

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Voretigen Neparvovec (Luxturna[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 08.04.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
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	11
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	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Visueller Zyklus. Umwandlung von <i>all-trans</i> Retinal zu <i>11-cis</i> Retinal.....	7
Abbildung 2: Voretigen Neparvovec. Schematische Darstellung des Konstrukts	
AAV2/2.CMV.C β A.hRPE65	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAV2	Adeno-assoziiertes virales Vektor vom Serotyp 2
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BGH	Rinderwachstumshormon (Bovine growth hormone)
C β A	Beta-Aktin Gen aus dem Huhn (chicken beta actin)
<i>cap</i>	Kapsid (Capsid)
cDNA	Komplementäre DNA (complementary DNA)
CMV	Cytomegalovirus
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
FDA	Food and Drug Administration
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 2.1)
- 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 2.1 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.

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:	Noch nicht zugewiesen

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 (Imamoto und Shichida 2014). Photorezeptorzellen sind licht-sensitive Zellen, die Photonen in elektrische Signale umwandeln (Stieger und Lorenz 2009; Dias et al. 2017). 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 (Stieger und Lorenz 2009; Dias et al. 2017; Michalakakis et al. 2018). 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 enzymatische Reaktionen in den Zellen des retinalen Pigmentepithels (RPE) statt (Travis et al. 2007). 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-Additionstherapie, d.h. das Einführen einer funktionellen Kopie des *RPE65* Gens in die RPE Zellen (Stieger und Lorenz 2009). Die Retina ist aufgrund ihrer Zugänglichkeit und des okulären Immunprivilegs für eine Gentherapie besonders geeignet (Dias et al. 2017; Gupta und Huckfeldt 2017).

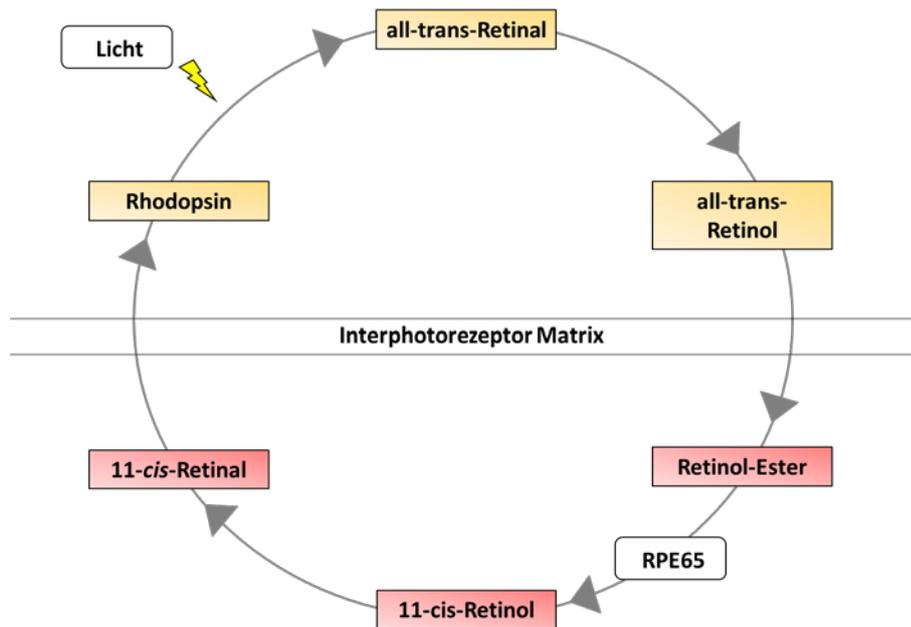


Abbildung 1: Visueller Zyklus. Umwandlung von all-*trans* Retinal zu 11-*cis* Retinal
Quelle: modifiziert nach (den Hollander et al. 2008)

Voretigen Neparvovec

Voretigen Neparvovec ist eine Gentherapie für die 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 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 (Wu et al. 2006; Gupta und Huckfeldt 2017). 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 (Wu et al. 2006). 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 (Gupta und Huckfeldt 2017; Naso et al. 2017). Die ORFs kodieren für mehrere Gene, welche für die virale Replikation und die Kapsidbildung nötig sind (Gupta und Huckfeldt 2017).

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).

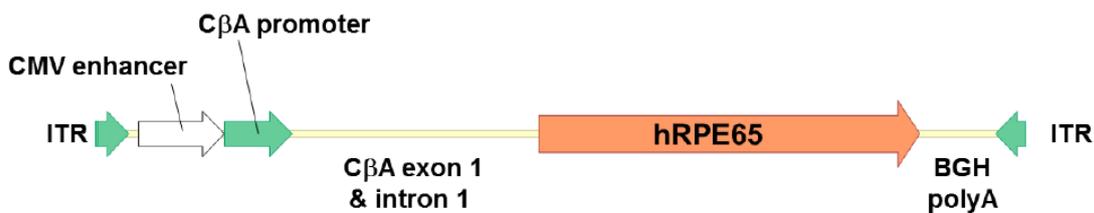


Abbildung 2: Voretigen Neparvovec. Schematische Darstellung des Konstrukts AAV2/2.CMV.C β A.hRPE65

Quelle: (Spark Therapeutics 2017)

AAV ist aus folgenden Gründen als Gentherapie-Vektor besonders geeignet:

- Vergleichsweise niedrige Immunogenität (Gupta und Huckfeldt 2017; Naso et al. 2017)
- Fähigkeit zur Transfektion nicht replizierender Zellen (z. B. postmitotische retinale Zellen) (Gupta und Huckfeldt 2017)
- 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) (Gupta und Huckfeldt 2017)
- Fähigkeit zur langfristigen Expression des Transgens (Wu et al. 2006)

Herstellung von Voretigen Neparvovec

Zur Herstellung von Voretigen Neparvovec werden HEK293 Zellen mit 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

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 (Novartis Pharma GmbH 2019).

Der gentechnisch veränderte AAV2 Virus wird in die Zellen des RPE via Endozytose aufgenommen und transportiert das *RPE65* Gen in den Zellkern (Naso et al. 2017). Die Einzelstrang-DNA wird von der zellulären DNA Polymerase in Doppelstrang-DNA repliziert und bildet extrachromosomale Concatemere, die als Episome im Zellkern bestehen bleiben (Dias et al. 2017; Spark Therapeutics 2017). Durch die zelluläre Transkriptionsmaschinerie kommt es zu einer effizienten und dauerhaften Expression der funktionalen Kopie des *RPE65* Gens.

Somit steht den Zellen des RPE funktionales RPE65 Protein zur Verfügung und die Regeneration von 11-*cis*-Retinal im visuellen Zyklus kann wieder ablaufen. Damit wird durch die gentherapeutische Behandlung mit Voretigen Neparvovec die normale Funktion regenerationsfähiger Netzhautareale wiederhergestellt.

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es gibt derzeit keine zugelassenen therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten bei Verlust des Sehvermögens bedingt durch biallelische *RPE65*-Mutation-assoziierte Netzhautdystrophie (BVA und DOG 2011).

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“.			

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 Neparvovec entnommen (Novartis Pharma GmbH 2019).

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zur Informationsbeschaffung von Abschnitt 2.1.2 – Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels – erfolgte eine orientierende Literaturrecherche unter Verwendung relevanter Schlagwörter in der MEDLINE-Datenbank mittels PubMed und über Suchmaschinen wie Google sowie in anschließenden Handrecherchen.

Die Informationen zu Abschnitt 2.2 – Zugelassene Anwendungsgebiete – wurden der aktuellen deutschen Fachinformation von Voretigen Neparvovec entnommen (Novartis Pharma GmbH 2019).

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. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA) und Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) 2011. *Leitlinie Nr. 7 - Versorgung von Sehbehinderten und Blinden*. Verfügbar unter: <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/Leitlinie-Nr.-7-Versorgung-von-Sehbehinderten-und-Blinden1.pdf>, abgerufen am: 02.07.2018.
2. den Hollander A. I., Roepman R., Koenekoop R. K. und Cremers, Frans P.M. 2008. *Leber congenital amaurosis: Genes, proteins and disease mechanisms*. Progress in Retinal and Eye Research 27 (4), S. 391–419.
3. Dias M. F., Joo K., Kemp J. A., Fialho S. L., da Silva Cunha A., Woo S. J. und Kwon, Young Jik 2017. *Molecular genetics and emerging therapies for retinitis pigmentosa: Basic research and clinical perspectives*. Progress in Retinal and Eye Research 2017 (63), S. 107–131.
4. Gupta P. R. und Huckfeldt, Rachel M. 2017. *Gene therapy for inherited retinal degenerations: initial successes and future challenges*. Journal of neural engineering 14 (5), S. 51002.

5. Imamoto Y. und Shichida, Yoshinori 2014. *Cone visual pigments*. *Biochimica et biophysica acta* 1837 (5), S. 664–673.
6. Michalakis S., Becirovic E. und Biel, Martin 2018. *Retinal Cyclic Nucleotide-Gated Channels: From Pathophysiology to Therapy*. *International journal of molecular sciences* 19 (3), S. 1–15.
7. Naso M. F., Tomkowicz B., Perry W. L., 3rd und Strohl, William R. 2017. *Adeno-Associated Virus (AAV) as a Vector for Gene Therapy*. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy* 31 (4), S. 317–334.
8. Novartis Pharma GmbH 2019. *Fachinformation Luxturna®: Stand Januar 2019*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 21.02.2019.
9. Spark Therapeutics 2017. *FDA Advisory Committee briefing document Spark Therapeutics, Inc Luxturna™ (voretigene neparvovec): Meeting of the cellular, tissue, and gene therapies advisory committee*. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/bloodvaccinesandotherbiologics/cellulartissueandgenetherapiesadvisorycommittee/ucm579300.pdf>, abgerufen am: 05.07.2018.
10. Stieger K. und Lorenz, Birgit 2009. *Gentherapie bei degenerativen Erkrankungen der Netzhaut*. *Z. prakt. Augenheilkunde* 30 (N.A.), S. 561–573.
11. Travis G. H., Golczak M., Moise A. R. und Palczewski, Krzysztof 2007. *Diseases caused by defects in the visual cycle: retinoids as potential therapeutic agents*. *Annual review of pharmacology and toxicology* 47 (1), S. 469–512.
12. Wu Z., Asokan A. und Samulski, R. Jude 2006. *Adeno-associated virus serotypes: vector toolkit for human gene therapy*. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy* 14 (3), S. 316–327.