

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Voretigen Neparvovec (Luxturna®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.03.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel.....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Visueller Zyklus. Umwandlung von all-trans-Retinal zu 11-cis-Retinal mit Hilfe der Photorezeptorzellen (gelb hinterlegt) und RPE (rot hinterlegt).	7
Abbildung 2: Voretigen Neparvovec. Schematische Darstellung des Konstrukts AAV2/2.CMV.C β A.hRPE65	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAV	Adeno-assoziierte Viren
AAV2	Adeno-assoziiierter viraler Vektor vom Serotyp 2
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BGH	Rinderwachstumshormon (bovine growth hormone)
<i>cap</i>	Kapsid (Capsid)
cDNA	Komplementäre DNA (complementary DNA)
CMV	Cytomegalovirus
C β A	Beta-Aktin Gen aus dem Huhn (chicken beta actin)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
EU	Europäische Union
HEK	Menschliche embryonale Nierenzellen (human embryonic kidney)
hRPE65	humanes retinales Pigmentepithel-spezifisches 65 kDa-Protein
ITR	Inverted terminal repeat
kDa	Kilodalton
LCA	Leber Kongenitale Amaurose (Leber congenital amaurosis)
ml	Milliliter
ORF	Offener Leserahmen (open reading frame)
PolyA	Polyadenylierungsregion
PZN	Pharmazentralnummer
<i>rep</i>	Replikation
RP	Retinitis pigmentosa
RPE	Retinales Pigmentepithel
RPE65	Retinales Pigmentepithel 65 kDa Protein
<i>RPE65</i>	Retinales Pigmentepithel 65 kDa Protein-Gen
Vg	Vektorgenome

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 0)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 0 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Voretigen Neparvovec
Handelsname:	Luxturna®
ATC-Code:	S01XA27

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
PZN 15205311	EU/1/18/1331/001	1,5 x 10 ¹¹ Vg in einem Gesamtvolumen von 0,3 ml	1 Stück (enthält 1 Durchstechflasche Konzentrat und 2 Durchstechflaschen Lösungsmittel)

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

In der Retina der meisten Wirbeltiere gibt es zwei Typen von Photorezeptorzellen: die Stäbchen und die Zapfen (1). Photorezeptorzellen sind licht-sensitive Zellen, die Photonen in elektrische Signale umwandeln (2, 3). Die Phototransduktionskaskade wird in den Stäbchen im Bereich der Disc-Membranen der Außensegmente durch Lichteinfall auf Rhodopsin initiiert. Rhodopsin besteht aus der Proteinkomponente Opsin und dem Chromophor 11-cis-Retinal. Durch Absorption eines Photons kommt es zur Isomerisierung von 11-cis-Retinal zu all-trans-Retinal, wodurch wiederum eine Konformationsänderung des Opsins ausgelöst wird. Nachfolgend wird dieses chemische Signal über mehrere Schritte in ein elektrisches Signal umgewandelt, welches dann über den Sehnerv in das Gehirn weitergeleitet wird (2-4). Um die Phototransduktionskaskade aufrecht zu erhalten, muss 11-cis-Retinal über den sogenannten visuellen Zyklus wieder aus all-trans-Retinal regeneriert werden (siehe Abbildung 1). Die Regeneration findet über mehrere enzymatischen Reaktionen in den Zellen des retinalen Pigmentepithels (RPE) statt (5). Als entscheidendes Enzym (Isomerase) wurde das Protein RPE65 (Retinales Pigmentepithel 65 kDa Protein) identifiziert. Da die Sehfähigkeit von Wirbeltieren von der Verfügbarkeit von 11-cis-Retinal abhängt, führen Mutationen in Genen, die am visuellen Zyklus beteiligt sind, zu einer Beeinträchtigung der Sehfähigkeit. Mutationen im *RPE65*-Gen sind für schwere frühkindliche Netzhautdystrophien verantwortlich und manifestieren sich in einem klinischen Phänotyp, der meistens der Leber kongenitalen Amaurose (LCA) oder Retinitis pigmentosa (RP) zugeordnet wird.

Die Monogenität dieser Erkrankungen erlaubt eine Behandlung durch eine spezifische Gen-Augmentationstherapie, d.h. das Einbringen einer funktionellen Kopie des *RPE65*-Gens in die RPE-Zellen (2). Da das Auge ein kleines abgegrenztes Organ mit guter Zugänglichkeit der

Retina darstellt und sich durch das okuläre Immunprivileg auszeichnet, ist die Retina für eine Gentherapie besonders geeignet (3, 6).

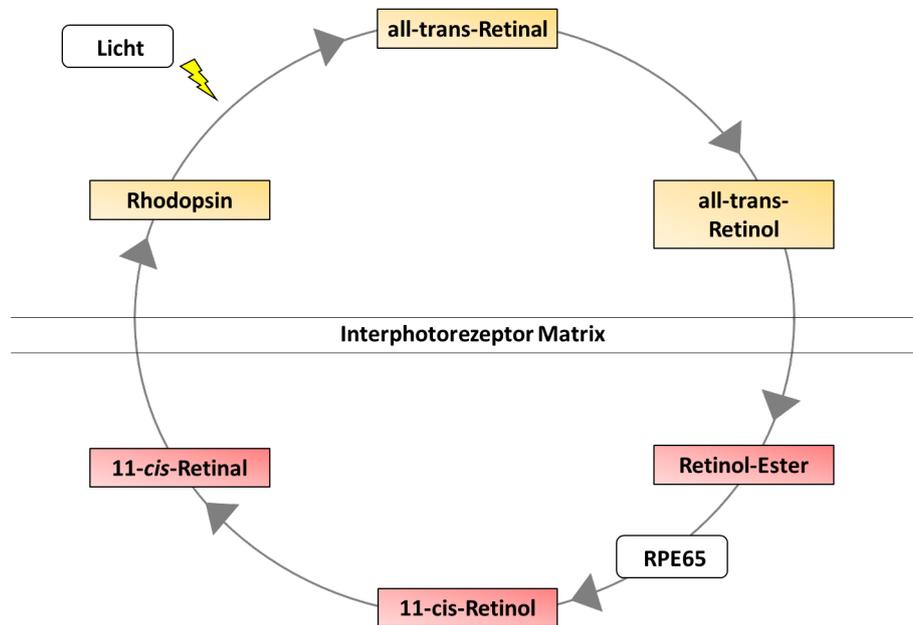


Abbildung 1: Visueller Zyklus. Umwandlung von all-trans-Retinal zu 11-cis-Retinal mit Hilfe der Photorezeptorzellen (gelb hinterlegt) und RPE (rot hinterlegt).

Quelle: modifiziert nach (7)

Voretigen Neparvovec

Voretigen Neparvovec ist ein Gentransfer-Vektor zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen *RPE65*-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen.

Aufbau von Voretigen Neparvovec

Die präzise Bezeichnung von Voretigen Neparvovec ist AAV2/2.CMV.C β A.hRPE65.

Für Voretigen Neparvovec wird der Adeno-assoziierte virale Vektor vom Serotyp 2 (AAV2) zur Einführung einer funktionellen Kopie des *RPE65*-Gens in die Zellen des retinalen Pigmentepithels genutzt.

AAV sind Einzelstrang-DNA-Viren aus der Familie der Parvoviridae und der Gattung der Dependoviren (6, 8). Da AAV replikationsdefizient sind, ist eine Koinfektion der Wirtszelle mit einem Helfervirus (z. B. Adenovirus oder Herpes simplex Virus) nötig. Ohne Helfervirus kommt es zu einer latenten Infektion und die virale DNA integriert in das Wirtsgenom oder persistiert als Episom (8). Das AAV-Genom besteht aus den rep (Replication) und cap (Capsid) offenen Leserahmen (Open Reading Frame, ORF), welche für mindestens neun Genprodukte

kodieren und von Inverted Terminal Repeats (ITR) flankiert sind (6, 9). Die ORFs kodieren für mehrere Gene, welche für die virale Replikation und die Kapsidbildung nötig sind (6).

Für die Konstruktion von Voretigen Neparvovec wurden *rep* und *cap* durch eine klonierte cDNA, welche für das humane *RPE65*-Gen kodiert, sowie für die Expression notwendige regulatorische Sequenzabschnitte ersetzt (Cytomegalovirus (CMV) Enhancer, Promotor des beta-Aktin Gens aus dem Huhn (chicken beta actin, C β A), C β A Exon 1 und Intron 4, Polyadenylierungsregion des Gens, das im Rind für das Wachstumshormon kodiert (BGH PolyA)) (siehe Abbildung 2).

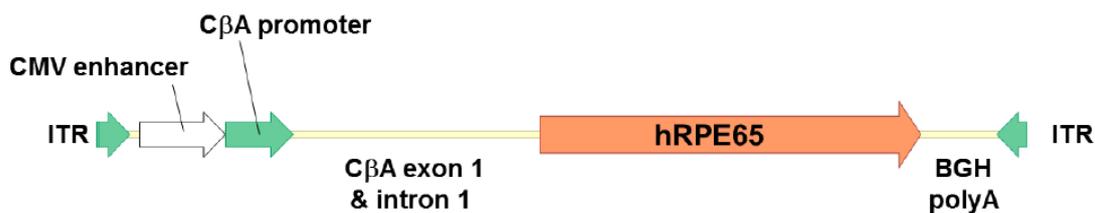


Abbildung 2: Voretigen Neparvovec. Schematische Darstellung des Konstrukts AAV2/2.CMV.C β A.hRPE65

Quelle: (10)

AAV sind aus den folgenden Gründen als Gentherapie-Vektoren besonders geeignet:

- Vergleichsweise niedrige Immunogenität (6, 9)
- Fähigkeit zur Transfektion nicht replizierender Zellen (z. B. postmitotische retinale Zellen) (6)
- Vermeidung der potenziell schädlichen Wirkung der Insertionsmutagenese (durch das Entfernen der *rep* Sequenz wird das Virusgenom nicht in das Wirtsgenom integriert, sondern liegt im Zellkern als stabiles Episom vor) (6)
- Fähigkeit zur langfristigen Expression des Transgens (8)

Herstellung von Voretigen Neparvovec

Zur Herstellung von Voretigen Neparvovec werden HEK293-Zellen mit den folgenden drei Plasmiden transient transfiziert:

- rekombinantes Konstrukt AAV2/2.CMV.C β A.hRPE65
- Plasmid, das die AAV2 *rep* und *cap* Sequenz enthält
- für die Replikation benötigtes Helferplasmid

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die transfizierten Zellen werden anschließend geerntet und Voretigen Neparvovec wird über multiple Reinigungsschritte aufgereinigt.

Applikation von Voretigen Neparvovec

Voretigen Neparvovec wird nach einer Pars-plana-Vitrektomie mittels subretinaler Injektion unter die Retina in unmittelbare Nähe der Zellen des retinalen Pigmentepithels appliziert (11).

Das gentechnisch veränderte AAV2-Virus wird in die Zellen des RPE via Endozytose aufgenommen und transportiert das *RPE65*-Gen in den Zellkern (9). Die Einzelstrang-DNA wird von der zellulären DNA-Polymerase in Doppelstrang-DNA repliziert und bildet extrachromosomale Concatemere, die als Episome im Zellkern bestehen bleiben (3, 10). Durch die zelluläre Transkriptionsmaschinerie kommt es zu einer effizienten und dauerhaften Expression der funktionalen Kopie des *RPE65*-Gens.

Nach Transduktion der RPE-Zellen mit Voretigen Neparvovec steht diesen somit funktionales RPE65-Protein zur Verfügung und die Regeneration von 11-cis-Retinal im visuellen Zyklus kann wieder ablaufen. Damit wird durch die genterapeutische Behandlung mit Voretigen Neparvovec die normale Funktion regenerationsfähiger Netzhautareale wiederhergestellt.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen <i>RPE65</i> -Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen	ja	22.11.2018	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Beschreibung des zugelassenen Anwendungsgebiets, auf das sich das Dossier bezieht, ist der deutschen Fachinformation von Voretigen Neparovec entnommen (11).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 0 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zum ATC-Code und die Informationen zur Packungsgröße in Abschnitt 2.1.1 entstammen der Fachinformation von Voretigen Neparovec und der ATC-Klassifikation des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (11, 12).

Die Beschreibung des Wirkmechanismus in Abschnitt 2.1.2 erfolgte auf Basis der vorhandenen Literatur sowie der Fachinformation von Voretigen Neparovec (11).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Imamoto Y, Shichida Y. Cone visual pigments. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1837(5):664-673. Epub 2013/09/12.
2. Stieger K, Lorenz B. Gentherapie bei degenerativen Erkrankungen der Netzhaut (Gene therapy of retinal degenerative diseases). *Z prakt Augenheilkd*. 2009(30):561-573.
3. Dias MF, Joo K, Kemp JA, Fialho SL, da Silva Cunha A, Jr., Woo SJ, et al. Molecular genetics and emerging therapies for retinitis pigmentosa: Basic research and clinical perspectives. *Prog Retin Eye Res*. 2018;63:107-131. Epub 2017/11/04.
4. Michalakakis S, Becirovic E, Biel M. Retinal Cyclic Nucleotide-Gated Channels: From Pathophysiology to Therapy. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3). Epub 2018/03/10.
5. Travis GH, Golczak M, Moise AR, Palczewski K. Diseases Caused by Defects in the Visual Cycle: Retinoids as Potential Therapeutic Agents. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2007(47):469–512.
6. Gupta PR, Huckfeldt RM. Gene therapy for inherited retinal degenerations: initial successes and future challenges. *J Neural Eng*. 2017;14(5):051002. Epub 2017/08/23.
7. den Hollander AI, Roepman R, Koenekoop RK, Cremers FP. Leber congenital amaurosis: genes, proteins and disease mechanisms. *Prog Retin Eye Res*. 2008;27(4):391-419. Epub 2008/07/18.
8. Wu Z, Asokan A, Samulski RJ. Adeno-associated virus serotypes: vector toolkit for human gene therapy. *Mol Ther*. 2006;14(3):316-327. Epub 2006/07/11.
9. Naso MF, Tomkowicz B, Perry WL, 3rd, Strohl WR. Adeno-Associated Virus (AAV) as a Vector for Gene Therapy. *BioDrugs*. 2017;31(4):317-334. Epub 2017/07/03.
10. Spark Therapeutics. Spark Therapeutics Briefing Document: FDA Advisory Committee Meeting. 2017.
11. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Luxturna® (Stand: 11/2021). 2021.
12. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. 2022.