

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Voretigen Neparvovec (Luxturna®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	3
2.1.3	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	10
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	11
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
2.4	Therapiekosten.....	12
3.	Bürokratiekosten	18
4.	Verfahrensablauf	18

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Voretigen Neparvovec ist der 15. April 2019. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 9. April 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Voretigen Neparvovec zur Behandlung des Sehverlusts aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juli 2019 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G19-10) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Voretigen Neparvovec nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Voretigen Neparvovec (Luxturna®) gemäß Fachinformation

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.

2.1.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Voretigen Neparvovec wie folgt bewertet:

Für erwachsene und pädiatrische Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen RPE65-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Begründung:

Grundlage der Nutzenbewertung ist die randomisierte, kontrollierte, multizentrische, offene Phase-III-Zulassungsstudie 301 zur Untersuchung von Voretigene Neparvovec im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. In die Studie wurden 31 Patienten (Interventionsgruppe N = 21, Kontrollgruppe N = 10; entspricht der ITT-Population) mit bestätigter Diagnose einer Lebersche kongenitale Amaurose (LCA) aufgrund von Mutationen im *RPE65*-Gen eingeschlossen. In der Studie war der Einschluss von Patienten ab ≥ 3 Jahren vorgesehen. Die Patienten im Interventionsarm erhielten je $1,5 \times 10^{11}$ Vektorgenom Voretigen Neparvovec als gentherapeutische Intervention in Form einer subretinalen Injektion unter Anästhesie; nach der Applikation ins erste Auge (Tag 0A; höchstens 90 Tage nach Baseline) erfolgte nicht-simultan innerhalb von 12 ± 6 Tagen die Injektion in das zweite Auge (Tag 0B). Ein Wechsel der Patienten aus der Kontrollgruppe in den Interventionsarm war nach frühestens einem Jahr möglich, sofern die Patienten zu diesem Zeitpunkt noch die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie erfüllten. Die Beobachtungsdauer nach Injektion der Prüfmedikation ins zweite Auge betrug laut Studienprotokoll in beiden Gruppen 1 bis 1,5 Jahre. Die Patienten konnten im Anschluss an die Studie 301 in der einarmigen Verlängerungsstudie 302 bis zu 15 Jahre weiterbeobachtet werden.

Die Randomisierung der Patienten in Studie 301 erfolgte im Verhältnis 2:1 stratifiziert nach Alter (≥ 10 vs. < 10 Jahre) und Ergebnislevel des Mobilitätstests zum Screening mit dem schlechteren Auge (Bestehen bei ≥ 125 vs. < 125 Lux). Als primären Endpunkt erhob die Studie die Veränderung im Multi-Luminanz-Mobilitätstest (MLMT, „Mobilitätstest“), bilateral gemessen nach Jahr 1B (= Jahr 1 nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe) bzw. Jahr 1C (= Jahr 1 nach der Baseline der Kontrollgruppe) zwischen den Behandlungsgruppen.

Neben den Auswertungen der pivotalen, vergleichenden RCT 301 legte der pharmazeutische Unternehmer für die Nutzenbewertung auch die Ergebnisse der Verlängerungsstudie 302 vor. Obwohl die Aussagekraft der Studie u.a. aufgrund des einarmigen Studiendesigns sowie aufgrund methodischer Limitationen eingeschränkt ist, werden für den primären Endpunkt MLMT die deskriptiven Ergebnisse in der Nutzenbewertung berücksichtigt, um eine erste Einschätzung zur Nachhaltigkeit der Effekte von Voretigen Neparvovec vornehmen zu können. In Studie 302 wurden die in Studie 301 definierten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte weiter erhoben. Es bleibt unklar, inwiefern die Erhebung analog zur Studie 301 erfolgte. Zu Beginn der Verlängerungsstudie 302 konnten die Patienten der ursprünglichen Kontrollgruppe in Studie 301 das Prüfpräparat erhalten. Zum aktuellsten Datenschnitt vom 5. März 2017 liegen für die ursprüngliche Interventionsgruppe Daten zu Jahr 3 nach Baseline (3 Jahre nach Administration der Prüfmedikation) sowie für die ursprüngliche Kontrollgruppe zu Jahr 2 nach Injektion der Prüfmedikation vor.

Mortalität

In der Studie 301 wurde die Mortalität im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse als Sicherheitsendpunkt erfasst. Während der Studie wurden keine Todesfälle berichtet.

Morbidität

Funktionales Sehen mittels Multi-Luminanz-Mobilitätstest (MLMT)

Der Multi-Luminanz-Mobilitätstest (MLMT) dient der Messung von Veränderungen im funktionalen Sehen, insbesondere der Fähigkeit, unter verschiedenen Lichtverhältnissen sich in einem Hindernisparcours zu orientieren und selbstständig bewegen zu können. Der Test verwendet sieben standardisierte Beleuchtungsstärken von 1 Lux bis 400 Lux, die mit kalibrierten Lichtmessgeräten an fünf verschiedenen Positionen auf dem Hindernisparcours überprüft werden. Die Prüfer beurteilten das Ergebnislevel des Mobilitätstests anhand einer vordefinierten Kombination aus Geschwindigkeit und Präzision bei gegebener Beleuchtungsstärke, die zwischen 1 Lux und 400 Lux liegen konnte. Maßgeblich für die Mobilität war die Beleuchtungsstärke, bei der der Patient den Mobilitätstest in der entsprechenden Testsituation mit verdecktem/unverdecktem Auge noch bestehen konnte. Dieser Lux-Wert wurde dann für jede Testsituation in einen Mobilitätstest-Score zwischen 6 und -1 umgewandelt, wobei ein höherer Score einer besseren Mobilität entspricht.

Die Orientierungsfähigkeit bzw. Sehfunktion bei unterschiedlicher Umgebungsbeleuchtung wird als patientenrelevant angesehen. In der Studie 301 war die Analyse der Veränderung im MLMT-Mobilitätsscore für beide Augen (bilateral) zu Jahr 1B/C im Vergleich zu Baseline zwischen den Behandlungsgruppen als primärer Endpunkt definiert. Beim MLMT zeigt sich zu Jahr 1 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Voretigen Neparvovec gegenüber dem beobachtenden Abwarten (Differenz der beobachteten mittleren Veränderungen: 1,6 [95%-KI 0,7; 2,4]; $p < 0,001$). Unter Voretigen Neparvovec hat kein Patient den Test zu Jahr 1 schlechter abgeschnitten als zu Baseline.

Der pharmazeutische Unternehmer hat zudem Auswertungen auf Basis einer angenommenen Minimal Important Difference (MID) von 1 Punkt eingereicht. Die vorgelegten Responderanalysen zur MID von 1 Punkt konnten aus methodischen Gründen nicht berücksichtigt werden. Mit der Stellungnahme wurden post-hoc berechnete SMDs nach Hedges'g nachgereicht; für den MLMT liegt dieser vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 (SMD 1,50 (95% KI: [0,66; 2,34])), so dass für Voretigen Neparvovec gegenüber dem beobachtenden Abwarten ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil abgeleitet wird.

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential bei dem subjektiven Endpunkt als hoch angesehen. So kann die Kenntnis der Behandlungszuordnung die Durchführung des Tests durch den Patienten beeinflusst haben. Ungeachtet dessen erfolgte die Bewertung des Tests verblindet, es wurden während der Studie qualitätssichernde Maßnahmen eingesetzt; auch erfolgte die Durchführung des Tests standardisiert. Es verbleiben des Weiteren Unsicherheiten u.a. bezüglich des erhöhten Anteils an prozedurbedingten Abweichungen in der Testdurchführung (Interventionsgruppe). Zudem konnte ein Deckeneffekt auf Grund der bereits zu Baseline hohen Werte im Mobilitätsscore beobachtet werden. Ungeachtet der genannten methodischen Limitationen liegt für den Endpunkt MLMT ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil für Voretigen Neparvovec gegenüber dem beobachtenden Abwarten vor.

In Studie 302 wurden für den Endpunkt MLMT Änderungen zu Baseline berichtet. Die rein deskriptiven, nicht vergleichenden Daten für die Änderung zu Baseline liegen für die ursprüngliche Interventions- und Kontrollgruppe bis zur Visite 3 bzw. Visite Jahr 2 in einer im Vergleich zu Studie 301 ähnlichen Größenordnung.

Lichtempfindlichkeit mittels Vollfeld-Lichtempfindlichkeit-Schwellenwert-Test (FST)

Zur Messung der Vollfeld-Empfindlichkeit wurde im Rahmen der Studie 301 der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit Schwellenwert-Test (full-field light sensitivity threshold test; FST) eingesetzt.

Hierbei handelt es sich um einen Test mit dem Ziel, die subjektive Lichtempfindlichkeit des gesamten Gesichtsfeldes, bei der die Testperson noch sehen kann, zu erfassen. Hierfür werden Patienten unterschiedlichen Leuchtdichten (Helligkeiten) ausgesetzt, um so die Wahrnehmung der Patienten im Hinblick auf die Leuchtdichte eines Lichtblitzes zu erfassen. Zur Durchführung wurde in der Studie 301 ein Ganzfeld-Elektroretinogramm (ERG) angewandt, mit dem die Leuchtdichte eines Lichtblitzes, den die Testperson noch sehen kann, erfasst wurde. Es wurden weiße, rote und blaue Lichtreize für jedes Auge einzeln getestet. Ein Algorithmus identifizierte die minimale Leuchtdichte (Helligkeit), bei der die Testperson zuverlässig Licht wahrnahm. Die Leuchtdichte wurde in einen logarithmischen Wert umgewandelt. Für $\log_{10}(\text{cd s/m}^2)$ entspricht ein negativeres Ergebnis einem niedrigeren Schwellenwert und damit einer verbesserten Lichtempfindlichkeit, was auf eine verbesserte Photorezeptorfunktion hinweist.

Aus methodischer Sicht wird angemerkt, dass die subjektiven Tests mehrmals gemessen werden konnten, bis akzeptable Reliabilitätswerte erreicht wurden. In der SOP sind Kriterien zur Reliabilitätsbewertung beschrieben, dennoch wird dieses Vorgehen in Anbetracht des offenen Studiendesigns kritisch gesehen. Die Entscheidung zur wiederholten Erhebung des Tests erfolgte somit nicht systematisch, sondern nach subjektivem Ermessen des Untersuchers. Zur abschließenden Bewertung des Verzerrungspotentials fehlen Angaben, wie häufig Messwiederholungen in den jeweiligen Behandlungsarmen stattfanden.–Das Verzerrungspotential wird aufgrund des offenen Studiendesigns und der fehlenden Verblindung bei der Auswertung des FST als hoch angesehen. Nach Angabe des pharmazeutischen Unternehmers erfolgten die statistischen Analysen anhand der ITT-Population. Die Ursache der bei der Messung mit blauem und roten Licht fehlenden Angaben (für drei Patienten in der Interventionsgruppe bzw. einen Patienten in der Kontrollgruppe) ist unklar.

Die Lichtempfindlichkeit wird als patientenrelevant eingeschätzt. Für den FST zeigen sich statistisch signifikante Effekte zugunsten von Voretigen Neparvovec gegenüber dem beobachtenden Abwarten für das weiße, blaue und rote Licht. Die Ergebnisse sind zudem für alle drei Lichtvarianten vergleichbar und bleiben über den gesamten Studienverlauf bis zu Jahr 1 nach Baseline konsistent. Die post-hoc ausschließlich für den Test gemessen mit weißem Licht berechnete SMD nach Hedges' g liegt zudem vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2.

Sehschärfe mittels ETDRS/HOTV-Sehtafel

Die Sehschärfe wurde im Rahmen der Studie in Abhängigkeit der kognitiven Fähigkeiten des Kindes entweder mit der ETDRS-Sehtafel oder mit der HOTV-Sehtafel erfasst. Die ETDRS-Tafel wurde bei 18 Personen der Interventionsgruppe sowie 8 Personen in der Kontrollgruppe angewandt. Die HOTV-Tafel wurde bei drei Personen der Interventionsgruppe und einer Person der Kontrollgruppe eingesetzt.

Bei der Sehschärfe handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt. Die Ergebnisse zu den a priori definierten Analysen, bei denen beide Sehtafeln (ETDRS-, HOTV-Tafel)

zusammen ausgewertet wurden, waren zwischen den Behandlungsgruppen zu Jahr 1 nicht statistisch signifikant und sind über den gesamten Studienverlauf bis zu Jahr 1 nach Baseline konsistent. Es bleibt unklar, inwieweit beide Sehtafeln austauschbar sind, weshalb die Ergebnisse in der Aussagekraft eingeschränkt sind. Separate Analysen für beide Sehtafeln getrennt wurden nicht durchgeführt. Das Verzerrungspotential wird auf Grund des offenen Studiendesigns und der fehlenden Verblindung bei der Auswertung als hoch angesehen.

Mit der Stellungnahme wurden post hoc Responderanalysen für eine MID von ≥ 10 Buchstaben separat sowohl für die ETDRS- als auch HOTV-Sehtafel eingereicht. Responderanalysen für eine Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 15 Buchstaben bzw. Verschlechterung um ≥ 10 Buchstaben wurden nicht vorgelegt. Angaben zur Validität einer MID von 10 oder 15 Buchstaben für die HOTV-Tafel konnten nicht identifiziert werden.

Insgesamt konnte bei 6 Personen in der Interventionsgruppe (n=18 bei denen die ETDRS-Tafel eingesetzt wurde) eine Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben bei Verwendung der ETDRS-Tafel abgeleitet werden, während dies bei keiner Person der Kontrollgruppe der Fall war; ein statistisch signifikanter Unterschied liegt zwischen den Behandlungsgruppen nicht vor.

Gesichtsfeld gemessen mittels Perimetrie nach Goldmann und Humphrey

Zur Messung des Gesichtsfeldes wurden in der Studie 301 sowohl statische (nach Humphrey) als auch kinetische Untersuchungsmethoden (nach Goldmann) eingesetzt. Bei beiden Perimetrieverfahren handelt es sich um in der klinischen Praxis weit verbreitete Methoden zur Messung des Gesichtsfeldes. Die Goldman-Perimetrie erfasst das gesamte Gesichtsfeld, während die Humphrey-Perimetrie sich auf bestimmte Regionen im Gesichtsfeld fokussiert. Eine Ausdehnung des Gesichtsfelddefektes bzw. Gesichtsfeldeinschränkungen werden als patientenrelevant erachtet.

Bei der hier eingesetzten statischen Untersuchungsmethode nach Humphrey befinden sich die Reize an einer festgelegten Position in dem zu untersuchenden Gesichtsfeld und die Lichtintensität der Reize wird variiert. Bei der kinetischen Untersuchungsmethode nach Goldmann bleibt dagegen die Intensität konstant und die Reize sind beweglich. Sie werden von außerhalb der Gesichtsfeldgrenze in das vermutete Gesichtsfeld hineinbewegt und der Ort der erstmaligen Wahrnehmung wird dokumentiert. Für beide perimetrische Methoden kamen jeweils unterschiedliche Stimuli zum Einsatz.

Aus methodischer Sicht wird kritisch angemerkt, dass konkrete Angaben zur Häufigkeit der Durchführung von subjektiven Tests sowie zur Wiederholbarkeit der Messung zu Baseline nicht vorliegen. Auch wurde das statistische Analyseverfahren erst post-hoc im Studienbericht bzw. Modul 4 beschrieben. Zur abschließenden Bewertung des Verzerrungspotentials fehlen Angaben, wie häufig Messwiederholungen in den jeweiligen Behandlungsarmen stattfanden. Das Verzerrungspotential wird aufgrund des offenen Studiendesigns und der fehlenden Verblindung bei der Auswertung beider Methoden der Perimetrie als hoch angesehen.

Da die Prüfmedikation in eine bestimmte Region (Makula) des Auges appliziert wird, wurden bei der Humphrey-Perimetrie Unterschiede in der Funktion in dieser Region vor und nach Applikation der Prüfmedikation untersucht. Da eine Applikation in der Fovea-Region vermieden werden sollte, wurde ebenfalls eine Untersuchung in dieser Region vorgenommen. Im Dossier wurden die Ergebnisse gemittelt über beide Augen für die

Lichtempfindlichkeitsgrenze in der Einheit Dezibel für den Bereich Makula und Fovea angegeben. Für die Perimetrie nach Humphrey konnte im Bereich der Makula ein statistisch signifikantes Ergebnis für den durchschnittlichen Makulagrenzwert zugunsten von Voretigen Neparovec gezeigt werden. Auch die post-hoc berechnete SMD nach Hedges' g lag vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Im Bereich der Fovea konnte kein statistisch signifikanter Unterschied abgeleitet werden.

Im Rahmen der Goldmann-Perimetrie wurden die Stimuli V4e (Größe: 64 mm², Leuchtdichte: 315 cd/m²) und III4e (Größe: 4 mm², Leuchtdichte: 315 cd/m²) verwendet. Bis auf 5 Patienten in der Kontrollgruppe zu Jahr 1 wurden Ergebnisse für beide Stimuli (V4e und III4e) für die Goldmann-Perimetrie abgebildet. In der Studie war vorgesehen, für beide Stimuli gemeinsam Daten zu Baseline zu erheben. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten (jeweils <70%) in der Interventionsgruppe (n=11) und der Kontrollgruppe (n=5) wird auf die Darstellung der Ergebnisse für den Stimulus V4e verzichtet. In der Studie 301 zeigte sich für die Goldmann-Perimetrie für den Gesamtscore des Stimulus III4e ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Voretigen Neparovec.

Insgesamt konnten für beide Methoden der Perimetrie in der Studie 301 statistisch signifikante Effekte zugunsten von Voretigen Neparovec gegenüber dem beobachtenden Abwarten gezeigt werden, die auf Basis von Hedges' g-Auswertungen als klinisch relevant eingeschätzt werden.

Lebensqualität

Visual Function Questionnaire

In der Studie 301 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des Visual Function Questionnaire erhoben. Es handelt sich dabei um ein in Orientierung an den validierten krankheitsspezifischen Lebensqualitätsfragebogen NEI VFQ-25 entwickeltes Instrument. So unterscheiden sich die Fragen der beiden Fragebögen erheblich in ihrer Formulierung; auch wurden Antwortoptionen und die Struktur des Fragebogens gegenüber dem NEI VFQ-25 geändert. Der pharmazeutische Unternehmer legte ausschließlich Validierungsstudien für den NEI VFQ-25 vor. Aufgrund der erheblichen Unterschiede erscheint weder eine Übertragbarkeit der psychometrischen Eigenschaften, noch der MID vom NEI VFQ-25 auf den hier neu entwickelten Visual Function Questionnaire möglich. Die Auswertungen können im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

Nebenwirkungen

UE, SUE, Abbruch wegen UE

SUE und schwere UE traten in Studie 301 nur in der Interventionsgruppe auf und der Anteil an Personen mit UE \geq Grad 3 war in der Interventionsgruppe höher als in der Kontrollgruppe. Weder die Anzahl der Patienten mit UE, noch die der Patienten mit schweren UE, SUE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE unterscheidet sich in Studie 301 statistisch signifikant zwischen einer Behandlung mit Voretigen Neparovec gegenüber dem beobachtenden Abwarten.

Es ist anzumerken, dass in der Interventionsgruppe – abweichend von der Kontrollgruppe und dem üblichen Vorgehen einer zeitgleichen Erfassung – UE nicht ab Baseline berichtet, sondern erst ab der ersten Injektion, die durchschnittlich 34,3 Tage nach der Randomisierung stattfand, und somit für diesen Zeitraum keine UE ausgewertet wurden. Der

Beobachtungszeitraum in der Interventionsgruppe betrug entsprechend der mit Stellungnahme nachgereichten Angaben im Zeitraum von erster Injektion bis ein Jahr nach der zweiten Injektion durchschnittlich 406,6 Tage. In der Kontrollgruppe lag der durchschnittliche Zeitraum zwischen Baseline und Jahr 1 bei 354,8 Tage. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen betrug somit ca. 50 Tage.

Aufgrund der geringen Fallzahl ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse eingeschränkt. Zudem ist aufgrund des offenen Studiendesigns das Verzerrungspotential für die Sicherheitsendpunkte als hoch einzuschätzen.

Gesamtbewertung

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, liegen auf Basis der pivotalen Phase-III-RCT 301 Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. Auch liegen aus der einarmigen Verlängerungsstudie 302 erste Ergebnisse zu langfristigen Wirksamkeits- und Sicherheitseffekten von Voretigen Neparvovec über 2 bzw. 3 Jahre vor.

In der Kategorie der Mortalität traten im Rahmen der Studie 301 keine Todesfälle auf.

In der Kategorie der Morbidität sind für die patientenrelevanten Endpunkte MLMT (funktionales Sehen/Orientierung), FST (Lichtempfindlichkeit) sowie Perimetrie (Gesichtsfeld) statistisch signifikante, klinisch relevante Vorteile zugunsten von Voretigen Neparvovec vorhanden; eine statistisch signifikante Veränderung der Sehschärfe konnte für Voretigen Neparvovec gegenüber dem beobachtenden Abwarten nicht gezeigt werden.

Für die Lebensqualität liegen für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vor.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich zum jetzigen Zeitpunkt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen.

Die Auswertungen der Verlängerungsstudie 302 (zum Datenschnitt vom 5. Mai 2017) deuten darauf hin, dass die in Studie 301 unter Voretigen Neparvovec erzielten positiven Effekte im MLMT in ihrer Größenordnung auch 2 bis 3 Jahre nach Verabreichung erhalten bleiben. Eine abschließende Beurteilung der Effekte ist derzeit nicht möglich. Auch zur Nachhaltigkeit der unter Voretigen Neparvovec erzielten Veränderungen lassen sich zum jetzigen Zeitpunkt nicht mit hinreichender Sicherheit Aussagen treffen.

Zusammenfassend werden die vorhandenen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile von Voretigen Neparvovec gegenüber dem beobachtenden Abwarten in Bezug auf die Endpunkte MLMT, FST und Perimetrie in der Gesamtschau in ihrem Ausmaß als beträchtlich eingestuft.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der randomisierten, kontrollierten, multizentrischen, offenen Phase-III-Zulassungsstudie 301, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Voretigen Neparvovec gegenüber dem beobachtenden Abwarten untersuchte. Des Weiteren wurden Ergebnisse der laufenden Verlängerungsstudie 302 vorgelegt.

Das Verzerrungspotenzial wird für die vorgelegte Studie 301 auf Studienebene als hoch eingestuft. Neben dem offenen Studiendesign kann die fehlende Verblindung bei der Durchführung und Auswertung der Endpunkte insbesondere bei subjektiven Endpunkten zu einer Verzerrung der Ergebnisse beitragen. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für alle mit subjektiven Tests erhobene Endpunkte als hoch eingestuft. Dies betrifft insbesondere die patientenrelevanten Endpunkte Lichtempfindlichkeit (mittels FST), Gesichtsfeld (mittels Perimetrie) sowie den Endpunkt Sehschärfe (mittels ETDRS/HOTV-Sehtafel). Insbesondere für den FST erfolgte die Wiederholung des Tests nicht nach systematischen Vorgaben, sondern subjektiv nach Ermessen des Prüfarztes. Für die Endpunkte FST und Perimetrie verbleiben erhebliche Unsicherheiten bezüglich der Operationalisierung, insbesondere zur Wiederholbarkeit der subjektiven Tests.

Darüber hinaus bleibt auch der mögliche Einfluss der natürlichen Entwicklung der Kinder und Jugendlichen auf die Durchführung der Tests unklar.

Auf Basis dieser Studie kann zur Nachhaltigkeit der Effekte keine Aussage getroffen werden. Hierzu lassen auch die vorgelegten Auswertungen der Verlängerungsstudie 302 zum jetzigen Zeitpunkt nicht mit hinreichender Sicherheit Aussagen zu. Die Aussagekraft der Verlängerungsstudie 302 ist u.a. aufgrund des einarmigen Studiendesigns sowie aufgrund methodischer Limitationen eingeschränkt.

Auch verbleiben Unsicherheiten bezüglich der in der Studie 301 eingesetzten Operationalisierung des Kriteriums „ausreichend lebensfähige Netzhautzellen“. Zudem liegen für die Sicherheit und Wirksamkeit von Voretigen Neparvovec bei Patienten unter 4 Jahren keine Daten vor.

In der Gesamtschau resultiert bezüglich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

2.1.3 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Voretigen Neparvovec findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Voretigen Neparvovec 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, legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der pivotalen Phase-III-RCT 301 zur Untersuchung von Voretigen Neparvovec im Vergleich zu beobachtendem Abwarten vor.

Die im Rahmen dieses Nutzenbewertungsverfahrens vorgelegten Auswertungen lassen insbesondere aufgrund fehlender Langzeitdaten zu allen patientenrelevanten Endpunkten eine abschließende Bewertung des Zusatznutzens für Voretigen Neparvovec derzeit nicht mit hinreichender Sicherheit zu. Ohne Langzeitdaten ist die Nachhaltigkeit des positiven Effekts der Gentherapie nicht beurteilbar. Die Langzeiteffekte einer Gentherapie mit Voretigen Neparvovec, insbesondere auch in Hinblick auf das Sicherheitsprofil, sind aktuell Gegenstand weiterer Untersuchungen im Rahmen der Auflagen der Zulassung. Die

Ergebnisse der Phase-III-Studie 301 bzw. der laufenden, einarmigen Verlängerungsstudie 302 sind der EMA spätestens im Q4 2021 vorzulegen. Die EMA hat zudem den pharmazeutischen Unternehmer mit einer PASS-Registerstudie zur Langzeitsicherheit beauftragt. Diese Sicherheitsdaten, wie auch die Ergebnisse der Langzeitbeobachtungsstudie sind auch für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V relevant. Um diese relevanten Daten zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie mit Voretigen Neparvovec zu patientenrelevanten Endpunkten bewerten zu können, wird eine Befristung der Geltungsdauer dieses Beschlusses bis zum 31. Dezember 2021 als hinreichend erachtet.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sind zur Beurteilung der Nachhaltigkeit der Effekte im Dossier Langzeitdaten zu patientenrelevanten Endpunkten - die Interimsanalyse der Verlängerungsstudie 302 zu allen patientenrelevanten Endpunkten sowie die Sicherheitsdaten des Registers - vorzulegen. Der G-BA erachtet hierfür eine Frist bis zum 31. Dezember 2021 als angemessen.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Voretigen Neparvovec aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

Gemäß § 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Voretigen Neparvovec erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein erneutes Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Voretigen Neparvovec im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Luxturna® mit dem Wirkstoff Voretigen Neparvovec.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „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“.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der pivotalen, zulassungsbegründenden Phase-III-RCT 301 vor, die vergleichende Aussagen für Voretigen Neparvovec gegenüber dem beobachtenden Abwarten ermöglichen. Auch liegen aus der einarmigen Verlängerungsstudie 302 erste Ergebnisse über 2 bzw. 3 Jahre vor; diese wurden für den primären Endpunkt zur Orientierungsfähigkeit (MLMT) ergänzend berücksichtigt.

In der Kategorie der Morbidität zeigen sich in den Endpunkten MLMT (funktionales Sehen/Orientierung), FST (Lichtempfindlichkeit) sowie Perimetrie (Gesichtsfeld) statistisch signifikante, klinisch relevante Vorteile zugunsten von Voretigen Neparvovec vorhanden; eine statistisch signifikante Veränderung der Sehschärfe konnte für Voretigen Neparvovec gegenüber dem beobachtenden Abwarten nicht gezeigt werden. Für die Lebensqualität liegen für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vor. In der Endpunktkategorie

Nebenwirkungen lassen sich zum jetzigen Zeitpunkt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen ableiten.

Die Aussagekraft der beiden vorgelegten Studien wird als limitiert eingeordnet. Dies ist u.a. begründet durch das jeweilige Studiendesign sowie die vorhandenen Unsicherheiten in Bezug auf die zur Erfassung der Morbidität eingesetzten subjektiven Tests und deren Wiederholbarkeit. Zur Nachhaltigkeit der positiven Effekte können auf Basis der vorliegenden Studien keine belastbaren Aussagen getroffen werden.

In der Gesamtschau wird 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, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Voretigen Neparvovec gegenüber dem beobachtenden Abwarten abgeleitet und der Beschluss aufgrund ausstehender Studienergebnisse bis zum 31. Dezember 2021 befristet.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zugrunde gelegt. Die Zahlen basieren auf Prävalenzdaten von Patienten mit Leberscher kongenitaler Amaurose (LCA) und Retinitis pigmentosa (RP), jeweils mit biallelischen RPE65-Mutationen; es ergibt sich unter Berücksichtigung der niedrigsten und höchsten Prävalenz eine Spanne aus dem minimalen und maximalen Anteil von 188 bis 655 Patienten (im Mittel 355 Patienten). In einem nächsten Schritt findet der minimale und maximale Anteil behandelbarer Patienten Berücksichtigung; die resultierende Patientenpopulation von ca. 100 bis 530 Patienten ergibt sich aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet, das auf diejenigen Patienten mit „ausreichend lebensfähigen Netzhautzellen“ einschränkt. Die Berechnung des Umfangs der Zielpopulation liegt in der Gesamtschau in einer plausiblen Größenordnung, ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet.

2.3 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, Makulalerkrankungen, Katarakt, intraokulare 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2019).

Luxturna ist zur einmaligen Verabreichung in ein Auge vorgesehen². Das Arzneimittel wird nach einer Vitrektomie als subretinale Injektion jeweils als Einzeldosis von $1,5 \times 10^{11}$ Vektorgenome (Vg) in jedes Auge verabreicht, wobei die Behandlung beider Augen an unterschiedlichen Tagen innerhalb eines kurzen Zeitintervalls von mindestens 6 Tagen erfolgt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Voretigen Neparvovec	Einmalgabe; 1 x pro Auge an unterschiedlichen Tagen	2	1	2

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Voretigen	$1,5 \times 10^{11}$ Vektor-	$1,5 \times 10^{11}$	1 x $1,5 \times$	2	$2 \times 1,5 \times 10^{11}$ Vg

² Es wird von einer stationären Anwendung ausgegangen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Neparvovec	genom (Vg)	Vg	10 ¹¹ Vg		

Kosten:

Voretigen Neparvovec ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur als Klinikpackung abgegeben². Der Wirkstoff unterliegt demnach derzeit nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der Klinikpackung zzgl. 19 % Mehrwertsteuer zu Grunde gelegt.

Des Weiteren fallen für die laut Fachinformation empfohlene prä- und postoperative immunmodulatorische Behandlung mit Prednison Kosten an.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)
Zu bewertendes Arzneimittel		
Voretigen Neparvovec	1 Injektionslösung	410.550 €

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Die Applikation von Voretigen Neparvovec erfolgt durch eine subretinale Injektion nach vorangegangener Vitrektomie. Der Eingriff wird derzeit stationär in spezialisierten Zentren vorgenommen. Für die im Vorfeld der Verabreichung von Voretigen Neparvovec zu erfolgende Pars-plana-Vitrektomie werden die stationären Kosten angegeben.

Berechnungsgrundlage bildet die Bewertungsrelation der DRGs C15Z (0,804) multipliziert mit dem Bundesbasisfallwert 2019 (3.544,97 EUR).

Laut Fachinformation wird eine prä- und postoperative immunmodulatorische Behandlung mit Prednison empfohlen, die nachfolgend für Kinder und Erwachsene abgebildet wird. Die Einleitung des immunmodulatorischen Behandlungsplans wird 3 Tage vor Verabreichung von Voretigen Neparvovec in das erste Auge empfohlen; dieser sollte für das zweite Auge dem gleichen Behandlungsschema folgen und anstelle des Behandlungsplans für das erste Auge treten.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht eines Erwachsenen von 77,0 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“, angenommen³. Für Kinder ergibt sich entsprechend ein Durchschnittsgewicht von 36,79 kg (<1 Jahre bis <18 Jahre). Es wird eine Spanne aus der minimalen (6 Tage zwischen den Verabreichungen in beiden Augen) und maximalen (>16 Tage zwischen den Verabreichungen in beiden Augen) Dauer des Regimes, in Abhängigkeit des Zeitintervalls zwischen der Verabreichung von Voretigen Neparvovec in das erste und zweite Auge der Berechnung zu Grunde gelegt. Im Ergebnis ergeben sich für die zeitlich begrenzte immunmodulatorische Behandlung mit Prednison unter Berücksichtigung der genannten Spannen unabhängig von Alter und Behandlungsregime die gleichen Kosten (für je eine Packung á 50 Tabletten).

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Prä- und postoperative immunmodulatorische Behandlung mit Prednison ⁴	50 Tabletten	20,58 €	1,77 €	0,76 €	18,05 €

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2019

Infolge einer Voretigen Neparvovec-Anwendung entstehen weitere Kosten im ambulanten Bereich durch die Notwendigkeit von Kontrolluntersuchungen. 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.

Von der Nichtdarstellung der Kosten unberührt bleibt die Verpflichtung des Bewertungsausschusses, nach § 87 SGB V Abs. 5b Satz 5 SGB V über eine Anpassung des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen zu entscheiden, sofern die

³ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 11.09.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

⁴ Festbetrag

Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung zwingend erforderliche Leistungen vorsieht.

Für die vorgenommenen diagnostischen Untersuchungen und Kontrolluntersuchungen fallen Kosten an. Häufigkeit und Art der eingesetzten Untersuchung kann hierbei patientenindividuell unterschiedlich sein. Die entstehenden Kosten können u.a. aufgrund der individuellen Festlegung der Kontrollintervalle durch den behandelnden Arzt/ die behandelnde Ärztin nicht quantifiziert werden.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Kosten pro Anwendung	
Zu bewertendes Arzneimittel			
Voretigen Neparvec	Vitrektomie inkl. subretinale Injektion	Pars-plana-Vitrektomie inkl. subretinale Injektion ^{5,6} (Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) Codes: 5-158.01, 5-156.0, 5-156.9)	ca. 2.850 € pro Auge
	Kontrolluntersuchungen	nicht quantifizierbar	nicht quantifizierbar

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 9. April 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Voretigen Neparvec beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Juli 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. August 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 26. August 2019 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Oktober 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

⁵ Die Kosten der subretinalen Injektion basieren auf einer stationären Behandlung und einer Abrechnung über DRG-Code C15Z, der eine Pars-plana-Vitrektomie einschließt.

⁶ Abgebildet sind die Kosten für einen stationären Eingriff.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juli 2019	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	13. August 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. August 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. September 2019 17. September 2019 1. Oktober 2019	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Oktober 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Oktober 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Oktober 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken