



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

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	4
3. Bürokratiekosten	19
4. Verfahrensablauf	19
5. Beschluss	21
6. Anhang	35
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	35
B. Bewertungsverfahren	45
1. Bewertungsgrundlagen	45
2. Bewertungsentscheidung	45
2.1 Nutzenbewertung	45
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels	45
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	45
2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	45
2.1.4 Therapiekosten	45
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	46
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	47
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	50
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	51
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	51
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	52
5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH	52
5.2 Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)	106

5.3	Stellungnahme des vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	129
5.4	Stellungnahme der BioMarin Deutschland GmbH	137
D.	Anlagen	147
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	147

A. Tragende Gründe und Beschluss

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.

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

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.

Begründung:

Grundlage der Nutzenbewertung ist die randomisierte, kontrollierte, multizentrische, offene Phase-III-Zulassungsstudie 301 zur Untersuchung von Voretigen 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 Neparvovec 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 Neparvovec.

Insgesamt konnten für beide Methoden der Perimetrie in der Studie 301 statistisch signifikante Effekte zugunsten von Voretigen Neparvovec 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 Neparvovec 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 Voretigene 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 2031 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 Neparvec 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 Neparvec 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 Neparvec 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 Neparvec soll sichergestellt werden, dass Behandlungseinrichtungen, die die Voretigen Neparvec-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 Neparvec teilgenommen, um die korrekte Anwendung von Voretigen Neparvec 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 Neparvec 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 Neparvec 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 -60° 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

² Es wird von einer stationären Anwendung ausgegangen.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Voretigen Neparvovec	1,5 x 10 ¹¹ Vektorgenom (Vg)	1,5 x 10 ¹¹ Vg	1 x 1,5 x 10 ¹¹ Vg	2	2 x 1,5 x 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-Tab: 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.

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

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 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 Neparvovec	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 Neparvovec 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.

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.

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

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

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 Neparovec

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 Neparovec wie folgt ergänzt:

Voretigen Neparvovec

Beschluss vom: 17. Oktober 2019
In Kraft getreten am: 17. Oktober 2019
BAnz AT 11.11.2019 B7

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:⁷

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					

⁷ 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. Beobachtendes 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
Morbidity (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 (N Jahr 1)	Score Base- line MW (SE)	Score Jahr 1 MW (SE)	Ände- rung zu Base- line MW (SE)	N Base- line (N Jahr 1)	Score Base- line MW (SE)	Score Jahr 1 MW (SE)	Ände- rung zu Base- line MW (SE)	Mittlere Änderung ^h [95 %-KI]; p-Wert
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 ^t 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 ^t 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)	
Netzhautriss	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 Verabreichungsort	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, 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 -60° 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 € ⁸
Prä- und postoperative immunmodulatorische Behandlung mit Prednison	18,05 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar ⁹

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

⁸ Abgebildet sind die Kosten für einen stationären Eingriff.

⁹Zum 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

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Voretigen Neparovec**

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 B1), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Voretigen Neparovec wie folgt ergänzt:

Voretigen Neparovec

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 Neparovec ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 1411/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 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 Neparovec:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Studie 301 Endpunktkategorie Endpunkt	Voretigen Neparovec			Beobachtendes Abwarten			Voretigen Neparovec vs. Beobachtendes Abwarten RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patienten mit Ereignis n (%)		

Mortalität

keine Todesfälle^a

Studie 301 Endpunktkategorie Endpunkt	Voretigen Neparovec				Beobachtendes Abwarten				Voretigen Neparovec vs. Beobachtendes Abwarten Änderung ^d [95 %-KI]; exakter p-Wert ^e
	N ^b Baseline (N Jahr 1)	Score Baseline MW (SD) Median (min; max)	Score Jahr 1B ^c MW (SD)	Ände- rung zu Baseline MW (SD) Median (min; max)	N ^b Baseline (N Jahr 1)	Score Baseline MW (SD) Median (min; max)	Score Jahr 1C ^c MW (SD)	Ände- rung zu Baseline MW (SD) Median (min; max)	

Morbidität (ITT-Population)

Multi-Luminanz-Mobilitätstest (MLMT)

Veränderung im MLMT-Score ^f für beide Augen (bilateral)	21 (21)	3,1 (1,7) k. A.	4,9 (2,0)	1,8 (1,1) 2 (0; 4)	10 (10)	2,9 (1,6) k. A.	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 g: 1,50 [0,66; 2,34]
--	------------	-----------------------	--------------	-----------------------------	------------	-----------------------	--------------	------------------------------	---

Studie 301 Endpunktkategorie Endpunkt	Voretigen Neparovec				Beobachtendes Abwarten				Voretigen Neparovec vs. Beobachtendes Abwarten Mittlere Änderung ^h [95 %-KI]; p-Wert
	N Baseline (N Jahr 1)	Score Baseline MW (SE)	Score Jahr 1 MW (SE)	Ände- rung zu Baseline MW (SE)	N Baseline (N Jahr 1)	Score Baseline MW (SE)	Score Jahr 1 MW (SE)	Ände- rung zu Baseline MW (SE)	

Morbidität

Vollfeld-Lichtempfindlichkeit-Schwellenwert-Test (FST)^{l, j}

Weißes Licht (log10(cd*s/m ²)) ^k (ITT-Population)	20 ^l (19)	-1,29 (0,09)	-3,36 (0,28)	-2,08 (0,29)	9 ^l (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 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

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



Studie 301 Endpunktkategorie Endpunkt	Voretigen Neparvovec				Beobachtendes Abwarten				Voretigen Neparvovec vs. Beobachtendes Abwarten
	N Baseline (N Jahr 1)	Score Baseline MW (SE)	Score Jahr 1 MW (SE)	Änderung zu Baseline MW (SE)	N Baseline (N Jahr 1)	Score Baseline MW (SE)	Score Jahr 1 MW (SE)	Änderung zu Baseline MW (SE)	Mittlere Änderung ^h [95 %-KI]; p-Wert
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 ^l : 0,170
Endpunktkategorie Endpunkt Studie									
	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 Endpunktkategorie Endpunkt									
	N Baseline (N Jahr 1)	Score Baseline MW (SD) Median (min; max)	Score Jahr 1B ^c MW (SD) Median (min; max)	Mittlere Änderung zu Baseline	N Baseline (N Jahr 1)	Score Baseline MW (SD) Median (min; max)	Score Jahr 1B ^c MW (SD) Median (min; max)	Mittlere Änderung zu Baseline	Differenz Änderung ^g [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität									
Gesichtsfeldmessung mittels Perimetrie^f (ITT-Population)									
Goldmann: III4e (Summenscore) ^u	20 ^y (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: Durchschnittlicher 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 Endpunktkategorie 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 ^{ab}

Nebenwirkungen (zu Jahr 1 nach Baseline) (Sicherheitspopulation)

UE	20	20 (100)	9	9 (100)	-
UE \geq 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 Studien- abbruch 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 Studienvs. (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, Studienvs. und Behandlung*Studienvs. 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, Studienvs. und Behandlung*Studienvs. 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 Studienvs. 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 Neparovec ^y		Beobachtendes Abwarten ^y		Voretigen Neparovec vs. Beobachtendes Abwarten RR [95 %-KI] ^z ; p-Wert ^{aa}
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
UE mit einer Inzidenz ≥ 10 % in einem der Studienarme und > 1 Ereignis innerhalb eines Jahres nach Baseline (Sicherheitspopulation)					
Störungen des Blut- und lymphatischen Systems	20	9 (45,0)	9	0 (0,0)	k. A. ^{ad}
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)	
Netzhautriss	20	2 (10,0)	9	0 (0,0)	
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	20	12 (60,0)	9	3 (33,0)	1,80 [0,76; 9,21] 0,245
Oberbauch- schmerzen	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 Verabreichungsort	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)	



Studie 301 MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term	Voretigen Neparovvec ^y		Beobachtendes Abwarten ^y		Voretigen Neparovvec vs. Beobachtendes Abwarten RR [95 %-KI] ^z ; p-Wert ^{aa}
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
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 Atem- wege	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 Augen- innendruck	20	4 (20,0)	9	0 (0,0)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	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)	



Studie 301 MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term	Voretigen Neparovec ^y		Beobachtendes Abwarten ^y		Voretigen Neparovec vs. Beobachtendes Abwarten RR [95 %-KI] ^z ; p-Wert ^{aa}
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Erkrankungen der Haut und des Unter- hautzellgewebes	20	2 (10,0)	9	1 (11,1)	0,90 [0,08; 24,37] 1,000
Gefäßkrankungen	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)	
Schwere UE mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in einem der Studienarme und > 1 Ereignis innerhalb eines Jahres nach Baseline (Sicherheitspopulation)					
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	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)	
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 bis 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 Neparovec) 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 Neparovec muss durch in der Durchführung von Makulaoperationen erfahrene Netzhautchirurgen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der 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 Neparovec 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 Neparovec 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 Neparvec soll sichergestellt werden, dass Behandlungseinrichtungen, die die Voretigen Neparvec-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 Neparvec teilgenommen, um die korrekte Anwendung von Voretigen Neparvec zu gewährleisten und so die mit seiner Verabreichung und/oder dem Verabreichungsverfahren verbundenen Risiken (erhöhter Augeninnendruck, Netzhautriss, Makulaerkrankungen, 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 Neparvec 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 Neparvec in qualifizierten Behandlungseinrichtungen

Nach aktuellem Stand der medizinisch-fachlichen Kenntnisse sollten über Vorgaben der Fachinformation und der 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 Neparvec 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 gegebenenfalls 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 Neparvec 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 Glaskörperaum 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 Neparvec sollten alle der folgenden technischen Bedingungen erfüllt sein:

- Das formale Training für die Zubereitung und chirurgische Anwendung von Voretigen Neparvec 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 -60 °C gelagert und die Kühlkette gewährleistet.
- Die Vorbereitung von Voretigen Neparvec 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 inklusive 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)

ii.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA mit Wirkung vom 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

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.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Voretigen Neparvovec zur Behandlung der 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 pharmazeutische Unternehmer hat am 9. April 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Voretigen Neparvovec eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 15. Juli 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 12. September 2019 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Voretigen Neparovvec

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Voretigen Neparovvec
- **Handelsname:** Luxturna®
- **Therapeutisches Gebiet:** Netzhautdystrophie (Augenerkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.04.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.07.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.08.2019
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-04-15-D-436)

Modul 1

(PDF 180,1 kB)

Modul 2

(PDF 210,6 kB)

Modul 3

(PDF 1,2 MB)

Modul 4

(PDF 26,3 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.07.2019 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1,5 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 175,0 kB)

Stellungnahmen

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/454/>

15.07.2019 - Seite 1 von 2

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.08.2019
 - Mündliche Anhörung: 26.08.2019
- Bitte melden Sie sich bis zum 19.08.2019 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155,5 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.08.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Voretigen Neparvovec - 2019-04-15-D-436*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 26.08.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 19.08.2019 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Oktober 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 26.08.2019 um 13:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Voretigen Neparvovec

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	05.08.2019
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)	05.08.2019
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.08.2019
BioMarin Deutschland GmbH	05.08.2019

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novartis Pharma GmbH						
Kress, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Gartner-Freyer, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rose, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hentschke, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)						
Hoerauf, Hr. Prof. Dr.	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Kumpf, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
BioMarin Deutschland GmbH						
Zeiß, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	05. August 2019
Stellungnahme zu	Voretigen Neparvovec / Luxturna
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Am 15.04.2019 hat für das Orphan Drug Voretigen Neparvovec (Indikation retinale Netzhautdystrophie) das Bewertungsverfahren nach § 35a SGB V begonnen. Grundlage der Bewertung ist das von der Novartis Pharma GmbH am 09.04.2019 für Voretigen Neparvovec eingereichte Dossier zur Nutzenbewertung.

Am 15.07.2019 hat der G-BA die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für Voretigen Neparvovec und die Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen durch das IQWiG veröffentlicht.

Zusammenfassung

Mit dieser Stellungnahme werden ergänzende Daten nachgereicht und einzelne Sachverhalte näher erläutert.

Die klinische Relevanz der Ergebnisse aus dem Mobilitätstest (MLMT) mit einem Vorteil für Voretigen Neparvovec wird durch eine zusätzliche Berechnung der Standardisierten Mittelwertsdifferenz (SMD) untermauert. Damit ist die Ableitung eines erheblichen Zusatznutzens für Voretigen Neparvovec auch bei einer unklaren Validierung für die Minimal Important Difference (MID) aus Sicht der Novartis Pharma GmbH gerechtfertigt.

Für die folgenden Testverfahren wurden SOPs nachgereicht: Vollfeld-Lichtempfindlichkeit-Schwellenwert-Test (FST), Gesichtsfeldmessung mittels Perimetrie nach Humphrey und Goldmann und die Messung der Sehschärfe. Die Standardisierung aller in der Studie verwendeten Tests ist damit ausreichend sichergestellt. Die an der Studie beteiligten Untersucher mussten bestätigen, dass sie die Tests entsprechend den Vorgaben der SOPs durchführen. Für den FST und die Gesichtsfeldmessung mittels Perimetrie nach Humphrey und Goldmann wurden ergänzend die SMD berechnet. Auch hier bestätigte sich die klinische Relevanz für diese patientenrelevanten Endpunkte. Für die Sehschärfe wurden zusätzliche Daten und Analysen nachgereicht, die die Ergebnisse für die verwendeten Sehtafeln (ETDRS / HOTV) separat darstellen. Da der Anteil der Patienten, die den Test mittels HOTV-Sehtafel durchführten bei <15% lag, sieht die Novartis Pharma GmbH es als gerechtfertigt an, den Zusatznutzen aus der Gesamtpopulation abzuleiten und nicht unterteilt nach verwendeter Sehtafel. Für die vom G-BA akzeptierte MID mit einer Verbesserung von mindestens 10 Buchstaben ergibt sich somit, wie bereits im Dossier dargestellt, ein geringer Zusatznutzen für Voretigen Neparvovec für den patientenrelevanten Endpunkt Sehschärfe.

Um eine auch für Kinder altersgerechte Erfassung der Lebensqualität zu ermöglichen, wurde eine Neuentwicklung eines Fragebogens auf Basis des NEI-VFQ 25 durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen auch hier einen statistisch signifikanten Effekt zum Vorteil von Voretigen Neparvovec. Die Berechnung der SMD im Rahmen der Stellungnahme unterstützt dieses Ergebnis und zeigt einen klinisch relevanten Vorteil für Voretigen Neparvovec.

Die Datenlage zu Sicherheitsaspekten von Voretigen Neparvovec wird mit dieser Stellungnahme deutlicher dargestellt, da diese auf Basis des Dossiers zu Fehlinterpretationen geführt hat. Bedeutsam ist hier vor allem, dass im Dossier bereits ein vergleichbarer Beobachtungszeitraum für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) dargestellt wurde. Für die Kontrollgruppe wurden die Daten ab Baseline / Randomisierung über ein Jahr erfasst. Im Voretigen Neparvovec-Arm wurden die UE ab der ersten Injektion bis ein Jahr nach der zweiten Injektion berichtet. Die mittleren Beobachtungszeiten betragen entsprechend im Kontrollarm ca. 355 Tage und im Voretigen Neparvovec-Arm ca. 407 Tage.

Zusätzlich werden mit der Stellungnahme Analysen eingereicht, die für Voretigen Neparvovec auch den Zeitraum zwischen Baseline / Randomisierung und der ersten Injektion berücksichtigen. Entsprechend war der Beobachtungszeitraum für Voretigen Neparvovec noch einmal um 34 Tage länger als im Dossier dargestellt. Unter Berücksichtigung der zusätzlichen Beobachtungsdauer findet sich im Gegensatz zum Dossier ein statistisch signifikanter Unterschied für das UE general disorders and administration site conditions, was hauptsächlich auf das Auftreten von Fieber unter der Behandlung zurückzuführen ist. Das Fieber war von leichter bzw. mittlerer Stärke und verschwand im Laufe des Studienzeitraums. Da es sich nur um vorübergehende Ereignisse von maximal mittlerem Schweregrad handelt, wird hieraus kein größerer Schaden unter der Behandlung mit Voretigen Neparvovec abgeleitet. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass für die auftretenden UE inkl. schwere UE, SUE und Studienabbrüche aufgrund von UE kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen feststellbar ist.

Hinsichtlich der Auswertung der Intensität von auftretenden UE werden mit der Stellungnahme nun die Angaben zu den Schweregraden (leicht, mittel, schwer, lebensbedrohlich und zum Tode führend) nachgeliefert.

Insgesamt ergibt sich hieraus aus Sicht der Novartis Pharma GmbH ein erheblicher Zusatznutzen für Voretigen Neparvovec in der Indikation retinale Netzhautdystrophie.

Als pharmazeutischer Unternehmer des bewerteten Produkts nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu folgenden spezifischen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung (siehe Stellungnahme zu spezifischen Aspekten):

- **klinische Relevanz des für den Endpunkt Multi-Luminanz-Mobilitätstest (MLMT) gemessenen Vorteils für Patienten nach Voretigen Neparvovec Injektion**
- **Operationalisierung und Durchführung / Standardisierung des Vollfeld-Lichtempfindlichkeit-Schwellenwert-Tests (FST)**
- **Operationalisierung und Durchführung / Standardisierung zur Gesichtsfeldmessung mittels Perimetrie nach Humphrey und Goldmann**
- **Operationalisierung des Endpunkts Sehschärfe anhand der ETDRS- oder HOTV-Sehtafel**
- **Lebensqualitätserhebung mittels VFQ-25**
- **Unerwünschte Ereignisse (UE) \geq Grad 3**
- **Erfassungszeitraum der UE**
- **Erfassung der UE Leukozytosen und Hyperglykämien**

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
PDF S. 20 - 22	<p>Anmerkung: Stellungnahme zur klinischen Relevanz des für den Endpunkt Multi-Luminanz-Mobilitätstest (MLMT) gemessenen Vorteils für Patienten nach Voretigen Neparvec Injektion</p> <p>Unter der Behandlung mit Voretigen Neparvec zeigt sich gegenüber der Kontrollgruppe beim MLMT eine Differenz der mittleren Veränderungen von 1,6 mit einem 95%-Konfidenzintervall (KI) von [0,7; 2,4]. Der Unterschied ist statistisch signifikant zum Vorteil von Voretigen Neparvec mit einem p-Wert von 0,002.</p> <p>Der G-BA hat in seiner Bewertung die verwendete Minimal Important Difference (MID; Verbesserung des Scores um ≥ 1 Punkt) nicht akzeptiert. Begründet wird dieses damit, dass die Veränderung nicht in Relation zu Veränderungen mit anderen validierten Instrumenten gesetzt wird. Der G-BA folgert hieraus: „Da keine geeigneten Verfahren, wie beispielsweise ankerbasierte Verfahren, zur Herleitung der MID herangezogen wurden wird auf eine Darstellung der Ergebnisse anhand der vom pU vorgegebenen MID verzichtet.“</p> <p>Da der G-BA die verwendete MID nicht akzeptiert, bleibt unklar, inwieweit der gemessene Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen klinisch relevant ist. Die Novartis Pharma</p>	<p><i>Funktionales Sehen mittels Multi-Luminanz-Mobilitätstest (MLMT)</i></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>GmbH schlägt deshalb vor, die klinische Relevanz anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz (Standardized Mean Difference, SMD) in Form von Hedges'g zu bewerten.</p> <p>Das 95 %-KI liegt hierbei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, was auf einen relevanten Effekt schließen lässt (SMD: 1,50, 95 %-KI [0,66; 2,34]).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die vorliegenden Ergebnisse für den MLMT werden als klinisch relevant eingestuft. Für den patientenrelevanten Endpunkt Multi-Luminanz-Mobilitätstest (MLMT) wird ein erheblicher Zusatznutzen für Voretigen Neparvovec abgeleitet.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
PDF S. 22 - 24	<p>Anmerkung: Stellungnahme zur Operationalisierung und Durchführung / Standardisierung des Vollfeld-Lichtempfindlichkeit-Schwellenwert-Test (FST)</p> <p>Für die mittlere Veränderung in der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit bei Weißlicht, gemittelt über beide Augen (in $\log_{10}(\text{cd s/m}^2)$), zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Voretigen Neparvovec ($p < 0,001$). Da keine MID für diesen Endpunkt vorliegt, wurde die klinische Relevanz anhand der SMD in Form von Hedges'g bewertet. Das 95 %-KI lag hier vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2, was auf einen relevanten Effekt schließen lässt (SMD: - 1,52, 95 %-KI [-2,41; -0,63]).</p> <p>Der G-BA kritisiert, dass Angaben zur Durchführung des Tests erst vereinzelt im Studienbericht bzw. im Dossier (Modul 4), nicht aber im Studienprotokoll, gemacht wurden. Weiterhin wird kritisiert, dass kein Handbuch, Manual bzw. eine Standard Operating Procedure (SOP) eingereicht wurde. Die Operationalisierung kann entsprechend durch den G-BA nicht nachvollzogen werden. Der G-BA führt weiter aus: „Da es sich um eine unverblindete Studie handelt und laut Dossier auch keine verblindete Auswertung vorgesehen war, sind Angaben zur konkreten Testsituation im Studienprotokoll notwendig. Dies trifft insbesondere auf multizentrische Studien sowie auf Studien mit Teilnahme von Kindern zu, da eine erfolgreiche Durchführung des Tests sowohl von der Motivation als auch vom Verstehen der Testsituation und</p>	<p><i>Lichtempfindlichkeit mittels Vollfeld-Lichtempfindlichkeit-Schwellenwert-Test (FST)</i></p> <p>Zur Messung der Vollfeld-Empfindlichkeit wurde im Rahmen der Studie 301 der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit Schwellenwert-Test (full-field light sensitivity threshold test; FST) eingesetzt.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Handlungsanweisung abhängen kann. Angaben, inwieweit das Studienpersonal in der Durchführung des Tests geschult war, konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Ähnlich wie beim MLMT erfolgt eine Adaption der an der Studie teilnehmenden Person an die Dunkelheit. Unklar bleibt, ob eine Reihenfolge bei der Erhebung der primären, sekundären und zusätzlichen Endpunkte vorgesehen war und ob mehrere Wiederholungen des Tests, ähnlich wie zu Baseline, auch zu anderen Visiten möglich war.“</p> <p>Die Novartis Pharma GmbH reicht hiermit die „Study procedures“ [1] nach, die u.a. die SOP LCA 016 zur Durchführung des Vollfeld-Lichtempfindlichkeit-Schwellenwert-Test (FST) enthält [2]. Im Studienprotokoll wird auf den FST verwiesen und die Durchführung des Tests im Überblick dargestellt wird. Die Angaben finden sich hierzu im Kapitel 4.4.2.2 „Full Field Light Sensitivity (FST) Testing“ [3].</p> <p>Aus diesen Unterlagen ist zu entnehmen, dass die an der Studie beteiligten Untersucher in den Good Clinical Practice (GCP)-Verfahren geschult und auch hinsichtlich der SOP trainiert sind. Die Durchführung des Tests (Anhang zur SOP LCA 016 „Analytic Procedure for Full Field Light Sensitivity Threshold Test“) sieht vor, dass mindestens vier Wiederholungen mit Weißlicht durchgeführt werden, um vier Schwellenwerte zu erhalten. Ist ein gültiger Test durchgeführt worden, wird der Test je zweimal für rotes und blaues Licht durchgeführt. Der Test sollte zweimal an zwei verschiedenen</p>	<p>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.</p> <p>Die Lichtempfindlichkeit wird als patientenrelevant eingeschätzt. Für den FST zeigen sich statistisch signifikante Effekte zugunsten von Voretigen Neparvovec gegenüber dem beobachtenden Abwarten</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Tagen für die Baselineerhebung und der Visite nach einem Jahr durchgeführt werden. Für Visiten am Tag 30, 90 und 180 ist ein einzelner FST-Test zulässig, dies schließt jedoch eine Wiederholung des Tests nicht aus. Wiederholungen des Tests waren damit nicht eingeschränkt auf die Baseline-Untersuchung. Eine Reihenfolge für die Durchführung der verschiedenen Tests war nicht vorgegeben – allerdings mussten die entsprechenden SOPs berücksichtigt werden und damit auch entsprechende Zeiträume für Dunkelanpassungen etc. eingehalten werden.</p> <p>Nach Ansicht der Novartis Pharma GmbH ist die Operationalisierung und die Durchführung / Standardisierung des Tests damit ausreichend sichergestellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Ergebnisse des Tests werden für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Für den patientenrelevanten Endpunkt Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test (FST) wird insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen für Voretigen Neparovvec wie im Dossier dargestellt abgeleitet [4].</p>	<p>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.</p>
PDF S. 24 - 27	<p>Anmerkung: Stellungnahme zur Operationalisierung und Durchführung / Standardisierung der Gesichtsfeldmessung mittels Perimetrie nach Humphrey und Goldmann</p> <p>Der G-BA führt aus: „Die Endpunkte werden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. In der Gesamtschau sind die Informationen zur Operationalisierung nicht ausreichend und die</p>	<p><i>Gesichtsfeld gemessen mittels Perimetrie nach Goldmann und Humphrey</i></p> <p>Zur Messung des Gesichtsfeldes wurden in der Studie 301 sowohl statische (nach Humphrey) als auch kinetische Untersuchungsmethoden (nach Goldmann) eingesetzt. Bei beiden</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Durchführung / Standardisierung des Tests ist nicht nachvollziehbar. In Anbetracht des offenen Studiendesigns und der Teilnahme von Kindern ist eine standardisierte Durchführung essentiell, um valide und unverzerrte Messungen durchzuführen.“</p> <p>Die Novartis Pharma GmbH reicht hiermit die SOPs für die Perimetrie nach Goldmann [5] und Humphrey [6] nach. Wie bereits für den Endpunkt FST geschildert waren auch die an der Gesichtsfeldmessung beteiligten Untersucher hinsichtlich der SOPs geschult. Für die Analyse des Gesichtsfeldes wurden standardisierte Messungen nach Goldmann und Humphrey durchgeführt. Beide Tests wurden an undilatierten Augen und unter Ausgleich der Refraktion an beiden Augen durchgeführt. Die Goldmann-Perimetrie wurde zu Baseline mit zwei unterschiedlichen Isoptern (III4e; V4e) gemessen. Bei den Folgevisiten wurde der Test mit dem III4e Isopter (1/16 kleinere Fläche) begonnen. Wenn dieser geeignet war eindeutige Antworten zu produzieren, wurde der Test mit diesem Isopter durchgeführt und ein Wert in allen 24 Meridianen erlangt. Für die Humphrey-Perimetrie wurde durchgängig ein Isopter der Größe V genutzt. Im Gegensatz zur Goldmann Perimetrie wird die Humphrey-Perimetrie automatisiert durchgeführt. Die Daten für unterschiedliche Isopter werden separat ausgewertet und berichtet.</p> <p>Nach Ansicht der Novartis Pharma GmbH ist die Operationalisierung und die Durchführung / Standardisierung des</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Tests durch die Anwendung der beiden SOPs sichergestellt.</p> <p>Für die mittlere Veränderung im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Makula) (in dB) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Voretigen Neparvec (p <0,001). Da die Validierung der vorliegenden MID für diesen Endpunkt unklar ist, wurde die klinische Relevanz anhand der SMD in Form von Hedges'g bewertet. Das 95 %-KI liegt hier vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, was auf einen relevanten Effekt schließen lässt (SMD: 1,45, 95 %-KI [0,61; 2,29]).</p> <p>Da für die Fovea die Mittelwertsveränderung in der Perimetrie nach Humphrey keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt, entfällt die Bewertung der klinischen Relevanz für diesen Endpunkt.</p> <p>Für die mittlere Veränderung im peripheren Gesichtsfeld (Goldmann-Perimetrie, III4e, in Grad) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Voretigen Neparvec (p <0,006). Da keine MID für diesen Endpunkt vorliegt, wurde die klinische Relevanz anhand der SMD in Form von Hedges'g bewertet. Das 95 %-KI lag hier vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, was auf einen relevanten Effekt schließen lässt (SMD: 1,27, 95 %-KI [0,41; 2,12]).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Ergebnisse der durchgeführten</p>	<p>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.</p> <p>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 Neparvec 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.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Tests werden bei der Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p>Die klinische Relevanz der gemessenen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurde für die Humphrey-Perimetrie (Makula) und die Goldmann-Perimetrie anhand der SMD in Form von Hedges' g bewertet. Das 95 %-KI lag in beiden Tests vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, was auf einen relevanten Effekt zum Vorteil Voretigen Neparvovec von schließen lässt.</p> <p>Für die patientenrelevanten Endpunkte Gesichtsfeldmessung mittels Perimetrie nach Humphrey und Goldmann wird insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen für Voretigen Neparvovec auf Basis der hier neu dargestellten Ergebnisse für die SMD abgeleitet.</p>	<p>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 Neparvovec.</p> <p>Insgesamt konnten für beide Methoden der Perimetrie in der Studie 301 statistisch signifikante Effekte zugunsten von Voretigen Neparvovec gegenüber dem beobachtenden Abwarten gezeigt werden, die auf Basis von Hedges' g-Auswertungen als klinisch relevant eingeschätzt werden.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
PDF S. 28 - 29	<p>Anmerkung: Stellungnahme zur Operationalisierung des Endpunkts Sehschärfe anhand der ETDRS- oder HOTV-Sehtafel</p> <p>Der G-BA führt in seiner Nutzenbewertung aus, dass die Sehschärfe als unmittelbar patientenrelevant angesehen wird. Hierbei wird der Einsatz der ETDRS-Sehtafel und eine MID von 10 - 15 Buchstaben als angemessen eingestuft. Der Einsatz der HOTV-Sehtafel bei Kindern mit eingeschränkter Sehkraft wird ebenfalls als angemessen bewertet. Trotz dieser Einschätzung wird der Endpunkt nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Dies wird wie folgt begründet:</p> <p>„In der Gesamtschau sind die Informationen zur Operationalisierung nicht ausreichend und die Durchführung / Standardisierung des Tests ist nicht nachvollziehbar. In Anbetracht des offenen Studiendesigns und der Teilnahme von Kindern ist eine standardisierte Durchführung essentiell, um valide und unverzerrte Messungen durchzuführen. So wird berichtet, dass die Teilnehmenden die Buchstaben auf der Sehtafel von einem bestimmten Abstand aus ablesen sollen. Konkrete Angaben dazu, wie groß der Abstand genau sein soll und bei welcher Beleuchtungsstärke der Test in beiden Behandlungsarmen durchgeführt werden sollte, fehlen. Auch fehlen Angaben dazu, ab welchem Alter eine der beiden Sehtafeln angewandt werden sollten. Insbesondere bei Kindern ist eine standardisierte</p>	<p><i>Sehschärfe mittels ETDRS/HOTV-Sehtafel</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Durchführung des Tests notwendig, da der Erfolg der Durchführung von der Motivation, vom Verstehen der Handlungsanweisung und der Untersuchungsbedingungen abhängig ist. Unklar ist ebenfalls, ob eine Reihenfolge bei der Erhebung der primären, sekundären und zusätzlichen Endpunkte vorgesehen war.“</p> <p>Die Novartis Pharma GmbH reicht hiermit die SOP für die Messung der Sehschärfe „Performing a visual acuity test“ [7] nach, aus der deutlich wird, dass es sich um ein standardisiertes Verfahren handelt.</p> <p>Alle Teilnehmer der Studie beginnen den Test mit einem Abstand von 4 m und reduzieren dann den Abstand auf 2 m. Werden nicht mindestens drei Optotypen (Sehzeichen) bei diesen Entfernungen erkannt wird die Entfernung auf 0,5 m reduziert. Wird auch bei dieser Entfernung kein Sehzeichen erkannt, wird ein Test auf niedrige Sehschärfe durchgeführt. Sollte der Patient auch hier das Sehzeichen nicht identifizieren können, wird ein Test auf Handbewegung und bei negativem Ausgang final untersucht, ob Hell- und Dunkelunterschiede wahrgenommen werden können. Der Testaufbau entspricht dem der Empfehlung der SST Kapitel 9.3 [8] mit entsprechender Standardbeleuchtung der verwendeten Lichtkästen. Ob ein Kind den Test mit der ETDRS-Sehtafel oder HOTV-Sehtafel durchführt, ist abhängig von seinen individuellen kognitiven Fähigkeiten. Es gibt keine Alterseinstufung. Kann das Kind den Test nicht mit der ETDRS-Sehtafel durchführen, wird die</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>HOTV-Sehtafel analog verwendet. Dieser Test muss zweimal an verschiedenen Tagen während der Baselineerhebung und der Visite nach einem Jahr durchgeführt werden. In</p> <p>Tabelle 1 ist die Anzahl und das Alter der Patienten während der Erhebungszeitpunkte der Sehschärfe zu Baseline und ein Jahr jeweils unter Verwendung der ETDRS- bzw. HOTV-Sehtafel dargestellt. 18 bzw. 3 Patienten in der Interventionsgruppe und 8 bzw. 1 Patient in der Kontrollgruppe haben den Test mit der ETDRS-Sehtafel bzw. HOTV-Tafel zu Baseline durchgeführt. Das mittlere Alter betrug dabei rund 16,5 Jahre bei Patienten, die den Test mit der ETDRS-Sehtafel durchführten und 5 Jahre mit der HOTV-Sehtafel. Nach einem Jahr waren die Angaben nahezu unverändert, mit der Ausnahme, dass ein Patient in der Interventionsgruppe den Test zur Sehschärfe nicht durchführte, da er bereits kurz nach der Randomisierung - aber vor Verabreichung der Studienmedikation - vom Prüfer ausgeschlossen wurde (siehe Dossier S. 59ff [4]).</p> <p>Die Responderanalyse für beide Sehtafeln zusammen basieren auf einer Verbesserung von mindestens 10 Buchstaben (Abnahme LogMAR um $\geq 0,2$ Einheiten), gemittelt über beide Augen. Nach einem Jahr (Tabelle 2), zeigten 8 Patienten (38 %) unter der Behandlung mit Voretigen Neparvovec und kein Patient im Kontrollarm eine Verbesserung der Sehschärfe. Die Risikodifferenz</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen von 0,38 [0,03; 0,62]; p= 0,032 (exakter Test nach Fisher) zugunsten von Voretigen Neparvovec. Die einzelnen Effekte der Patientengruppen beider genutzter Sehtafeln sind gleichgerichtet.</p> <p>Da der Anteil der Patienten, die den Test mittels HOTV-Sehtafel durchführten bei <15% lag, sieht die Novartis Pharma GmbH es als gerechtfertigt an, den Zusatznutzen aus der Gesamtpopulation abzuleiten und nicht unterteilt nach verwendeter Sehtafel. Davon unabhängig haben wir die Ergebnisse für die beiden Sehtafeln in Tabelle 2 separat dargestellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der patientenrelevante Endpunkt Sehschärfe wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Insgesamt wird aus den vorliegenden Daten zur Sehschärfe wie im Dossier beschrieben ein geringer Zusatznutzen für Voretigen Neparvovec abgeleitet [4].</p>	
PDF S. 31	<p>Anmerkung: Lebensqualitätserhebung mittels VFQ-25</p> <p>Der G-BA führt in seiner Bewertung aus, warum die Erhebung der Lebensqualität mittels VFQ-25 für die Nutzenbewertung von Voretigen Neparvovec nicht herangezogen werden kann: „Die Fragen der beiden Fragebögen unterscheiden sich erheblich in ihrer Formulierung. Es bleibt unklar, nach welchen Kriterien die Fragen im vom pU entwickelten Fragebogen ausgewählt bzw.</p>	<p>Lebensqualität <i>Visual Function Questionnaire</i></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>entwickelt wurden. Zusätzlich wurden die Antwortoptionen und die Struktur des Fragebogens geändert. Vom pU angeführte Validierungsstudien beziehen sich auf den bereits etablierten NEI VFQ-25. Studien zum vom pU entwickelten Fragebogen konnten in den eingereichten Unterlagen nicht identifiziert werden. Stattdessen gibt der pU an, die Ergebnisse der Validierungsstudien des NEI VFQ-25 auf den neu entwickelten Fragebogen übertragen zu wollen. Für die vom pU angegebene MID von ≥ 4 wurden ebenfalls Studien zum ursprünglichen Fragebogen zitiert. Aufgrund der erheblichen Unterschiede scheint weder eine Übertragbarkeit der psychometrischen Eigenschaften noch der MID vom NEI VFQ-25 auf den vom pU entwickelten Fragebogen möglich.“</p> <p>Die Bewertung des G-BA ist nachvollziehbar. Für die Novartis Pharma GmbH war es wichtig, dass unabhängig vom Validierungsstatus des verwendeten Fragebogens die soweit vorliegenden Daten zur Lebensqualität dargestellt werden. Unter der Behandlung mit Voretigen Neparvovec zeigt sich für den Fragebogen zur visuellen Lebensqualität gegenüber der Kontrollgruppe eine Mittelwertsdifferenz (MWD) von 2,44 mit einem 95%-Konfidenzintervall (KI) von [1,04; 3,83]. Der Unterschied ist statistisch signifikant zum Vorteil von Voretigen Neparvovec mit einem p-Wert $< 0,001$.</p> <p>Da die MID u.a. aufgrund der Anwendung unterschiedlicher Skalen in der Originalversion und der im Dossier vorgelegten</p>	<p>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.</p>

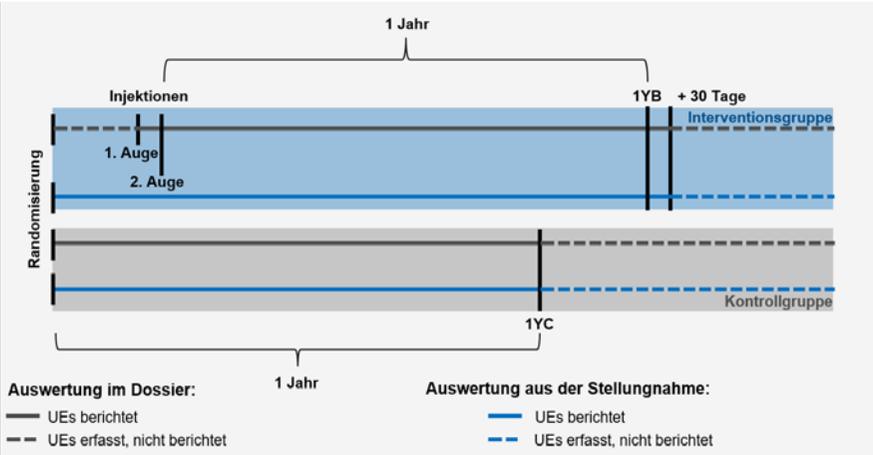
Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Neuentwicklung des Fragebogens nicht verwertbar ist, wurde die klinische Relevanz anhand der SMD in Form von Hedges'g bewertet. Das 95 %-KI lag hier vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, was auf einen relevanten Effekt zum Vorteil von Voretigen Neparvovec schließen lässt (SMD: 1,40, 95 %-KI [0,56; 2,24]).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: keine</p>	
PDF S. 48	<p>Anmerkung: Stellungnahme unerwünschte Ereignisse (UE) ≥ Grad 3</p> <p>Zur Darstellung der UE ≥ Grad 3 kommentiert der G-BA in der Nutzenbewertung: „Im Dossier Modul 4 wurden zusammenfassende Ergebnisse zu UE ≥ Grad 3 dargestellt. Insgesamt trat bei 11 Personen in der Interventionsgruppe und 2 Personen im Kontrollarm ein UE vom Grad 3/4 auf. Woher diese Angaben stammen, kann nicht nachvollzogen werden. Unklar bleibt, inwieweit diese Angaben mit den oben dargestellten schweren UE bzw. mit der Schweregradeinteilung in Orientierung an der WHO (World Health Organization) zusammenhängen.“</p> <p>Bei der Darstellung der UE ≥ Grad 3 handelt es sich um die Darstellung der UE nach den Kriterien der WHO-Toxizitätsskala mit zusätzlichen Bewertungen zu okulären unerwünschten Ereignissen, wie sie in Anhang 1 des Studienprotokolls aufgeführt sind [9].</p> <p>Die schweren UE beziehen sich davon abweichend auf die</p>	<p>Nebenwirkungen</p> <p><i>UE, SUE, Abbruch wegen UE</i></p> <p>SUE und schwere UE traten in Studie 301 nur in der Interventionsgruppe auf und der Anteil an Personen mit UE ≥ 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 Neparvovec gegenüber dem beobachtenden Abwarten.</p> <p>Es ist anzumerken, dass in der Interventionsgruppe – abweichend von der Kontrollgruppe und dem üblichen Vorgehen einer zeitgleichen Erfassung – UE nicht ab Baseline berichtet, sondern</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Einteilung nach der Intensität des UE (leicht, mittel, schwer, lebensbedrohlich und zum Tode führend), wie in Tabelle 3 dargestellt und vom G-BA für die Nutzenbewertung gefordert. In der Studie wurden keine lebensbedrohlichen bzw. zum Tode führenden UE festgestellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: keine</p>	<p>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.</p>
PDF S. 33	<p>Anmerkung: Stellungnahme zum Erfassungszeitraum der UE</p> <p>Der G-BA führt aus: „Kritisch anzumerken ist der kürzere Erfassungszeitraum der UE in der Interventionsgruppe, die nicht ab Baseline (wie in der Kontrollgruppe) sondern ab dem Tag der ersten Injektion gezählt wurden, wodurch UE in der Interventionsgruppe zwischen Screening und Injektion ins erste Auge in der Behandlungsgruppe (≤ 90 Tage zwischen Screening und Baseline und ≤ 90 Tage zwischen Baseline und erster Injektion) nicht erfasst werden konnten.“</p> <p>Die im Dossier vorgelegten Daten zu unerwünschten Ereignissen stellen in beiden Studienarmen vergleichbare Erfassungszeiträume dar, wie in der folgenden Abbildung dargestellt.</p>	<p>Aufgrund der geringen Fallzahl ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse eingeschränkt. Zudem ist aufgrund des offenen Studiendesigns das Verzerrungspotential für die Sicherheitsendpunkte als hoch einzuschätzen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	 <p>Für die Kontrollgruppe wurden die Daten ab Baseline / Randomisierung über ein Jahr erfasst. Im Voretigen Neparvovec-Arm wurden die UE ab der ersten Injektion bis <u>ein Jahr nach der zweiten Injektion</u> berichtet.</p> <p>Die mittleren Beobachtungszeiten betragen entsprechend im Kontrollarm ca. 355 Tage und im Voretigen Neparvovec-Arm ca. 407 Tage (Tabelle 4). D.h. die Patienten im Voretigen Neparvovec-Arm wurden im Mittel 52 Tage länger beobachtet.</p> <p>Der Unterschied erklärt sich hier durch die Zeit, die zwischen den beiden Injektionen und für die Erfassung von UE (+ 30 Tage) am</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ende des ein Jahreszeitraumes zusätzlich im Voretigen Neparvovec-Arm berücksichtigt wurde.</p> <p>Die Überprüfung von auftretenden UE am Tag der Injektion mit Voretigen Neparvovec sowie 1 und 3 Tage nach der Injektion (zusätzlich 14 Tage nach der zweiten Injektion) wurde aus Sicherheitsgründen durchgeführt. An allen Visitentagen wurden die Patienten nach aufgetretenem UE seit der vorhergegangenen Untersuchung befragt. Zusätzlich konnten die Patienten jederzeit im Verlauf der Studie ein UE melden.</p> <p>Ergänzend fügt die Novartis Pharma GmbH mit der Stellungnahme Auswertungen bei, die auch UEs vor der Injektion – also ab Randomisierung – für die Patienten mit einer Injektion enthalten (Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.).</p> <p>Die Beobachtungsdauer in dieser Auswertung war im Voretigen Neparvovec-Arm um im Mittel 86 Tage länger als im Kontrollarm und damit zusätzlich um 34 Tage länger als im Dossier dargestellt. Diese zusätzliche Beobachtungszeit entspricht dem Zeitraum zwischen Baseline / Randomisierung und der ersten Injektion.</p> <p>Zusätzlich zu den unter der Behandlung von Voretigen Neparvovec statistisch signifikant häufiger auftretenden Leukozytosen, zeigt sich in dieser Auswertung auch ein statistisch signifikanter Unterschied für das UE general disorders and administration site conditions (SOC), was hauptsächlich durch Auftreten von Fieber unter der</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlung zurückzuführen ist. Das Fieber und die Leukozytosen waren von leichter bzw. mittlerer Stärke und verschwanden im Laufe der Studienzeitraums (Tabelle 5). Da es sich nur um vorübergehende Ereignisse von max. mittleren Schweregrad handelt, leitet die Novartis Pharma GmbH hieraus keinen größeren Schaden unter der Behandlung mit Voretigen Neparvovec ab.</p> <p>Für die Angaben im Dossier zu schweren UE, SUE und Studienabbrüchen aufgrund von UE ergeben sich keine Änderungen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Aussage hinsichtlich der erhobenen Sicherheitsendpunkte sollte dahingehend angepasst werden, dass für in der Studie auftretende UE inkl. schwere UE, SUE und Studienabbrüche aufgrund von UE kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen feststellbar ist und damit kein Beleg für einen Zusatznutzen oder größeren Schaden für die Behandlung mit Voretigen Neparvovec abgeleitet werden kann.</p>	
PDF S. 32	<p>Anmerkung: Stellungnahme zur Erfassung der UE Leukozytosen und Hyperglykämien</p> <p>Der G-BA merkt kritisch an, „dass bei der Erfassung einzelner UE (Leukozytosen, Hyperglykämien) erst ab einem Schweregrad ≥ 3 während der Einnahme von Glukokortikoiden geplant war“.</p> <p>Die im Studienprotokoll hierzu gemachten Angaben beziehen sich</p>	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auf die WHO-Toxizitätsskala mit einem entsprechenden Schweregrad (Abschnitt 8.1 [3]). Abweichend vom Studienprotokoll wurden alle aufgetretenen UE erfasst und nach ihrer Intensität bewertet. Für die beiden benannten UE finden sich in der UE Auswertung folgende Ergebnisse (Tabelle 3): Leukozytosen traten ausschließlich in der Interventionsgruppe auf. Insgesamt wurde das UE Leukozytose bei 9 Patienten berichtet. Dabei traten 8 leichte UE und 1 mittelschweres UE auf. Schwere Leukozytosen wurden nicht festgestellt. Die meisten Leukozytosen traten unmittelbar im Zeitraum der Glukokortikoid-Behandlung auf. Hyperglykämien wurden in der Studie nicht beobachtet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: keine</p>	

Tabelle 1 Mittleres Alter (in Jahren) während der Visite und verwendete Sehtafeln

		Behandlung										Total RAN set				
		Voretigen Neparvovec					Kontrolle									
		N	Mean	Std	Min	Max	N	Mean	Std	Min	Max					
Visite	Sehtafel															
Baseline	EDTRS	18	16.39	11.92	5.00	44.00	8	16.50	7.87	8.00	29.00	26	16.42	10.68	5.00	44.00
	HOTV	3	5.00	1.00	4.00	6.00	1	5.00	.	5.00	5.00	4	5.00	0.82	4.00	6.00
	Beide zusammen	21	14.76	11.73	4.00	44.00	9	15.22	8.30	5.00	29.00	30	14.90	10.67	4.00	44.00
Jahr 1B/C	Sehtafel															
	EDTRS	17	16.29	12.28	5.00	44.00	8	16.50	7.87	8.00	29.00	25	16.36	10.89	5.00	44.00
	HOTV	3	5.00	1.00	4.00	6.00	1	5.00	.	5.00	5.00	4	5.00	0.82	4.00	6.00
	Beide zusammen	20	14.60	12.01	4.00	44.00	9	15.22	8.30	5.00	29.00	29	14.79	10.85	4.00	44.00

Tabelle 2 Binäre Analyse der Anzahl der Patienten, die eine >10 Buchstaben Verbesserung der Sehschärfe aufweisen (ITT), Non-Responder Imputation

	Behandlung		Vergleich		
	Voretigen Neparvovec (N=21)	Kontrolle (N=10)	OR [95% KI] p-Wert	RR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
Jahr 1B/C	8 (38.1)	0 (0.0)	-	-	0.38 [0.03;0.62] 0.032
EDTRS	6 (33.3)	0 (0.0)	-	-	0.33 [-0.05;0.60] 0.071
HOTV	2 (66.7)	0 (0.0)	-	-	0.67 [-0.59;0.99] 1.000

OR: nichtadjustiertes Odds Ratio, Chi-Quadrat Test
RR: Relatives Risiko
RD: Risiko Differenz

Tabelle 3 Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (SOC, PT nach Schweregrad), Binäre Analyse

	Treatment groups		Comparison		
	Intervention (N=20)	Control (N=9)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value
Any Adverse Event	20 (100)	9 (100)	-	-	-
mild	4 (20.0)	5 (55.6)	0.20 [0.03;1.49] 0.088	0.36 [0.11;1.29] 0.088	-0.36 [-0.70;0.04] 0.088
moderate	13 (65.0)	4 (44.4)	2.32 [0.35;15.64] 0.422	1.46 [0.72;6.56] 0.422	0.21 [-0.19;0.57] 0.422
severe	3 (15.0)	0 (0.0)	-	-	0.15 [-0.20;0.38] 0.532
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	9 (45.0)	0 (0.0)	-	-	0.45 [0.04;0.69] 0.027
mild	8 (40.0)	0 (0.0)	-	-	0.40 [0.04;0.64] 0.033
moderate	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
LEUKOCYTOSIS	9 (45.0)	0 (0.0)	-	-	0.45 [0.04;0.69] 0.027
mild	8 (40.0)	0 (0.0)	-	-	0.40 [0.04;0.64] 0.033
moderate	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000

OR: unadjusted Odds Ratio, Chi-Square test
RR: Relative Risk
RD: Risk Difference

	Treatment groups		Comparison		
	Intervention (N=20)	Control (N=9)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value
CARDIAC DISORDERS	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
severe	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
TACHYCARDIA	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
severe	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
EYE DISORDERS	10 (50.0)	1 (11.1)	8.00 [0.76;389.72] 0.096	4.50 [0.95;124.40] 0.096	0.39 [-0.03;0.66] 0.096
mild	7 (35.0)	1 (11.1)	4.31 [0.40;217.99] 0.371	3.15 [0.60;82.84] 0.371	0.24 [-0.17;0.52] 0.371
moderate	3 (15.0)	0 (0.0)	-	-	0.15 [-0.20;0.38] 0.532
CATARACT	4 (20.0)	0 (0.0)	-	-	0.20 [-0.15;0.44] 0.280
mild	4 (20.0)	0 (0.0)	-	-	0.20 [-0.15;0.44] 0.280
CONJUNCTIVAL CYST	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
mild	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000

OR: unadjusted Odds Ratio, Chi-Square test
RR: Relative Risk
RD: Risk Difference

	Treatment groups		Comparison		
	Intervention (N=20)	Control (N=9)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value
EYE INFLAMMATION	2 (10.0)	0 (0.0)	-	-	0.10 [-0.25;0.32] 1.000
mild	2 (10.0)	0 (0.0)	-	-	0.10 [-0.25;0.32] 1.000
EYE IRRITATION	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
moderate	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
EYE PAIN	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
mild	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
EYE PRURITUS	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
moderate	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
EYE SWELLING	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
mild	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000

OR: unadjusted Odds Ratio, Chi-Square test
RR: Relative Risk
RD: Risk Difference

	Treatment groups		Comparison		
	Intervention (N=20)	Control (N=9)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value
FOREIGN BODY SENSATION IN EYES	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
mild	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
IRITIS	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
mild	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
MACULAR DEGENERATION	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
mild	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
MACULAR HOLE	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
moderate	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
MACULOPATHY	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
mild	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000

OR: unadjusted Odds Ratio, Chi-Square test
RR: Relative Risk
RD: Risk Difference

	Treatment groups		Comparison		
	Intervention (N=20)	Control (N=9)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value
PHOTOPSIA	0 (0.0)	1 (11.1)	0.00 [0.00;8.55] 0.310	0.00 [0.00;6.46] 0.310	-0.11 [-0.48;0.09] 0.310
mild	0 (0.0)	1 (11.1)	0.00 [0.00;8.55] 0.310	0.00 [0.00;6.46] 0.310	-0.11 [-0.48;0.09] 0.310
PSEUDOPAPILLOEDEMA	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
mild	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
RETINAL HAEMORRHAGE	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
mild	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
RETINAL TEAR	2 (10.0)	0 (0.0)	-	-	0.10 [-0.25;0.32] 1.000
mild	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
moderate	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000

OR: unadjusted Odds Ratio, Chi-Square test
RR: Relative Risk
RD: Risk Difference

	Treatment groups		Comparison		
	Intervention (N=20)	Control (N=9)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value
GASTROINTESTINAL DISORDERS	13 (65.0)	3 (33.3)	3.71 [0.55;29.01] 0.226	1.95 [0.84;12.91] 0.226	0.32 [-0.11;0.64] 0.226
mild	8 (40.0)	3 (33.3)	1.33 [0.20;10.59] 1.000	1.20 [0.44;6.60] 1.000	0.07 [-0.34;0.41] 1.000
moderate	3 (15.0)	0 (0.0)	-	-	0.15 [-0.20;0.38] 0.532
severe	2 (10.0)	0 (0.0)	-	-	0.10 [-0.25;0.32] 1.000
ABDOMINAL DISTENSION	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
moderate	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
ABDOMINAL PAIN UPPER	3 (15.0)	0 (0.0)	-	-	0.15 [-0.20;0.38] 0.532
mild	2 (10.0)	0 (0.0)	-	-	0.10 [-0.25;0.32] 1.000
moderate	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
BOWEL MOVEMENT IRREGULARITY	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
mild	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000

OR: unadjusted Odds Ratio, Chi-Square test
RR: Relative Risk
RD: Risk Difference

	Treatment groups		Comparison		
	Intervention (N=20)	Control (N=9)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value
CONSTIPATION	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
moderate	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
DIARRHOEA	2 (10.0)	1 (11.1)	0.89 [0.04;58.92] 1.000	0.90 [0.08;24.37] 1.000	-0.01 [-0.38;0.24] 1.000
mild	0 (0.0)	1 (11.1)	0.00 [0.00;8.55] 0.310	0.00 [0.00;6.46] 0.310	-0.11 [-0.48;0.09] 0.310
moderate	2 (10.0)	0 (0.0)	-	-	0.10 [-0.25;0.32] 1.000
GASTRITIS	0 (0.0)	1 (11.1)	0.00 [0.00;8.55] 0.310	0.00 [0.00;6.46] 0.310	-0.11 [-0.48;0.09] 0.310
mild	0 (0.0)	1 (11.1)	0.00 [0.00;8.55] 0.310	0.00 [0.00;6.46] 0.310	-0.11 [-0.48;0.09] 0.310
GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	0 (0.0)	1 (11.1)	0.00 [0.00;8.55] 0.310	0.00 [0.00;6.46] 0.310	-0.11 [-0.48;0.09] 0.310
mild	0 (0.0)	1 (11.1)	0.00 [0.00;8.55] 0.310	0.00 [0.00;6.46] 0.310	-0.11 [-0.48;0.09] 0.310

OR: unadjusted Odds Ratio, Chi-Square test
RR: Relative Risk
RD: Risk Difference

	Treatment groups		Comparison		
	Intervention (N=20)	Control (N=9)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value
LIP PAIN	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
mild	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
NAUSEA	7 (35.0)	1 (11.1)	4.31 [0.40;217.99] 0.371	3.15 [0.60;82.84] 0.371	0.24 [-0.17;0.52] 0.371
mild	5 (25.0)	1 (11.1)	2.67 [0.23;141.64] 0.633	2.25 [0.40;57.67] 0.633	0.14 [-0.25;0.42] 0.633
severe	2 (10.0)	0 (0.0)	-	-	0.10 [-0.25;0.32] 1.000
VOMITING	9 (45.0)	2 (22.2)	2.86 [0.39;33.82] 0.412	2.03 [0.64;15.92] 0.412	0.23 [-0.18;0.54] 0.412
mild	6 (30.0)	2 (22.2)	1.50 [0.19;18.72] 1.000	1.35 [0.36;14.86] 1.000	0.08 [-0.32;0.40] 1.000
moderate	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
severe	2 (10.0)	0 (0.0)	-	-	0.10 [-0.25;0.32] 1.000

OR: unadjusted Odds Ratio, Chi-Square test
RR: Relative Risk
RD: Risk Difference

	Treatment groups		Comparison		
	Intervention (N=20)	Control (N=9)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	11 (55.0)	1 (11.1)	9.78 [0.92;472.38] 0.043	4.95 [1.05;139.28] 0.043	0.44 [0.04;0.70] 0.043
mild	2 (10.0)	1 (11.1)	0.89 [0.04;58.92] 1.000	0.90 [0.08;24.37] 1.000	-0.01 [-0.38;0.24] 1.000
moderate	7 (35.0)	0 (0.0)	-	-	0.35 [-0.03;0.60] 0.066
severe	2 (10.0)	0 (0.0)	-	-	0.10 [-0.25;0.32] 1.000
ADVERSE DRUG REACTION	2 (10.0)	0 (0.0)	-	-	0.10 [-0.25;0.32] 1.000
severe	2 (10.0)	0 (0.0)	-	-	0.10 [-0.25;0.32] 1.000
CHEST PAIN	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
severe	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
CHILLS	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
moderate	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
FACIAL PAIN	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
mild	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000

OR: unadjusted Odds Ratio, Chi-Square test
RR: Relative Risk
RD: Risk Difference

	Treatment groups		Comparison		
	Intervention (N=20)	Control (N=9)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value
FATIGUE	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
moderate	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
PAIN	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
mild	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
PYREXIA	8 (40.0)	1 (11.1)	5.33 [0.50;265.70] 0.201	3.60 [0.72;96.19] 0.201	0.29 [-0.11;0.57] 0.201
mild	0 (0.0)	1 (11.1)	0.00 [0.00;8.55] 0.310	0.00 [0.00;6.46] 0.310	-0.11 [-0.48;0.09] 0.310
moderate	8 (40.0)	0 (0.0)	-	-	0.40 [0.04;0.64] 0.033
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	0 (0.0)	1 (11.1)	0.00 [0.00;8.55] 0.310	0.00 [0.00;6.46] 0.310	-0.11 [-0.48;0.09] 0.310
moderate	0 (0.0)	1 (11.1)	0.00 [0.00;8.55] 0.310	0.00 [0.00;6.46] 0.310	-0.11 [-0.48;0.09] 0.310
SEASONAL ALLERGY	0 (0.0)	1 (11.1)	0.00 [0.00;8.55] 0.310	0.00 [0.00;6.46] 0.310	-0.11 [-0.48;0.09] 0.310
moderate	0 (0.0)	1 (11.1)	0.00 [0.00;8.55] 0.310	0.00 [0.00;6.46] 0.310	-0.11 [-0.48;0.09] 0.310

OR: unadjusted Odds Ratio, Chi-Square test
RR: Relative Risk
RD: Risk Difference

	Treatment groups		Comparison		
	Intervention (N=20)	Control (N=9)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value
INFECTIONS AND INFESTATIONS	11 (55.0)	4 (44.4)	1.53 [0.24;10.13] 0.700	1.24 [0.57;6.56] 0.700	0.11 [-0.29;0.48] 0.700
mild	5 (25.0)	4 (44.4)	0.42 [0.06;3.07] 0.396	0.56 [0.16;1.88] 0.396	-0.19 [-0.57;0.18] 0.396
moderate	6 (30.0)	0 (0.0)	-	-	0.30 [-0.06;0.54] 0.137
CONJUNCTIVITIS VIRAL	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
mild	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
EAR INFECTION	1 (5.0)	1 (11.1)	0.42 [0.01;37.15] 0.532	0.45 [0.01;14.86] 0.532	-0.06 [-0.42;0.18] 0.532
mild	0 (0.0)	1 (11.1)	0.00 [0.00;8.55] 0.310	0.00 [0.00;6.46] 0.310	-0.11 [-0.48;0.09] 0.310
moderate	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
mild	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000

OR: unadjusted Odds Ratio, Chi-Square test
RR: Relative Risk
RD: Risk Difference

	Treatment groups		Comparison		
	Intervention (N=20)	Control (N=9)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value
NASOPHARYNGITIS	7 (35.0)	2 (22.2)	1.88 [0.25;22.95] 0.675	1.58 [0.46;14.86] 0.675	0.13 [-0.27;0.44] 0.675
mild	3 (15.0)	2 (22.2)	0.62 [0.06;9.07] 0.633	0.68 [0.12;6.60] 0.633	-0.07 [-0.44;0.22] 0.633
moderate	4 (20.0)	0 (0.0)	-	-	0.20 [-0.15;0.44] 0.280
PHARYNGITIS STREPTOCOCCAL	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
moderate	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
SINUSITIS	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
moderate	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	2 (10.0)	3 (33.3)	0.22 [0.02;2.58] 0.287	0.30 [0.03;1.65] 0.287	-0.23 [-0.60;0.09] 0.287
mild	1 (5.0)	3 (33.3)	0.11 [0.00;1.74] 0.076	0.15 [0.01;1.34] 0.076	-0.28 [-0.64;0.03] 0.076
moderate	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000

OR: unadjusted Odds Ratio, Chi-Square test
RR: Relative Risk
RD: Risk Difference

	Treatment groups		Comparison		
	Intervention (N=20)	Control (N=9)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	5 (25.0)	2 (22.2)	1.17 [0.14;15.06] 1.000	1.13 [0.26;7.34] 1.000	0.03 [-0.37;0.34] 1.000
mild	2 (10.0)	2 (22.2)	0.39 [0.02;6.57] 0.568	0.45 [0.03;6.56] 0.568	-0.12 [-0.49;0.17] 0.568
moderate	3 (15.0)	0 (0.0)	-	-	0.15 [-0.20;0.38] 0.532
ANIMAL BITE	2 (10.0)	0 (0.0)	-	-	0.10 [-0.25;0.32] 1.000
mild	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
moderate	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
ANKLE FRACTURE	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
moderate	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
EXCORIATION	0 (0.0)	1 (11.1)	0.00 [0.00;8.55] 0.310	0.00 [0.00;6.46] 0.310	-0.11 [-0.48;0.09] 0.310
mild	0 (0.0)	1 (11.1)	0.00 [0.00;8.55] 0.310	0.00 [0.00;6.46] 0.310	-0.11 [-0.48;0.09] 0.310

OR: unadjusted Odds Ratio, Chi-Square test
RR: Relative Risk
RD: Risk Difference

	Treatment groups		Comparison		
	Intervention (N=20)	Control (N=9)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value
EYE INJURY	0 (0.0)	1 (11.1)	0.00 [0.00;8.55] 0.310	0.00 [0.00;6.46] 0.310	-0.11 [-0.48;0.09] 0.310
mild	0 (0.0)	1 (11.1)	0.00 [0.00;8.55] 0.310	0.00 [0.00;6.46] 0.310	-0.11 [-0.48;0.09] 0.310
FOOT FRACTURE	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
moderate	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
JOINT SPRAIN	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
moderate	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
LACERATION	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
mild	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
MUSCLE STRAIN	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
mild	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000

OR: unadjusted Odds Ratio, Chi-Square test
RR: Relative Risk
RD: Risk Difference

		Treatment groups		Comparison		
		Intervention (N=20)	Control (N=9)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value
INVESTIGATIONS		7 (35.0)	1 (11.1)	4.31 [0.40;217.99] 0.371	3.15 [0.60;82.84] 0.371	0.24 [-0.17;0.52] 0.371
mild		7 (35.0)	1 (11.1)	4.31 [0.40;217.99] 0.371	3.15 [0.60;82.84] 0.371	0.24 [-0.17;0.52] 0.371
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED		1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
mild		1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
BLOOD CHOLESTEROL INCREASED		1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
mild		1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
BLOOD PRESSURE INCREASED		1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
mild		1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
ELECTROCARDIOGRAM T WAVE INVERSION		1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
mild		1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000

OR: unadjusted Odds Ratio, Chi-Square test
RR: Relative Risk
RD: Risk Difference

	Treatment groups		Comparison		
	Intervention (N=20)	Control (N=9)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value
INTRAOCULAR PRESSURE INCREASED	4 (20.0)	0 (0.0)	-	-	0.20 [-0.15;0.44] 0.280
mild	4 (20.0)	0 (0.0)	-	-	0.20 [-0.15;0.44] 0.280
WEIGHT DECREASED	0 (0.0)	1 (11.1)	0.00 [0.00;8.55] 0.310	0.00 [0.00;6.46] 0.310	-0.11 [-0.48;0.09] 0.310
mild	0 (0.0)	1 (11.1)	0.00 [0.00;8.55] 0.310	0.00 [0.00;6.46] 0.310	-0.11 [-0.48;0.09] 0.310
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	2 (10.0)	0 (0.0)	-	-	0.10 [-0.25;0.32] 1.000
mild	2 (10.0)	0 (0.0)	-	-	0.10 [-0.25;0.32] 1.000
HYPERKALAEMIA	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
mild	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
HYPOGLYCAEMIA	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
mild	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
OR: unadjusted Odds Ratio, Chi-Square test RR: Relative Risk RD: Risk Difference					

	Treatment groups		Comparison		
	Intervention (N=20)	Control (N=9)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	1 (5.0)	1 (11.1)	0.42 [0.01;37.15] 0.532	0.45 [0.01;14.86] 0.532	-0.06 [-0.42;0.18] 0.532
moderate	1 (5.0)	1 (11.1)	0.42 [0.01;37.15] 0.532	0.45 [0.01;14.86] 0.532	-0.06 [-0.42;0.18] 0.532
BACK PAIN	0 (0.0)	1 (11.1)	0.00 [0.00;8.55] 0.310	0.00 [0.00;6.46] 0.310	-0.11 [-0.48;0.09] 0.310
moderate	0 (0.0)	1 (11.1)	0.00 [0.00;8.55] 0.310	0.00 [0.00;6.46] 0.310	-0.11 [-0.48;0.09] 0.310
MUSCULOSKELETAL PAIN	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
moderate	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
NECK PAIN	0 (0.0)	1 (11.1)	0.00 [0.00;8.55] 0.310	0.00 [0.00;6.46] 0.310	-0.11 [-0.48;0.09] 0.310
moderate	0 (0.0)	1 (11.1)	0.00 [0.00;8.55] 0.310	0.00 [0.00;6.46] 0.310	-0.11 [-0.48;0.09] 0.310
PAIN IN EXTREMITY	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
mild	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000

OR: unadjusted Odds Ratio, Chi-Square test
RR: Relative Risk
RD: Risk Difference

	Treatment groups		Comparison		
	Intervention (N=20)	Control (N=9)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
moderate	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
ORAL FIBROMA	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
moderate	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	10 (50.0)	3 (33.3)	2.00 [0.31;15.56] 0.454	1.50 [0.60;6.61] 0.454	0.17 [-0.25;0.51] 0.454
mild	4 (20.0)	2 (22.2)	0.88 [0.10;11.88] 1.000	0.90 [0.19;6.61] 1.000	-0.02 [-0.40;0.29] 1.000
moderate	5 (25.0)	1 (11.1)	2.67 [0.23;141.64] 0.633	2.25 [0.40;57.67] 0.633	0.14 [-0.25;0.42] 0.633
severe	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
CONVULSION	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
severe	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
OR: unadjusted Odds Ratio, Chi-Square test RR: Relative Risk RD: Risk Difference					

	Treatment groups		Comparison		
	Intervention (N=20)	Control (N=9)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value
DIZZINESS	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
moderate	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
HEADACHE	8 (40.0)	2 (22.2)	2.33 [0.31;27.92] 0.431	1.80 [0.54;14.86] 0.431	0.18 [-0.23;0.49] 0.431
mild	3 (15.0)	1 (11.1)	1.41 [0.09;83.25] 1.000	1.35 [0.15;34.78] 1.000	0.04 [-0.35;0.30] 1.000
moderate	5 (25.0)	1 (11.1)	2.67 [0.23;141.64] 0.633	2.25 [0.40;57.67] 0.633	0.14 [-0.25;0.42] 0.633
MIGRAINE	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
moderate	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
PRESYNCOPE	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
mild	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000

OR: unadjusted Odds Ratio, Chi-Square test
RR: Relative Risk
RD: Risk Difference

	Treatment groups		Comparison		
	Intervention (N=20)	Control (N=9)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value
SINUS HEADACHE	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
moderate	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
SYNCOPE	0 (0.0)	1 (11.1)	0.00 [0.00;8.55] 0.310	0.00 [0.00;6.46] 0.310	-0.11 [-0.48;0.09] 0.310
mild	0 (0.0)	1 (11.1)	0.00 [0.00;8.55] 0.310	0.00 [0.00;6.46] 0.310	-0.11 [-0.48;0.09] 0.310
PSYCHIATRIC DISORDERS	2 (10.0)	1 (11.1)	0.89 [0.04;58.92] 1.000	0.90 [0.08;24.37] 1.000	-0.01 [-0.38;0.24] 1.000
mild	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
moderate	1 (5.0)	1 (11.1)	0.42 [0.01;37.15] 0.532	0.45 [0.01;14.86] 0.532	-0.06 [-0.42;0.18] 0.532
ANXIETY	0 (0.0)	1 (11.1)	0.00 [0.00;8.55] 0.310	0.00 [0.00;6.46] 0.310	-0.11 [-0.48;0.09] 0.310
moderate	0 (0.0)	1 (11.1)	0.00 [0.00;8.55] 0.310	0.00 [0.00;6.46] 0.310	-0.11 [-0.48;0.09] 0.310

OR: unadjusted Odds Ratio, Chi-Square test
RR: Relative Risk
RD: Risk Difference

	Treatment groups		Comparison		
	Intervention (N=20)	Control (N=9)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value
ATTENTION DEFICIT/ HYPERACTIVITY DISORDER	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
moderate	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
EMETOPHOBIA	0 (0.0)	1 (11.1)	0.00 [0.00;8.55] 0.310	0.00 [0.00;6.46] 0.310	-0.11 [-0.48;0.09] 0.310
mild	0 (0.0)	1 (11.1)	0.00 [0.00;8.55] 0.310	0.00 [0.00;6.46] 0.310	-0.11 [-0.48;0.09] 0.310
INSOMNIA	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
mild	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
RENAL AND URINARY DISORDERS	3 (15.0)	1 (11.1)	1.41 [0.09;83.25] 1.000	1.35 [0.15;34.78] 1.000	0.04 [-0.35;0.30] 1.000
mild	3 (15.0)	1 (11.1)	1.41 [0.09;83.25] 1.000	1.35 [0.15;34.78] 1.000	0.04 [-0.35;0.30] 1.000
HAEMATURIA	3 (15.0)	1 (11.1)	1.41 [0.09;83.25] 1.000	1.35 [0.15;34.78] 1.000	0.04 [-0.35;0.30] 1.000
mild	3 (15.0)	1 (11.1)	1.41 [0.09;83.25] 1.000	1.35 [0.15;34.78] 1.000	0.04 [-0.35;0.30] 1.000

OR: unadjusted Odds Ratio, Chi-Square test
RR: Relative Risk
RD: Risk Difference

	Treatment groups		Comparison		
	Intervention (N=20)	Control (N=9)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value
URINE ABNORMALITY	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
mild	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	3 (15.0)	0 (0.0)	-	-	0.15 [-0.20;0.38] 0.532
mild	2 (10.0)	0 (0.0)	-	-	0.10 [-0.25;0.32] 1.000
moderate	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
DYSMENORRHOEA	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
moderate	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
MENOMETRORRHAGIA	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
mild	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
MENSTRUATION IRREGULAR	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
mild	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
OR: unadjusted Odds Ratio, Chi-Square test RR: Relative Risk RD: Risk Difference					

	Treatment groups		Comparison		
	Intervention (N=20)	Control (N=9)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	11 (55.0)	5 (55.6)	0.98 [0.15;6.19] 1.000	0.99 [0.48;2.94] 1.000	-0.01 [-0.38;0.40] 1.000
mild	5 (25.0)	5 (55.6)	0.27 [0.04;1.88] 0.205	0.45 [0.15;1.37] 0.205	-0.31 [-0.66;0.11] 0.205
moderate	6 (30.0)	0 (0.0)	-	-	0.30 [-0.06;0.54] 0.137
COUGH	7 (35.0)	1 (11.1)	4.31 [0.40;217.99] 0.371	3.15 [0.60;82.84] 0.371	0.24 [-0.17;0.52] 0.371
mild	4 (20.0)	1 (11.1)	2.00 [0.16;110.62] 1.000	1.80 [0.27;45.91] 1.000	0.09 [-0.30;0.36] 1.000
moderate	3 (15.0)	0 (0.0)	-	-	0.15 [-0.20;0.38] 0.532
DYSPNOEA	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
mild	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
EPISTAXIS	2 (10.0)	0 (0.0)	-	-	0.10 [-0.25;0.32] 1.000
mild	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
moderate	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000

OR: unadjusted Odds Ratio, Chi-Square test
RR: Relative Risk
RD: Risk Difference

	Treatment groups		Comparison		
	Intervention (N=20)	Control (N=9)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value
NASAL CONGESTION	2 (10.0)	0 (0.0)	-	-	0.10 [-0.25;0.32] 1.000
mild	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
moderate	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
OROPHARYNGEAL PAIN	7 (35.0)	4 (44.4)	0.67 [0.10;4.64] 0.694	0.79 [0.30;2.94] 0.694	-0.09 [-0.49;0.28] 0.694
mild	3 (15.0)	4 (44.4)	0.22 [0.02;1.89] 0.158	0.34 [0.07;1.37] 0.158	-0.29 [-0.65;0.06] 0.158
moderate	4 (20.0)	0 (0.0)	-	-	0.20 [-0.15;0.44] 0.280
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	2 (10.0)	1 (11.1)	0.89 [0.04;58.92] 1.000	0.90 [0.08;24.37] 1.000	-0.01 [-0.38;0.24] 1.000
mild	2 (10.0)	0 (0.0)	-	-	0.10 [-0.25;0.32] 1.000
moderate	0 (0.0)	1 (11.1)	0.00 [0.00;8.55] 0.310	0.00 [0.00;6.46] 0.310	-0.11 [-0.48;0.09] 0.310
ACNE	0 (0.0)	1 (11.1)	0.00 [0.00;8.55] 0.310	0.00 [0.00;6.46] 0.310	-0.11 [-0.48;0.09] 0.310
moderate	0 (0.0)	1 (11.1)	0.00 [0.00;8.55] 0.310	0.00 [0.00;6.46] 0.310	-0.11 [-0.48;0.09] 0.310

OR: unadjusted Odds Ratio, Chi-Square test
RR: Relative Risk
RD: Risk Difference

	Treatment groups		Comparison		
	Intervention (N=20)	Control (N=9)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value
ECZEMA	0 (0.0)	1 (11.1)	0.00 [0.00;8.55] 0.310	0.00 [0.00;6.46] 0.310	-0.11 [-0.48;0.09] 0.310
mild	0 (0.0)	1 (11.1)	0.00 [0.00;8.55] 0.310	0.00 [0.00;6.46] 0.310	-0.11 [-0.48;0.09] 0.310
RASH	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
mild	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
SWELLING FACE	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
mild	1 (5.0)	0 (0.0)	-	-	0.05 [-0.29;0.25] 1.000
VASCULAR DISORDERS	1 (5.0)	1 (11.1)	0.42 [0.01;37.15] 0.532	0.45 [0.01;14.86] 0.532	-0.06 [-0.42;0.18] 0.532
mild	1 (5.0)	1 (11.1)	0.42 [0.01;37.15] 0.532	0.45 [0.01;14.86] 0.532	-0.06 [-0.42;0.18] 0.532
HYPERTENSION	1 (5.0)	1 (11.1)	0.42 [0.01;37.15] 0.532	0.45 [0.01;14.86] 0.532	-0.06 [-0.42;0.18] 0.532
mild	1 (5.0)	1 (11.1)	0.42 [0.01;37.15] 0.532	0.45 [0.01;14.86] 0.532	-0.06 [-0.42;0.18] 0.532

OR: unadjusted Odds Ratio, Chi-Square test
RR: Relative Risk
RD: Risk Difference

Tabelle 4 Mittlere Beobachtungszeit nach Behandlungsarm entsprechend der Darstellung im Dossier und nach zusätzlicher Berücksichtigung des Zeitraumes zwischen Baseline / Randomisierung und 1. Injektion

	Kontrolle					Behandlung				
	N	Mean	Std	Min	Max	N	Mean	Std	Min	Max
Beobachtungszeit Dossier (Tage)	9	354.78	20.64	337.00	388.00	20	406.55	20.37	367.00	436.00
Beobachtungszeit nach Baseline / Randomisierung (Tage)	9	354.78	20.64	337.00	388.00	20	440.80	35.42	382.00	494.00

Tabelle 5 Verlauf statistisch signifikanter unerwünschter Ereignisse (SOC, PT) nach Schweregrad

				Kontrolle		Voretigen Neparvovec		Total RAN set	
				n	%	n	%	n	%
SOC	PT	Schweregrad	Entwicklung des UE						
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LEUKOCYTOSIS	leicht	erholt / überwunden	.	.	8	100	8	100
		mittel	erholt / überwunden	.	.	1	100	1	100
		jeder Schweregrad	erholt / überwunden	.	.	9	100	9	100
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	leicht	erholt / überwunden	1	100	.	.	1	100
		mittel	erholt / überwunden	.	.	8	100	8	100
		jeder Schweregrad	erholt / überwunden	1	100	8	100	9	100

LITERATURVERZEICHNIS

1. Spark Therapeutics, *Clinical Study Report: AAV2-hRPE65v2-301 - Study Procedures*. 2016: Philadelphia, USA.
2. Spark Therapeutics, *SOP LCA 016 Performing Full-field Light Sensitivity Threshold Testing*. 2014: Philadelphia, USA.
3. Spark Therapeutics, *Clinical Study Report: AAV2-hRPE65v2-301 - Protocol and Protocol Amendments*. 2016: Philadelphia, USA.
4. Novartis Pharma GmbH *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Voretigen Neparvovec (Luxturna®)*. 2019.
5. Spark Therapeutics, *SOP LCA 001 Performing Visual Fields using the Goldmann Perimeter*. 2014: Philadelphia, USA.
6. Spark Therapeutics, *SOP LCA 015 Performing Static Threshold Visual Fields using the Humphrey Visual Field Analyzer*. 2014: Philadelphia, USA.
7. Spark Therapeutics, *SOP LCA 007 Performing a Visual Acuity Test*. 2014: Philadelphia, USA.
8. Submacular Surgery Trials Research Group, *Submacular Surgery Trials - Manual of Procedures*. 1998, Baltimore, USA.
9. Spark Therapeutics, *Clinical Protocol AAV2-hRPE65v2-301 - Appendix 1. Toxicity Criteria Table*. 2012: Philadelphia, USA.

**5.2 Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG),
Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)**

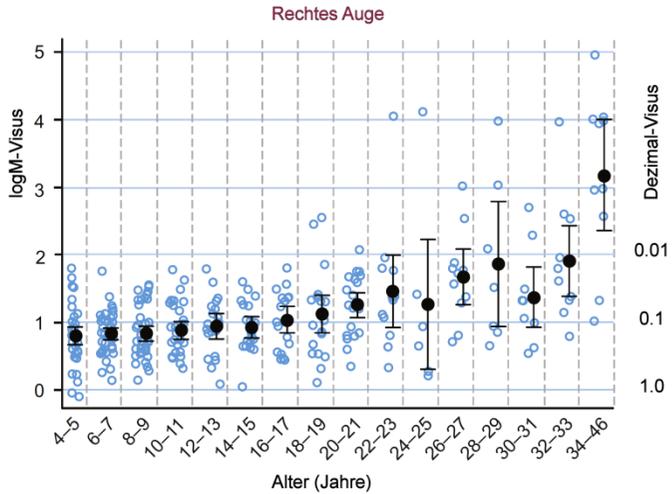
Datum	24.07.2018
Stellungnahme zu	<i>Voretigen Neparvovec - 2019-15-07-D-436</i>
Stellungnahme von	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)-Mitglied der AWMF, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)

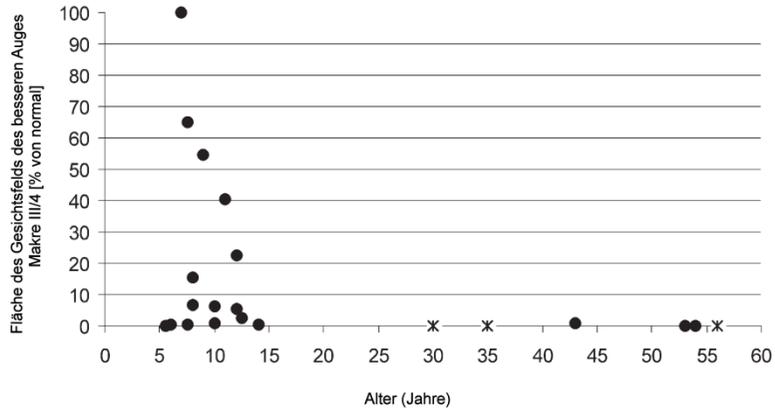
Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Voretigen neparovec stellt einen Wirkstoff aus einem Gentransfer-Vektor dar. Dieser Vektor besteht aus dem Kapsid eines Adeno-assoziierten viralen Vektors Serotyp 2 und der DNA des humanen retinalen Pigmentepithel-spezifischen Proteins RPE65 (65kDa). Durch Einbringen der DNA in den Zellkern können Zellen des retinalen Pigmentepithels trotz biallelischer Mutationen im RPE65-Gen in die Lage versetzt werden, das normale RPE65-Protein als funktionales Enzym zu exprimieren, ohne dass die DANN in das humane Genom integriert wird. Die Dosis von $1,5 \times 10^{11}$ Vektorgenomen wird in einem angestrebten Volumen von 0,3 ml im Rahmen eines operativen Eingriffs (Entfernung des Glaskörpers: Vitrektomie) subretinal injiziert.</p> <p>Die Erkrankungen mit biallelischen <i>RPE65</i>-Mutationen manifestieren sich als Kontinuum von Stäbchen-Zapfen-Degenerationen mit unterschiedlich frühem Beginn: Die Lebersche kongenitale Amaurose (LCA), schwere frühkindliche Netzhautdystrophie (EOSRD = early onset severe retinal dystrophy) und Retinitis pigmentosa zeigen unterschiedlich starke Ausprägungen und unterschiedlichem Zeitpunkt, gehen aber gemeinsam auf den vollständigen oder teilweisen Funktionsverlust des Enzyms RPE65 zurück. Grundsätzlich gibt es eine gewisse</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																			
<p>Streuung in Bezug auf den Hochkontrast-Visus auf (Abb. 1), der jedoch meist nicht-linear mit zunehmendem Alter abnimmt [1,2].</p> <p>Abb. 1: Die Graphik zeigt die Verteilung des Visus für 70 Patienten mit biallelischen RPE65 Mutationen (übersetzt aus [1]), allerdings hat die Umwandlung $> 1.9 \log M$ (entspricht einem Dezimal-Visus von $< 0,01$) weniger Aussagesicherheit.</p>  <table border="1"><caption>Estimated data from Abb. 1: logM-Visus and Dezimal-Visus vs. Age (Jahre)</caption><thead><tr><th>Alter (Jahre)</th><th>logM-Visus (Mean)</th><th>Dezimal-Visus (Mean)</th></tr></thead><tbody><tr><td>4-5</td><td>0.8</td><td>0.15</td></tr><tr><td>6-1</td><td>0.8</td><td>0.15</td></tr><tr><td>8-9</td><td>0.8</td><td>0.15</td></tr><tr><td>10-11</td><td>0.8</td><td>0.15</td></tr><tr><td>12-13</td><td>0.8</td><td>0.15</td></tr><tr><td>14-15</td><td>0.8</td><td>0.15</td></tr><tr><td>16-17</td><td>0.8</td><td>0.15</td></tr><tr><td>18-19</td><td>0.8</td><td>0.15</td></tr><tr><td>20-21</td><td>0.8</td><td>0.15</td></tr><tr><td>22-23</td><td>0.8</td><td>0.15</td></tr><tr><td>24-25</td><td>0.8</td><td>0.15</td></tr><tr><td>26-27</td><td>0.8</td><td>0.15</td></tr><tr><td>28-29</td><td>0.8</td><td>0.15</td></tr><tr><td>30-31</td><td>0.8</td><td>0.15</td></tr><tr><td>32-33</td><td>0.8</td><td>0.15</td></tr><tr><td>34-46</td><td>0.8</td><td>0.15</td></tr></tbody></table>	Alter (Jahre)	logM-Visus (Mean)	Dezimal-Visus (Mean)	4-5	0.8	0.15	6-1	0.8	0.15	8-9	0.8	0.15	10-11	0.8	0.15	12-13	0.8	0.15	14-15	0.8	0.15	16-17	0.8	0.15	18-19	0.8	0.15	20-21	0.8	0.15	22-23	0.8	0.15	24-25	0.8	0.15	26-27	0.8	0.15	28-29	0.8	0.15	30-31	0.8	0.15	32-33	0.8	0.15	34-46	0.8	0.15	
Alter (Jahre)	logM-Visus (Mean)	Dezimal-Visus (Mean)																																																		
4-5	0.8	0.15																																																		
6-1	0.8	0.15																																																		
8-9	0.8	0.15																																																		
10-11	0.8	0.15																																																		
12-13	0.8	0.15																																																		
14-15	0.8	0.15																																																		
16-17	0.8	0.15																																																		
18-19	0.8	0.15																																																		
20-21	0.8	0.15																																																		
22-23	0.8	0.15																																																		
24-25	0.8	0.15																																																		
26-27	0.8	0.15																																																		
28-29	0.8	0.15																																																		
30-31	0.8	0.15																																																		
32-33	0.8	0.15																																																		
34-46	0.8	0.15																																																		

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
<p>Für den Grad der Behinderung wirkt sich zudem die progrediente Reduktion des verbleibenden Gesichtsfelds aus [2].</p> <p>Abb. 2: Die Graphik zeigt den Anteil des verbliebenen Gesichtsfelds exemplarischer Patienten (übersetzt aus [2]). Die Marke III/4e wird sonst typischerweise in der Begutachtung verwendet.</p>  <table border="1"><caption>Data points from Abb. 2</caption><thead><tr><th>Alter (Jahre)</th><th>Fläche des Gesichtsfelds des besseren Auges Makre III/4 [% von normal]</th></tr></thead><tbody><tr><td>6</td><td>0</td></tr><tr><td>7</td><td>0</td></tr><tr><td>8</td><td>100</td></tr><tr><td>8</td><td>65</td></tr><tr><td>9</td><td>55</td></tr><tr><td>10</td><td>15</td></tr><tr><td>10</td><td>5</td></tr><tr><td>11</td><td>40</td></tr><tr><td>12</td><td>25</td></tr><tr><td>13</td><td>5</td></tr><tr><td>14</td><td>0</td></tr><tr><td>30</td><td>0</td></tr><tr><td>35</td><td>0</td></tr><tr><td>43</td><td>0</td></tr><tr><td>53</td><td>0</td></tr><tr><td>54</td><td>0</td></tr><tr><td>55</td><td>0</td></tr></tbody></table> <p>Während Patienten mit der klinischen Diagnose LCA in der Regel ab dem Säuglingsalter eine rasche Progression mit Augenzittern (Nystagmus) und schneller Verschlechterung bis zur Erblindung zeigen, kann die Sehfähigkeit der RPE65-assoziierten Retinitis pigmentosa im Bereich des</p>	Alter (Jahre)	Fläche des Gesichtsfelds des besseren Auges Makre III/4 [% von normal]	6	0	7	0	8	100	8	65	9	55	10	15	10	5	11	40	12	25	13	5	14	0	30	0	35	0	43	0	53	0	54	0	55	0	
Alter (Jahre)	Fläche des Gesichtsfelds des besseren Auges Makre III/4 [% von normal]																																				
6	0																																				
7	0																																				
8	100																																				
8	65																																				
9	55																																				
10	15																																				
10	5																																				
11	40																																				
12	25																																				
13	5																																				
14	0																																				
30	0																																				
35	0																																				
43	0																																				
53	0																																				
54	0																																				
55	0																																				

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zentralen Gesichtsfelds länger erhalten bleiben. Nachtblindheit zeigen nahezu alle Patienten mit RPE65-Mutationen. Bisher standen für die Erkrankungen bestenfalls rehabilitative Maßnahmen und Nachteilsausgleich zur Verfügung.</p> <p>2. Die Abschätzung der Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation ist - bereits wegen der niedrigen Prävalenz der Erkrankungen - mit einer entsprechenden Unsicherheit assoziiert.</p> <p>Zur Frage geeigneter Kandidaten haben sich die wissenschaftlichen Fachgesellschaften bereits im Rahmen einer Empfehlung geäußert [3]:</p> <p>Vor der Verordnung von Voretigen neparvovec muss im Einzelfall sichergestellt werden, dass ausreichend Zielzellen vorhanden sind, um überhaupt einen therapeutischen Nutzen erreichen zu können – auch angesichts der operativen Risiken und der hohen Jahrestherapiekosten [4]. Als Minimalanforderung sollte beachtet werden, dass Träger biallelischer <i>RPE65</i>-Mutationen noch eine verbliebene Sehfunktion haben müssen.</p> <p>In erster Linie empfiehlt es sich, bei Betroffenen mit erhaltener Lichtscheinwahrnehmung nach Erhalt vorhandener Photorezeptoren zu schauen. Dazu kann in den meisten Fällen eine optische Kohärenztomographie (OCT-Untersuchung) erfolgen, die nicht allein die</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers zu den Patientenzahlen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gesamtdicke der Netzhaut betrachtet, sondern auf den Nachweis entsprechender Netzhautschichten (z.B. Pigmentepithelzellen und Photorezeptoren) ausgerichtet ist. Ohne eine Darstellung von ausreichend Zielzellen (Zellen des Pigmentepithels) und Photorezeptoren kann nicht von einer Funktionsverbesserung ausgegangen werden. Generell gilt noch anzumerken, dass es nicht sinnvoll ist, das Lebensalter <i>per se</i> für die Indikationsstellung heranzuziehen, da der progrediente Verlust an Zielzellen nicht linear erfolgt und abhängig von genetischen (und vermutlich weiteren noch unbekannt) Faktoren ist. Für die Sinnhaftigkeit der Behandlung sind daher nicht das Lebensalter, sondern die Sehfunktion und der strukturelle Nachweis von ausreichend Zielzellen relevant.</p> <p>Andere Verfahren wie Perimetrie und Fundusuntersuchung können ebenfalls Hinweise auf die verbliebene Sehfunktion liefern [5-7]. Das Elektretinogramm entsprechender Patienten ist zum Zeitpunkt der Behandlung bis auf wenige Ausnahmen nicht mehr nachweisbar. Weitere Erkenntnisse können hier auch geplante Studien (globale Registerstudie: PASS, investigator-initiierte Studie: LUX in Deutschland) liefern.</p> <p>Die Auswirkungen einer entsprechenden Einschätzung ist für die Beratung der Patienten mit Netzhautdystrophie von Bedeutung, vor dem Hintergrund der niedrigen Zahlen dürften sich aber keine wesentlichen Abweichungen gegenüber den Fallzahlschätzungen des Herstellers und</p>	Unsicherheiten behaftet.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiGs (Bericht 789) ergeben.</p> <p>Allein auf der Basis der vorliegenden Studien fällt es wegen der geringen Prävalenz schwer, Subgruppen zu bilden oder individuelle Prognosen abzuschätzen. Mit wachsender Erfahrung und zunehmender Anzahl von Publikationen dürfte das Wissen um prädiktive Faktoren zum möglichen Erhalt der Sehfunktion nach Voretigen neparvovec zunehmen.</p> <p>3. In der Bewertung werden die Methodik und Aussagekraft der Endpunkte angesprochen.</p> <p>Es ist bis auf wenige Ausnahmen davon auszugehen, dass im Gegensatz zur beschriebenen Studie der LCA-Patienten (NCT00999609) die meisten deutschen Behandler keinen Hindernis-Parcours zur Erhebung des Multi-Luminanz-Mobilitätstest (MLMT) zur Verfügung haben. Trotz des offenen Studiendesigns muss die verbesserte Mobilität der Interventionsgruppe (n=21) als relevante Verbesserung bewertet werden. Die Aussagen zu schiefer Verteilung und Deckeneffekt sind von sehr theoretischer Natur, weil im Lebensalltag der stark eingeschränkten Menschen mit Netzhautdystrophie ein großer Nutzen in der verbesserten Orientierungsfähigkeit unter Dämmerungsbedingungen besteht. Perspektivisch ist die Zielrichtung der Therapie auch auf den Erhalt der Sehfunktion ausgerichtet. Einer Validierung einer neuen Testmethode mit weiter Streuung und gleicher Verteilung</p>	<p><i>Funktionales Sehen mittels Multi-Luminanz-Mobilitätstest (MLMT)</i></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dürfte die kleine Anzahl weltweit Betroffener im Wege stehen.</p> <p>Der Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test (FST) kann in der Praxis ein hilfreiches Verfahren sein, das über einen weiten Bereich der funktionellen Einschränkung erhoben werden kann und eine Korrelation mit Ergebnissen aus der Elektrophysiologie und Perimetrie zeigt. Trotz der erwähnten Störgrößen, die durch Kooperation und Konzentration untrennbar mit einem solchen sinnesphysiologischen Prüfverfahren verbunden sind, gibt es in den betroffenen Zielpopulationen wenig Alternativen, die Restfunktion mit der entsprechenden Wellenlänge – auch noch weit unterhalb der Grenze der Blindheit – überprüfen zu können [7]. Daher dürften stabile Messwerte durchaus Patienten-Relevanz haben [8]. Das Risiko einer unzureichenden Operationalisierung wird durch den langjährigen Einsatz und angesichts des geprüften Aufbaus für gering eingeschätzt, obwohl natürlich gerade in der Perspektive des fachfremden Beobachters Zweifel verständlich sind. Entsprechend gibt es für die Überprüfung der Kontrastempfindlichkeit nach Pelli-Robson klare Vorgaben an Durchführung und Aufbau, sodass Sorgen in Bezug auf die standardisierte Ausführung der Studienuntersuchungen unbegründet scheinen, von generellen Phänomenen einer offenen Studie (Verzerrungspotential) abgesehen.</p> <p>Nicht zuletzt wurde die Literatur zur kinetischen Perimetrie</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nur unvollständig erfasst. Die Halbkugel des klassischen Goldmann-Perimeters wird häufig synonym mit der Methode zur Überprüfung der Gesichtsfeld-Grenzen verwendet; es existieren aber über die zitierten Arbeiten hinaus weitere Studien, die sich mit der Verlässlichkeit und Reproduzierbarkeit der standardisierten kinetischen Perimetrie beschäftigten [9]. An dieser Stelle sei nur darauf hingewiesen, dass sämtliche gutachterlichen Bewertungen – von der Unfallversicherung, Arbeitsunfähigkeit bis zur Fahrtauglichkeit – sich auf dieses etablierte Untersuchungsverfahren stützen.</p> <p>Die kritischen Kommentare zur veränderten Version des NEI VFQ-25 können wir nachvollziehen. Allerdings muss akzeptiert werden, dass eine Verwendung allein der klassischen Variante angesichts der Restfunktion der Betroffenen und der Teilnahme von Kindern und Jugendlichen keinen Sinn gemacht hätte.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p><i>Lichtempfindlichkeit mittels Vollfeld-Lichtempfindlichkeit-Schwellenwert-Test (FST)</i></p> <p>Zur Messung der Vollfeld-Empfindlichkeit wurde im Rahmen der Studie 301 der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit Schwellenwert-Test (full-field light sensitivity threshold test; FST) eingesetzt.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>[...]</p> <p><i>Gesichtsfeld gemessen mittels Perimetrie nach Goldmann und Humphrey</i></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zugunsten von Voretigen Neparvec 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.</p> <p>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 Neparvec.</p> <p>Insgesamt konnten für beide Methoden der Perimetrie in der Studie 301 statistisch signifikante Effekte zugunsten von Voretigen Neparvec gegenüber dem beobachtenden Abwarten gezeigt werden, die auf Basis von Hedges' g-Auswertungen als klinisch relevant eingeschätzt werden.</p> <p>Lebensqualität <i>Visual Function Questionnaire</i></p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4. Die relativ geringen Fallzahlen und die relativ kurze Zeit der Nachbeobachtung erschweren es, das Nebenwirkungsspektrum der operativen Wirkstoff-Applikation abschließend zu bewerten. Für das frühere Auftreten einer Katarakt nach der Entfernung des Glaskörpers (Vitrektomie) wird eine höhere Sauerstoff-Konzentration im Glaskörper-Raum verantwortlich gemacht [10,11]. Je jünger die behandelten Patienten sind, umso eher muss mit einer klinisch relevanten Auswirkung gerechnet werden. Eine frühere Operation der Linse, die notwendig werden dürfte, bedeutet den Verlust der</p>	<p>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.</p> <p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden ebenfalls zur Kenntnis genommen.</p> <p>[...]</p> <p>Die im Rahmen dieses Nutzenbewertungsverfahrens vorgelegten Auswertungen lassen insbesondere aufgrund fehlender Langzeitdaten zu allen patientenrelevanten Endpunkten eine abschließende Bewertung des Zusatznutzens für Voretigen Neparvec derzeit nicht mit hinreichender Sicherheit zu. Ohne Langzeitdaten ist die Nachhaltigkeit des positiven Effekts der Gentherapie nicht beurteilbar. Die Langzeiteffekte einer Gentherapie mit Voretigen Neparvec, insbesondere auch in Hinblick auf das Sicherheitsprofil, sind aktuell</p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Naheinstellungsreaktion der eigenen Linse (Akkommodation). Gerade für Menschen mit sehr schlechter Sehkraft dürfte sich dieser Nachteil einer früher notwendigen Katarakt-Operation relativieren, wenn die Netzhautfunktion länger stabil erhalten werden kann.</p> <p>5. In der Umsetzung der Behandlung mit Voretigen neparvocec im klinischen Alltag ist darauf zu achten, dass die Komplexität des Krankheitsbilds sowie hohe Anforderungen der Therapie in Bezug auf die Applikation im Rahmen einer Operation eine Beschränkung auf</p>	<p>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 2031 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.</p> <p>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.</p> <p>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</p> <p><u>A. Zulassungsrechtliche Anforderungen</u></p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>spezialisierte Zentren als Behandler erwarten lässt. Die Indikationsstellung sollte durch Kollegen erfolgen, die mit der Diagnose und Betreuung entsprechender Patienten Erfahrung haben. Die europäische Zulassungsbehörde sieht die Notwendigkeit einer entsprechenden Zentrumsstruktur mit Zertifizierung. Die Lagerung bei -65°C, Aufbereitung in einer qualifizierten Krankenhausapotheke mit Sterilbank, die Beachtung der Kühlkette, Kautelen und Kontaminationsrisiken erfordern möglichst kurze Wege in den Operationssaal [3].</p> <p>Im Regelfall ist davon auszugehen, dass die Mehrheit der jungen Patienten (Kinder, Jugendliche, junge Erwachsene) in einer Intubationsnarkose behandelt werden müssen, um Kreislaufreaktionen und entsprechendes Verletzungsrisiko intraokularer Strukturen im Rahmen des operativen Eingriffs zu minimieren. Obwohl es keine entsprechende Evidenz gibt [12], wird hier nicht selten dem Wunsch der Patienten nach einer Vollnarkose Rechnung getragen.</p> <p>Die kleinen Fallzahlen der publizierten Studien können das Sicherheitsprofil der Vitrektomie-Operation zur subretinalen Eingabe nicht vollständig erfassen [13,14]. Einen aussagekräftigen Eindruck von möglichen Nebenwirkungen und Komplikationen können andere Studien nur bedingt vermitteln, in denen eine Vitrektomie aus anderen Gründen erfolgt ist. Auch hier unterschieden sich allerdings Alter und Begleitpathologien teilweise erheblich gegenüber der Zielpopulation mit</p>	<p>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</p> <p>Die Behandlung mit Voretigen Neparvovec muss durch in der Durchführung von Makulaoperationen erfahrene Netzhautchirurgen erfolgen.</p> <p>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.</p> <p>Qualifikation und Verfügbarkeit des ärztlichen und nicht-ärztlichen</p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Netzhautdystrophie. Die Risiken, die das Induzieren einer zentralen Netzhautablösung mit sich bringt, kann in kleinen Studien nicht vollständig abgebildet werden. Eine spätere Netzhautablösung und der Verlust der fovealen Funktion werden in Modul 3 (Seite 86) als Beobachtungen der Zulassungsstudien genannt. Das theoretische Risiko einer Endophthalmitis als schwerwiegende Komplikation wird als mögliche Folge der Operation und Applikation erwähnt, wobei es in der kleinen Behandlungsgruppe bisher nicht beobachtet wurde.</p> <p>Das Operationsrisiko muss gegenüber dem natürlichen Krankheitsverlauf gesehen werden: ohne Therapie führt die RPE65-assoziierte Netzhautdystrophie zum kompletten Funktionsverlust, sowohl der Stäbchen als auch der Zapfen und damit zur vollständigen Erblindung.</p>	<p>Personals</p> <p>Zur Minimierung von Sicherheitsrisiken im Zusammenhang mit der Behandlung mit Voretigen Neparovec soll sichergestellt werden, dass Behandlungseinrichtungen, die die Voretigen Neparovec-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 Neparovec teilgenommen, um die korrekte Anwendung von Voretigen Neparovec 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.</p> <p>Die Kriterien für Behandlungszentren sollten Folgendes umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none">• 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 Neparovec befähigten Netzhautchirurgen.• Eine entzündungshemmende Begleitmedikation soll gemäß der Fachinformation verordnet werden.

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">• Das Intervall zur Behandlung des zweiten Auges soll gemäß der Fachinformation geplant werden. <p><u>B. Weitere Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Voretigen Neparvovec in qualifizierten Behandlungseinrichtungen</u></p> <p>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:</p> <p>Indikationsstellung vor der Durchführung der Therapie</p> <p>Vor der Durchführung einer Therapie mit Voretigen Neparvovec sollten alle der folgenden Bedingungen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none">• 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.

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Durchführung der Therapie</p> <p>Im Rahmen der Durchführung einer Therapie mit Voretigen Neparvovec sollten alle der folgenden klinischen Bedingungen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none">• 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. <p>Im Rahmen der Durchführung einer Therapie mit Voretigen Neparvovec sollten alle der folgenden technischen Bedingungen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none">• Das formale Training für die Zubereitung und chirurgische Anwendung von Voretigen Neparvovec durch den Hersteller ist erfolgt.

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">• Die Ausstattung zur regelhaften Lagerung und Vorbereitung der Injektionslösung liegt vor.• Der Wirkstoff wird bis zur Anwendung bei Temperaturen unter -60° C gelagert und die Kühlkette gewährleistet.• Die Vorbereitung von Voretigen Neparovec 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. <p>Nachsorge</p> <p>Im Rahmen der Nachsorge der Patienten nach einer Therapie mit Voretigen Neparovec sollten alle der folgenden Bedingungen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none">• Alle Nebenwirkungen werden in einer Registerstudie erfasst.• Die Behandlung von Komplikationen erfolgt durch den initial behandelnden Arzt oder unter Einbeziehung dessen.

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">• 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. <p>Die Regelungen nach §136a SGB V bleiben hiervon unberührt.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Chung, D. C., Bertelsen, M., Lorenz, B., Pennesi, M. E., Leroy, B. P., Hamel, C. P., ... & Preising, M. (2019). The natural history of inherited retinal dystrophy due to biallelic mutations in the RPE65 gene. *American journal of ophthalmology*, 199, 58-70.
2. Paunescu, K., Wabbels, B., Preising, M. N., & Lorenz, B. (2005). Longitudinal and cross-sectional study of patients with early-onset severe retinal dystrophy associated with RPE65 mutations. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 243(5), 417-426.
3. Stellungnahme von DOG, RG und BVA zur therapeutischen Anwendung von Voretigene neparovvec (Luxturna™) in der Augenheilkunde. *Ophthalmologie* 2019; 116:524–533
4. Johnson, S., Buessing, M., O'Connell, T., Pitluck, S., & Ciulla, T. A. (2019). Cost-effectiveness of voretigene neparovvec-rzyl vs standard care for RPE65-mediated inherited retinal disease. *JAMA ophthalmology*.
5. Lorenz B, Strohmayer E, Zahn S, Friedburg C, Kramer M, Preising M, Stieger K (2012) Chromatic pupillometry dissects function of the three different light-sensitive retinal cell populations in RPE65 deficiency. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53:5641–5652.
6. Lorenz B, Wabbels B, Wegscheider E, Hamel CP, Drexler W, Preising MN (2004) Lack of fundus autofluorescence to 488 nanometers from childhood on in patients with early-onset severe retinal dystrophy associated with mutations in RPE65. *Ophthalmology* 111:1585–1594.
7. Roman, A. J., Cideciyan, A. V., Aleman, T. S., & Jacobson, S. G. (2007). Full-field stimulus testing (FST) to quantify visual perception in severely blind candidates for treatment trials. *Physiological measurement*, 28(8), N51.
8. Jacobson, S. G., Cideciyan, A. V., Ratnakaram, R., Heon, E., Schwartz, S. B., Roman, A. J., ... & Conlon, T. J. (2012). Gene therapy for leber congenital amaurosis caused by RPE65 mutations: safety and efficacy in 15 children and adults followed up to 3 years. *Archives of ophthalmology*, 130(1), 9-24.
9. Nevalainen, J., Paetzold, J., Krapp, E., Vonthein, R., Johnson, C. A., & Schiefer, U. (2008). The use of semi-automated kinetic perimetry (SKP) to monitor advanced glaucomatous visual field loss. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 246(9), 1331-1339.
10. Holekamp, N. M., Shui, Y. B., & Beebe, D. C. (2005). Vitrectomy surgery increases oxygen exposure to the lens: a possible mechanism for nuclear cataract formation. *American journal of ophthalmology*, 139(2), 302-310.
11. Petermeier, K., Szurman, P., Bartz-Schmidt, U. K., & Gekeler, F. (2010). Pathophysiology of cataract formation after vitrectomy. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 227(3), 175-180.
12. Licina, A., Sidhu, S., Xie, J., & Wan, C. (2016). Local versus general anaesthesia for adults undergoing pars plana vitrectomy surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9).
13. Gan, N. Y., & Lam, W. C. (2018). Special considerations for pediatric vitreoretinal surgery. *Taiwan journal of ophthalmology*, 8(4), 237.
14. Ochakovski, G. A., Bartz-Schmidt, K. U., & Fischer, M. D. (2017). Retinal gene therapy: surgical vector delivery in the translation to clinical trials. *Frontiers in neuroscience*, 11, 174.

5.3 Stellungnahme des vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.08.2019
Stellungnahme zu	Voretigen Neparvovec (Luxturna®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Juli 2019 eine von der Geschäftsstelle des G-BA erstellte Nutzenbewertung für das Orphan Drug Voretigen Neparvovec (Luxturna®) von Novartis Pharma GmbH aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens veröffentlicht.</p> <p>Voretigen Neparvovec ist ein Orphan Drug, welches zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie zugelassen ist, die auf nachgewiesenen biallelischen RPE65-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen. Das Arzneimittel ist ein Gentherapeutikum, welches unter die Netzhaut appliziert wird.</p> <p>Die Nutzenbewertung von Voretigen Neparvovec basiert auf der zulassungsbegründenden, randomisierten, multizentrischen, offenen Studie (301) im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Der primäre Endpunkt war die Änderungen im Multi-Luminanz-Mobilitätstest (MLMT). Die G-BA-Geschäftsstelle stellt in der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse signifikante Vorteile beim MLMT fest. Bei unerwünschten Ereignissen wurden die Ergebnisse als nicht bestimmbar ausgewiesen und deren Auswertung im Dossier des Herstellers kritisiert. Eine Reihe von weiteren Endpunkten (z. B. der Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test) wurden jedoch ausgeschlossen, die nach</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Angaben des Herstellers signifikante Vorteile zeigten. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.	
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA eine Reihe von Endpunkten nicht berücksichtigt wurden. Dabei handelt es sich insb. um Endpunkte wie Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test (FST), Sehschärfe anhand der ETDRS- oder HOTV-Sehtafel sowie den neu entwickelten Fragebogen zur Messung der visuellen Lebensqualität, die überwiegend signifikante Therapievorteile für Voretigen Neparvovec zeigen.</p> <p>Für den Endpunkt Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test seien nach Angaben des G-BA die Informationen zur Operationalisierung bzw. Durchführung/ Standardisierung des Tests nicht ausreichend nachvollziehbar. Zugleich seien auch Angaben zu Reliabilität, Änderungssensitivität und Validität für den Einsatz bei Kindern konnten nicht ausreichend. Für die Erfassung der Sehschärfe seien für den G-BA die Informationen zur Operationalisierung nicht ausreichend und die Durchführung/ Standardisierung des Tests nicht nachvollziehbar. Bei der Lebensqualität bestünden laut G-BA Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse der zitierten Validierungsstudien des NEI VFQ-25 auf das neu entwickelte Instrument.</p> <p>Der Ausschluss der Endpunkte Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Gesamtbewertung</p> <p>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.</p> <p>In der Kategorie der Mortalität traten im Rahmen der Studie 301 keine Todesfälle auf.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Schwellenwert-Test (FST) sowie zur Erfassung der Sehschärfe erscheint dabei unverhältnismäßig und widerspricht zugleich der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese sekundäre Studienendpunkte als bewertungsrelevant einstuft. Auch der Ausschluss des neu entwickelten Instruments zur Erfassung der visuellen Lebensqualität in der vorliegenden seltenen Erkrankung erscheint unverhältnismäßig.</p> <p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant und daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>Sehschärfe konnte für Voretigen Neparvovec gegenüber dem beobachtenden Abwarten nicht gezeigt werden.</p> <p>Für die Lebensqualität liegen für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vor.</p> <p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich zum jetzigen Zeitpunkt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial wird für die vorgelegte Studie 301 auf Studienebene als hoch eingestuft. Neben dem offenen Studiendesign kann die fehlenden 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 Sehschäfte (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.</p> <p>Darüber hinaus bleibt auch der mögliche Einfluss der natürlichen Entwicklung der Kinder und Jugendlichen auf die Durchführung der Tests unklar.</p> <p>Auf Basis dieser Studie kann zur Nachhaltigkeit der Effekte keine Aussage getroffen werden. Hierzu lassen auch die vorgelegten</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>In der Gesamtschau resultiert bezüglich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.4 Stellungnahme der BioMarin Deutschland GmbH

Datum	05. August 2019
Stellungnahme zu	Voretigen (Luxturna®)
Stellungnahme von	BioMarin Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BioMarin Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Firma BioMarin forscht und entwickelt Medikamente, insbesondere Enzymersatztherapien und Gentherapien, im Bereich der seltenen Erkrankungen. Vor diesem Hintergrund möchten wir Stellung zu folgenden Punkten nehmen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Evidenzgenerierung bei Orphan Drugs 2. Bewertung des Verzerrungspotenzials bei offenem Studiendesign 3. Validierung neuer Instrumente 4. Festlegung von minimal klinisch bedeutsamen Unterschieden (MCID) bei neuen Instrumenten im Bereich der seltenen Erkrankungen <p>Im Folgenden sind die Punkte detailliert dargestellt.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Evidenzgenerierung</u> <p>Bei Orphan Drugs treten kennzeichnende Herausforderungen auf, die sich direkt oder indirekt auf die Charakteristika von seltenen Erkrankungen zurückführen lassen. Daraus ergeben sich bei Orphan Drugs häufig Limitierungen des Machbaren bei der Erhebung klinischer Daten. Das Studiendesign muss sich nach der Schwere und Komplexität der Erkrankung und der Therapie richten. Daher ist ein verblindetes kontrolliertes Studiendesign oft nicht möglich. Aufgrund der Komplexität der Verabreichung einer Gentherapie, im vorliegenden Fall</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung ist die randomisierte, kontrollierte, multizentrische, offene Phase-III-Zulassungsstudie 301 zur Untersuchung von Voretigene Neparovec 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 <i>RPE65</i>-Gen eingeschlossen. In der Studie war der Einschluss von Patienten ab ≥ 3 Jahren vorgesehen. Die Patienten im Interventionsarm erhielten je 1,5 x</p>

Stellungnehmer: BioMarin Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer subretinalen Injektion, ist ein verblindetes, kontrolliertes Studiendesign aus ethischen Gesichtspunkten nicht möglich. Die Schwere der Erkrankung definiert zudem, die Länge eines potenziellen Kontrollarms. Im Rahmen des Machbaren sind bei Gentherapien daher Vorher-Nachher-Vergleiche oder Vergleiche mit einem beobachtenden Kontrollarm heranzuziehen. Die vorliegende unverblindete Studie mit beobachtendem Abwarten als Kontrollarm entspricht somit der Evidenzstufe, die in diesem Fall machbar ist.</p>	<p>10¹¹ 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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. <u>Verzerrungspotenzial</u></p> <p>Unverblindete Studien werden regelhaft als hoch verzerrt angesehen, da die Patienten um ihre Behandlung wissen. Hier ist jedoch zu unterscheiden, ob es sich um eine einmalige Therapie handelt oder eine regelmäßige Therapie, bei der der Patient durch Motivation, Therapietreue oder seine Lebensweise einen Einfluss auf das Ergebnis hat. Da es sich bei den meisten Gentherapien um einmalige Therapien handelt, sind diese Aspekte positiv bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials zu berücksichtigen.</p> <p>Zu der systematischen Bewertung von Arzneimitteln auf Basis der Ergebnisse klinischer Studien gehört die Abwägung zwischen den Risiken eines Fehler 1. Art oder 2. Art.</p> <p>1. Art = falsch-positive Bewertung; einem Medikament wird</p>	<p>primären Endpunkt MLMT die deskriptiven Ergebnisse in der Nutzenbewertung berücksichtigt, um eine erste Einschätzung zur Nachhaltigkeit der Effekte von Voretigen Neparvec 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.</p> <p>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der randomisierten, kontrollierten, multizentrischen, offenen Phase-III-Zulassungsstudie 301, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Voretigen Neparvec gegenüber dem beobachtenden Abwarten untersuchte. Des Weiteren wurden Ergebnisse der laufenden Verlängerungsstudie 302 vorgelegt.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial wird für die vorgelegte Studie 301 auf Studienebene als hoch eingestuft. Neben dem offenen Studiendesign</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>fälschlicherweise ein Zusatznutzen zuerkannt.</p> <p>2. Art = falsch-negative Bewertung; einem Medikament wird fälschlicherweise ein Zusatznutzen nicht zuerkannt.</p> <p>Ein patientenrelevanter und klinisch relevanter Effekt der einen p-Wert <0,0001 aufweist ist mit einer sehr geringen Wahrscheinlichkeit für einen Fehler erster Art behaftet. Dies bedeutet, dass der Effekt aller Wahrscheinlichkeit nach nicht aufgrund potenzieller Verzerrungen durch ein offenes Studiendesign zustande kommt. Bei Nichtberücksichtigung eines solchen Effekts steigt die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler zweiter Art, d.h. einen vorhandenen Zusatznutzen fälschlicherweise nicht anzuerkennen. Aus Sicht von BioMarin sollte eine Quantifizierbarkeit eines Zusatznutzen gegeben sein, sofern bei einem offenen Studiendesign ein deutlicher, patientenrelevanter Effekt mit einem p-Wert <0,0001 vorliegt unabhängig von der Höhe des Effekts. BioMarin begrüßt, dass der G-BA beim Endpunkt Multi-Luminanz-Mobilitätstest (MLMT) die verblindete Beurteilung des Tests, die qualitätssichernden Maßnahmen während der Studie und ein standardisiertes Vorgehen bei der Durchführung des Tests positiv bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt.</p>	<p>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 Sehschäfte (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.</p> <p>Darüber hinaus bleibt auch der mögliche Einfluss der natürlichen Entwicklung der Kinder und Jugendlichen auf die Durchführung der Tests unklar.</p> <p>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.</p> <p>Auch verbleiben Unsicherheiten bezüglich der in der Studie 301 eingesetzten Operationalisierung des Kriteriums „ausreichend</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. <u>Validierung von Instrumenten</u></p> <p>Häufig gibt es bei Orphan Drugs keine oder unzureichend validierte Instrumente zur Endpunkterfassung, weshalb auf Surrogatparameter zurückgegriffen werden muss oder gänzlich neue Instrumente entwickelt und/oder validiert werden müssen. Validierungsstudien sind aufgrund der geringen Patientenzahlen und der weiten Entfernungen zu Therapiezentren höchst aufwendig. BioMarin befürwortet daher, dass der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Mobilitätsscore erfasst durch den eigens entwickelten und validierten MLMT als patientenrelevanten und validierten Endpunkt anerkennt.</p> <p>4. <u>Festlegung der MCID</u></p> <p>Eine weitere Herausforderung stellt die Festlegung eines Schwellenwerts dar, der einen minimalen klinisch bedeutsamen Effekt (MCID) bestätigt. In der evidenzbasierten Medizin und in der Verfahrensordnung des G-BA werden ankerbasierte Methoden für die Festlegung eines MCID bevorzugt.</p>	<p>lebensfähige Netzhautzellen“. Zudem liegen für die Sicherheit und Wirksamkeit von Voretigen Neparvovec bei Patienten unter 4 Jahren keine Daten vor.</p> <p>In der Gesamtschau resultiert bezüglich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.</p> <p>[...]</p> <p><i>Funktionales Sehen mittels Multi-Luminanz-Mobilitätstest (MLMT)</i></p> <p>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 beurteilen 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-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei einer ankerbasierten Methode wird das zu bewertende Instrument mit zwei bereits validierten und etablierten Instrumenten in der gleichen Indikation verglichen. Da es bei Orphan Drugs jedoch wie bereits beschrieben an validierten Instrumenten mangelt, können ankerbasierte Methoden zur Festlegung eines MCID oft nicht herangezogen werden. Es bleiben zur Festlegung der MCID somit verteilungsbasierte oder meinungsbasierte Methoden auf Basis von klinischen Expertenmeinungen.</p> <p>Bei der Festlegung eines MCID müssen unterschiedliche Bewertungsansätze berücksichtigt werden (Beaton et al., 2002). MCID können zum einen den Unterschied innerhalb einer Gruppe oder einer Person selbst betrachten (within-person change) oder zum anderen den relativen Unterschied zwischen zwei verschiedenen Gruppen bewerten (between person difference). Der relative Unterschied zwischen zwei Gruppen ist erwartungsgemäß geringer oder zumindest unterschiedlich im Vergleich zu einem Unterschied innerhalb einer Gruppe oder Person. Des Weiteren muss unterschieden werden, ob der MCID einen Unterschied innerhalb einer Gruppe oder einer einzelnen Person bewerten soll.</p> <p>Bei verteilungsbasierten Methoden wird der Standardfehler des Mittelwerts herangezogen, um einen MCID für einen Unterschied innerhalb einer Gruppe festzulegen. Der MCID ist der Indikator für das Zentrum einer Verteilung von Veränderungen, von denen jede als klinisch bedeutsam erachtet wurde. Auf individueller Ebene wird er jedoch Patienten unter dem Mittelwert fälschlicherweise als Patienten einstufen, die keine klinisch bedeutsame Veränderung erfahren haben, obwohl sie es getan haben. Es muss daher zwischen einem MCID für einen Mittelwert einer Gruppe und einem MCID als Indikator für einen individuellen Behandlungserfolg unterschieden werden.</p> <p>Unter meinungsbasierten Methoden werden Meinungen von klinischen Experten mit einer Vielzahl von Gruppentechniken eingeholt, um den Grad der Veränderung zu bestimmen, den sie als MCID betrachten würden.</p>	<p>Wert wurde dann für jede Testsituation in einen Mobilitätstest-Score zwischen 6 und -1 umgewandelt, wobei ein höherer Score einer besseren Mobilität entspricht.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential bei</p>

Stellungnehmer: BioMarin Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dabei werden Fallszenarien oder hypothetische Outcomescores betrachtet. Goldsmith et al. haben gezeigt, dass klinische Experten dazu tendieren bei Individuen größere Effekte als klinisch relevant zu erachten, wohingegen sie in einer Gruppe bereits vergleichsweise kleinere Effekte als klinisch relevant akzeptieren (Goldsmith et al., 1993).</p> <p>In der Literatur besteht kein Konsens darüber, verteilungsbasierte Methoden vor meinungsbasierten Methoden zu bevorzugen (Beaton et al., 2002). Da der MLMT ein objektives Maß für die Funktionalität des Patienten ist (und kein vom Patienten berichtetes Ergebnis), wären MCIDs, die auf klinischen Expertenmeinungen basieren, relevanter als die Verwendung anderer Werkzeuge (die nicht für diese spezifische seltene Krankheit validiert wurden) als Ankerwerkzeuge, da sie sich von anderen ophthalmologischen Bedingungen unterscheiden. Aus diesem Grund empfiehlt BioMarin, dass meinungsbasierte MCID ggf. neben verteilungsbasierten MCID bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BioMarin Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

- BEATON, D. E., BOERS, M. & WELLS, G. A. 2002. Many faces of the minimal clinically important difference (MCID): a literature review and directions for future research. *Curr Opin Rheumatol*, 14, 109-14.
- GOLDSMITH, C. H., BOERS, M., BOMBARDIER, C. & TUGWELL, P. 1993. Criteria for clinically important changes in outcomes: development, scoring and evaluation of rheumatoid arthritis patient and trial profiles. OMERACT Committee. *J Rheumatol*, 20, 561-5.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Voretigen Neparvovec

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 26. August 2019

von 13.30 Uhr bis 14.17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerin der Firma **BioMarin Deutschland GmbH:**

Frau Zeiß

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Gartner-Freyer

Herr Hentschke

Herr Dr. Kress

Herr Dr. Rose

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft e. V. (DOG):**

Herr Prof. Dr. Hoerauf

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Kumpf

Beginn der Anhörung: 13:30 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Wir setzen die Anhörungen des heutigen Tages fort. Ich darf Sie ganz herzlich zu unserer Anhörung begrüßen. Wir haben jetzt ein Orphan Drug, Voretigen Neparovec, zur Behandlung des Sehverlustes aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie. Stellungnahmen sind von dem pharmazeutischen Unternehmer Novartis sowie von der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und dem Berufsverband der Augenärzte Deutschlands abgegeben worden; Letztere haben eine gemeinsame Stellungnahme abgegeben. Ein weiterer pharmazeutischer Unternehmer, der eine Stellungnahme abgegeben hat, ist BioMarin, außerdem der vfa, der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst für das Protokoll die Anwesenheit der angemeldeten Teilnehmer feststellen. Von Novartis sind Frau Dr. Gartner-Freyer, Herr Hentschke, Herr Dr. Kress und Herr Dr. Rose anwesend. Von der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft ist Herr Professor Hoerauf anwesend, von BioMarin Frau Zeiß und schließlich vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Kumpf.

Meine Damen und Herren! Bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort erteile, habe ich im Vorwege für unsere anschließende Debatte einige Fragen, und zwar an den Kliniker. Nach welchen Kriterien werden im klinischen Alltag für eine Behandlung mit Luxturna geeignete Patienten ausgewählt? Gibt es bereits Hinweise auf spezielle Patientengruppen, die von diesem Medikament besonders profitieren? Und schließlich: Kann nach den bisherigen Erfahrungen derzeit von einer dauerhaften Verhinderung des Sehverlustes nach Einmalgaben ausgegangen werden?

An den pharmazeutischen Unternehmer habe ich eine Frage: Laut EPAR kam es bei einem Patienten unter Voretigen zu einer Netzhautablösung. Gibt es hierzu weitere Daten bzw. sind zur Untersuchung der Langzeitsicherheit weitere Studien über das Register hinaus geplant?

Das sollten wir im Anschluss, wenn der pharmazeutische Unternehmer sein Eingangsstatement abgegeben hat, diskutieren. – Ich gebe aber jetzt Ihnen Gelegenheit zur Stellungnahme. Wer macht das von Ihnen? – Herr Kress, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Kress (Novartis): Danke schön. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender Zahn! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung zur heutigen Anhörung. Es geht in dieser Anhörung, wie gerade gehört, um den Wirkstoff Voretigen Neparovec. Das Anwendungsgebiet ist die erbliche, also auf einer Mutation beruhende Netzhautdystrophie bei Kindern und Erwachsenen. Es geht also um eine Gentherapie. Wenn Sie einverstanden sind, werde ich im Folgenden anstelle von Voretigen Neparovec von Luxturna sprechen.

Ich möchte kurz meine Kollegen vorstellen. Zu meiner Linken sitzt Frau Gartner-Freyer aus der Gesundheitsökonomie, auf der rechten Seite sitzen Herr Rose aus der Medizin und Herr Hentschke für Fragen zum Thema Statistik. Mein Name ist Andreas Kress, ich leite den Bereich Market Access bei Novartis. Im Folgenden möchte ich kurz unterteilen in erstens den Hintergrund der Erkrankung, zweitens die Systematik der Behandlung und drittens Ergebnisse und Studiendaten.

Zum ersten Punkt, Hintergrund der Erkrankung: Wie gesagt, wir sprechen über eine erbliche Netzhautdystrophie. Die Mutation des Gens RPE65 ist die Grundlage dieser Erkrankung. Es ist ein Gendefekt, der sehr selten auftritt und vor allem Kinder betrifft. Durch diesen Gendefekt wird der Stoffwechsel der Netzhaut blockiert, und daraufhin sterben die Zellen ab. Die Netzhaut geht zugrunde; dies führt in fast allen Fällen zur Erblindung. Die Patienten verlieren Schritt für Schritt ihr

Sehvermögen. Zuerst wird das Sehen im Dunkeln immer schwieriger, dann das Zurechtfinden bei wechselnden Lichtverhältnissen, und die Orientierung in Dämmerung und Dunkelheit ist nach einiger Zeit nicht mehr möglich. Das Sehfeld engt sich immer weiter ein. Man spricht hierbei von einem Tunnelblick, der daraus entsteht. Innerhalb von 20 Jahren führt dies meist zur vollständigen Blindheit. Bisher gibt es außer Luxturna keine Möglichkeit, die Krankheit zu behandeln.

Ich gehe kurz auf die Systematik der Behandlung ein. Wie gesagt: Es ist extrem selten und für die Patienten extrem zerstörerisch, was da in ihrer Netzhaut passiert. Deshalb hat die Forschung zu diesem Thema schon vor 20 Jahren begonnen. Dies war die Basis für die Entwicklung von Luxturna. Ähnlich aufwendig wie dieser Entwicklungsprozess ist auch die Anwendung. Sie wird nur in speziellen Zentren angewendet. Für die Vorbereitung und die Auswahl der Patienten werden natürlich ein Netzhautfunktionstest und ein Sehfunktionstest durchgeführt, eine molekulargenetische Diagnose wird gestellt, um dann im Einzelfall entscheiden zu können, ob Luxturna bei diesem speziellen Patienten wirken kann.

Ich beschreibe kurz die Anwendung: Es wird ein einwandfrei funktionierendes Gen hergestellt. Ein Virus übernimmt die Transportfunktion für dieses Gen. Virus und Gen werden miteinander verbunden, und beides wird hinter dem Glaskörper in die Netzhaut eingebracht. Das Virus schleust dann das Gen an die richtige Stelle in der Netzhaut, sodass quasi wieder eine funktionierende genetische Grundlage für den Stoffwechsel der Netzhaut geschaffen ist.

Im dritten Punkt komme ich zu den Ergebnissen, den Studiendaten. Ich habe schon beschrieben, dass es eine sehr seltene Erkrankung ist. Sie alle wissen: Meist liegen bei den Orphan-Erkrankungen keine kontrollierten und randomisierten Studien vor. Das ist hier bei Luxturna anders. Die Symptomatik der Erkrankung ist wie beschrieben: Eine Verschlechterung im Dämmerungssehen führt zum Fortschreiten der Orientierungslosigkeit bei schlechten Lichtverhältnissen. Daher sind auch genau dies die Parameter für die Studie gewesen: Lichtempfindlichkeit, Sehschärfe und das Sehfeld wurden untersucht.

Die Fähigkeit, im Dunkeln zu sehen, wird eben durch die Erkrankung Schritt für Schritt zerstört. Die Kinder haben eine immer schlechtere Orientierung und Bewegung. Deshalb ist auch der zentrale Messpunkt der Multi-Luminance Mobility Test, der MLMT. Die Ergebnisse dieses Tests zeigen eine Verbesserung im alltäglichen Leben der Patienten sehr anschaulich.

Neben dieser Wirksamkeit ist natürlich auch die Verträglichkeit ein extrem wichtiger Punkt. Sie hatten dazu auch noch Fragen. Deshalb haben wir hier Daten nachgereicht, die zeigen, dass die Behandlung sicher ist; so haben es auch die Zulassungsbehörden beurteilt.

Mit der schriftlichen Stellungnahme haben wir auch noch weitere Analysen eingereicht, nämlich neben den Analysen zur Sicherheit auch noch solche zur Durchführung der Endpunkte. Unter Berücksichtigung aller Effekte sehen wir daher das Ausmaß des Zusatznutzens als quantifizierbar, sodass wir auf Basis der eingereichten Analysen einen erheblichen Zusatznutzen für Luxturna sehen. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Fragen? – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an Herrn Professor Hoerauf bezüglich Perimetrie – in der Nutzenbewertung ist der Endpunkt jetzt erst einmal nicht berücksichtigt worden –, inwieweit die in diesem Verfahren ermittelten Ergebnisse auch bei Patienten mit Netzhautdystrophie einen relevanten Endpunkt darstellen. Gleiches gilt auch für den anderen Endpunkt FST.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG): Die Perimetrie stellt einen erheblichen Parameter dar, sowohl die kinetische als auch statische Perimetrie, weil sie gerade das periphere Gesichtsfeld erfassen, und es sind hauptsächlich eher die Stäbchen betroffen. Es konnte in der Studie auch gezeigt werden, dass sich sowohl in der kinetischen als auch in der statischen Perimetrie in der Behandlungsgruppe Vorteile zeigten. Das ist sicherlich ein guter Endpunkt. Der Hauptendpunkt in der Studie war allerdings dieser Mobilitätstest, der Parcours, soweit ich die Studie richtig identifiziert oder angeschaut habe.

Zuvor wurde noch die Frage gestellt, wie geeignete Patienten ausgewählt werden. Das ist meines Erachtens eine Herausforderung, weil wir alle von diesen Patienten sehr wenige sehen und bisher auch gar nichts tun konnten. Das erinnert mich ein bisschen an die Frage der Therapie mit dem subretinalen Chip. Dazu hatten wir ähnliche Tests, die die Tübinger vorgestellt hatten. Wir haben bei diesen niedrigen Visusstufen kaum Möglichkeiten, etwas in Prozentstufen darzustellen. Für Patienten ist ein Unterschied zwischen Fingerzählen und Handbewegung erheblich, wenn man auch ganz andere Erkrankungen berücksichtigt und damit vergleicht. Für uns ist schwierig zu sagen, welcher Patient sich eignet und welcher nicht. Sicherlich haben wir folgendes Kriterium: Wenn wir einen Vektor eingeben und die DNA in RPE-Zellen die Arbeit wieder aufnehmen soll, dann müssen ja RPE-Zellen vorhanden sein, die noch funktionieren. Deswegen ist es sicherlich sinnvoll, wenn retinales Pigmentepithel ausweislich der diagnostischen Methoden wie Autofluoreszenz usw. noch vorhanden ist.

Kriterium ist die Netzhautdicke, weil sie auch etwas dazu aussagt, wie viele Photorezeptoren noch da sind, die funktionieren können. Aber wenn Sie mich jetzt fragen, ob ich morgen entscheiden könne, ob der Patient 100 Prozent profitiert oder nicht, könnte ich dies nicht mit Ja oder Nein beantworten, weil mir dazu die Erfahrung fehlt. Wir gehen auch dort sicherlich durch eine Lernkurve, und ich würde da den Daten der Studie eigentlich vertrauen, die sorgfältig durchgeführt worden ist, ebenso den Erfahrungen zum Beispiel von Herrn Professor Fischer, der als Experte gilt. Deswegen lautet auch mein Plädoyer, dies erst einmal auf wirkliche Zentren, die mit der Behandlung dieser Erkrankung vertraut sind, beschränkt zu lassen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Kallenbach, bitte schön.

Frau Kallenbach (Fachberatung Medizin, G-BA): Ich habe eine Frage an Novartis, die sich darauf bezieht, dass Sie mit der Stellungnahme nun Dokumente nachgereicht haben, die für uns sehr relevant erscheinen. Das betrifft hauptsächlich die Version 4 des Manual Operating Procedures, also des MOP. Hier finden sich jetzt erstmals detaillierte Informationen, wie die Funktionstests durchgeführt wurden, aber auch andere Informationen zum Studiendesign, zum Beispiel zur Randomisierung und dazu, wie Sie da konkret vorgegangen sind. Mich interessiert, wie Sie dieses Dokument im Vergleich zu den Unterlagen, die Sie uns zunächst eingereicht haben, selbst einordnen, besonders im Hinblick auf das Studienprotokoll. Ich habe schon erwähnt, das ist die Version 4, die eineinhalb Jahre nach Einschluss des ersten Patienten veröffentlicht wurde. Welche relevanten Änderungen lagen zwischen diesen Versionen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Wer macht das? – Herr Rose, bitte.

Herr Dr. Rose (Novartis): Ja, wir haben diese Daten nachgereicht. Wesentliche Daten hinsichtlich der Operationalisierung der Endpunkte waren auch schon im Protokoll enthalten. Wir haben Ihnen

diese Daten jetzt noch einmal ganz konkret nachgereicht, die komplette Operationalisierung für alle Endpunkte hinsichtlich der Änderungen. Es gab eine Änderung im Protokoll. Die Änderung im Protokoll von der Version 5 auf die Version 6 fand statt, nachdem fünf Patienten eingeschlossen waren. Diese Änderung im Protokoll beinhaltet im Wesentlichen Präzisierungen der Abläufe. Ich will Ihnen ein Beispiel geben: Für den Fall, dass ein Patient nur einäugig behandelt werden konnte, also nur ein Auge behandelt werden konnte, weil auf dem anderen Auge irgendwelche Komplikationen auftraten, wurde dort präzisiert, dass dann ein weiterer Patient rekrutiert wird, aber der ursprüngliche Patient weiter in der Studie bleibt. Solche Dinge wurden dort präzisiert.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ist das beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Kallenbach: Ich möchte gerne nachfragen. – Meine Nachfrage bezieht sich konkret auf das Manual-Operating-Procedure-Dokument. Wir haben jetzt Version 4. Ich nehme an, es gibt die Versionen 1, 2 und 3. Welche Änderungen lagen zwischen den Dokumenten, die wir ja jetzt nicht haben?

Herr Dr. Rose (Novartis): Auch hier waren die Änderungen so, dass wirklich nur Konkretisierungen, Präzisierungen durchgeführt wurden. Es gab keine Änderungen im konkreten Ablauf oder konkrete Werte, die sich geändert haben. Es wurden dann noch bestimmte Abläufe sehr deutlich ausgeführt, sodass sie nicht falsch verstanden werden konnten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Weitere Nachfragen? – Dann ist Herr Gehrig dran.

Herr Dr. Gehrig: Ich möchte gerne noch einmal auf das Thema Auswahl der Patienten für die Therapie eingehen. Laut Zulassungsstatus ist ein Kriterium der Nachweis von noch lebensfähigen Netzhautzellen. Meine Frage an den Experten der DOG: Welche Untersuchungen sind obligat, um das Vorhandensein ausreichend lebensfähiger Netzhautzellen festzustellen? Welche Bedeutung kommt dabei den bildgebenden Verfahren zu, zum Beispiel der OCT? Können alternative Untersuchungsmethoden, zum Beispiel die Perimetrie oder die Ophthalmoskopie, diesen Befund mit vergleichbarer Aussagesicherheit feststellen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Hoerauf.

Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG): Das ist eine wichtige Frage. Vonseiten der Bildgebung wäre dies die Autofluoreszenz, um zu sehen, ob RPE-Zellen noch vorhanden sind. Die optische Kohärenztomografie ist für mich unverzichtbar. Rein am Visus werden wir es nicht feststellen können. Natürlich gibt der Restvisus, der vorhanden sein sollte, auch schon wieder Auskunft über den Funktionsrest; das ist richtig. Aber die OCT ist einfach wichtig, um zu sehen, wie dick die Netzhaut noch ist, wie viele Photorezeptoren vorhanden sind. Dennoch ist die Ophthalmoskopie auch wichtig; denn wir wollen ja sehen, wie der Opticus aussieht: Ist er blass? Sind die Gefäße dünn? Auf die Ophthalmoskopie kann man also eigentlich auch nicht zu verzichten. Dennoch muss ich sagen: Die bildgebenden Methoden sind dafür nicht verzichtbar, das Gesichtsfeld für mich genauso wenig. Eine Goldmann-Perimetrie benötigt man als Ausgangsstatus auf jeden Fall.

Herr Dr. Gehrig: Zu diesem Thema noch einmal. Unter den Einschlusskriterien für die zulassungsbegründende Studie sind zu diesem Thema die OCT mit einer Netzhautdicke von 100 µm oder das Vorhandensein einer Restinsel im zentralen 30-Grad-Gesichtsfeld oder ein Areal von mindestens drei Papillen-Durchmessern ohne sichtbare Atrophie in der Ophthalmoskopie aufgeführt

worden. Meine Frage geht dahin: Sind diese Untersuchungen in ihrer Aussagefähigkeit bezüglich der Lebensfähigkeit von Netzhautzellen vergleichbar, oder ist es vielmehr so, dass primär die OCT herangezogen wird und nur in solchen Fällen, in denen die OCT nicht erhoben werden kann, beispielsweise bei kleinen Kindern oder bei Patienten mit einem ausgeprägten Nystagmus, die anderen Parameter hauptsächlich zum Einsatz kommen, um die Lebensfähigkeit von Netzhautzellen zu bewerten?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG): Das ist wieder eine exzellente Frage. Es ist richtig, bei kleinen Kindern mit Nystagmus, die gerade bei der Leberschen kongenitalen Amaurose schon in frühen Jahren betroffen sind, müssen Sie auf die andere Bildgebung bzw. auf Ophthalmoskopie zurückgreifen. Die Kinder erhalten dann auch Narkoseuntersuchungen; dadurch wird der Nystagmus ausgeschaltet. Aber Sie können natürlich keine Autofluoreszenzmessung machen oder dies nur mit großem Aufwand. Es gibt heute schon Kameras, mit deren Hilfe sich das auch machen lässt. Aber dort müsste man auf die Funduskopie zurückgreifen. Dabei sehen Sie natürlich die Netzhautdicke nicht exakt; das ist richtig. Dort sehen Sie aber, ob der Opticus vital ist. Sie können zumindest ophthalmoskopisch sichtbare RPE-Defekte erkennen. Aber da ist sicherlich noch einiges an Arbeit nötig, da haben Sie Recht. Aber es gibt jetzt schon eine OCT, die Sie auch in Narkose durchführen können. Die Wege dorthin sind schon vorhanden, aber der Aufwand ist sehr groß. Um eine Aussage zu machen, wie viel es im Einzelfall bringt, ist wirklich noch Arbeit nötig. Da ist die Therapie wahrscheinlich der Diagnostik jetzt ein bisschen voraus.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Kallenbach noch einmal.

Frau Kallenbach: Danke schön. – Ich habe noch eine Frage zu der Analyse der Sicherheitsendpunkte. Sie hatten uns im Dossier ursprünglich UE dargestellt, bei denen, wie wir jetzt wissen, im Kontrollarm im Durchschnitt 50 Tage länger als im Interventionsarm beobachtet wurde. Sie haben dann mit der Stellungnahme noch neu berechnete Analysen dargestellt. Danach beträgt jetzt die Beobachtungsdauer im Interventionsarm 441 Tage, im Kontrollarm 355. Das macht im Mittel einen Unterschied von 86 Tagen. Sie finden in unserer Nutzenbewertung schon den Hinweis, dass bei unterschiedlichen Beobachtungszeiten die Ereigniszeitanalysen eine adäquate Methode darstellen. Sie haben sich jetzt für unadjustierte Effektschätzer entschieden; da interessiert mich, warum.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön.

Herr Hentschke (Novartis): Das ist ganz einfach zu beantworten: Bei so wenigen Ereignissen werden Sie keine konvergierenden Analysen bekommen. – Das war es eigentlich fast schon. Also, das ist keine sinnvolle Analyse, die Sie hiermit durchführen können.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Bitte schön, Frau Göppel.

Frau Dr. Göppel: Ich habe eine Frage zu den Ein-/Ausschlusskriterien. Es wird anhand der RPE65-Mutation eine Diagnose für LCA gestellt. Die Frage ist: Wie kann man diesen Phänotyp von den anderen phänotypischen Ausprägungen der RPE65-Mutation abgrenzen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Rose, bitte.

Herr Dr. Rose (Novartis): Phänotypisch bilden die beiden, LCA und RP, worauf Sie wahrscheinlich anspielen, ein Kontinuum: Letztendlich ist die Grunderkrankung die genetische biallelische Mutation des RPE65. Ich glaube, hierbei sind sich die Experten einig, dass man da besser von retinaler Dystrophie auf Grundlage einer biallelischen RPE65-Mutation spricht. In den klinischen Studien der Phase III waren LCA-Patienten eingeschlossen. Es gab aber einige Patienten, die als Zweitdiagnose auch eine RP hatten, also eine Retinitis pigmentosa.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Göppel.

Frau Dr. Göppel: Bei wie vielen Patienten lag die Zweitdiagnostik der RP vor?

Herr Dr. Rose (Novartis): Soweit mir das bekannt ist – wir haben das aus der Historie herausgesucht –, sind das vier gewesen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Weitere Fragen? – Herr Gehrig noch einmal, bitte.

Herr Dr. Gehrig: Noch einmal eine Frage an den klinischen Experten. Wie bewerten Sie die Validität und die Patientenrelevanz des Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Testes?

Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG): Der Test wird in einem ERG-Aufbau durchgeführt. Da ist natürlich auch wieder der Punkt der Kooperation und des Alters des Patienten wichtig; das ist klar. Ansonsten erachte ich ihn in Abwesenheit anderer, besserer Verfahren als besser als gar nichts. Es ist ein Verfahren, das im Hinblick auf die Validität sicherlich schwierig ist, auch weil die Untersucher in den Verfahren nicht verblindet waren, im Gegensatz zum Motilitätstest, den Sie bei den kleinen Kindern wiederum nicht machen können. Meines Erachtens ist augenscheinlich in allen Tests – ich schaue mir die ganze Publikation an – eine Besserung der Motilität, des Verhaltens im Dunkeln zu erkennen. Insofern sehe ich das im Kontext und greife mir nicht allein den Test heraus.

Ich weiß nicht, ob ich Ihnen damit jetzt geholfen habe. Vielleicht ist es Ihnen zu schwammig. Aber natürlich sind die Tests schwierig. Gerade wenn Sie eine Patientengruppe mit so niedrigen Visusstufen haben, können Sie leider nicht von hohen Validitäten sprechen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): War es das, Herr Gehrig? Reicht Ihnen die Antwort aus?

Herr Dr. Gehrig: Ja.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Gut. – Dann Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe eine Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer bezüglich der Manuale, die Sie nachgereicht haben. Waren die Manuale bzw. diese SOPs Teil der Studienunterlagen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Rose.

Herr Dr. Rose (Novartis): Die operationale Sicherung war im Protokoll nach unserer Meinung relativ ausführlich beschrieben. Sie waren nicht Teil der Studienunterlagen. Im Anhang waren sie praktisch bezeichnet. Wir hatten sie ursprünglich nicht mitgeliefert, weil wir dachten, das seien sehr detaillierte Informationen. Aber Sie wollten sie haben; wir haben sie nachgeliefert.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Dann habe ich mich missverständlich ausgedrückt. Waren sie Teil der Zulassungsunterlagen? Mir ging es darum: Ist das auch zur Zulassung eingereicht worden? Waren diese SOPs Teil der Zulassung, oder haben Sie sie jetzt im Nachhinein zur Verfügung gestellt?

Herr Dr. Rose (Novartis): Das war Teil der Zulassung. Sie sind komplett mit eingereicht worden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. – Dann ist Frau Göppel noch einmal dran.

Frau Dr. Göppel: Ich habe noch eine Rückfrage zu der Diagnosestellung der LCA und der RP. Anhand welcher Kriterien kann man denn unterscheiden, ob eine LCA oder eine RP vorliegt?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Rose, bitte.

Herr Dr. Rose (Novartis): Der große Unterschied liegt wohl darin, dass die LCA die Lebersche Congenitale Amaurose, deutlich früher als die Retinitis pigmentosa auftritt und sich klinisch manifestiert. Die RP kommt etwas später in der Progression.

Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG): Vielleicht noch eine Anmerkung: Das ist historisch. Früher hat man immer gedacht, die älteren Patienten seien RP, oder man hat sie automatisch der RP zugeordnet, die Jungen hingegen der Leberschen Congenitalen Amaurose. Aber wir haben eben einen Teil von Patienten in RP und einen Teil von Leberscher Congenitaler Amaurose; sie haben diese RPE65-Mutation. Eigentlich müsste man das heute terminologisch anders fassen, eher als RPE65-Mutations-Netzhautdystrophie-Gruppe.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Göppel.

Frau Dr. Göppel: Aber wenn es zu zwei Diagnosen für RP nach einer LCA-Diagnose kommen kann, dann kann es ja nicht nur der zeitliche Faktor sein, dass LCA eher früher eintritt. Wie kommt es dann noch zu der Zweitdiagnose RP?

Herr Dr. Rose (Novartis): Ich kann mir das nur so erklären, dass die Patienten nicht nur einen Arzt aufgesucht haben, sondern sich möglicherweise eine Zweitmeinung eingeholt haben, und dass dabei die Zweitdiagnose zustande kam.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Kallenbach.

Frau Kallenbach: Danke schön. - Ich habe ebenfalls eine Frage an Herrn Hoerauf. Sie bezieht sich auch auf den FST. Mich interessiert, ob Sie die Relevanz der weißen Lichtblitze gegenüber den blauen oder roten Lichtblitzen unterschiedlich bewerten.

Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG): Dazu kann ich absolut nichts sagen. In dem Thema bin ich leider nicht drin. Ich mache die Untersuchung nicht selbst. Wir machen die normalen elektrophysiologischen Untersuchungen. Aber mit diesem Test bin ich nicht vertraut. Ich habe sie mir auch nur angelesen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Hoerauf, ich hatte vorher noch die Frage nach Hinweisen für die dauerhafte Verhinderung des Sehverlustes und danach gestellt, ob es dazu schon erste Erkenntnisse gibt, weil es ja für die Sicherheit des Medikaments wichtig ist.

Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG): Es gibt jetzt eine Studie, gerade vom *Journal of Ophthalmology* publiziert. Sie hat die Daten aus Phase 1 und Phase 3 zusammengenommen. Da konkludieren die Autoren, dass nach vier Jahren immer noch ein Effekt der Therapie zu sehen war. Es ist spekulativ,

wie lange er sich fortsetzt. Aber von bis zu vier Jahren kann man jetzt wahrscheinlich ausgehen. Wenn man eine Kosten-Nutzen-Relation ermittelt, dann müsste man die vier Jahre schon in Betracht ziehen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe auch noch eine Frage an die Kliniker bzw. auch an den pharmazeutischen Unternehmer. Die Therapie, so sagten Sie, solle in spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Kommt dafür überhaupt ein ambulantes Setting infrage, oder ist es ein stationäres? Ansonsten kann vielleicht auch der pharmazeutische Unternehmer die Frage beantworten, wo das derzeit durchgeführt wird. Aber könnte man sich in Zukunft beispielsweise ein ambulantes Setting vorstellen?

Eine zweite Frage habe ich an den pharmazeutischen Unternehmer. Es wird vorher eine Vitrektomie durchgeführt, und als typische Nebenwirkung kommt möglicherweise eine Katarakt hinzu. Wie häufig ist dies aufgetreten?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? – Bitte schön.

Frau Dr. Gartner-Freyer (Novartis): Wir haben in der Fachinformation keinerlei Einschränkungen auf den stationären Sektor. Es handelt sich bei der erblichen Netzhautdystrophie bzw. bei der Applikation von Luxturna zum einen um ein komplexes Krankheitsbild, aber zum anderen auch um eine komplexe Applikation. Für uns steht die Sicherheit der Patienten an erster Stelle. Hier haben wir es vielfach mit Kindern zu tun. Deswegen: Sicherheit geht vor. Deswegen sehen wir die Anwendung ausschließlich in spezialisierten Zentren durch entsprechend spezialisierte und auch ausreichend geschulte Chirurgen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Rose, noch einmal ergänzend.

Herr Dr. Rose (Novartis): Zum zweiten Teil der Frage skizziere ich vielleicht gerade den Ablauf der Eingabe von Luxturna. Es findet, wie Sie es gerade gesagt haben, eine Vitrektomie statt. Dabei wird der Glaskörper partiell entfernt, meine ich, und dann wird das Medikament unter die Netzhaut injiziert, subretinal. Wenn man schaut, welche Nebenwirkungen bei Vitrektomien auftreten, so findet man eine Katarakt, aber auch die Ablösung der Netzhaut, die Sie zu Beginn erwähnt haben.

Sie hatten konkret nach der Anzahl der Katarakte gefragt. In der Phase-III-Studie, in der pivotalen Studie, traten vier Katarakte auf. Eine Katarakt von diesen vier war schon vorher vorhanden. Die Rate der Katarakte bei Patienten mit genetischen Netzhauterkrankungen ist auch leicht erhöht. Von diesen Katarakten war keine so gravierend, dass sie im Zeitraum der Studie operiert werden musste.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe ebenfalls eine Frage an Herrn Hoerauf. Laut Fachinformation soll Luxturna durch Netzhautchirurgen angewendet werden, die auch Erfahrung mit der Durchführung von Makulaoperationen haben. Da ist konkret die Frage, ob für diesen Personenkreis diese subretinalen Injektionen eine Art Routineeingriff darstellen.

Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG): Das ist jetzt wiederum eine Frage, die ich sehr gut beantworten kann; da bin ich als Netzhaut- und Glaskörperchirurg ganz zu Hause. Subretinale Injektion ist für einen Netzhaut- und Glaskörperchirurgen durchaus etwas Besonderes; dazu muss er längere Zeit ausgebildet sein, sicherlich mehrere Jahre. Die subretinale Injektion ist nun auch nicht so ganz die Herausforderung. Wir haben in dieser Patientengruppe vor allem kleine Kinder, und die Vitrektomie

bei Kindern ist eine echte Herausforderung. Dabei schwitze ich auch, davon hat man nicht so viele. Der Glaskörper ist unheimlich adhärent an der Netzhaut. Man hat ein höheres Risiko, bei der Glaskörper-OP Netzhautlöcher zu verursachen.

Wir wissen, dass die Zunahme der Katarakte nach Vitrektomie eindeutig mit dem Alter korreliert. Wenn Sie in einer Kohorte von 60-Jährigen eine Glaskörper-Operation machen, dann haben Sie innerhalb eines halben bis Dreivierteljahres bei fast 80 Prozent der Patienten einen grauen Star. Operieren Sie sehr junge Patienten, kann die Entwicklung der Katarakte Jahre und länger dauern. Deswegen erklärt sich auch in der Studie, dass nur wenige eine Katarakt entwickelt haben. Sie werden aber alle irgendwann im weiteren Verlauf eine bekommen. Nur ist eine Katarakt versus Erblindung für uns als Netzhaut- und Glaskörperchirurgen nicht als schwerwiegende Komplikation zu sehen; dies ist eher das Problem der Netzhautablösung. Die Netzhautablösung war in dem betreffenden Fall eindeutig chirurgisch bedingt. Das ist nicht dem Medikament zuzuschreiben, sondern eine chirurgische Komplikation. Wenn ich mir die Studie anschau, so bin ich eigentlich überrascht, dass es nicht häufiger auftrat. Das zeigt ja schon, dass es sich in der Studie um gut geschulte Chirurgen handelte, die sich speziell mit der Kinder-Vitrektomie gut auskennen. Ich glaube, das muss man fast mehr betonen als die subretinale Injektion.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Frau Bickel.

Frau Bickel: Noch einmal zu dem, was Sie gerade gesagt haben: Dann würde ich erst einmal ein ambulantes Setting auch in Zukunft ausschließen, wenn Sie die Kinder-Vitrektomien betonen.

Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG): Ja, auch dem Umstand geschuldet, wie allein das Medikament appliziert werden muss: Sie müssen die Kühlkette einhalten, minus 65 Grad, ein zertifizierter Apotheker muss dabei sein. Also, wenn man das alles so betrachtet, kenne ich kein ambulantes Setting in Deutschland, was das so machen könnte. Dies alles zusammengenommen, sehe ich das nicht ambulant – in Deutschland. Das mag in den USA von den Strukturen her anders sein.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe noch eine klinische Frage. Diese Gentherapie hält die Erkrankung nur auf? Die abgestorbenen Sehzellen kann das Präparat ja nicht wieder zum Leben erwecken. Oder wie muss ich mir das vorstellen? Also, die Patienten sind danach nicht geheilt?

Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG): Nein. Wir reden ja hier über eine Erkrankung, die schon vehementen Schaden bewirkt hat. Das, was sich an Photorezeptoren reaktivieren lässt, diejenigen darunter, die noch lebensfähig sind, können durch funktionierendes RPE dann wieder besser versorgt werden. Daraus erklärt sich die noch einmal eintretende Besserung. Aber dann erreicht es ein Plateau, und es wäre einfach nur schön, wenn wir das Plateau halten könnten.

Leider müssen wir mit Blick auf Kosten-Nutzen-Analysen und die Entscheidung, ob irgendwelche Hilfsmittel berechnet werden, ob man sie hineinnimmt oder nicht, damit rechnen, dass diese Patienten auch weiterhin Hilfsmittel benötigen, beispielsweise vergrößernde Sehhilfen, spezielle Lesegeräte usw. Aber das ist natürlich etwas ganz anderes, als wenn jemand komplett erblindet. Leider ist auch das Krankheitsbild per se heterogen. Sie haben es mit Erkrankungen zu tun, die schnell fortschreiten, und sehen solche, die weniger schnell fortschreiten. Auch da müssen wir lernen und werden wir in Zukunft viel genauer hingucken müssen, um besser zu selektieren. Wir hatten bis jetzt dafür keine Therapie; deswegen haben wir bisher nichts Prädiktives. Das ist leider die Situation, in der wir sind.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Zu diesem Punkt eine Frage: Wie viele Zentren wenden den Wirkstoff jetzt schon an?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Rose.

Herr Dr. Rose (Novartis): Im Moment ist es ein Zentrum, das den Wirkstoff angewendet hat. Weitere Zentren folgen aber jetzt in Kürze.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Göppel.

Frau Dr. Göppel: Ich habe dazu eine Nachfrage. Handelt es sich bei den Zentren, die das bei Kindern anwenden, um kinderophthalmologische Zentren?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Rose.

Herr Dr. Rose (Novartis): Beide Zentren, von denen Sie sprechen, haben eine ausgewiesene Expertise bei Kindern.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Frau Göppel.

Frau Dr. Göppel: Ich habe noch eine Nachfrage zum Krankheitsverlauf. Es gibt ja den eher schnell fortschreitenden und den weniger schnell fortschreitenden Krankheitsverlauf. Können Sie es zeitlich etwas eingrenzen, was „schnell fortschreitend“ bedeutet, ist das möglich?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Rose.

Herr Dr. Rose (Novartis): Es gibt eine relativ umfangreiche Studie, eine sogenannte Natural History Study, die untersucht, wie sich die Progression bei den Patienten entwickelt. Daran sieht man sehr gut, wie heterogen die Gruppe ist. Professor Hoerauf hat schon darauf hingewiesen, dass man dies im Grunde nicht vorhersagen kann. Das kann innerhalb von wenigen Jahren bis zur Erblindung im Sinne des Gesetzes führen. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass etwa mit dem 18. Lebensjahr 50 Prozent der Patienten im Sinne des Gesetzes blind waren.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Besten Dank. – Herr Gehrig.

Herr Dr. Gehrig: Ich komme noch einmal auf den Nachweis einer biallelischen RPE65-Mutation zurück. Welche Voraussetzungen an das durchführende molekulargenetische Labor sind hinsichtlich der Unterscheidung zwischen Normvarianten und pathogenen Veränderungen zu berücksichtigen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Wer beantwortet das? – Herr Rose.

Herr Dr. Rose (Novartis): Die genetischen Labors in Deutschland können mittlerweile – die Wissenschaft schreitet da fort – relativ genau sagen, um welche Variante es sich hier handelt. Auch in den klinischen Studien wurden exakt die genetischen Veränderungen in dem jeweiligen Gen und auch die Korrelation zur klinischen Seite bestimmt. Die Genetik spielt eine Rolle. Sie muss biallelisch sein; es muss also auf beiden Allelen eine Mutation vorhanden sein. Zudem – so ist es auch in der Fachinformation niedergelegt – muss bereits eine Sehbeeinträchtigung bei dem Patienten vorhanden sein.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Die EMA hat Ihnen ja auferlegt, noch Daten im Rahmen eines Registers zu erheben, auch zur Langzeitwirksamkeit. Da ist die Frage, ob die Zentren, die in Deutschland den Wirkstoff anwenden, verpflichtet sind, dorthin Daten zu liefern und welche patientenrelevanten Endpunkte im Rahmen dieses Registers erhoben werden. Wird dort also auch der MLMT erhoben?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Rose.

Herr Dr. Rose (Novartis): Ja, das stimmt. Die EMA hat zur Auflage gemacht, europaweit eine sogenannte Safety-Studie, eine nichtinterventionelle Studie, durchzuführen. In Deutschland werden alle Zentren, die mit Luxturna therapieren, an der Studie teilnehmen und dort Patienten einschließen. Es ist eine Sicherheitsstudie; aber der sekundäre Endpunkt sind Wirksamkeitsparameter. Dazu zählt OCT, dazu zählt FST – wir hatten darüber gesprochen –, dazu zählt das Gesichtsfeld. Darin ist nicht ausdrücklich erwähnt, dass der MLMT dort durchgeführt wird, weil es sich dabei auch um einen etwas umfangreicheren Test handelt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Frau Göppel.

Frau Dr. Göppel: Es wurde auch eine Langzeit-Follow-up-Studie weitergeführt. Dazu fand ich die Information, dass nach fünf Jahren die Endpunkte telefonisch erhoben werden. Wie kann man sich das vorstellen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Rose.

Herr Dr. Rose (Novartis): Ja, das ist richtig. Die Phase-III-Studie wird noch zehn Jahre nachverfolgt, und da die Patienten – das sieht man in fast allen Studien – dann auch mal umziehen, hat man dort den Weg gewählt, zu versuchen, die Patienten telefonisch zu erreichen, damit es nicht eine so hohe Drop-out-Rate gibt. Das hat man ja bei vielen Langzeitstudien, dass doch die Patientenzahl nach hinten hin relativ weit ausdünt; dies möchte man möglichst minimieren.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Göppel noch einmal.

Frau Dr. Göppel: Aber welche Fragen konkret werden den Patienten gestellt, zum Beispiel mit Blick auf Morbiditätsendpunkte? Wie kann man sich ganz konkret eine solche Frage vorstellen, die dann zu beantworten ist?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Rose.

Herr Dr. Rose (Novartis): Ich kenne das Protokoll dieser Phase-III-Studie und die Nachverfolgung bis zum Ende nicht konkret. Aber dort werden Fragen hinsichtlich der Lebensqualität, hinsichtlich der Sehfähigkeit, hinsichtlich der Fähigkeiten, mit den alltäglichen Dingen umzugehen, gestellt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Göppel.

Frau Dr. Göppel: Eine Frage an die Kliniker: Wie kann man eine Sehfähigkeit per Telefon feststellen?

Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG): Das ist jetzt gemein. Ich interpretiere es einmal so: Ich könnte mir eher eine telefonische Befragung des Augenarztes des Patienten vorstellen, damit man dort Visus und Gesichtsfeld erfährt. Das würde mich schon interessieren. Klar, eine telefonische Befragung des Patienten ist eindeutig suboptimal.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Rose.

Herr Dr. Rose (Novartis): Vielleicht sollte ich noch einmal klarstellen: Es ist eine Option, diese telefonische Befragung zu machen. Soweit mir bekannt ist, wird es bei denjenigen Patienten gemacht, die nicht mehr hereinkommen, um den Drop-out zu minimieren. Bei Patienten, die noch in der Nähe sind, die man noch konkret klinisch in einer Studienvisite untersuchen kann, wird dies auch durchgeführt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, vielen Dank. – Weitere Fragen? Ich gucke in die Runde. – Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit zusammenzufassen. – Bitte schön, Herr Kress.

Herr Dr. Kress (Novartis): Danke schön. - Wir haben heute über eine sehr seltene genetisch bedingte Erkrankung gesprochen, für die eine kontrollierte und randomisierte Studie vorliegt. Durch diese Erkrankung werden das Sehvermögen und die Orientierungsfähigkeit der Patienten und damit auch die Lebensqualität der betroffenen Kinder systematisch zerstört. Die Erkrankung führt meistens zur Erblindung. Die einzige Behandlungsmöglichkeit ist das, worüber wir heute besprochen haben, nämlich Luxturna. Die Studienergebnisse haben sehr gute Resultate gezeigt. Daher sehen wir bei Luxturna, basierend auf diesen Daten, einen erheblichen Zusatznutzen. – Danke schön.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Kress. – Wir kommen damit zum Ende der Anhörung. Sie können sicher sein, dass die Ergebnisse, die wir hier diskutiert haben, nun in die weiteren Beratungen einfließen. Ich schließe hiermit die Anhörung und bedanke mich bei Ihnen allen. – Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 14:17 Uhr