



Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
RETINITE PIGMENTOSA
Malattia Rara

CODICE
RFG110

Rev. N. 1 del 27/04/2022

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

INDICE

1. RETINITE PIGMENTOSA: 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 eventi acuti in emergenza / urgenza	10
7. Telemedicina	11
8. Indicatori secondo la fase del pdta e indicatori di processo	12
9. Esenzione	12
10. Analisi delle criticità e identificazione degli ostacoli locali all'applicazione del PDTA .	13
11. Gruppo di lavoro per stesura PDTA retinite pigmentosa	14
12. Gruppo di validatori PDTA	15
13. Bibliografia.....	16
14. Sitografia.....	17

Allegato A: PRESIDI DELLA RETE - CENTRI CERTIFICATORI

Allegato B: PROTOCOLLO DI TERAPIA

1. RETINITE PIGMENTOSA: DATI EPIDEMIOLOGICI, CLINICI E TERAPEUTICI

DEFINIZIONE

Con il termine Retinite Pigmentosa (RP) si indica un gruppo di malattie ereditarie della retina degenerative, progressive, geneticamente determinate che portano, per un danno fotorecettoriale, ad un progressivo deficit visivo, ad una compromissione della visione notturna e del campo visivo periferico. La caratteristica oftalmoscopica principale è, nella maggioranza dei casi, la presenza di una pigmentazione intraretinica con tipico aspetto ad “osteoblasti”, riduzione del calibro dei vasi sanguigni retinici e pallore del disco ottico. In molti casi la grave perdita dell'acutezza visiva può condurre ad uno stato di ipovisione e progredire, nei casi più severi, alla cecità.

EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza stimata è di circa 1 caso ogni 3.000-5.000 abitanti nella popolazione mondiale. In base ai dati di prevalenza a livello globale, si può stimare un numero di 20.000 casi nella popolazione italiana e circa 1.800 casi in regione Campania.

Allo stato attuale, la Società Italiana di Oftalmologia Genetica sta lavorando alla preparazione di linee guida e protocolli di riferimento.

DIAGNOSI - DIAGNOSI DIFFERENZIALE

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

Nella diagnosi differenziale rientrano:

Amaurosi congenita di Leber, Atrofia girata della coroide e della retina (deficit di ornitina aminotrasferasi), Atassia da deficit di vitamina E, Sindrome di Bardet-Biedl, Malattia di Bassen-Kornzweig (abetalipoproteinemia), Coroideremia, Deficit congenito della glicosilazione tipo 1a, Distrofia dei coni e distrofia progressiva dei coni, Ceroidolipofuscinosi neuronale, Malattie mitocondriali, Malattia di Refsum, Sindrome di Alström, Sindrome di Dekaban-Arima, Sindrome di Joubert e di Meckel-Gruber, Sindrome di Senior-Løken, Sindrome di Usher, Retinopatie da trauma, Retinopatie infettive ed autoimmuni e Retinopatie da tossicità farmacologica.

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 un'indagine molecolare per un inquadramento genetico ai fini di un'accurata diagnosi e prognosi;
- 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:

1. Eliminare/contenere la variabilità non necessaria sia nella fase diagnostica che terapeutica, che può determinare inappropriately nell'offerta assistenziale;
2. Assicurare la continuità, il coordinamento dell'assistenza, la riconciliazione terapeutica;
3. Ridurre al minimo i rischi per i pazienti;
4. Migliorare gli esiti delle cure;
5. Eliminare il più possibile ritardi e sprechi.

Per la stesura del PDTA sono state utilizzate le evidenze scientifiche di riferimento selezionando quelle più recenti disponibili, in quanto, dopo aver esaminato le principali banche dati e i siti delle società di riferimento, non sono state individuate Linee guida. Attualmente la Società Italiana di Oftalmologia Genetica, con la partecipazione del Centro Studi Retinopatie Ereditarie dell'Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli" di Napoli, sta lavorando all'elaborazione di protocolli di riferimento per la Retinite Pigmentosa e ad una revisione sistematica per la valutazione delle pubblicazioni di riferimento più esaustive ed aggiornate in tema di diagnosi e terapia pubblicate sulle riviste scientifiche internazionali di maggiore impatto, sia per l'inquadramento diagnostico (*criteri diagnostici; esami da richiedere in fase diagnostica e di follow-up; modalità di esecuzione dei test elettrofunkzionali management terapeutico; follow-up*) sia per l'inquadramento terapeutico.

3. ANALISI DEL CONTESTO E ANALISI DEI BISOGNI

In base ai dati attualmente a disposizione, si stima una prevalenza in regione Campania di circa 1800 pazienti affetti da Retinite pigmentosa (prevalenza stimata: 1/3.000-5.000; abitanti regione Campania: 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 diversi 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 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/malattierare-campania.it>; 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 medico di medicina generale/pediatra di libera scelta 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 (vedi paragrafo successivo) 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 i medici di medicina generale/pediatra di libera scelta e con gli specialisti del territorio.

A tal fine si rendono necessarie le seguenti risorse:

- 1) risorse logistiche: ambulatori dedicati, indicazioni precise per accedere all'ambulatorio (sia riportate su cartaceo all'interno della struttura stessa che menzionate sul sito web);
- 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, 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 Medico di Medicina Generale (MMG) del paziente o dal Pediatra di libera scelta (PLS) nel caso di prima infanzia, 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 Presidio della Rete che si occupa della specifica patologia.

L’iter diagnostico prevede:

1. Prima visita presso il MMG/PLS o il medico specialista non appartenente al PDR che, valutando anamnesticamente o clinicamente il paziente, rilevano la presenza di segni e sintomi come:
 - movimenti oculari anomali (nistagmo, sguardo erratico, assenza di fissazione);
 - segni oculo/digitali (pressione/sfregamento del bulbo oculare);
 - difficoltà di adattamento alle variazioni di luminosità ambientale (fotofobia, cecità notturna);
 - alterazioni del campo visivo;
 - alterazioni della percezione dei colori;
 - alterazioni retiniche sospette (pigmentazione retinica, aspetto distrofico del fondo, anomalie maculari), evidenziate nell’ambito di una visita specialistica oculistica;
 - eventuale presenza di forme eredo-degenerative già diagnosticate nell’ambito familiare. A seconda del risultato della valutazione clinica, inviano il paziente al PDR per sospetto di patologia rara.

2. Previo contatto del MMG/PLS o dello specialista che ha posto il sospetto di malattia, il paziente accede al PDR con visita specialistica. Se confermato il sospetto di malattia rara, attraverso valutazione anamnestica e clinica del paziente, lo specialista di MR prescrive le indagini atte alla conferma/esclusione della diagnosi e management del paziente come da PDTA con codice R99.

3. Il disease manager provvederà a:

- a. prescrivere e valutare esami di laboratorio o strumentali;
- b. indirizzare il paziente ad eseguire esami diagnostici;
- c. eseguire esami di primo livello;

Visita oculistica completa con:

- anamnesi familiare, generale e oculare con ricostruzione albero genealogico familiare (eseguita da oftalmologo);
- esame del fondo oculare con documentazione retinografica (eseguito da oftalmologo);
- esame del senso cromatico (eseguito da ortottista);
- esame elettroretinografico standard (eseguito da oftalmologo, ortottista), esame dirimente per la diagnosi della malattia;
- esame del campo visivo manuale di Goldmann (eseguito da ortottista);
- esame OCT (eseguito da oftalmologo);
- esame dell'autofluorescenza retinica (eseguito da oftalmologo);
- esame retinografico (eseguito da oftalmologo/ortottista);
- esame della microperimetria (eseguito da ortottista)

4. Indirizzare il paziente ad eseguire prelievo per indagine genetica.

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 (cod. RFG110);
- b. contattare gli altri membri del team multidisciplinare per inquadramento specialistico multi-sistemico;
- c. definire protocollo di terapia (Allegato B);
- d. impostare il follow-up.

5. 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.

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

CRITERI DI ENTRATA: sospetto clinico di RP

Il paziente, dopo valutazione specialistica con sospetto di Retinite pigmentosa, viene indirizzato al Presidio della Rete, dove, a seconda della complessità, verrà seguito con una gestione interna (Day hospital o regime di ricovero ordinario) ed esterna (ambulatoriale per i follow-up), dal team multidisciplinare della struttura.

Il team comprende i seguenti specialisti:

- oculista;
- ortottista;
- genetista molecolare;
- audiologo;
- nefrologo;
- neurologo;
- cardiologo;
- genetista medico.

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.

La Retinite Pigmentosa 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 presso specialisti appartenenti al Presidio della Rete e, in caso di peggioramento del quadro clinico o di comparsa di complicanze, entrerà nuovamente nel percorso di presa in carico presso il centro. Per il follow-up della patologia, gli appuntamenti verranno dati direttamente in sede tramite prenotazione con agenda interna.

5. PERCORSO TERAPEUTICO

Si rimanda all'Allegato B del presente documento per la visione del protocollo terapeutico.

6. GESTIONE DI EVENTI ACUTI IN EMERGENZA / URGENZA

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

Il paziente con Retinite pigmentosa 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 pericheratica, 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.

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-esterno (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 la Retinite pigmentosa (RFG110) 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 E INDICATORI DI PRO-CESSO

1. Fase 1 – SOSPETTO CLINICO:

Esecuzione di visita specialistica secondo le tempistiche del decreto 34 del 08/08/2017 Regione Campania *U (Urgente): entro 72 ore; B (Breve): entro 10gg; D (Differibile): entro 30 gg.*

2. Fase 2 – PROCESSO/ITER DIAGNOSTICO:

Rispetto delle tempistiche dell'esecuzione degli esami secondo il regime di assistenza (ambulatoriale, DH, ricovero ordinario).

3. Fase 3 – DIAGNOSI.

4. Fase 4 – PRESA IN CARICO:

percentuale dei pazienti con sospetta Retinite pigmentosa che vengono inviati presso il centro di riferimento (non solo in caso di conferma, ma anche in caso di sospetto della patologia), riduzione dei tempi diagnostici dall'esordio della sintomatologia, per la terapia: percentuale dei pazienti diagnosticati che assumono la terapia, per il follow-up: percentuale di riduzione dell'acutezza visiva centrale, dell'area del campo visivo Goldmann, dell'ampiezza del tracciato fotopico dell'elettroretinogramma.

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 (codice RGF110) 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 (MMG/PLS, 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 STESURA PDTA RETINITE PIGMENTOSA

Centro Studi Retinopatie Ereditarie dell'Università 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 degli Studi 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. Gioacchino 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 PDTA

Direttori Generali e Direttori Sanitari Aziende Ospedaliere AOU Luigi Vanvitelli, Napoli; AO San Giuseppe Moscati, Avellino; 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.

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

- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Hayes KC, Nicholson BW, Weigel-Di Franco C, et al. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1993; 111(6): 761-72.
- Ryan S ed., 2001; RetNet, (<http://www.sph.uth.tmc.edu/RetNet/>).
- Rotstein NP et al. Protective effect of docosahexaenoic acid on oxidative stress-induced apoptosis of retina photoreceptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003, May; 44 (5) 2252-9.
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-Di Franco C, Moser A, Brockhurst RJ, et al. Further evaluation of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment: subgroup analyses. *Arch Ophthalmol* 2004 Sep; 122 (9): 1306-14.
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Moser A, Brockhurst RJ, et al. Clinical trial of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 1297-305.
- Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet* 2006 Nov 18; 368(9549): 1795-809.
- Hamel C., Retinitis pigmentosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2006 Oct 11; 1:40.
- Chucair et al. Lutein and zeaxanthin protect photoreceptors from apoptosis induced by oxidative stress: relation with docosahexaenoic acid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007, nov; 48 (11): 5168-77.
- Goodwin, Peter. "Hereditary retinal disease." *Current opinion in ophthalmology* 19.3 (2008): 255-262.
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al. Clinical trial of lutein in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A. *Arch Ophthalmol.* 2010 Apr; 128(4):403-11.
- Ferreyra HA, Heckenlively JR. Retinitis Pigmentosa. In: Traboulsi EI, editor. *Genetic Diseases of the Eye.* Oxford-New York: Oxford University Press; 2012. p. 381–92.
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al. ω -3 Intake in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A. *JAMA Ophthalmol.* 2013 Feb;131(2):267-8.
- Testa F, Rossi S, Colucci R, Gallo B, Di Iorio V, della Corte M, Azzolini C, Melillo P, Simonelli F. Macular abnormalities in Italian patients with retinitis

pigmentosa. Br J Ophthalmol. 2014 Jul;98(7):946-50.

- Hoffman, Dennis R., et al. "Docosahexaenoic acid slows visual field progression in X-linked retinitis pigmentosa: ancillary outcomes of the DHAX trial." Investigative ophthalmology & visual science 56.11 (2015): 6646-6653.
- Bernstein, Paul S., et al. "Lutein, zeaxanthin, and meso-zeaxanthin: The basic and clinical science underlying carotenoid-based nutritional interventions against ocular disease." Progress in retinal and eye research 50 (2016): 34-66.
- Verbakel, Sanne K., et al. "Non-syndromic retinitis pigmentosa." Progress in Retinal and Eye Research 66 (2018): 157-186.
- Eliot L. Berson, Carol Weigel-DiFranco, Bernard Rosner, Alexander R. Gaudio, Michael A. Sandberg. Association of Vitamin A Supplementation With Disease Course in Children With Retinitis Pigmentosa. JAMA Ophthalmol. 2018 May; 136(5): 490-495.

14. SITOGRAFIA

- AORN Ospedale dei Colli:
<http://www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania>
- REGIONE CAMPANIA:
<https://www.regione.campania.it>
- AIFA:
<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-farmaco>
- PUBMED:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
- MINISTERO DELLA SALUTE:
<https://www.salute.gov.it>

Allegato A: PRESIDI DELLA RETE – CENTRI CERTIFICATORI

CENTRO DI RIFERIMENTO CERTIFICATORE E PRESCRITTORE	UNITÀ OPERATIVA
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 OPERATIVA
A.O. Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta	U.O. Oculistica
A.O. San Giuseppe Moscati, Avellino	U.O.C. 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.ospedaliideicolli.it/malattie-rare-campania/>

<http://www.malattierarecampania.it>

Allegato B: PROTOCOLLO DI TERAPIA

Studi clinici hanno evidenziato che la Vitamina A palmitato ad alti dosaggi (15.000 U.I./die), somministrata in modo continuativo, sembra stabilizzare, in alcuni pazienti affetti da Retinite pigmentosa, la progressione del deficit campimetrico e il quadro dell'Elettroretinogramma. Considerata la possibile epatotossicità è necessario che la terapia venga effettuata sotto stretto controllo degli indici di funzionalità epatica e, in caso di valori alterati, deve essere prontamente sospesa. L'acido docosaesaenoico, DHA, è un acido grasso della classe omega 3 che al dosaggio di 1200 mg/die sembra rafforzare, in alcuni pazienti, l'attività stabilizzatrice della vitamina A palmitato. L'unico trattamento di supporto validato da un trial clinico randomizzato controllato si basa sull'assunzione cronica di Vitamina A palmitato con supplementazione dietetica di integratori ad azione antiossidante, immuno-modulatrice e/o coadiuvante del microcircolo capillare retinico.

Terapia	Posologia	Note
Vitamina A Palmitato ad alte dosi	15.000 U.I./die per os.	Integratore
Acido docosaesaenoico (DHA)	1200mg/ die per os.	Integratori contenenti almeno 500mg di DHA/cp-distribuzione Territoriale
Luteina	20 mg/die x os.	Integratore

Nelle complicanze come l'edema maculare cistoide, si sono dimostrate efficaci:

Terapia Prima Linea	Posologia	Note
Acetazolamide	250 mg/die per os.	Prescrizione SSR
Dorzolamide	1 goccia nel sacco congiuntivale dell'occhio o degli occhi affetti BID o TID.	Prescrizione SSR

Terapia Seconda Linea	Via di somministrazione	Note
Farmaci anti: VEGF	Intravitreale	Terapia ospedaliera – (Off Label)
Cortisonici	Intravitreale	Terapia ospedaliera – (Off Label)

TRATTAMENTO DI SUPPORTO AGGIUNTIVO

- Alcuni centri hanno sperimentato l'ossigeno-terapia iperbarica (O.T.I.) ipotizzando che un supplemento di ossigeno potesse rallentare il decorso naturale della Retinite Pigmentosa.
- I filtri anti-fototossici a nanometri controllati sono utili in quanto diminuiscono l'effetto tossico a livello retinico sia delle radiazioni ultraviolette (λ 280-400 nanometri) che della luce blu ad alta energia (λ 400-500 nanometri) migliorando nei pazienti affetti la sensibilità al contrasto e la fotofobia.

TRATTAMENTO DEI PAZIENTI ADULTI E PEDIATRICI CON DISTROFIA RETINICA EREDITARIA CAUSATA DA MUTAZIONI BIALLELICHE CONFERMATE DI RPE 65

Recentemente, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), 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 la terapia con voretigene neparvovec. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) tuttavia ne ha limitato la rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) per il "Trattamento di pazienti adulti e pediatrici (dai 3 anni di età) con perdita della vista (acuità visiva ≥ 0.5 logMAR) dovuta a distrofia ereditaria causata da mutazione bialleliche confermate di RPE65 e che abbiano sufficienti retiniche vitali (spessore retinico >100 micronmetro all'OCT). Le distrofie retiniche in cui può essere usato il medicinale a carico del SSN sono la Retinite Pigmentosa early onset (RP) e l'Amaurosi congenita di Leber (LCA).

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.

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 ciascun occhio.

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 almeno 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. Prescrizione SSR.

PRESCRIZIONE ED EROGAZIONE DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA

Prescrizione SSR

La terapia farmacologica per il trattamento in prima linea delle complicanze dell'edema maculare cistoide e la terapia di immunomodulazione pre e post-operatoria con prednisone è a carico SSR su ricetta MMG/PLS.

Distribuzione territoriale

La terapia di associazione tra integratori a base di Vitamina A, Omega 3 e Luteina è un trattamento extra Lea per i soli casi in cui la terapia suppletiva è ritenuta indispensabile; pertanto il Centro Certificatore Regionale procederà alla compilazione di un Piano Terapeutico e l'erogazione avverrà presso le strutture farmaceutiche della ASL di appartenenza del paziente.

Terapia Ospedaliera

La distribuzione/somministrazione del farmaco avviene presso il Centro di riferimento

ospedaliero. Ad oggi, il trattamento Farmaci anti-VEGF e Cortisonici somministrati per via intravitreale non è a carico SSR, pertanto per i singoli casi di pazienti affetti da retinite pigmentosa con complicanza per l'edema maculare cistoide in seconda linea, quando non c'è una valida alternativa terapeutica previo redazione di Piano Terapeutico e consenso informato, avverrà secondo le modalità che ogni Azienda ha previsto per la gestione dei farmaci off-label, favorendo laddove possibile, le richieste di accesso al fondo AIFA 5% per malattie rare.

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>