

Beschluss



Gemeinsamer
Bundesausschuss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Voretigen Neparvovec

Vom 17. Oktober 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. August 2019 (BAnz AT 30.10.2019 BX), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Voretigen Neparvovec wie folgt ergänzt:

Nutzenbewertungsverfahren umfasst die Anlage XII beachten.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie beachten.

Voretigen Neparvovec

Beschluss vom: 17. Oktober 2019
In Kraft getreten am: 17. Oktober 2019
BANz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. November 2018):

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.

1. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Arzneimittels

Voretigen Neparvovec ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene und pädiatrische Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen RPE65-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Voretigen Neparvovec:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Studie 301: randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie: Voretigen Neparvovec vs. Beobachtendes Abwarten

Studie 301 Endpunkt- kategorie Endpunkt	Voretigen Neparvovec		Beobachtendes Abwarten		Voretigen Neparvovec vs. Beobachtendes Abwarten
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Mortalität					
	keine Todesfälle ^a				

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Juli 2019) und dem Amendment, sofern nicht anders indiziert.

Studie 301 Endpunkt- kategorie Endpunkt	Voretigen Neparvovec				Beobachtendes Abwarten				Voretigen Neparvovec vs. Beobach- tendes Abwarten
	N ^b Baselin e (N Jahr 1)	Score Base- line MW (SD) <i>Me- dian (min; max)</i>	Score Jahr 1B ^c MW (SD)	Ände- rung zu Base- line MW (SD) <i>Me- dian (min; max)</i>	N ^b Baselin e (N Jahr 1)	Score Base- line MW (SD) <i>Me- dian (min; max)</i>	Score Jahr 1C ^c MW (SD)	Ände- rung zu Base- line MW (SD) <i>Me- dian (min; max)</i>	Änderung ^d [95 %-KI]; exakter p-Wert ^e
	Morbidität (ITT-Population)								
Multi-Luminanz-Mobilitätstest (MLMT)									
Verände- rung im MLMT- Score ^f für beide Augen (bilateral)	21 (21)	3,1 (1,7) <i>k.A.</i>	4,9 (2,0)	1,8 (1,1) 2 (0; 4)	10 (10)	2,9 (1,6) <i>k.A.</i>	3,2 (1,8)	0,2 (1,0) 0 (-1; 2)	1,6 [0,7; 2,4]; 0,001 ^g SMD ^x nach Hedges' g: 1,50 [0,66; 2,34]

Studie 301 Endpunkt- kategorie Endpunkt	Voretigen Neparvovec				Beobachtendes Abwarten				Voretigen Neparvovec vs. Beobach- tendes Abwarten
	N Base- line	Score Base- line	Score Jahr 1	Ände- rung zu Base- line	N Base- line	Score Base- line	Score Jahr 1	Ände- rung zu Base- line	Mittlere Änderung ^h [95 %-KI]; p-Wert
	(N Jahr 1)	MW (SE)	MW (SE)	MW (SE)	(N Jahr 1)	MW (SE)	MW (SE)	MW (SE)	
Morbidität									
Vollfeld-Lichtempfindlichkeit-Schwellenwert-Test (FST)^{i,j}									
Weißes Licht (log10(cd*s/ m ²)) ^k (ITT- Population)	20 ^j (19)	-1,29 (0,09)	-3,36 (0,28)	-2,08 (0,29)	9 ^j (9)	-1,65 (0,14)	-1,61 (0,42)	0,04 (0,44)	-2,11 [-3,19; -1,04]; <0,001 SMD ^l nach Hedges ^g : -1,52 [-2,41; -0,63]
Blaues Licht (log10(cd*s/ m ²)) (mITT- Population)	20 ^m (17 ⁿ)	-1,64 (0,11)	-3,61 (0,30)	-1,97 (0,34)	9 ^m (9 ⁿ)	-1,99 (0,17)	-1,87 (0,44)	0,13 (0,49)	-2,10 [-3,32; -0,88]; 0,001
Rotes Licht (log10(cd*s/ m ²)) (mITT- Population)	20 ^m (17 ⁿ)	-1,21 (0,11)	-2,51 (0,18)	-1,30 (0,17)	9 ^m (9 ⁿ)	-1,69 (0,16)	-1,53 (0,26)	0,16 (0,24)	-1,46 [-2,06; -0,87]; <0,001
Sehschärfe^o (logMAR) (ITT-Population)									
ETDRS/ HOTV- Sehtafel	21 (20)	1,18 (0,14)	1,03 (0,17)	-0,16 (0,07)	10 (9)	1,29 (0,21)	1,3 (0,25)	0,01 (0,10)	-0,16 [-0,41; 0,08] ^p ; Exakter p- Wert ^q : 0,170

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Voretigen Neparvovec		Beobachtendes Abwarten		Voretigen Neparvovec vs. Beobachtendes Abwarten
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relative Risikodifferenz [95 %-KI]; p-Wert
Sehschärfe (ITT-Population)					
Verbesserung der Sehschärfe (≥ 10 Buchstaben ETDRS)	18	6	8	0	0,33 [-0,05; 0,60]; 0,071

Studie 301 Endpunkt- kategorie Endpunkt	Voretigen Neparvovec				Beobachtendes Abwarten				Voretigen Neparvovec vs. Beobach- tendes Abwarten
	N Base- line (N Jahr 1)	Score Base- line MW (SD) <i>Me- dian (min; max)</i>	Score Jahr 1B ^c MW (SD) <i>Me- dian (min; max)</i>	Mitt- lere Ände- rung zu Base- line	N Base- line (N Jahr 1)	Score Base- line MW (SD) <i>Me- dian (min; max)</i>	Score Jahr 1B ^c MW (SD) <i>Me- dian (min; max)</i>	Mitt- lere Ände- rung zu Base- line	Differenz Änderung ^s [95 %-KI] ^t ; p-Wert
	Morbidität								
Gesichtsfeldmessung mittels Perimetrie^r (ITT-Population)									
Goldmann: III4e (Summen- score) ^u	20 ^v (20)	332,9 (413,3) 153 (0; 1418)	673,9 (423,7) 592,0 (0; 1405)	302,1 (289,6)	10 (9)	427,1 (372,0) 372 (0;1042)	397,8 (367,3) 349,0 (45; 1114)	-76,7 (258,7)	378,7 [145,5; 612,0]; 0,006 SMD ^w nach Hedges' g: 1,27, 95 %-KI [0,41; 2,12]
Humphrey: Fovea Sensitivität (dB)	20 (20)	22,4 (6,8) 24 (5; 32)	25,8 (9,1) 30 (0; 37)	2,4 (9,7)	10 (9)	17,6 (8,9) 17 (3; 28)	21,5 (8,9) 26 (6; 31)	2,3 (5,3)	0,04 [-7,1; 7,2]; 0,18
Humphrey: Durch- schnittlicher Makula Grenzwert (dB)	20 (20)	16,1 (5,5) 15 (8;26)	24,0 (8,0) 28 (2; 32)	7,7 (6,2)	10 (9)	14,4 (8,0) 16 (0; 22)	15,8 (7,4) 16 (2; 25)	-0,2 (1,7)	7,9 [3,5; 12,2]; <0,001 SMD ^{w,x} nach Hedges' g: 1,45, 95 %-KI [0,61; 2,29]

Studie 301 Endpunktkategorie Endpunkt	Voretigen Neparvovec		Beobachtendes Abwarten		Voretigen Neparvovec vs. Beobachtendes Abwarten
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Visual function Questionnaire					
Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.					

Studie 301 Endpunkt-kategorie Endpunkt	Voretigen Neparvovec ^y		Beobachtendes Abwarten ^y		Voretigen Neparvovec vs. Beobachtendes Abwarten
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] ^z ; p-Wert ^{aa}
Nebenwirkungen (zu Jahr 1 nach Baseline) (Sicherheitspopulation)					
UE	20	20 (100)	9	9 (100)	-
UE ≥ Grad 3 ^{ab}	20	11 (55,0)	9	2 (22,2)	2,48 [0,80; 24,37]; 0,130
Schwere UE ^{ac}	20	3 (15,0)	9	0 (0,0)	k.A. ^{ab,ad}
SUE	20	2 (10,0)	9	0 (0,0)	k.A. ^{ad} ; 1,000
UE, die zum Studienabbruch führten	20	0 (0,0)	9	0 (0,0)	n.b.
UE, die zum Tod führten ^{ae}	20	0 (0,0)	9	0 (0,0)	n.b.

- a: Erhebung erfolgte im Rahmen der Sicherheit.
 b: Fehlende Werte zu Jahr 1 von Personen, die vor Applikation der Prüfmedikation ausgeschieden sind, wurden mit 0 imputiert.
 c: Primärer Endpunkt.
 d: Es wurde die Differenz der beobachteten mittleren Veränderungen zur Baseline berechnet. Für die Berechnung des 95%-KI wird seitens des pU ein gemischtes Modell verwendet, welches Terme für die Behandlung und die Studienvsiste (bzw. gemäß externem SAP Zeit und Behandlung) einschließt. Konkrete Angaben zum statistischen Modell, beispielsweise zur Kovarianzstruktur, konnten nicht identifiziert werden.
 e: Zur Untersuchung der Änderung zu Jahr 1 im Vergleich zu Baseline zwischen den Behandlungsgruppen wurde ein Wilcoxon-Rangsummen-Test mit exaktem zweiseitigem p-Wert verwendet.
 f: Ein höherer Wert im Mobilitätsscore bedeutet eine Verbesserung im MLMT.
 g: Im Dossier wird ein p-Wert von 0,002 angegeben.
 h: Die mittlere Änderung und der p-Wert wurden mit einem MMRM mit den Termen Behandlung, Studienvsiste und Behandlung*Studienvsiste gerechnet.
 i: Es wurde für beide Behandlungsgruppen gemittelt über beide Augen analysiert.
 j: Je negativer der Wert, desto besser die Lichtempfindlichkeit.
 k: Sekundärer Endpunkt.
 l: SMD nach Hedges' g wurde für den Endpunkt FST mit weißem Licht post-hoc für das Modul 4 berechnet.
 m: Gemäß dem pU sollte die Analyse anhand der ITT-Population durchgeführt werden. Unklar bleibt, weshalb Daten für jeweils eine Person in beiden Behandlungsgruppen fehlen.
 n: Angaben, weshalb Ergebnisse zu Jahr 1 von nur 17 Personen in der Interventions- bzw. 9 Personen in der Kontrollgruppe berichtet wurden, konnten nicht identifiziert werden.
 o: Es wurde für beide Behandlungsgruppen gemittelt über beide Augen analysiert.
 p: Die mittlere Änderung und der p-Wert wurden mit einem MMRM mit den Termen Behandlung, Studienvsiste und Behandlung*Studienvsiste gerechnet.
 q: Im Dossier wird ein p-Wert von 0,175 angegeben.
 r: Es wurde für beide Behandlungsgruppen gemittelt über beide Augen analysiert.
 s: Es wurde die Differenz der beobachteten mittleren Veränderungen zur Baseline berechnet. Für die Berechnung des 95 %-KI wurde ein gemischtes Modell verwendet, welches Terme für die Behandlung und die Studienvsiste einschließt.
 t: Der zweiseitige p-Wert wurde post-hoc mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet. Es wurden keine Imputationen für fehlende Werte durchgeführt.
 u: Größe des Stimulus III4e: Größe: 4 mm², Leuchtdichte: 315 cd/m²
 v: Für eine Person in der Interventionsgruppe konnten zu Baseline für beide Perimetrie-Tests keine zuverlässigen Testergebnisse ermittelt werden.
 w: Die SMD und Hedges' g wurde post-hoc für das Dossier berechnet.
 x: Die Darstellung der SMD erfolgte lediglich in der schriftlichen Stellungnahme. Eine Output-Datei des verwendeten Statistikprogramms wurde zur Verifizierung nicht vorgelegt.
 y: Unterschiedlicher Beginn des Erhebungszeitraums zwischen beiden Gruppen: Die Erhebung begann in der Interventionsgruppe ab der ersten Injektion und in der Kontrollgruppe ab der Baseline-Untersuchung.
 z: Vom pU post-hoc berechneter Effektschätzer mittels Vier-Felder-Tafel. Das KI wurde mit einer exakten Methode (Tail-Methode) berechnet.
 aa: p-Wert berechnet post-hoc anhand des exakten Tests nach Fischer.
 ab: Eine zusammenfassende Darstellung der UE ≥ Grad 3 wird im Dossier vorgenommen. Weitere Angaben zu den konkreten UE konnten nicht identifiziert werden.
 ac: Es wurden nur schwere, nicht aber milde oder moderate UE dargestellt.
 ad: Es wurden seitens des pU keine Effektschätzer berechnet.
 ae: Da Todesfälle als UE erfasst wurden und nicht als separater Endpunkt definiert waren, werden sie unter Sicherheit dargestellt.

Abkürzungen:

dB: dezibel; FST: Full-field stimulus testing; ITT: Intention-to-Treat; Jahr 1B: Jahr 1 nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: Jahr 1 nach Baseline in der Kontrollgruppe; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MLMT: Mult-Luminanz-Mobilitätstest; MMRM: Model for Repeated Measures; n.b.: nicht berechenbar; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler; SMD: Standardized Mean Difference, (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Studie 301 MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Voretigen Neparvovec ^y		Beobachtendes Abwarten ^y		Voretigen Neparvovec vs. Beobachtendes Abwarten
	N	Patienten n mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] ^z ; p-Wert ^{aa}
UE mit einer Inzidenz ≥ 10 % in einem der Studienarme und >1 Ereignis innerhalb eines Jahres nach Baseline (Sicherheitspopulation)					
Störungen des Blut- und	20	9 (45,0)	9	0 (0,0)	k.A. ^{ad}

Studie 301 MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Voretigen Neparvovec ^y		Beobachtendes Abwarten ^y		Voretigen Neparvovec vs. Beobachtendes Abwarten
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] ^z ; p-Wert ^{aa}
lymphatischen Systems					
Leukozytose	20	9 (45,0)	9	0 (0,0)	
Erkrankungen des Auges	20	10 (50,0)	9	1 (11,1)	4,50 [0,95; 124,40]; 0,096
Katarakt	20	3 (15,0)	9	0 (0,0)	
Entzündungen des Auges	20	2 (10,0)	9	0 (0,0)	
Netzhauttriss	20	2 (10,0)	9	0 (0,0)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20	12 (60,0)	9	3 (33,0)	1,80 [0,76; 9,21] 0,245
Oberbauchschmerzen	20	2 (10,0)	9	0 (0,0)	
Diarrhö	20	2 (10,0)	9	1 (11,1)	
Übelkeit	20	6 (30,0)	9	1 (11,1)	
Erbrechen	20	8 (40,0)	9	2 (22,2)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verbreichungsort	20	10 (50,0)	9	1 (11,1)	4,50 [0,95; 124,40] 0,096
Reaktionen auf die Prüfmedikation	20	2 (10,0)	9	0 (0,0)	
Fieber	20	7 (35,0)	9	1 (11,1)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20	11 (55,0)	9	4 (44,4)	1,24 [0,57; 6,56] 0,700
Ohrinfektion	20	1 (5,0)	9	1 (11,1)	
Nasopharyngitis	20	7 (35,0)	9	2 (22,2)	
Infektion der oberen Atemwege	20	2 (10,0)	9	3 (33,3)	
Verletzung; Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	20	5 (25,0)	9	2 (22,2)	1,13 [0,26; 7,34] 1,000
Tierbiss	20	2 (10,0)	9	0 (0,0)	
Untersuchungen	20	7 (35,0)	9	1 (11,0)	3,15 [0,60; 82,84] 0,3715
Erhöhter Augeninnendruck	20	4 (20,0)	9	0 (0,0)	

Studie 301 MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Voretigen Neparvovec ^y		Beobachtendes Abwarten ^y		Voretigen Neparvovec vs. Beobachtendes Abwarten
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] ^z ; p-Wert ^{aa}
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	20	1 (5,0)	9	1 (11,1)	0,45 [0,01; 14,86] 0,532
Erkrankungen des Nervensystems	20	10 (50,0)	9	3 (33,3)	1,50 [0,60; 6,61] 0,453
Kopfschmerzen	20	7 (35,0)	9	2 (22,2)	
Psychiatrische Erkrankungen	20	2 (10,0)	9	1 (11,1)	0,90 [0,08; 24,37] 1,000
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	20	3 (15,0)	9	1 (11,1)	1,35 [0,15; 34,78] 1,000
Hämaturie	20	3 (15,0)	9	1 (11,1)	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	20	3 (15,0)	9	0 (0,0)	k. A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	20	10 (50,0)	9	5 (55,6)	0,90 [0,43; 2,49] 1,000
Husten	20	6 (30,0)	9	1 (11,0)	
Nasenbluten	20	2 (10,0)	9	0 (0,0)	
Verstopfte Nase	20	2 (10,0)	9	0 (0,0)	
Oropharyngealer Schmerz	20	6 (30,0)	9	4 (44,0)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	20	2 (10,0)	9	1 (11,1)	0,90 [0,08; 24,37] 1,000
Gefäßerkrankungen	20	1 (5,0)	9	1 (11,1)	0,45 [0,01; 14,86] 0,532
Bluthochdruck	20	1 (5,0)	9	1 (11,1)	

Studie 301 MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Voretigen Neparvovec ^y		Beobachtendes Abwarten ^y		Voretigen Neparvovec vs. Beobachtendes Abwarten
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] ^z ; p-Wert ^{aa}
Schwere UE mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in einem der Studienarme und >1 Ereignis innerhalb eines Jahres nach Baseline (Sicherheitspopulation)					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20	2 (10,0)	9	0 (0,0)	k.A.
Übelkeit	20	2 (10,0)	9	0 (0,0)	
Erbrechen	20	2 (10,0)	9	0 (0,0)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	20	2 (10,0)	9	0 (0,0)	k.A.
Reaktionen auf das Arzneimittel	20	2 (10,0)	9	0 (0,0)	

Studie 301 MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Voretigen Neparvovec ^y		Beobachtendes Abwarten ^y		Voretigen Neparvovec vs. Beobachtendes Abwarten
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] ^z ; p-Wert ^{aa}
SUE mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in einem der Studienarme und >1 Ereignis innerhalb eines Jahres nach Baseline (Sicherheitspopulation)					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	20	2 (10,0)	9	0 (0,0)	k.A.
Reaktionen auf das Arzneimittel	20	2 (10,0)	9	0 (0,0)	

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene und pädiatrische Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen RPE65-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen

ca. 100 - 530 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

A. Zulassungsrechtliche Anforderungen

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Luxturna® (Wirkstoff: Voretigen Neparvovec) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Oktober 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/luxturna-epar-product-information_de.pdf

Die Behandlung mit Voretigen Neparvovec muss durch in der Durchführung von Makulaoperationen erfahrene Netzhautchirurgen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal (z.B. Netzhautchirurgen und Pharmazeuten) und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zur Vorbereitung und Durchführung der intraokulären, subretinalen Anwendung von Voretigen Neparvovec in einem Operationsfeld unter Anästhesie.

Der Risikomanagement-Plan (RMP) sieht im Detail vor, dass das Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal relevante Informationen zur Zubereitung, Lagerung und Anwendung von Voretigen Neparvovec inklusive einer Beschreibung der Materialien sowie der subretinalen Verabreichung enthält.

Qualifikation und Verfügbarkeit des ärztlichen und nicht-ärztlichen Personals

Zur Minimierung von Sicherheitsrisiken im Zusammenhang mit der Behandlung mit Voretigen Neparvovec soll sichergestellt werden, dass Behandlungseinrichtungen, die die Voretigen Neparvovec-Behandlung vorbereiten und diese verabreichen, die von der EMA genehmigten und umzusetzenden Kriterien entsprechend des Risikomanagementplans erfüllen. Das in die Verabreichung involvierte Personal (d.h. vitreoretinale Chirurgen und Apotheker) hat an einem obligatorischen Schulungsprogramm zur Anwendung von Voretigen Neparvovec teilgenommen, um die korrekte Anwendung von Voretigen Neparvovec zu gewährleisten und so die mit seiner Verabreichung und / oder dem Verabreichungsverfahren verbundenen Risiken (erhöhter Augeninnendruck, Netzhautriss, Makulaerkrankungen, Katarakt, intraokuläre Entzündung und/oder Infektion im Zusammenhang mit dem Eingriff und der Netzhautablösung, Übertragung durch Dritte) zu minimieren.

Die Kriterien für Behandlungszentren sollten Folgendes umfassen:

- Anwesenheit eines spezialisierten Augenarztes mit Expertise in der Betreuung und Behandlung von Patienten mit erblicher Netzhautdystrophie.
- Anwesenheit oder Angliederung an einen in der subretinalen Chirurgie erfahrenen und zur Verabreichung von Voretigen Neparvovec befähigten Netzhautchirurgen.
- Eine entzündungshemmende Begleitmedikation soll gemäß der Fachinformation verordnet werden.
- Das Intervall zur Behandlung des zweiten Auges soll gemäß der Fachinformation geplant werden.

B. Weitere Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Voretigen Neparvovec in qualifizierten Behandlungseinrichtungen

Nach aktuellem Stand der medizinisch-fachlichen Kenntnisse sollten über Vorgaben der Fachinformation und der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung hinaus folgende Anforderungen an die Durchführung der Behandlung berücksichtigt werden:

Indikationsstellung vor der Durchführung der Therapie

Vor der Durchführung einer Therapie mit Voretigen Neparvovec sollten alle der folgenden Bedingungen erfüllt sein:

- Es ist die Diagnose einer Netzhautdystrophie klinisch gesichert.
- Es sind Sequenzvarianten homozygot oder compound heterozygot-biallelisch im Gen RPE65 als Krankheitsursache gesichert. Idealerweise erfolgt der Nachweis durch Segregationsanalyse bei den Eltern.
- Es ist sichergestellt, dass ausreichend Zielzellen vorhanden sind, um einen therapeutischen Nutzen zu gewährleisten.
- Der Patient und ggf. die Erziehungsberechtigten wurden über den natürlichen Krankheitsverlauf, die Prognose der geplanten Therapie und das Risikoprofil der Therapie sowie über eventuell andere Therapien individuell aufgeklärt.

Durchführung der Therapie

Im Rahmen der Durchführung einer Therapie mit Voretigen Neparvovec sollten alle der folgenden klinischen Bedingungen erfüllt sein:

- Insbesondere sollten Erfahrungen bei Vitrektomien in der jeweiligen Altersgruppe der Patienten vorliegen. Für die Behandlung von Kindern sollten Erfahrungen in der pädiatrischen Ophthalmologie vorhanden sein.
- Erfahrungen in der subretinalen Chirurgie bei Patienten mit fortgeschrittener Netzhautdystrophie oder anderen degenerativen Erkrankungen der Netzhaut liegen vor.
- Eine Anreicherung von Luxturna® im Glaskörperraum und damit das Risiko einer geringeren Bioverfügbarkeit im Zielgewebe und/oder höhere systemische Biodistribution soll vermieden werden.
- Werden Kinder behandelt, dann sollte ein in der Kinderanästhesie erfahrener Anästhesist zur Verfügung stehen.

Im Rahmen der Durchführung einer Therapie mit Voretigen Neparvovec sollten alle der folgenden technischen Bedingungen erfüllt sein:

- Das formale Training für die Zubereitung und chirurgische Anwendung von Voretigen Neparvovec durch den Hersteller ist erfolgt.
- Die Ausstattung zur regelhaften Lagerung und Vorbereitung der Injektionslösung liegt vor.
- Der Wirkstoff wird bis zur Anwendung bei Temperaturen unter -65° C gelagert und die Kühlkette gewährleistet.
- Die Vorbereitung von Voretigen Neparvovec für die Anwendung erfolgt unter aseptischen Bedingungen und in steriler Arbeitsweise durch geschultes Personal im Vier-Augen-Prinzip.

- Das gesamte OP-Team ist im Umgang mit Stoffen der biologischen Schutzstufe 1 geschult.
- Die Applikation entspricht den Vorgaben des Herstellers bzw. der das Produkt vertreibenden Firma.
- Die Entsorgung der Viruslösung, sowie die Flächendesinfektion des OP-Saals erfolgt gemäß den Bestimmungen vor Ort sowie den aktuellen Empfehlungen des Robert Koch-Instituts.
- Vorhandensein einer Apotheke, die in der Lage ist, AAV-vektorbasierte Gentherapieprodukte zu verarbeiten und herzustellen.

Nachsorge

Im Rahmen der Nachsorge der Patienten nach einer Therapie mit Voretigen Neparvovec sollten alle der folgenden Bedingungen erfüllt sein:

- Alle Nebenwirkungen werden in einer Registerstudie erfasst.
- Die Behandlung von Komplikationen erfolgt durch den initial behandelnden Arzt oder unter Einbeziehung dessen.
- Die klinische Untersuchung und Prüfung der Sehfunktionen erfolgen unter standardisierten Bedingungen.
- Zur Beurteilung des Therapieerfolgs sollen präoperativ und im postoperativen Verlauf mindestens die bestkorrigierte Sehschärfe, die globale Netzhautsensitivität (FST) sowie OCT- und FAF-Aufnahmen durchgeführt werden.

Die Regelungen nach §136a SGB V bleiben hiervon unberührt.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene und pädiatrische Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen RPE65-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient (für beide Augen)
Voretigen Neparvovec	821.100 €
Vitrektomie inkl. subretinale Injektion	ca. 5.700 € ²
Prä- und postoperative immunmodulatorische Behandlung mit Prednison	18,05 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar ³

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2019)

² Abgebildet sind die Kosten für einen stationären Eingriff.

³ Zum Zeitpunkt des Beschlusses sind ein Teil der prä- bzw. postoperativen Kontrollen (z.B. optische Kohärenztomographie (OCT)) nicht über den EBM berechnungsfähig, so dass die hierdurch entstehenden Kosten nicht quantifizierbar sind. Aufgrund der individuellen Festlegung der Intervalle für Kontrolluntersuchungen durch den behandelnden Arzt / die behandelnde Ärztin können die entstehenden Kosten für alle Therapieoptionen nicht quantifiziert werden. Auch die subretinale Applikation von Voretigen Neparvovec ist derzeit nicht bezifferbar.

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. Oktober 2019 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis 31. Dezember 2021 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Oktober 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

*Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.
Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse.*