nei Presidi della Rete è prevista la presenza di personale dedicato al coordinamento dei passaggi diagnostico-terapeutici per l'inquadramento del paziente (*disease manager*). I nominativi dei *disease manager* sono consultabili nel sito sopra riportato. Inoltre, sarà cura del *disease manager* informare il pediatra di libera scelta o il medico di medicina generale nonché lo specialista del territorio che ha indirizzato il paziente alla struttura.
2. Garantire un approccio multidisciplinare, coinvolgendo professionisti di ambiti specialistici diversi. Ogni Presidio della Rete conta su un team multidisciplinare, i cui componenti gestiscono gli aspetti diagnostici e terapeutici a seconda del quadro clinico del singolo paziente (e.s. presenza di comorbidità, complicanze, supporto psicologico).
3. Fornire al paziente un percorso strutturato per i successivi follow-up. Nel Presidio della Rete, il *disease manager* si occuperà di informare il paziente sui successivi passaggi diagnostici e/o terapeutici da eseguire, di contattare –

se necessario – i professionisti del team multidisciplinare, di mantenere i contatti con gli specialisti del territorio, i pediatri di libera scelta e i medici di medicina generale.

A tal fine si rendono necessarie le seguenti risorse:

1. Risorse logistiche: ambulatori dedicati, indicazioni precise per accedere all'ambulatorio;
2. Risorse tecnologiche: supporto e sistema informatico per la prenotazione e collegamento con il registro regionale malattie rare per la certificazione del paziente;
3. Risorse umane: personale medico e infermieristico specializzato e dedicato, per ogni presidio della rete (per Presidio della Rete: coordinatore, disease manager, caposala con un infermiere dedicato), già dipendente a tempo indeterminato dell'Azienda, ovvero da reclutare nell'ambito delle facoltà assunzionali autorizzate nel PTFP 2020/2022 o da autorizzare per il triennio 2021/2023.

4. PERCORSO DIAGNOSTICO: ITER DIAGNOSTICO, CRITERI DI ENTRATA E DI USCITA DEL PAZIENTE PER LA PRESA IN CARICO

PERCORSO DIAGNOSTICO

Il CASE MANAGER è rappresentato dal Pediatra di libera scelta (PLS) o dal Medico di Medicina Generale (MMG) che, come riportato dal DCA 48 del 27/10/2017 della Regione Campania, “sarà informato degli esiti e condividerà con il DISEASE MANAGER i passaggi necessari del processo diagnostico”. Il DISEASE MANAGER è rappresentato dall’oftalmologo specialista del Centro di Riferimento che si occupa della specifica patologia.

L’iter diagnostico inizia generalmente con:

1. visita presso il PLS/MMG e/o visita con specialisti non facenti parte della rete malattie rare. Dopo valutazione anamnestica e clinica, si rileva la presenza di segni e sintomi quali:

- movimenti oculari anomali (nistagmo presente già a 6 settimane di vita, sguardo erratico, assenza di fissazione);
- segni oculo/digitali (pressione/sfregamento del bulbo oculare);
- difficoltà di adattamento alle variazioni di luminosità ambientale (fotofobia, cecità notturna);
- risposte pupillari torpide o assenti;
- ipermetropia;
- alterazioni del campo visivo;
- alterazioni della percezione dei colori;
- alterazioni retiniche sospette (fondo oculare molto variabile da una condizione di normalità ad un coinvolgimento della media periferia con aspetto tipo “sale e pepe”, pigmentazione retinica, aspetto distrofico del fondo, anomalie maculari), evidenziate nell’ambito di una visita specialistica oculistica.
- inoltre valuta l’eventuale presenza di forme eredo-degenerative già diagnosticate nell’ambito familiare.

Posto il sospetto di malattia rara, il paziente accede al PDR con visita specialistica.

2. Il Disease Manager provvederà ad eseguire una visita oculista completa con anamnesi familiare, generale ed oculare oltre alla definizione dell'albero genealogico familiare.

Prescriverà inoltre, se confermato il sospetto di malattia rara, le indagini atte alla conferma/esclusione della diagnosi con codice R99:

- esame del fondo oculare con documentazione retino grafica;
- esame OCT;
- esame del senso cromatico;
- esame del campo visivo manuale di Goldmann;
- esame del full-field light sensitivity threshold testing (FST);
- esame elettroretinografico standard;
- prelievo per indagine genetica.

3. Se confermata la diagnosi di malattia rara, si procederà a:

- a. inserire il paziente all'interno del Registro campano per le MR e rilasciare la certificazione per malattia rara (RFG110);
- b. contattare gli altri membri del team multidisciplinare per inquadramento specialistico multisistemico;
- c. definire protocollo di terapia (Allegato B).

4. Successivamente il paziente, recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato di Malattia Rara, potrà ottenere il codice di esenzione. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.

5. Il follow-up potrà essere eseguito presso i centri di riferimento, o, laddove indicato, nei centri di prossimità con specifica expertise collegati al centro di riferimento principale.

CRITERI DI ENTRATA: sospetto clinico di Amaurosi Congenita di Leber

Il paziente, dopo valutazione specialistica con Amaurosi Congenita di Leber, viene indirizzato al Presidio della Rete, dove, a seconda della complessità, verrà seguito con una gestione *inpatient* o *outpatient* (ambulatoriale per i follow-up), dal team multidisciplinare della struttura.

I componenti del team comprendono i seguenti specialisti:

- oftalmologo; chirurgo della retina;
- ortottista;
- genetista;
- audiologo;
- nefrologo;
- neurologo;
- cardiologo.

CRITERI DI USCITA: stabilizzazione del quadro clinico

Il paziente completerà il suo percorso di presa in carico presso il Presidio della rete in caso di stabilizzazione del quadro clinico. L'Amaurosi Congenita di Leber è una patologia degenerativa il cui andamento, in termini di velocità di progressione, non è prevedibile.

Resta inteso che il paziente è tenuto a seguire il calendario di follow-up stabilito dal Disease Manager. Il follow-up potrà essere svolto da specialisti appartenenti al PDR o da specialisti territoriali presenti presso l'area geografica di provenienza del paziente, in stretto contatto con il Disease Manager del PDR. In caso di peggioramento del quadro clinico o di comparsa di complicanze, entrerà nuovamente nel percorso di presa in carico presso il centro.

5. PERCORSO TERAPEUTICO

Attualmente il trattamento è sintomatico e comprende la correzione dell'errore refrattivo e l'uso di ausili ottici per la vista.

Solo recentemente, l'Agenzia Europea dei Medicinali, ha autorizzato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RPE65, tra cui l'Amaurosi congenita di Leber, la terapia con Voretigene neparvovec.

Voretigene neparvovec 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 65kDA (Hrpe65).

Tale terapia, che prevede un'unica somministrazione in ciascun occhio, si è dimostrata sicura e capace di migliorare la capacità visiva nei soggetti affetti da LCA soprattutto se intrapresa precocemente.

La somministrazione di Voretigene neparvovec dovrà essere preceduta e successivamente seguita da un regime pre e post- operatorio di immunomodulazione con corticosteroidi (prednisone o equivalenti).

Per il protocollo di terapia si rimanda all'Allegato B.

6. GESTIONE DI EVENTI ACUTI IN EMERGENZA / URGENZA

I quadri clinici di emergenza che richiedono un intervento immediato nel paziente con Amaurosi congenita di Leber sono il Glaucoma acuto, l'Uveite anteriore e il Distacco di retina.

Il paziente richiede generalmente il trattamento presso i centri di riferimento per tali patologie, pertanto alla stabilizzazione del quadro clinico di emergenza il paziente in dimissione va inviato presso il centro di riferimento per le distrofie retiniche ereditarie.

Glaucoma acuto

Il quadro clinico è caratterizzato da dolore violento che si irradia posteriormente nella regione parietale corrispondente all'occhio colpito con cefalea monolaterale, nausea, vomito e talvolta dolori addominali. La diagnosi si basa sull'esame biomicroscopico alla lampada a fessura e sulla tonometria.

La diagnosi differenziale si pone con la cefalea a grappolo, l'emicrania oftalmica o l'ipertensione intracranica acuta. Altre patologie oculari da considerare nella diagnosi differenziale sono rappresentate da alcuni tipi di glaucoma secondario quali il glaucoma neovascolare, i glaucomi facolitici, i glaucomi da effusione uveale o da tumori metastatici.

Il trattamento si basa sulla riduzione della pressione oculare con agenti osmotici come il mannitolo o il glicerolo. L'iridotomia laser va eseguita allo scopo di impedire una recidiva per il persistere delle condizioni predisponenti. Nei rari casi in cui l'attacco acuto di glaucoma non è regredito, nonostante la terapia praticata, si impone il trattamento chirurgico mediante una iridectomia basale.

Uveite anteriore acuta

Il quadro clinico è caratterizzato da dolore, fotofobia, visione offuscata, iperemia congiuntivale, iniezione percheratica, precipitati cheratici, cellule infiammatorie in camera anteriore e nel vitreo anteriore. La diagnosi è essenzialmente clinica e si basa sull'esame biomicroscopico alla lampada a fessura; tuttavia, sono necessari esami ematochimici e strumentali di supporto quali: VES, TAS, PCR, streptotest, transaminasi, anticorpi ANA e fattore reumatoide, test ACE per la sarcoidosi, studio delle sottopopolazioni linfocitarie, complesso TORCH con valutazione quantitativa delle IGM, studio degli antigeni del complesso di istocompatibilità, intradermoreazione al p.p.d. per la tubercolosi, esami FTA-ABS e VRDL per la sifilide, test Elisa e rast per la toxocariasi, esame delle urine.

Il trattamento si basa sull'impiego di colliri midriatici parasimpaticolitici e di agenti simpaticomimetici per rompere le sinechie posteriori e prevenire le complicanze come ipertono e cataratta e l'utilizzo degli steroidi topici (in caso non vi siano segni di grave ipertono), per contrastare rapidamente la gravità della flogosi.

Distacco di retina

Il quadro clinico è caratterizzato da miodesopsie, fotopsie, fino alla presenza di uno scotoma nel campo visivo. La diagnosi di distacco di retina viene effettuata mediante esame del fondo oculare. In base all'eziopatogenesi si osserverà la presenza di rotture retiniche nei distacchi regmatogeni, membrane fibrovascolari nelle forme trazionali, fluido sottoretinico nelle forme essudative.

La diagnosi differenziale va posta con la retinoschisi e con lesioni della coroide che sollevano la retina sovrastante.

Il trattamento varia a seconda della patogenesi. Nel distacco di retina regmatogeno si ricorre alla chirurgia ab-externo (episclerale) e alla chirurgia ab-interno (vitrectomia via pars-plana). Nel distacco di retina trazionale è necessario effettuare un trattamento di vitrectomia via pars-plana. Mentre nel distacco di retina essudativo, le cui cause sono abitualmente di natura infiammatoria, il trattamento è quello della patologia che lo ha determinato.

7. TELEMEDICINA

Con la Delibera del 12 gennaio 2021 n. 6, la Giunta Regionale ha definito le "Linee di indirizzo regionali sull'attivazione dei servizi sanitari erogabili a distanza (telemedicina) e impiego nell'ambito del sistema sanitario regionale campano". Con il medesimo provvedimento è stato previsto l'utilizzo della piattaforma SINFONIA, da parte delle aziende sanitarie, per tutte le attività (specialità assistenziali e servizi idonei) di Telemedicina in regione Campania, laddove l'indicazione risulti appropriata. Tale piattaforma non è mai comunque sostitutiva dell'atto medico (visita generale o specialistica).

Nell'applicazione del percorso diagnostico assistenziale specifico per l'Amaurosi Congenita di Leber (RFG 110) le Aziende sanitarie devono definire ed attivare tutti i servizi appropriati ad una pronta diagnosi, presa in carico, trattamento e prescrizioni terapeutiche, monitoraggio in follow-up del paziente, in coordinamento con la Direzione Generale ed il Centro Coordinamento malattie rare, e la struttura tecnica-operativa di So.Re.Sa. in coerenza con l'art. 61, comma 1, lettera a) della legge regionale 29 giugno 2021, n. 5.

8. INDICATORI SECONDO LA FASE DEL PDTA

1. Fase 1 – SOSPETTO CLINICO: % di esecuzione di visita specialistica secondo le tempistiche del decreto 34 del 08/08/2017 Regione Campania *U (Urgente): entro 72 ore; B (Breve): entro 10 gg; D (Differibile): entro 30 gg.*;
2. Fase 2 – PROCESSO/ITER DIAGNOSTICO: Rispetto delle tempistiche dell'esecuzione degli esami secondo il regime di assistenza adeguato (ambulatoriale, DH, ricovero ordinario);
3. Fase 3 – DIAGNOSI: % di certificazione rispetto al numero totale di accessi per sospetto;
4. Fase 4 – PRESA IN CARICO:
 - percentuale dei pazienti con sospetta Amaurosi congenita di Leber che vengono inviati presso il presidio della rete (non solo in caso di conferma, ma anche in caso di sospetto della patologia).
 - n° di visite aspecifiche; riduzione dei tempi diagnostici dall'esordio della sintomatologia.
 - Percentuale dei pazienti con sospetta Amaurosi congenita di Leber che vengono inviati presso il presidio della rete, non solo in caso di conferma, ma anche in caso di sospetto della patologia e che eseguono* indagine molecolare. (**Viene tenuto conto dei tempi necessari per la consegna dei risultati di laboratorio*).
 - Per la terapia genica con Voretigene Neparvovec si valuterà il miglioramento dell'acutezza visiva centrale, miglioramento del Full-field light sensitività thresholdtesting (FST);
 - Per il follow-up si valuterà la percentuale di riduzione dell'acutezza visiva centrale, dell'area del campo visivo Goldmann.
5. Fase 5 - USCITA DEL PZ DALLA PRESA IN CARICO PRESSO IL PDR.

9. ESENZIONE

Il primo accesso del paziente presso il PDR avviene mediante impegnativa del medico curante.

Il codice di esenzione per sospetto di malattia rara (R99) può essere attribuito dallo specialista del PDR referente per la patologia dopo visita presso il PDR in caso di sospetto di malattia e quando non sia possibile, al momento della valutazione, certificare la malattia per mancanza di criteri diagnostici.

Una volta soddisfatti i criteri diagnostici, il paziente ottiene la certificazione per malattia rara dallo specialista referente del PDR.

10. ANALISI DELLE CRITICITÀ E IDENTIFICAZIONE DEGLI OSTACOLI LOCALI ALL'APPLICAZIONE DEL PDTA

1. Criticità/ostacoli strutturali: carenza di spazi (ambulatori) dedicati;
2. Criticità/ostacoli tecnologici: necessità di maggiori dettagli su supporto informatico (sito web) nell'accesso agli ambulatori per malattie rare e aggiornamento degli stessi;
3. Criticità/ostacoli organizzativi: continua condivisione e aggiornamento tra i medici del territorio e ospedalieri sulle condizioni cliniche del paziente (a livello inter- e sovradistrettuale);
4. Criticità/ostacoli professionali: invio del paziente al professionista che principalmente si occupa della patologia (oftalmologo); formazione e aggiornamento del personale;
5. Criticità/ostacoli da contesto socio-culturale: attesa del paziente prima di consultare il medico del territorio (PLS/MMG, specialista);
6. Criticità/ostacoli orografici e di viabilità: accesso dei pazienti a strutture sovradistrettuali, difficoltà negli spostamenti dei pazienti verso strutture dedicate causa condizioni cliniche invalidanti o mancanza di personale per l'accompagnamento.

11. GRUPPO DI LAVORO PER LA STESURA DEL PDTA AMAUROSÌ DI LEBER

Centro Studi Retinopatie Ereditarie dell'Università degli studi della Campania

“L. Vanvitelli” di Napoli: Prof.ssa Francesca Simonelli, Direttore della Clinica Oculistica dell'Università degli Studi della Campania “L. Vanvitelli”;

Prof. Francesco Testa, Responsabile del Centro Studi Retinopatie Ereditarie della Clinica Oculistica dell'Università degli Studi della Campania “L. Vanvitelli”;

Dott.ssa Valentina Di Iorio, ricercatrice presso la Clinica Oculistica dell'Università della Campania “L. Vanvitelli”.

Centro Di Coordinamento Malattie Rare: Prof. Giuseppe Limongelli, Dott.ssa Chiara De Stasio, Dott.ssa Marialuisa Mazzella.

Tavolo Tecnico Malattie Rare: Prof. Generoso Andria, Prof. Andrea Ballabio, Dott. Angelo D'Argenzio, Dott.ssa Maria De Giovanni, Prof. Antonio Del Puente, Dott.ssa Maria Galdo, Dott. Orfeo Mazzella, Prof. Emanuele Miraglia Del Giudice, Dott. Gaetano Piccinocchi, Dott. Giocchino Scarano, Prof. Raffaele Scarpa, Prof.ssa Francesca Simonelli, Dott. Ugo Trama, Prof. Massimo Triggiani, Dott. Antonio Varone, Dott. Carlo Vita.

Uod 06 Politica Del Farmaco e Dispositivi: Dott. Ugo Trama, Dott.ssa Maria Galdo, Dott.ssa Giulia De Marchi.

Direzione Generale Tutela della Salute - Staff funzioni di supporto tecnico operativo - Attività Consultoriali e Assistenza Materno Infantile: Dott. Pietro Buono.

Direzione Generale Tutela Della Salute: Avv. Antonio Postiglione, Dott.ssa Barbara Morgillo.

12. GRUPPO DI VALIDATORI DEL PDTA

Direttori Generali e Direttori Sanitari Aziende Ospedaliere: AOU Luigi Vanvitelli, Napoli; AO San Giuseppe Moscati, Avellino; AORN Santobono Pausilipon, Napoli; AORN Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta.

Referenti malattie rare aziende ospedaliere: Dott. Sergio Esposito, referente AOU Luigi Vanvitelli, Napoli; Dott.ssa Gaetana Cerbone, referente AO San Giuseppe Moscati, Avellino; Prof. Paolo Calabrò, referente AORN Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta; Prof. Carmine Pecoraro, referente AORN Santobono Pausilipon, Napoli.

Referenti ASL malattie rare: Dott.ssa Paola Lauria, referente ASL Avellino; Dott. Antonio Orsi, referente ASL Caserta; Dott. Mattia Izzo, referente ASL Napoli 1 Centro; Dott. Ciro Ciliberti, referente ASL Napoli 2 Nord; Dott.ssa Grazia Formisano, referente ASL Napoli 3 Sud; Dott.ssa Imma Borrelli, referente ASL Salerno; Dott.ssa Mariella Ferrucci, referente ASL Benevento.

Tavolo tecnico regionale per le malattie rare – malattie oculari:

Coordinatore: Prof.ssa Francesca Simonelli. Referenti: Dott.ssa Gaetana Cerbone; Dott. Gaetano Ferrannini; Dott. Attilio Varricchio; Dott. Alfredo Venosa; Prof. Fausto Tranfa; Dott. Ciro Picardi; Prof. Francesco Testa; Prof. Adriano Magli; Dott. Salvatore Troisi.

Associazioni: Retina Italia Onlus.

13. BIBLIOGRAFIA

1. Simonelli F, Ziviello C, Testa F, Rossi S, Fazzi E, Bianchi PE, Fossarello M, Signorini S, Bertone C, Galantuomo S, Brancati F, Valente EM, Ciccodicola A, Rinaldi E, Auricchio A, Banfi S. Clinical and molecular genetics of Leber's congenital amaurosis: a multicenter study of Italian patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48:4284-4290.
2. Beck RW, Maguire MG, Bressler NM, et al. Visual acuity as an outcome measure in clinical trials of retinal diseases. *Ophthalmology.* 2007; 114:1804-1809.
3. Hood DC, Bach M, Brigell M, et al. ISCEV guidelines for clinical multifocal electroretinography (2007 edition) *Doc Ophthalmol.* 2008; 116:1-11.
4. Bainbridge JW, Smith AJ, Barker SS, et al. Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med.* 2008; 358:2231-2239.
5. Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA, et al. Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med.* 2008; 358:2240-2248.
6. Klein M, Birch DG. Psychophysical assessment of low visual function in patients with retinal degenerative diseases (RDDs) with the Diagnosys full-field stimulus threshold (D-FST) *Doc Ophthalmol.* 2009; 119:217-224.
7. Simonelli F, Maguire AM, Testa F, et al. Gene therapy for Leber's congenital amaurosis is safe and effective through 1·5 years after vector administration. *Mol Ther.* 2010; 18:643–650.
8. Cideciyan AV. Leber congenital amaurosis due to RPE65 mutations and its treatment with gene therapy. *Prog Retin Eye Res.* 2010; 29:398-427.

9. Jacobson SG, Cideciyan AV, Roman AJ, et al. Improvement and decline in vision with gene therapy in childhood blindness. *N Engl J Med.* 2015; 372:1920-1926.
10. Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, Wittes J, Pappas J, Elci O, McCague S, Cross D, Marshall KA, Walshire J, Kehoe TL, Reichert H, Davis M, Raffini L, George LA, Hudson FP, Dingfield L, Zhu X, Haller JA, Sohn EH, Mahajan VB, Pfeifer W, Weckmann M, Johnson C, Gewaily D, Drack A, Stone E, Wachtel K, Simonelli F, Leroy BP, Wright JF, High KA, Maguire AM. Efficacy and safety of voretigeneparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 390:849-860.
11. V. Di Iorio, M. Karali, R. Brunetti-Pierri, M. Filippelli, G. Di Fruscio, M. Pizzo, M. Mutarelli, V. Nigro, F. Testa, S. Banfi, F. Simonelli Clinical and Genetic Evaluation of a Cohort of Pediatric Patients with Severe Inherited Retinal Dystrophies. *Genes (Basel)* 2017; 8: 280.
12. Maguire AM, Russell S, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, Wittes J, Pappas J, Elci O, Marshall KA, McCague S, Reichert H, Davis M, Simonelli F, Leroy BP, Wright JF, High KA, Bennett J. Efficacy, Safety, and Durability of Voretigene Neparvovec-rzyl in RPE65 Mutation-Associated Inherited Retinal Dystrophy: Results of Phase 1 and 3 Trials. *Ophthalmology.* 2019;126:1273-1285.

14. SITOGRAFIA

1. AORN-Ospedale dei Colli:

<http://www.ospedaledaicolli.it/malattie-rare-campania/>

2. REGIONE CAMPANIA:

<https://www.regione.campania.it/>

3. AIFA:

<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-farmaco>

4. PUBMED:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>

5. MINISTERO DELLA SALUTE:

<https://www.salute.gov.it/portale/esenzioni/dettaglioContenutiEsenzioni.jsp?lingua=italiano&id=4773&area=esenzioni&menu=vuoto;>

http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=26&area=dispositivi-medici&menu=vigilanza

Allegato A: PRESIDI DELLA RETE (PDR) - CENTRI CERTIFICATORI

CENTRO DI RIFERIMENTO REGIONALE CERTIFICATORE E PRESCRITTORE	UNITÀ OPERATIVE
AOU Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli	Centro Malattie Oculari Rare Clinica Oculistica
	DAI Medico-Chirurgico ad Alta Specialità - UOC Oculistica

ALTRI CENTRI CERTIFICATORI	UNITÀ OPERATIVE
A.O. Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta	U.O. Oculistica
A.O. San Giuseppe Moscati, Avellino	U.O.C. Oculistica
A.O.R.N. Santobono Pausilipon, Napoli	U.O.S.D. Oculistica

Di seguito viene riportato il sito del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania. Attraverso la piattaforma, aggiornata ogni due mesi, sarà possibile accedere alle informazioni riguardo i medici certificatori e relativi recapiti.

<http://www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania>

<http://www.malattierarecampania.it>

Allegato B: PROTOCOLLO DI TERAPIA PER PAZIENTI PEDIATRICI E ADULTI

Terapia farmacologica:

Terapia	Posologia	Note
Voretigene neparvovec	Singola dose di $1,5 \times 10^{11}$ vg nello spazio sottoretinico di ciascun 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.	La prescrizione del farmaco è subordinata alla compilazione del Registro di Monitoraggio AIFA da parte di centri prescrittori identificati dalla Regione.
Prednisone	<u>Schema pre-operatorio:</u> 1 mg/kg/die (massimo 40 mg/die) per 3 giorni prima della somministrazione per os. <u>Schema post-operatorio:</u> 0,5- 1 mg/ kg/ die per os secondo quanto riportato in RCP.	Terapia di immunomodulazione pre e post-operatoria.

Dispositivi medici:

Dispositivo medico	Note
Ausili ottici correttivi su misura	Prescrivibili secondo quanto riportato negli allegati 5 e 12 al DPCM del 12 gennaio 2017.

PERCORSO TERAPEUTICO

PRESCRIZIONE SSR:

La terapia di immunomodulazione pre e post-operatoria è a carico SSR su ricetta MMG/PLS.

TERAPIA OSPEDALIERA

La somministrazione di Voretigene neparvovec avviene presso il Centro di riferimento ospedaliero, che viene riconosciuto Centro Prescrittore e Somministratore del farmaco se sussistono le condizioni organizzative e strutturali di cui alla determina del 23 luglio 2019 (Determina n. 84805/2019) pubblicata in G.U. n° 180 del 2/8/2019 e alla determina del 22 dicembre 2020 (Determina DG/1344/2020) pubblicata in G.U. n° 6 del 9/1/2021.

SEGNALAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE SOSPETTE

Agli operatori sanitari e ai cittadini è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite la compilazione della scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa che dovrà essere inviata al Responsabile Locale di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza nel caso di operatori sanitari o di residenza nel caso di cittadini.

(<http://www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>)

SEGNALAZIONE DI INCIDENTE CON DISPOSITIVI MEDICI

Gli operatori sanitari che nell'esercizio della loro attività rilevano un incidente che coinvolga un dispositivo medico sono tenuti a darne comunicazione al Ministero della salute. La comunicazione è effettuata direttamente o tramite la struttura sanitaria ove avviene l'incidente segnalato, attraverso i referenti per la vigilanza. Fra i compiti in carico all'operatore sanitario vi è anche quello di comunicare al fabbricante o al mandatario ogni altro inconveniente che, pur non presentandosi con le caratteristiche dell'incidente, possa consentire l'adozione delle misure atte a garantire la protezione e la salute dei pazienti e degli utilizzatori.

(http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=26&area=dispositivi-medici&menu=vigilanza).