

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Luxturna® 5 x 10¹² Vektorgenome/ml Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Voretigen Neparvovec ist ein Gentransfer-Vektor, der das Kapsid eines Adeno-assoziierten viralen Vektors vom Serotyp 2 (AAV2) als Transportvehikel für die cDNA des humanen retinalen Pigmentepithel-spezifischen 65 kDa-Protein (hRPE65) in die Retina verwendet. Voretigen Neparvovec wird aus einem natürlich vorkommenden AAV mittels rekombinanter DNA-Techniken gewonnen.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder ml Konzentrat enthält 5 x 10¹² Vektorgenome (Vg).

Jede 2-ml-Einzeldosis-Durchstechflasche Luxturna enthält ein extrahierbares Volumen von 0,5 ml Konzentrat, das vor Verabreichung 1:10 verdünnt werden muss, siehe Abschnitt 6.6.

Nach der Verdünnung enthält eine Dosis Luxturna 1,5 x 10¹¹ Vg in dem zu verabreichenden Volumen von 0,3 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Nach dem Auftauen aus dem gefrorenen Zustand sind sowohl das Konzentrat als auch das Lösungsmittel klare, farblose Flüssigkeiten mit einem pH-Wert von 7,3.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Luxturna wird angewendet 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.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss durch einen Netzhautchirurgen mit Erfahrung in der Durchführung von Makulaoperationen eingeleitet und durchgeführt werden.

Dosierung

Patienten erhalten jeweils eine Einzeldosis von $1,5 \times 10^{11}$ Vg Voretigen Neparvovec pro Auge. Jede Dosis wird in einem Gesamtvolumen von 0,3 ml in den subretinalen Raum verabreicht. Die individuelle Verabreichung pro Auge erfolgt an unterschiedlichen Tagen innerhalb eines kurzen Zeitintervalls, das jedoch mindestens 6 Tage betragen muss.

Immunmodulatorischer Behandlungsplan

Vor Einleitung des immunmodulatorischen Behandlungsplans und vor Verabreichung von Luxturna muss der Patient auf Symptome einer aktiven Infektionserkrankung jeglicher Art untersucht werden. Liegt eine solche Infektion vor, muss der Behandlungsbeginn bis zur Genesung des Patienten verschoben werden.

Es wird empfohlen, 3 Tage vor der Verabreichung von Luxturna in das erste Auge einen immunmodulatorischen Behandlungsplan entsprechend nachstehendem Schema einzuleiten (Tabelle 1). Die Einleitung des immunmodulatorischen Behandlungsplans für das zweite Auge sollte demselben Schema folgen und an die Stelle des immunmodulatorischen Behandlungsplans für das erste Auge treten.

Tabelle 1 Prä- und postoperativer immunmodulatorischer Behandlungsplan für jedes Auge

Präoperativ	3 Tage vor Verabreichung von Luxturna	Prednison (oder Äquivalent) 1 mg/kg/Tag (Tageshöchstdosis: 40 mg)
Postoperativ	4 Tage (einschließlich des Tages der Verabreichung)	Prednison (oder Äquivalent) 1 mg/kg/Tag (Tageshöchstdosis: 40 mg)
	Gefolgt von 5 Tagen	Prednison (oder Äquivalent) 0,5 mg/kg/Tag (Tageshöchstdosis: 20 mg)
	Gefolgt von 5 Tagen mit jeweils einer Dosis alle zwei Tage	Prednison (oder Äquivalent) 0,5 mg/kg alle zwei Tage (Tageshöchstdosis: 20 mg/Tag)

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Voretigen Neparvovec bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter ist nicht erwiesen. Für ältere Patienten ist jedoch keine Dosisanpassung notwendig.

Leber- und Nierenfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Voretigen Neparvovec bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung ist nicht erwiesen. Für diese Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Voretigen Neparvovec bei Kindern unter 4 Jahren liegen keine Daten vor. Für pädiatrische Patienten ist keine Dosisanpassung notwendig.

Art der Anwendung

Subretinale Anwendung.

Luxturna ist eine sterile Konzentratlösung zur subretinalen Injektion, die vor Verabreichung aufgetaut und verdünnt werden muss (siehe Abschnitt 6.6).

Dieses Arzneimittel darf nicht als intravitreale Injektion verabreicht werden.

Luxturna ist in einer Einzeldosis-Durchstechflasche zur einmaligen Verabreichung in ein Auge erhältlich. Das Arzneimittel wird nach einer Vitrektomie als subretinale Injektion in jedes Auge verabreicht. Es darf nicht in die unmittelbare Umgebung der Fovea centralis verabreicht werden, damit diese nicht beschädigt wird (siehe Abschnitt 4.4).

Die Verabreichung von Voretigen Neparvovec muss in einem Operationssaal unter kontrollierten aseptischen Bedingungen erfolgen. Vor dem Verfahren ist beim Patienten eine angemessene Anästhesie vorzunehmen. Die Pupille des zu behandelnden Auges muss dilatiert sein und entsprechend gängiger medizinischer Praxis muss vor dem Eingriff ein Breitspektrum-Mikrobizid topisch appliziert werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. Anwendung des Arzneimittels

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen. Während der Vorbereitung oder Verabreichung von Voretigen Neparvovec sollte eine persönliche Schutzausrüstung (einschließlich Laborkittel, Schutzbrille und Handschuhe) getragen werden (siehe Abschnitt 6.6).

Hinweise zur Vorbereitung, versehentlichen Exposition und Beseitigung von Luxturna, siehe Abschnitt 6.6.

Verabreichung

Folgende Schritte sind bei der Verabreichung von Voretigen Neparvovec an Patienten zu befolgen:

- Vor der Verabreichung ist das verdünnte Luxturna visuell zu überprüfen. Sind Partikel, Trübungen oder Verfärbungen sichtbar, darf das Arzneimittel nicht verwendet werden.
- Die Spritze mit dem verdünnten Arzneimittel an den Schlauch und die Mikrokanüle anschließen. Das Arzneimittel langsam durch den Schlauch und die Mikrokanüle injizieren, um Luftblasen im System zu entfernen.
- Das injizierbare Volumen des Arzneimittels in der Spritze überprüfen, indem die Kolbenspitze an der 0,3-ml-Marke ausgerichtet wird.
- Nach erfolgter Vitrektomie wird Luxturna als subretinale Injektion verabreicht, indem eine subretinale Injektionskanüle durch die Pars plana eingeführt wird (Abb. 1A).
- Unter direkter Sichtkontrolle wird die Spitze der subretinalen Injektionskanüle auf die Oberfläche der Retina aufgesetzt. Die empfohlene Injektionsstelle liegt entlang des oberen Gefäßbogens, mindestens 2 mm distal zur Fovea centralis (Abb. 1B). Eine geringe Menge des Arzneimittels wird langsam injiziert, bis ein beginnendes subretinales Bläschen sichtbar ist. Anschließend wird das verbleibende Volumen langsam injiziert, bis die 0,3 ml vollständig verabreicht sind.

Abbildung 1A Einführung der subretinalen Injektionskanüle durch die Pars plana

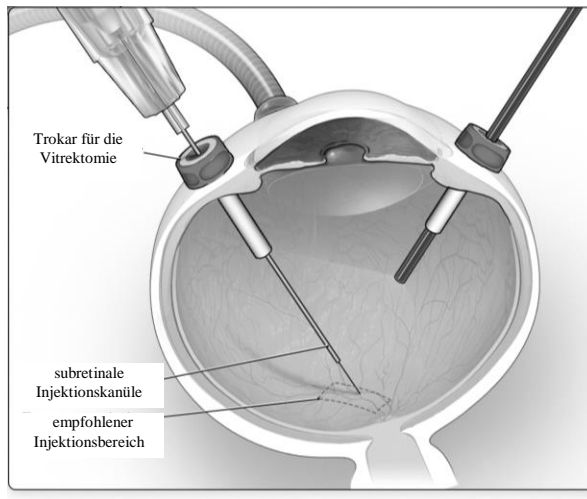
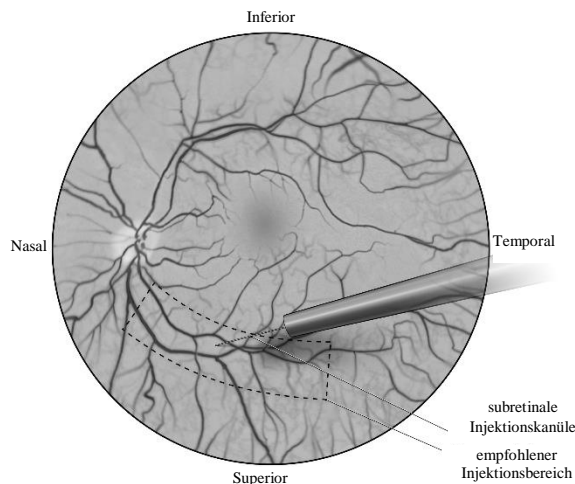


Abbildung 1B Die Spitze der subretinalen Injektionskanüle liegt innerhalb des empfohlenen Injektionsbereichs (aus Sicht des Chirurgen)



- Nach erfolgter Injektion wird die subretinale Injektionskanüle aus dem Auge entfernt.
- Nicht verwendetes Arzneimittel muss nach der Injektion verworfen werden. Die Ersatzspritze darf nicht aufbewahrt werden. Beachten Sie die für die Entsorgung des Produkts die lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit.
- Beim Flüssigkeits-Gas-Austausch muss ein Abfließen von Flüssigkeit nahe der für die subretinale Injektion geschaffenen Retinotomie-Stelle sorgfältig vermieden werden.
- Direkt nach der Operation soll der Patient eine Rückenlage einnehmen und diese liegende Position auch nach Entlassung so weit wie möglich für 24 Stunden beibehalten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Okulare oder periokulare Infektion.
Aktive intraokulare Entzündung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei der Vorbereitung und Verabreichung von Luxturna sind immer ordnungsgemäße aseptische Methoden zu verwenden.

Folgende Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit der Verabreichung beobachtet:

- Augentzündung (einschließlich Endophthalmitis), Netzhautenriss und Netzhautablösung. Patienten sollten angewiesen werden, alle Symptome, die auf eine Endophthalmitis oder Netzhautablösung hinweisen, unverzüglich zu melden, sodass eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden kann.
- Netzhauterkrankung (foveale Verdünnung, Verlust der Foveafunktion), Makulaforamen, Makulopathie (epiretinale Membran, epiretinale Gliose) und Augenerkrankung (foveale Dehiszenz).
- Anstieg des Augeninnendrucks. Vor und nach der Verabreichung des Arzneimittels muss der Augeninnendruck überwacht und gegebenenfalls behandelt werden. Patienten sollten angewiesen werden, Flugreisen oder andere Reisen in große Höhen zu vermeiden, bis sich die infolge der Verabreichung von Luxturna gebildete Luftblase im Auge vollständig aufgelöst hat. Das Auflösen der Luftblase kann ab der Injektion bis zu einer Woche oder länger dauern und sollte mittels einer Augenuntersuchung überprüft werden. Ein schneller Höhenanstieg bei noch vorhandener Luftblase kann zum Anstieg des Augeninnendrucks und zu einem irreversiblen Sehverlust führen.

In den Wochen nach der Behandlung können vorübergehende Sehstörungen wie verschwommenes Sehen und Photophobie auftreten. Patienten sollten angewiesen werden, bei anhaltenden Sehstörungen ihren Augenarzt aufzusuchen. Patienten sollten aufgrund eines erhöhten Infektionsrisikos am Auge Schwimmen vermeiden. Patienten sollten anstrengende körperliche Aktivitäten aufgrund des erhöhten Verletzungsrisikos für das Auge vermeiden. In Absprache mit ihrem Arzt können Patienten nach mindestens ein bis zwei Wochen das Schwimmen und anstrengende körperliche Aktivitäten wieder aufnehmen.

Freisetzung

Es kann eine vorübergehende und geringfügige Freisetzung des Vektors (Vektor-Shedding) in die Tränenflüssigkeit des Patienten stattfinden (siehe Abschnitt 5.2). Patienten / Pflegepersonen sollten angewiesen werden, Abfälle, die von Verbänden, Tränenflüssigkeit und Nasensekret stammen, in geeigneter Weise zu handhaben. Dies kann auch die Lagerung des Abfallmaterials in verschlossenen Beuteln bis zur Entsorgung beinhalten. Diese Vorsichtsmaßnahmen für die Handhabung sind in den 14 Tagen nach der Verabreichung von Voretigen Neparvec zu befolgen. Den Patienten und den Pflegepersonen wird empfohlen, beim Verbandwechsel und bei der Abfallbeseitigung Handschuhe zu tragen. Dies gilt insbesondere für schwangere, stillende oder immundefiziente Pflegepersonen.

Mit Luxturna behandelte Patienten dürfen kein Blut und keine Organe, Gewebe und Zellen für Transplantationen spenden.

Immunogenität

Zur Verringerung des Immunogenitätspotenzials sollten Patienten vor und nach der subretinalen Injektion von Voretigen Neparvec in jedes Auge systemische Kortikosteroide erhalten (siehe Abschnitt 4.2). Die Kortikosteroide können die mögliche Immunreaktion auf das Vektor-Kapsid (Adeno-assoziiertes virales

Vektor vom Serotyp 2 [AAV2]) oder auf das transgene Produkt (retinales Pigmentepithel-spezifisches 65 kDa-Protein [RPE65]) verringern.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es sind keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen bekannt. Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Auf der Grundlage nicht-klinischer Studien und klinischer Daten aus Studien mit AAV2-Vektoren und angesichts der subretinalen Anwendungsart von Luxturna ist eine unbeabsichtigte Übertragung der AAV-Vektoren in die Keimbahn höchst unwahrscheinlich.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Voretigen Neparvec bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Voretigen Neparvec während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Luxturna wurde nicht an stillenden Frauen untersucht. Es ist nicht bekannt, ob Voretigen Neparvec in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Voretigen Neparvec verzichtet werden soll / die Behandlung mit Voretigen Neparvec zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Zu den Auswirkungen des Arzneimittels auf die Fertilität liegen keine klinischen Daten vor. Die Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität wurden nicht in tierexperimentellen Studien untersucht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Voretigen Neparvec hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der subretinalen Injektion von Luxturna können bei den Patienten vorübergehende Sehstörungen auftreten. Patienten sollten kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen, bis ihre Sehkraft nach Feststellung ihres Augenarztes ausreichend wiederhergestellt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Drei nicht schwerwiegende Nebenwirkungen in Form von retinalen Ablagerungen traten bei drei von 41 (7 %) Patienten auf, bei denen ein Zusammenhang mit Voretigen Neparvec vermutet wurde. Bei allen drei Ereignissen handelte es sich um das vorübergehende Auftreten von asymptomatischen subretinalen Präzipitaten unter der retinalen Injektionsstelle, die 1 bis 6 Tage nach der Injektion auftraten und ohne Folgeschäden abklangen.

Bei drei Patienten traten während des klinischen Entwicklungsprogramms im Zusammenhang mit der Verabreichung schwerwiegende Nebenwirkungen auf. Einer von 41 Patienten (2 %) meldete den Anstieg des Augeninnendrucks als schwerwiegendes Ereignis (sekundär zur Verabreichung eines Depot-Steroids), das mit der Behandlung einer Endophthalmitis assoziiert war; diese trat im Zusammenhang mit der Verabreichung auf und führte zu einer Atrophie des Nervus opticus. Einer von 41 Patienten (2 %) meldete das schwerwiegende Ereignis einer Netzhauterkrankung (Verlust der Foveafunktion); dieses wurde als bedingt durch die Verabreichung eingestuft. Einer von 41 Patienten (2 %) meldete das schwerwiegende Ereignis einer Netzhautablösung; dieses wurde als bedingt durch die Verabreichung eingestuft.

Die häufigsten in Zusammenhang mit der Verabreichung bedingten Nebenwirkungen (Inzidenz von $\geq 5\%$) waren Hyperämie der Konjunktiva, Katarakt, Anstieg des Augeninnendrucks, Netzhautleinriss, Hornhautdellen, Makulaforamen, subretinale Ablagerungen, Augenentzündung, Augenreizung, Augenschmerz und Makulopathie (Faltenbildung auf der Makulaoberfläche).

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen entsprechend ihrer Häufigkeit, basierend auf folgender Konvention, aufgelistet: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2 Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Voretigen Neparvec

Systemorganklassen / Häufigkeit	Nebenwirkungen
Augenerkrankungen	
Häufig	Retinale Ablagerungen

Tabelle 3 Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Verabreichung

Systemorganklassen / Häufigkeit	Nebenwirkungen
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Angstzustände
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerz, Schwindelgefühl
Augenerkrankungen	
Sehr häufig	Hyperämie der Konjunktiva, Katarakt
Häufig	Netzhauteinriss, Hornhautdellen, Makulaforamen, Augenentzündung, Augenreizung, Augenschmerz, Makulopathie, chorioidale Blutungen, konjunktivale Zyste, Augenbeschwerden, Augenschwellung, Fremdkörpergefühl in den Augen, Makuladegeneration, Endophthalmitis, Netzhautablösung, Netzhauterkrankung, retinale Blutung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im Oberbauch, Lippenschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Hautausschlag, Gesichtsschwellung
Untersuchungen	
Sehr häufig	Anstieg des Augeninnendrucks
Häufig	T-Inversion im Elektrokardiogramm
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Häufig	Komplikation infolge endotrachealer Intubation, Wunddehiszenz

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit einer Überdosierung von Voretigen Neparvovec vor. Im Falle einer Überdosierung wird eine symptomatische und unterstützende Behandlung nach Ermessen des behandelnden Arztes empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: {Gruppe} <noch nicht zugewiesen>, ATC-Code: {Code} <noch nicht zugewiesen>

Wirkmechanismus

Das retinale Pigmentepithel-spezifische 65-Kilodalton-Protein (RPE65) befindet sich in den retinalen Pigmentepithelzellen und wandelt all-trans-Retinol in 11-cis-Retinol um, das daraufhin während des Sehzyklus (Retinoidzyklus) zum Chromophor 11-cis-Retinal umgewandelt wird. Diese Schritte sind für die biologische Umwandlung eines Lichtphotons in ein elektrisches Signal innerhalb der Retina entscheidend. Mutationen im *RPE65*-Gen führen zu einer verringerten oder fehlenden RPE65-all-trans-Retinyl-Isomerase-Aktivität, was den Sehzyklus blockiert und so zu einem Sehverlust führt. Im Laufe der Zeit führt die Akkumulation von toxischen Zwischenprodukten zum Absterben der Zellen des retinalen Pigmentepithels und in der Folge zum fortschreitenden Zelltod der Photorezeptoren. Personen mit einer biallelischen *RPE65*-Mutation-assoziierten Netzhautdystrophie weisen oft schon in der Kindheit oder in der Adoleszenz einen Sehverlust auf, einschließlich eingeschränkter Sehfunktionsparameter wie der Sehschärfe und des Gesichtsfeldes; dieser Sehverlust schreitet letztlich bis zur vollständigen Erblindung fort.

Die Injektion von Voretigen Neparvec in den Subretinalraum führt zur Transduktion von retinalen Pigmentepithelzellen mit cDNA, die für das normale humane RPE65-Protein codiert (Gen-Augmentationstherapie), und bietet dadurch das Potenzial zur Wiederherstellung des Sehzyklus.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Luxturna wurden in einer Phase-1-Sicherheits- und Dosisescalationsstudie (101) untersucht, in der 12 Personen unilateral subretinale Injektionen mit Voretigen Neparvec erhielten; in einer Nachfolgestudie (102), in der Voretigen Neparvec bei 11 der 12 Patienten aus der Dosisescalationsstudie in das kontralaterale Auge verabreicht wurde; in einer einjährigen, offenen, kontrollierten Phase-3-Studie (301), in der 31 Patienten in zwei Prüfzentren randomisiert wurden; und in der Fortsetzung der Phase-3-Studie, in der die 9 Kontroll-Patienten nach einem Wechsel in die Interventionsgruppe die Behandlung erhielten. Insgesamt nahmen 41 Patienten (81 behandelte Augen [ein Phase-1-Patient erfüllte die Eignungskriterien für eine zweite Injektion nicht]) an dem klinischen Programm teil. Bei allen Patienten lag die klinische Diagnose einer Leberschen kongenitalen Amaurose vor und für einige Patienten bestanden möglicherweise vorherige oder zusätzliche klinische Diagnosen einschließlich Retinitis pigmentosa. Bestätigte biallelische *RPE65*-Mutationen und das Vorhandensein von ausreichend lebensfähigen Retinazellen (ein retinaler Bereich innerhalb des hinteren Pols von > 100 Mikrometer Dicke, bestimmt mittels optischer Kohärenztomographie [OCT]) wurden bei allen Patienten festgestellt.

Phase-3-Studie

Die Studie 301 war eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie. 31 Patienten, darunter 13 männliche und 18 weibliche, wurden eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter betrug 15 Jahre (Spanne zwischen 4 und 44 Jahren); darunter waren 64 % pädiatrische Patienten (n=20, Alter von 4 bis 17 Jahren) und 36 % Erwachsene (n=11). Für alle Patienten bestand eine mittels Genanalyse in einem zertifizierten Labor bestätigte Diagnose einer Leberschen kongenitalen Amaurose aufgrund von *RPE65*-Mutationen.

21 Patienten wurden randomisiert, um eine subretinale Injektion mit Voretigen Neparvec zu erhalten.

Die Sehschärfe (logMAR) des ersten Auges dieser Patienten betrug zu Studienbeginn im Mittel 1,18 (0,14 Standardfehler). Ein Patient wurde vor der Behandlung aus der Studie ausgeschlossen. 10 Patienten wurden in die Kontrollgruppe (ohne Intervention) randomisiert. Die Sehschärfe (logMAR) des ersten Auges dieser Patienten betrug zu Studienbeginn im Mittel 1,29 (0,21 Standardfehler). Ein Patient der Kontrollgruppe zog seine Einwilligung zur Studienteilnahme zurück und wurde daraufhin aus der Studie ausgeschlossen. Die neun Patienten, die in die Kontrollgruppe randomisiert worden waren, wechselten nach einem Jahr Beobachtung in die Interventionsgruppe, um eine subretinale Injektion mit Voretigen Neparvovec zu erhalten. In jedes Auge wurde eine einzelne subretinale Injektion von $1,5 \times 10^{11}$ Vg Voretigen Neparvovec mit einem Gesamtvolumen von 300 μ l verabreicht. Das Zeitintervall zwischen den Injektionen in die Augen betrug für jeden Patienten zwischen 6 und 18 Tagen.

Der primäre Endpunkt der Phase-3-Studie maß die mittlere Veränderung ab Studienbeginn bis zu einem Jahr mittels Multi-Luminanz-Mobilitätstest (*multi-luminance mobility testing*, MLMT) an beiden Augen zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Der MLMT war dafür ausgelegt, Änderungen im funktionalen Sehen zu messen, speziell die Fähigkeit eines Patienten, einen Parcours präzise und in akzeptabler Geschwindigkeit bei unterschiedlich heller Umgebungsbeleuchtung zu absolvieren. Diese Fähigkeit ist von der Sehschärfe, dem Gesichtsfeld und dem Grad der Nyktalopie (verminderte Wahrnehmungsfähigkeit und / oder Sehfähigkeit bei schwachem Licht) des Patienten abhängig, wobei jede dieser Funktionen spezifisch durch die *RPE65*-Mutation-assoziierte Netzhauterkrankung betroffen ist. In der Phase-3-Studie wurden für den MLMT sieben Helligkeitsstufen, von 400 Lux bis 1 Lux (entsprechend zum Beispiel einem hell beleuchteten Büro bis hin zu einer mondlosen Sommernacht) verwendet. Die Tests an den einzelnen Patienten wurden per Video aufgezeichnet und von unabhängigen Prüfern bewertet. Eine positive Veränderung im Score gibt an, dass der MLMT bei geringerer Helligkeit bestanden wurde; ein Lux-Score von 6 steht für die maximal mögliche MLMT-Verbesserung. Zudem wurden drei sekundäre Endpunkte überprüft: ein Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test (*full-field light sensitivity threshold*, FST) bei Weißlicht, die Änderung des MLMT-Scores für das zuerst behandelte Auge und ein Sehschärfetest (*visual acuity*, VA).

Zu Studienbeginn bestanden die Patienten den Mobilitätstest bei Beleuchtungsstärken zwischen 4 und 400 Lux.

Tabelle 4 Veränderungen des MLMT-Scores: Jahr 1 im Vergleich zu Studienbeginn (ITT-Population: n=21 Intervention; n=10 Kontrolle)

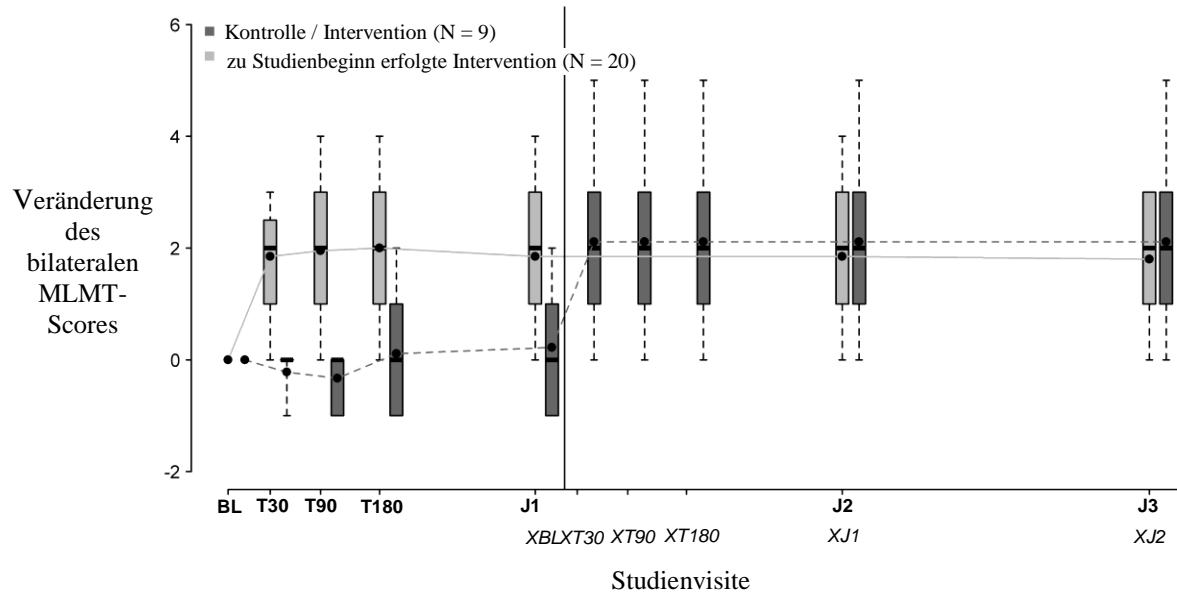
Veränderung des MLMT-Scores	Differenz (95 %-KI) Intervention / Kontrolle	p-Wert
Mit beiden Augen	1,6 (0,72; 2,41)	0,001
Nur mit dem zuerst behandelten Auge	1,7 (0,89; 2,52)	0,001
Nur mit dem als zweites behandelten Auge	2,0 (1,14; 2,85)	< 0,001

Die Veränderung des monokularen MLMT-Scores verbesserte sich in der Behandlungsgruppe signifikant und war ähnlich den binokularen MLMT-Ergebnissen (siehe Tabelle 4).

Abbildung 2 zeigt die Wirkung des Arzneimittels über den 3-Jahres-Zeitraum in der Voretigen Neparvovec-Behandlungsgruppe sowie die Wirkung in der Kontrollgruppe nach dem Wechsel in die Interventionsgruppe und dem Erhalt subretinaler Injektionen mit Voretigen Neparvovec. An Tag 30 wurden für die Voretigen Neparvovec-Behandlungsgruppe signifikante Unterschiede in den binokularen MLMT-Ergebnissen festgestellt, die über die verbleibenden Studienvisiten im gesamten 3-Jahres-Zeitraum aufrechterhalten werden konnten im Vergleich zur Kontrollgruppe, in der es zu keiner Veränderung kam. Nach dem Wechsel in die Interventionsgruppe und dem Erhalt subretinaler Injektionen

mit Voretigen Neparvovec, zeigten die Patienten der Kontrollgruppe jedoch ein ähnliches Ansprechen auf Voretigen Neparvovec wie die Patienten der Voretigen Neparvovec-Behandlungsgruppe.

Abbildung 2 Veränderung des MLMT-Scores mit beiden Augen vs. der Zeit vor / nach Exposition mit Voretigen Neparvovec



Jede Box stellt die mittleren 50 % der Verteilung der MLMT-Score-Veränderungen dar. Die vertikal gestrichelten Linien stellen die weiteren 25 % oberhalb und unterhalb der Box dar. Der horizontale Balken innerhalb jeder Box stellt den Median dar. Der Punkt innerhalb jeder Box stellt den Mittelwert dar. Die durchgezogene Linie verbindet die mittleren MLMT-Score-Veränderungen über die Studienvisiten der Behandlungsgruppe hinweg. Die gestrichelte Linie verbindet die mittleren MLMT-Score-Veränderungen über die Studienvisiten der Kontrollgruppe hinweg, einschließlich der 5 Visiten im ersten Jahr ohne Voretigen Neparvovec-Behandlung. Die Kontrollgruppe erhielt Voretigen Neparvovec nach einem Jahr Beobachtung.

BL (Baseline): Studienbeginn;

T30, T90, T180: 30, 90 und 180 Tage nach Studienbeginn;

J1, J2, J3: ein, zwei und drei Jahre nach Studienbeginn;

XBL; XT30; XT90; XT180: Studienbeginn, 30, 90 und 180 Tage nach Studienbeginn für die Kontrollgruppe mit Wechsel in die Interventionsgruppe;

XJ1; XJ2: ein und zwei Jahre nach Studienbeginn für die Kontrollgruppe mit Wechsel in die Interventionsgruppe.

Die Ergebnisse des Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Tests (FST) bei Weißlicht im ersten

Studienjahr [$\text{Log}_{10}(\text{cd.s/m}^2)$] sind nachstehend in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5 Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test

Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test – mit dem zuerst behandelten Auge (ITT)			
	Intervention, N = 21		
	Studienbeginn	Jahr 1	Veränderung
N	20	20	19
Mittelwert (Standardfehler)	-1,23 (0,10)	-3,44 (0,30)	-2,21 (0,30)
Kontrolle, N = 10			
N	9	9	9
Mittelwert (Standardfehler)	-1,65 (0,14)	-1,54 (0,44)	0,12 (0,45)
	Differenz (95 %-KI) (Intervention / Kontrolle) -2,33 (-3,44; -1,22), $p < 0,001$		
Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test – mit dem als zweites behandelten Auge (ITT)			
	Intervention, N = 21		
	Studienbeginn	Jahr 1	Veränderung
N	20	20	19
Mittelwert (Standardfehler)	-1,35 (0,09)	-3,28 (0,29)	-1,93 (0,31)
Kontrolle, N = 10			
N	9	9	9
Mittelwert (Standardfehler)	-1,64 (0,14)	-1,69 (0,44)	0,04 (0,46)
	Differenz (95 %-KI) (Intervention / Kontrolle) -1,89 (-3,03; -0,75), $p = 0,002$		
Durchschnittswert des Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Tests für beide Augen (ITT)			
Differenz (95 %-KI) (Intervention / Kontrolle): -2,11 (-3,19; -1,04), $p < 0,001$			

Die Verbesserung in der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit wurde für bis zu 3 Jahre nach Verabreichung von Voretigen Neparvovec aufrechterhalten.

Ein Jahr nach Verabreichung von Voretigen Neparvovec trat in der Interventionsgruppe bei 11/20 (55 %) der zuerst behandelten Augen und bei 4/20 (20 %) der als zweites behandelten Augen eine Verbesserung der Sehschärfe von mindestens 0,3 LogMAR ein. In der Kontrollgruppe zeigte keiner eine solche Verbesserung der Sehschärfe, weder am ersten noch am zweiten Auge.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es wird angenommen, dass Voretigen Neparvovec von den Zellen über Heparansulfat-Proteoglykan-Rezeptoren aufgenommen wird und die Degradation durch körpereigene Proteine und über Abbauewege für DNA erfolgt.

Nicht-klinische Bioverteilung

Die Bioverteilung von Luxturna wurde drei Monate nach der subretinalen Verabreichung bei nicht-humanen Primaten ermittelt. Die höchsten Konzentrationen an Vektor-DNA-Sequenzen wurden in intraokularen Flüssigkeiten (Vorderkammerflüssigkeit und Glaskörperflüssigkeit) der mit dem Vektor injizierten Augen festgestellt. Geringe Konzentrationen an Vektor-DNA-Sequenzen wurden im Nervus opticus des mit dem Vektor injizierten Auges, im Chiasma opticum, in Milz und Leber und vereinzelt im Magen und in Lymphknoten nachgewiesen. Bei einem Tier, dem $7,5 \times 10^{11}$ Vg (das 5-Fache der pro Auge empfohlenen Dosis) Luxturna verabreicht wurden, wurden Vektor-DNA-Sequenzen im Dickdarm, Zwölffingerdarm und in der Luftröhre nachgewiesen. In den Gonaden wurden keine Vektor-DNA-Sequenzen vorgefunden.

Klinische Pharmakokinetik und Freisetzung

Die Freisetzung des Vektors (Vektor-Shedding) und die Bioverteilung wurden anhand von Tränenflüssigkeit aus beiden Augen, Serum und Vollblut von Patienten der klinischen Phase-3-Studie untersucht. Bei 13/29 (45 %) Patienten mit Verabreichung in beide Augen wurden in Proben der Tränenflüssigkeit Luxturna-Vektor-DNA-Sequenzen nachgewiesen. Bei den meisten dieser Patienten waren diese an Tag 1 nach der Injektion nicht mehr nachweisbar. Jedoch zeigten vier der Patienten über Tag 1 hinaus positive Nachweis-Ergebnisse für Luxturna-Vektor-DNA-Sequenzen, einer davon bis zu Tag 14 nach der Injektion in das zweite Auge. Bei 3/29 (10 %) Patienten wurden Vektor-DNA-Sequenzen im Serum nachgewiesen, jedoch nur bis zum Tag 3 nach jeder Injektion und zwei von ihnen zeigten auch positive Ergebnisse in Proben der Tränenflüssigkeit. Insgesamt wurden in der Phase-3-Studie bei 14/29 (48 %) Patienten vorübergehende, geringe Konzentrationen von Vektor-DNA in der Tränenflüssigkeit und vereinzelt in Serumproben gefunden.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien mit Voretigen Neparvovec bei besonderen Patientengruppen durchgeführt.

Leber- und Nierenfunktionsstörung

Luxturna wird direkt in das Auge injiziert. Ein Einfluss der Leber- und Nierenfunktion, von Cytochrom P450-Polymorphismen und von Alterungsprozessen auf die klinische Wirksamkeit oder Sicherheit des Arzneimittels ist nicht zu erwarten. Daher ist bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In der okularen Histopathologie an Augen von Hunden und nicht-humanen Primaten, die Voretigen Neparvovec erhielten, zeigten sich nur geringfügige Veränderungen, die hauptsächlich durch den Heilungsprozess des chirurgischen Eingriffs bedingt waren. In einer früheren toxikologischen Studie führte ein ähnlicher AAV2-Vektor, der Hunden in einer 10-fach höheren Dosis als der empfohlenen Dosis subretinal verabreicht wurde, histologisch zu fokaler Netzhauttoxizität und zur Infiltration mit Entzündungszellen in Regionen, die dem Vektor ausgesetzt gewesen waren. Zu den weiteren Befunden aus nichtklinischen Studien mit Voretigen Neparvovec gehörten vereinzelte und isolierte Entzündungszellen in der Netzhaut ohne feststellbare Netzhautdegeneration. Nach einer einmaligen Gabe des Vektors entwickelten Hunde Antikörper gegen das AAV2-Vektor-Kapsid, die bei behandlungsnaiven nicht-humanen Primaten nicht auftraten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Konzentrat

Natriumchlorid
Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat (zur pH-Wert-Einstellung)
Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat (zur pH-Wert-Einstellung)
Poloxamer 188
Wasser für Injektionszwecke

Lösungsmittel

Natriumchlorid
Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat (zur pH-Wert-Einstellung)
Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat (zur pH-Wert-Einstellung)
Poloxamer 188
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete tiefgefrorene Durchstechflaschen

21 Monate.

Nach dem Auftauen und der Verdünnung

Nach dem Auftauen darf das Arzneimittel nicht wieder tiefgekühlt werden und muss bei Raumtemperatur (unter 25 °C) aufbewahrt werden.

Nach der Verdünnung unter aseptischen Bedingungen muss die Lösung umgehend verwendet werden; wenn die Lösung nicht umgehend verwendet wird, darf die Lagerungsdauer bei Raumtemperatur (unter 25 °C) 4 Stunden nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Konzentrat und Lösungsmittel müssen tiefgekühlt bei ≤ -65 °C gelagert und transportiert werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach dem Auftauen und der Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml extrahierbares Volumen des Konzentrats in einer 2-ml-Durchstechflasche aus Cycloolefin-Polymer mit einem Chlorbutyl-Gummistopfen, versiegelt mit einem Flip-off-Verschluss aus Aluminium.

1,7 ml extrahierbares Volumen des Lösungsmittels in einer 2-ml-Durchstechflasche aus Cycloolefin-Polymer mit einem Chlorbutyl-Gummistopfen, versiegelt mit einem Flip-off-Verschluss aus Aluminium.

Jeder Folienbeutel enthält eine Faltschachtel mit einer Durchstechflasche Konzentrat und zwei Durchstechflaschen Lösungsmittel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Faltschachtel mit einer Durchstechflasche Konzentrat und zwei Durchstechflaschen Lösungsmittel ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Vor der Anwendung ist Luxturna visuell zu überprüfen. Sind Partikel, Trübungen oder Verfärbungen sichtbar, darf die Einzeldosis-Durchstechflasche nicht verwendet werden.

Eine versehentliche Exposition ist zu vermeiden. Bei der Vorbereitung, Verabreichung und Handhabung von Voretigen Neparvovec sind die lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit zu befolgen.

- Während der Vorbereitung oder Verabreichung von Voretigen Neparvovec sollte eine persönliche Schutzausrüstung (einschließlich Laborkittel, Schutzbrille und Handschuhe) getragen werden.
- Eine versehentliche Exposition mit Voretigen Neparvovec, einschließlich des Kontakts mit Haut, Augen und Schleimhäuten, ist zu vermeiden. Alle freiliegenden Wunden müssen vor der Handhabung abgedeckt werden.
- Jegliche verschüttete Flüssigkeit, die Voretigen Neparvovec enthält, muss mit einem Viruzid, wie z. B. 1%igem Natriumhypochlorit, behandelt und mit saugfähigen Materialien trockengetupft werden.
- Alle Materialien, die mit Voretigen Neparvovec in Kontakt gekommen sein könnten (z. B. Durchstechflasche, Spritze, Kanüle, Baumwollgaze, Handschuhe, Masken oder Verbände), müssen gemäß den lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit entsorgt werden.

Vorsehentliche Exposition

- Im Fall einer vorsehentlichen Exposition beim Arbeiten mit dem Arzneimittel (z. B. durch einen Spritzer in die Augen oder auf Schleimhäute), mindestens 5 Minuten mit sauberem Wasser spülen.
- Im Fall einer Exposition von verletzter Haut oder bei einer Verletzung durch die Spritze, den betroffenen Bereich gründlich mit Wasser und Seife und / oder einem Desinfektionsmittel reinigen.

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen. Nicht verwendetes Arzneimittel ist gemäß den lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit zu entsorgen.

Vorbereitung

Die Vorbereitung von Luxturna muss innerhalb von 4 Stunden vor der Verabreichung und entsprechend der nachstehenden empfohlenen Vorgehensweise unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Eine Einzeldosis-Durchstechflasche Konzentrat und zwei Durchstechflaschen Lösungsmittel bei Raumtemperatur auftauen lassen. Die Durchstechflaschen fünfmal vorsichtig über Kopf drehen, um den Inhalt zu mischen.

Auf sichtbare Partikel oder Auffälligkeiten überprüfen. Jeder Fall von Auffälligkeiten oder sichtbaren

Partikeln muss dem Zulassungsinhaber gemeldet werden und das Arzneimittel darf in diesem Fall nicht verwendet werden.

2,7 ml Lösungsmittel mit einer 3-ml-Spritze aus den zwei aufgetauten Durchstechflaschen entnehmen und in eine sterile, leere 10-ml-Durchstechflasche aus Glas überführen.

Zur Verdünnung 0,3 ml des aufgetauten Konzentrats in eine 1-ml-Spritze aufziehen und der sterilen 10-ml-Durchstechflasche aus Glas mit dem Lösungsmittel hinzufügen. Die Durchstechflasche mindestens fünfmal vorsichtig über Kopf drehen, um den Inhalt gut zu mischen. Auf sichtbare Partikel überprüfen. Die verdünnte Lösung sollte klar bis leicht opaleszent erscheinen. Die 10-ml-Durchstechflasche aus Glas mit dem verdünnten Konzentrat wie folgt beschriften: „Luxturna verdünnt“.

Die Spritze nicht vorbereiten, wenn die Durchstechflasche Schäden aufweist oder sichtbare Partikel beobachtet werden können. Die Spritzen zur Injektion vorbereiten, indem 0,8 ml der verdünnten Lösung in eine sterile 1-ml-Spritze aufgezogen werden. Auf gleiche Weise eine Ersatzspritze vorbereiten. Die mit dem Arzneimittel aufgezogenen Spritzen anschließend in einem dafür vorgesehenen Transportbehälter zum Operationssaal transportieren.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1331/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22. November 2018

10. STAND DER INFORMATION

01/2019

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.