

LUXTURNA® **(VORETIGENE NEPARVOVEC)**

O que aprendemos sobre os resultados e as
implicações para a reabilitação visual

Autora

Mariana Akemi Matsura Misawa

Editores

Karina Eiko Yamashita

Mariana Akemi Matsura Misawa

Breno Marchiori Magalhães

Alex Haruo Higashi

Rodrigo Hideharo Sato

Coordenação

Dra. Lindalva Carvalho de Moraes

Dra. Maria de Fátima Neri Goes

Dra. Maria Aparecida Onuki Haddad





Introdução

Luxturna® é a primeira terapia gênica aprovada para doença retiniana hereditária associada a variantes patogênicas bialélicas do gene RPE65, condição que pode se manifestar clinicamente como amaurose congênita de Leber tipo 2, retinose pigmentar tipo 20, distrofia retiniana de início precoce e outras formas graves de distrofias hereditárias predominantemente mediadas por bastonetes.



Principais resultados do tratamento

Os estudos clínicos incluíram pacientes com idade igual ou superior a 3 anos, acuidade visual corrigida de 20/60 ou pior e/ou campo visual inferior a 20 graus em qualquer meridiano. Os resultados demonstraram que o principal benefício do tratamento não foi necessariamente a melhora da acuidade visual, mas sim o ganho de visão funcional.

Um dos aspectos mais inovadores dos estudos foi a utilização do *Multi-Luminance Mobility Test (MLMT)*, desenvolvido para avaliar a capacidade dos pacientes de navegar em ambientes com diferentes níveis de iluminação. O teste integra informações de acuidade visual, campo visual e sensibilidade à luz, refletindo de forma mais fiel as dificuldades enfrentadas pelos pacientes em atividades do cotidiano. Houve melhora significativa do desempenho no MLMT já aos 30 dias após o tratamento, com manutenção dos ganhos ao longo de pelo menos quatro anos de acompanhamento.

Outro desfecho importante foi o *Full-Field Light Sensitivity Threshold (FST)*, que mede a menor intensidade luminosa detectável em qualquer ponto do campo visual. O FST demonstrou melhora superior a 2 unidades logarítmicas já no

primeiro mês após o tratamento, permanecendo estável durante o acompanhamento de longo prazo.

Em contraste, os ganhos de acuidade visual corrigida foram mais modestos. No ensaio clínico de fase 3, os pacientes tratados apresentaram melhora média correspondente a aproximadamente 8 letras na tabela de acuidade visual, enquanto o grupo controle apresentou ganho médio de cerca de 2 letras. Nos estudos de seguimento, a maioria dos pacientes apresentou estabilidade da acuidade visual ao longo do tempo. Outros estudos encontraram resultados menos relevantes em relação à acuidade visual.

Já o campo visual apresentou melhora relevante. No ensaio clínico de fase 3, a extensão total do campo visual medida pela perimetria de Goldmann praticamente dobrou no grupo tratado. Além disso, estudos com ressonância magnética funcional demonstraram aumento da ativação cortical visual, sugerindo que os benefícios do tratamento impactam o processamento visual central.

Em relação à segurança, não foram observados eventos adversos graves relacionados diretamente ao medicamento nem respostas imunológicas deletérias. Os eventos oculares mais comuns incluíram inflamação ocular leve transitória, elevação transitória da pressão intraocular e roturas da retina intraoperatórias.





Casos isolados de descolamento de retina e redução da espessura foveal foram atribuídos ao procedimento cirúrgico e não ao vetor viral em si.

Mais recentemente, a atrofia coriorretiniana (CRA) emergiu como um possível evento adverso associado ao tratamento. Em uma coorte de 187 olhos tratados, 27 olhos de 14 pacientes desenvolveram CRA, correspondendo a uma prevalência de aproximadamente 14,4%. Foram descritos três padrões principais: atrofia no local da injeção, atrofia central/perifoveal e atrofia periférica além das arcadas vasculares. A maioria dos pacientes apresentou acometimento bilateral. Apesar da associação de algumas áreas atróficas com escotomas paracentrais, a acuidade visual e os desfechos funcionais perma-

neceram favoráveis na maior parte dos casos, com alguns estudos demonstrando inclusive maior melhora no FST em pacientes com CRA. O seguimento a longo prazo é importante para monitorar a evolução dessas lesões e seu possível impacto funcional.

O que isso significa para a reabilitação visual?

Talvez uma das contribuições mais importantes da experiência com o Luxturna seja a demonstração de que os desfechos mais relevantes para os pacientes nem sempre são evidenciados pela acuidade visual. O principal desfecho do ensaio clínico de fase 3 foi o teste de mobilidade em diferentes condições de iluminação, refletindo diretamente a capacidade do indivíduo de utilizar sua visão em situações do cotidiano. Esse conceito está profundamente alinhado aos princípios da reabilitação visual, que tradicionalmente valoriza a funcionalidade visual e seu impacto nas atividades diárias, além das medidas clássicas de função visual. A terapia gênica não elimina a necessidade de reabilitação visual. Embora muitos pacientes apresentem melhora substancial da sensibilidade luminosa, da mobili-



dade e da orientação espacial, frequentemente persistem limitações relacionadas à acuidade visual, ao campo visual ou à presença de escotomas. Assim, muitos indivíduos continuam necessitando de acompanhamento em serviços de reabilitação visual após o tratamento.

No entanto, o perfil funcional desses pacientes pode mudar significativamente. Após o tratamento, alguns passam a utilizar melhor a visão residual, explorar ambientes com menor iluminação, locomover-se com mais independência e empregar estratégias visuais que anteriormente eram inviáveis. Essas mudanças podem exigir reavaliação dos objetivos da reabilitação, dos auxílios prescritos e das estratégias de treinamento visual.

Além disso, alguns pacientes podem apresentar aumento da percepção luminosa e maior sensibilidade à luz após o tratamento. Nesses casos, a prescrição de filtros, adaptações ambientais e orientações para controle do glare permitem melhor aproveitamento dos ganhos visuais obtidos com a terapia.

A reabilitação visual complementa a terapia gênica ao auxiliar o paciente a adaptar-se às novas necessidades e capacidades visuais adquiridas após o tratamento. Como a melhora da função retiniana nem sempre resulta automaticamente em melhor desempenho funcional, a reabilitação pode ajudar a transformar ganhos

biológicos em benefícios concretos para as atividades diárias.

Conclusão

Os estudos com voretigene neparvovec demonstram benefícios robustos e duradouros principalmente na visão funcional, mobilidade e sensibilidade à luz, enquanto os ganhos de acuidade visual tendem a ser mais modestos. A experiência com o Luxturna reforça a importância de desfechos centrados no paciente e destaca o valor da funcionalidade visual como medida de sucesso terapêutico. À medida que novas terapias gênicas para doenças hereditárias da retina se tornam disponíveis, a integração entre tratamento molecular e reabilitação visual será essencial para maximizar os resultados funcionais e a qualidade de vida.





Referências

1. Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10097):849-860. doi:10.1016/S0140-6736(17)31868-8.
2. Maguire AM, Russell S, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, Drack AV, et al. Durability of voretigene neparvovec for biallelic RPE65-mediated inherited retinal disease: phase 3 results at 3 and 4 years. *Ophthalmology*. 2021;128(10):1460-1468. doi:10.1016/j.optha.2021.03.031.
3. Fischer MD, Simonelli F, Sahni J, Holz FG, Maier R, Fasser C, et al.; PERCEIVE Study Group. Real-world safety and effectiveness of voretigene neparvovec: results up to 2 years from the prospective, registry-based PERCEIVE study. *Genes (Basel)*. 2025;16(1):91. doi:10.3390/genes16010091.
4. Ong SS, Choi JH, Wang J, Maguire AM, Bennett J, Han IC. Classification and growth rate of chorioretinal atrophy after voretigene neparvovec-rzyl for RPE65-mediated retinal degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2024;8(1):42-48. doi:10.1016/j.oret.2023.08.017.
5. Simoens D, Shrivah V, Jones WK, Kaja S. Clinical and pharmacovigilance safety evaluation of LUXTURN[®] (voretigene neparvovec-rzyl). *Expert Opin Drug Saf*. 2024;23(7):735-744. doi:10.1080/14740338.2024.2356152.
6. Fischer MD, Audo I, Gaucher D, Holz FG, Kessel L, Russell S, et al. Expert consensus on characteristics, etiology, and management of chorioretinal atrophy in patients treated with voretigene neparvovec. *Ophthalmol Retina*. 2025;9(2):174-185. doi:10.1016/j.oret.2024.09.006.

