



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Voretigen Neparvovec

Vom 15. September 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	18
4.	Verfahrensablauf.....	18
5.	Beschluss	20
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	39
B.	Bewertungsverfahren	52
1.	Bewertungsgrundlagen	52
2.	Bewertungsentscheidung.....	52
2.1	Nutzenbewertung	52
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	53
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	54
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	58
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	59
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	59
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	60
5.1	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	60
5.2	Stellungnahme der Bayer Vital GmbH	73
5.3	Stellungnahme DOG, RG und BVA	79

5.4	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.	84
D.	Anlagen	88
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	88

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 zugelassene Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes besteht gemäß § 35a Abs. 1b SGB V die Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V. Die ärztliche Behandlung mit einem solchen Arzneimittel unterliegt nicht der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach den §§ 135, 137c oder 137h.

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Voretigen Neparvovec (Luxturna) erstmalig am 9. April 2019 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 17. Oktober 2019 wurde eine Befristung bis zum 31. Dezember 2021 ausgesprochen. Diese Befristung wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers mit Beschluss des G-BA vom 20. Mai 2021 durch eine Befristung bis zum 1. April 2022 verlängert.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Luxturna am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo am 30. März 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Voretigen Neparvovec zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Sehverlust 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. Bei Voretigen Neparvovec handelt es sich um eine Gentherapie im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden 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 1. Juli 2022 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 G22-09) 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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. September 2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Voretigen Neparvovec wie folgt bewertet:

Für erwachsene und pädiatrische Patientinnen und 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 sowie die nicht randomisierte, unkontrollierte, multizentrische Beobachtungsstudie LTFU, welche die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Voretigen Neparvovec bei Patientinnen und Patienten untersucht, die zuvor an der Vorgängerstudie 301 teilgenommen haben.

In die Studie 301 wurden 31 Patientinnen und Patienten (Interventionsgruppe N=21, Kontrollgruppe N=10; entspricht der ITT-Population) ausschließlich mit bestätigter Diagnose einer Leberschen kongenitalen Amaurose (LCA) aufgrund von Mutationen im RPE65-Gen eingeschlossen. In der Studie war der Einschluss von Patientinnen und Patienten ab ≥ 3 Jahren vorgesehen. Die Patientinnen und 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 Patientinnen und Patienten aus der Kontrollgruppe in den Interventionsarm war nach frühestens einem Jahr möglich. Die Beobachtungsdauer nach Injektion der Prüfmedikation ins zweite Auge betrug laut Studienprotokoll in beiden Gruppen 1 bis 1,5 Jahre. Die Patientinnen und Patienten konnten im Anschluss an die Studie 301 in der einarmigen Verlängerungsstudie LTFU bis zu 15 Jahre weiterbeobachtet werden. Die Randomisierung der Patientinnen und 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 LTFU

vor. Für die Nutzenbewertung wurden nur die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten dargestellt, welche vorab an der Studie 301 teilgenommen hatten. Alle Patientinnen und Patienten, die die Studie 301 abschlossen, nahmen an der Verlängerungsstudie teil, wobei jeweils eine Person pro Behandlungsgruppe bereits zu Beginn der Studie 301 ausschied (ursprüngliche Interventionsgruppe N=20, ursprüngliche Kontrollgruppe N=9). Die ursprüngliche Interventionsgruppe erhielt das Prüfpräparat bereits zu Beginn der Studie 301, während die Patientinnen und Patienten der ursprünglichen Kontrollgruppe das Prüfpräparat zu Beginn der Studie LTFU erhielten, sofern sie die Ein- bzw. Ausschlusskriterien erfüllten. Die Vorgaben zu den Injektionen in beide Augen waren identisch mit denen der Studie 301. Die Studiendauer beträgt 15 Jahre; die Studie ist derzeit nicht abgeschlossen. Für die Nutzenbewertung wird der aktuelle Datenschnitt vom 30. Juni 2020 herangezogen. Die mediane Beobachtungszeit seit Injektion ins erste Auge beträgt bis Datenschnitt (30. Juni 2020) im ehemaligen Interventionsarm der Studie 301 ca. 6 Jahre 10 Monate und im ehemaligen Kontrollarm der Studie 301 ca. 6 Jahre. Auf Grundlage dieses Datenschnitts liegen daher Ergebnisse bis Jahr 5 nach Behandlung des zweiten Auges vor. Obwohl die Aussagekraft der Studie u.a. aufgrund des einarmigen Studiendesigns sowie aufgrund methodischer Limitationen eingeschränkt ist, werden die deskriptiven Ergebnisse in der Nutzenbewertung berücksichtigt, um eine Einschätzung zur Nachhaltigkeit der Effekte von Voretigen Neparvovec vornehmen zu können. In der Studie LTFU wurden die in Studie 301 definierten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte weiter erhoben.

Die Registerstudie 401 war Bestandteil der Befristungsaufgaben zur Neubewertung nach Fristablauf der Langzeiteffekte, insbesondere zur Sicherheit. Es handelt sich hierbei um eine nicht-interventionelle, offene, einarmige Beobachtungsstudie mit erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 3 Jahren oder älter mit einem Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die die Intervention bereits erhalten haben oder noch erhalten werden. Die mediane Beobachtungszeit seit Injektion ins erste Auge bis zum Datenschnitt vom 31. August 2021 beträgt 0,65 Jahre. Aufgrund der geringen Beobachtungszeit der Studie 401 bis zum aktuellen Datenschnitt können keine Aussagen zu Langzeiteffekten getroffen werden. Daher wird die Registerstudie 401 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Mortalität

In den Studien 301 und LTFU wurde die Mortalität im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse als Sicherheitsendpunkt erfasst. Während beider Studien 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 die Patientin bzw. 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. Unter Voretigen Neparvovec hat keine Patientin bzw. kein Patient den Test zu Jahr 1 schlechter abgeschnitten als zu Baseline.

Für das Dossier wurden *post hoc* der SMD nach Hedges'g berechnet; für den MLMT liegt dieser vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2, 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 die Patientin bzw. 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 der LTFU-Studie 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 Jahr 5 in einer ähnlichen Größenordnung.

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

Zur Messung der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit wurde im Rahmen der beiden Studien 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 Patientinnen und Patienten unterschiedlichen Leuchtdichten (Helligkeiten) ausgesetzt, um so die Wahrnehmung der Patientinnen und Patienten im Hinblick auf die Leuchtdichte eines Lichtblitzes zu erfassen. Zur Durchführung wurde 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 nach subjektivem Ermessen des Untersuchers (in Abhängigkeit von der graphischen Beurteilung der Reliabilität). 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 rotem Licht fehlenden Angaben (für drei Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe bzw. eine Patientin/einen Patienten in der Kontrollgruppe) ist unklar.

Die Lichtempfindlichkeit wird als patientenrelevant eingeschätzt. Für den FST zeigen sich in Studie 301 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.

Im Rahmen der Verlängerungsstudie LTFU zeigt sich eine numerische Reduktion der Werte im Vergleich zu Baseline, die in beiden ursprünglichen Behandlungsgruppen in einer ähnlichen Größenordnung liegt.

Sehschärfe mittels ETDRS/HOTV-Sehtafel

Die Sehschärfe wurde im Rahmen der Studien in Abhängigkeit der kognitiven Fähigkeiten des Kindes entweder mit der ETDRS-Sehtafel oder mit der HOTV-Sehtafel erfasst. Die ETDRS-Tafel wurde in Studie 301 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.

Zudem wurden für die Studie 301 im Dossier *post hoc* Responderanalysen für eine Verbesserung bzw. Verschlechterung von ≥ 10 bzw. ≥ 15 Buchstaben für beide Sehtafeln zusammen eingereicht. Zusätzlich wurden Analysen für eine Verbesserung um ≥ 10 bzw. 15 Buchstaben für beide Sehtafeln separat vorgelegt. Studien zur Übertragbarkeit der MID von ETDRS- zur HOTV-Sehtafel bzw. zur Untersuchung einer MID von ≥ 10 bzw. ≥ 15 Buchstaben für die HOTV-Sehtafel wurden nicht vorgelegt. Aus diesen Gründen werden nur die Responderanalysen für die ETDRS-Sehtafel berücksichtigt. Es konnte in der Interventionsgruppe bei 29 % der Teilnehmenden eine Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben bzw. bei 19 % der Teilnehmenden um ≥ 15 Buchstaben abgeleitet werden, während dies bei keiner Person in der Kontrollgruppe der Fall war.

Für die LTFU-Studie konnte keine separate Responderanalyse zur Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 10 bzw. ≥ 15 Buchstaben für die ETDRS-Tafel identifiziert werden. Die deskriptiven, nicht vergleichenden Ergebnisse zeigen allerdings zumeist eine numerische Reduktion der Werte in beiden ursprünglichen Behandlungsgruppen in ähnlicher Größenordnung.

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. In der Studie war vorgesehen, für beide Stimuli gemeinsam Daten zu Baseline zu erheben. Bei den Folgevisiten wurde der Test mit dem Stimulus III4e (1/16 kleinere Fläche als der Stimulus V4e) begonnen. Wenn dieser geeignet war, wurde der Test mit diesem Stimulus durchgeführt und Stimulus V4e nicht verwendet. Aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen und 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.

Im Rahmen der LTFU-Studie zeigte sich für die Goldmann-Perimetrie zu allen Zeitpunkten ein numerischer Anstieg der Werte im Vergleich zu Baseline in beiden ursprünglichen Behandlungsgruppen. Für die Perimetrie nach Humphrey im Bereich der Fovea und der Macula zeigten sich zu allen Zeitpunkten höhere Werte im Vergleich zu Baseline in beiden ursprünglichen Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

Visual Function Questionnaire

In den Studien 301 und LTFU 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. Weder die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, noch die der Patientinnen und 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. Insgesamt liegen bei den Gesamtraten keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Im Detail konnte bei dem UE SOC „Störungen des Blutes und lymphatischen Systems“ und PT „Leukozytose“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Intervention beobachtet werden.

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

Der pharmazeutische Unternehmer legte für die Studie 301 mit dem aktuellen Dossier für beide Behandlungsgruppen Beobachtungszeiten ab Screening vor; Angaben zu den Beobachtungszeiten gemäß Studienbericht (Interventionsgruppe ab 1. Injektion und Kontrollgruppe ab Baseline) wurden nicht eingereicht. Im vorherigen Verfahren wurde für die Interventionsgruppe eine durchschnittliche Beobachtungszeit für den Zeitraum der ersten Injektion bis ein Jahr nach der zweiten Injektion von 406,6 Tagen angegeben. In der Kontrollgruppe lag der durchschnittliche Zeitraum zwischen Baseline und Jahr 1 bei 354,8 Tagen. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen betrug somit ca. 50 Tage.

Darüber hinaus unterscheiden sich bei UE auf SOC- und PT-Ebene die Angaben der Anzahl an Personen mit UE zwischen finalem Studienbericht und Dossier Modul 4. Im vorliegenden Beschluss wurden primär die UE-Auswertungen basierend auf den Beobachtungszeiten gemäß Studienbericht abgebildet (Interventionsgruppe ab 1. Injektion und Kontrollgruppe ab Baseline).

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

Im Rahmen der LTFU-Studie sollten gemäß SAP V1 bis Jahr 1 nach der zweiten Injektion alle UE vollständig überwacht werden. Im Anschluss sollte der Fokus der Dokumentation nur auf bestimmten UE (onkologische Ereignisse, hämatologische Ereignisse, neurologische Ereignisse und/oder Autoimmun-erkrankungen) liegen. Ab Studienprotokoll V2 ist der Passus zur vollständigen Überwachung der UE bis Jahr 1B nicht mehr enthalten. Auf Nachfrage führte der pharmazeutische Unternehmer in der mündlichen Anhörung aus, dass ab Jahr 1 SUE, häufig auftretende UE und darüber hinaus UE, die möglicherweise oder wahrscheinlich in Verbindung mit der Administration des Prüfpräparats stehen sowie neue oder sich verschlechternde UE in einer der 4 Kategorien (onkologische Ereignisse, hämatologische Ereignisse, neurologische Ereignisse und/oder Autoimmunerkrankungen) erfasst wurden. Auch wenn im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens die Unsicherheiten weitestgehend ausgeräumt werden konnten, so verbleibt insgesamt eine Restunsicherheit in Bezug auf die Frage der Vollständigkeit der UE-Erhebung.

Auf Basis der vorhandenen Angaben und bei hohem Verzerrungspotential sind in der LTFU-Studie nach Jahr 1 nur noch bei einzelnen Personen neue UE aufgetreten. Insgesamt ist die Aussagekraft der Sicherheitsauswertungen durch die geringe Fallzahl limitiert.

Gesamtbewertung / Fazit

Zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und 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 LTFU Ergebnisse zu langfristigen Wirksamkeits- und Sicherheitseffekten von Voretigen Neparvovec bis Jahr 5 nach Behandlung des zweiten Auges vor.

In der Kategorie der Mortalität traten im Rahmen der Studien 301 und LTFU keine Todesfälle auf.

In der Kategorie der Morbidität sind im Rahmen der Studie 301 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. In der Verlängerungsstudie LTFU konnte für die Endpunkte MLMT, FST, Sehschärfe und Perimetrie bei den deskriptiven, nicht vergleichenden Auswertungen bis Jahr 5 in beiden ursprünglichen Behandlungsgruppen eine Verbesserung der Werte im Vergleich zu Baseline beobachtet werden.

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

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich in der Studie 301 keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Im Rahmen der Studie LTFU traten nach Jahr 1 nur noch vereinzelt neue Nebenwirkungen auf.

Die Auswertungen der LTFU-Studie (zum Datenschnitt vom 30. Juni 2020) deuten darauf hin, dass die in Studie 301 unter Voretigen Neparvovec erzielten positiven Effekte in ihrer Größenordnung auch bis 5 Jahre nach Verabreichung erhalten bleiben.

Insgesamt wird durch die vorgelegten Langzeitdaten die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Voretigen Neparvovec über mindestens 5 Jahre nach Einmalgabe der Gentherapie mit hinreichender Sicherheit bestätigt. Zur darüberhinausgehenden Nachhaltigkeit der unter Voretigen Neparvovec erzielten Veränderungen lassen sich zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Aussagen treffen.

Zusammenfassend werden die im Rahmen der Studie 301 gezeigten statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile von Voretigen Neparvovec gegenüber dem beobachtenden Abwarten in Bezug auf die Endpunkte MLMT, FST und Perimetrie durch die LTFU-Studie in ihrem Ausmaß bestätigt und in der Gesamtschau als beträchtlich eingestuft.

Aussagekraft der Nachweise

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 die Ergebnisse der laufenden einarmigen Verlängerungsstudie LTFU berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird für beide Studien auf Studienebene als hoch eingestuft. Neben dem offenen (und im Fall der LTFU einarmigen) 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 Sehschäfte (mittels ETDRS/HOTV-Sehtafel). Insbesondere für den FST erfolgte die Wiederholung des Tests nicht nach systematischen Vorgaben, sondern subjektiv nach Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers. 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 der Studie 301 kann zur Nachhaltigkeit der Effekte keine Aussage getroffen werden. Die Aussagekraft der Verlängerungsstudie LTFU ist u. a. aufgrund des einarmigen Studiendesigns sowie aufgrund methodischer Limitationen eingeschränkt.

Insgesamt wird durch die vorgelegten Langzeitdaten die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Voretigen Neparvovec über mindestens 5 Jahre nach Einmalgabe der Gentherapie mit hinreichender Sicherheit bestätigt. Zur darüberhinausgehenden Nachhaltigkeit der unter Voretigen Neparvovec erzielten Veränderungen lassen sich zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Aussagen treffen.

Auch verbleiben Unsicherheiten bezüglich der in den Studien eingesetzten Operationalisierung des Kriteriums „ausreichend lebensfähige Netzhautzellen“.

Zudem liegen für die Sicherheit und Wirksamkeit von Voretigen Neparvovec bei Patientinnen und Patienten unter 4 Jahren keine Daten vor.

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

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um eine erneute Nutzenbewertung des Arzneimittels Luxturna mit dem Wirkstoff Voretigen Neparvovec nach Ablauf der Befristung des Beschlusses vom 17. Oktober 2019.

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 LTFU Ergebnisse bis Jahr 5 nach Behandlung des zweiten Auges vor.

Im Rahmen der Studie 301 zeigen sich in der Kategorie der Morbidität in den Endpunkten MLMT (funktionales Sehen/Orientierung), FST (Lichtempfindlichkeit) sowie Perimetrie (Gesichtsfeld) statistisch signifikante, klinisch relevante Vorteile zugunsten von Voretigen Neparvovec; eine statistisch signifikante Veränderung der Sehschärfe konnte für Voretigen Neparvovec gegenüber dem beobachtenden Abwarten nicht gezeigt werden. Auch die Studie LTFU zeigt bis Jahr 5 eine numerische Verbesserung der Werte im Vergleich zu Baseline in den Endpunkten MLMT, FST, Sehschärfe und Perimetrie. Für die Lebensqualität liegen für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vor. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen lassen sich aus der Studie 301 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen ableiten. Im Rahmen der Studie LTFU traten nach Jahr 1 nur noch vereinzelt neue Nebenwirkungen auf.

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.

Insgesamt wird durch die vorgelegten Langzeitdaten die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Voretigen Neparvovec über mindestens 5 Jahre nach Einmalgabe der Gentherapie mit hinreichender Sicherheit bestätigt. Zur darüberhinausgehenden Nachhaltigkeit der unter Voretigen Neparvovec erzielten Veränderungen lassen sich zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Aussagen treffen.

In der Gesamtschau wird zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und 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.

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

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

Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier der Erstbewertung von Voretigen Neparvovec aus dem Jahr 2019 zugrunde gelegt. Die Zahlen basieren auf Prävalenzdaten von Patientinnen und 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 Patientinnen und Patienten (im Mittel 355 Patientinnen und Patienten). In einem nächsten Schritt findet der minimale und maximale Anteil behandelbarer Patientinnen und Patienten Berücksichtigung; die resultierende Patientenpopulation von ca. 100 bis 530 Patientinnen und Patienten ergibt sich aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet, das auf diejenigen Patientinnen und 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. Ungeachtet dessen ist anzumerken, dass die beschriebenen Unsicherheiten gegenüber den Unsicherheiten, die aus den neueren, mit aktuellem Dossier vorgelegten Zahlen resultieren, als insgesamt geringer eingeschätzt werden.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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: 22. August 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Voretigen Neparvovec muss durch in der Durchführung von Makulaoperationen erfahrene Netzhautchirurginnen bzw. -chirurgen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal (z. B. Netzhautchirurginnen bzw. -chirurgen und Pharmazeutinnen bzw. 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. Die Patientenkarte ist in speziellen Formaten, einschließlich Großdruckformat und Audiodatei, zur Verfügung zu stellen.

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.

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 Chirurginnen bzw. Chirurgen und Apothekerinnen bzw. 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 Behandlungseinrichtungen sollten Folgendes umfassen:

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2022).

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/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Voretigen Neparvovec	Einmalgabe; 1x pro Auge an unterschiedlichen Tagen	2	1	2

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Voretigen Neparvovec	$1,5 \times 10^{11}$ Vektorgenom (Vg)	$1,5 \times 10^{11}$ Vg	$1 \times 1,5 \times 10^{11}$ Vg	2	$2 \times 1,5 \times 10^{11}$ Vg

² Es wird von einer stationären Anwendung ausgegangen.

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)	Mehrwertsteuer (19 %)	Kosten des Arzneimittels
Zu bewertendes Arzneimittel				
Voretigen Neparvovec	1 PLI	295 000 €	56 050 €	351 050 €
Abkürzungen: PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung				

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2022

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 und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede 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 DRG C15Z (0,68) multipliziert mit dem Bundesbasisfallwert 2022 (3 833,07 €). Des Weiteren wird der Pflegeerlös in den stationären Kosten berücksichtigt. Dieser berechnet sich aus der mittleren Verweildauer der DRG C15Z (3,4 Tage) multipliziert mit dem Pflegeentgeltwert § 15 Abs. 2a KHEntgG (seit Juli 2022: 200 €) und der Pflegeerlösbewertungsrelation (0,7628).

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 à 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 TAB	20,87 €	1,77 €	0,76 €	18,34 €
Abkürzungen: TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Tabax: 1. September 2022

Infolge einer Voretigen Neparvovec-Anwendung entstehen weitere Kosten im ambulanten Bereich durch die Notwendigkeit von Kontrolluntersuchungen (z. B. optische Kohärenztomographie (OCT)).

Für die vorgenommenen diagnostischen Untersuchungen und Kontrolluntersuchungen fallen Kosten an. Unter anderem liegen GOP des EBM für die Optische Kohärenztomographie (OCT) zur Therapiesteuerung vor (GOP 06338 (rechtes Auge) oder GOP 06339 (linkes Auge)). Häufigkeit und Art der eingesetzten Untersuchung kann hierbei patientenindividuell unterschiedlich sein. Die entstehenden Kosten können u. a. aufgrund der individuellen Festlegung der Kontrollintervalle durch die behandelnde Ärztin bzw. den behandelnden Arzt nicht quantifiziert werden.

Berechnungsjahr	DRG	Mittlere Verweildauer	DRG-Bewertungsrelation (Hauptabteilung)	Bundesbasisfallwert	Pflegeerlösbewertungsrelation	Pflegeentgeltwert	Fallpauschalenerlös	Pflegeerlös	Summe Fallpauschalenerlös und Pflegeerlös
2022	C15Z	3,4	0,680	3 833,07 €	0,7628	200 €	2 606,49 €	518,70 €	3 125,19 €

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

⁴ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel				
Voretigen Neparvovec	Pars-plana-Vitrektomie inkl. subretinale Injektion ^{5,6} (Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) Code: 5-158.01) + Pflegeerlös	2	ca. 3 125,19 €	ca. 6 250,38 €
	Kontrolluntersuchungen	patienten-individuell unterschiedlich	nicht quantifizierbar	

3. Bürokratiekostenermittlung

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 30. März 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Voretigen Neparvovec beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Juli 2022 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 22. Juli 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 8. August 2022 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. September 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. September 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

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.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juni 2022	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	3. August 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. August 2022 31. August 2022	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. September 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss 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 Neparvovec (Neubewertung nach Fristablauf: Erbliche Netzhautdystrophie)

Vom 15. September 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. September 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. September 2022 (BAnz AT 05.10.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- 1. Die Angaben zu Voretigen Neparvovec in der Fassung des Beschlusses vom 17. Oktober 2019 (BAnz AT 11.11.2019 B7), zuletzt geändert am 20. Mai 2021 (BAnz AT 25.06.2021 B3), werden aufgehoben.**
- 2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Voretigen Neparvovec wie folgt ergänzt:**

Voretigen Neparvovec

Beschluss vom: 15. September 2022
In Kraft getreten am: 15. September 2022
BANz AT 19.10.2022 B3

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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. September 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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. Halbsatz 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 Patientinnen bzw. 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 Patientinnen und Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen RPE65-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Voretigen Neparvovec:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁷

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

⁷ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Juli 2022), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteile in den Endpunkten Mobilitätstest, Lichtempfindlichkeit und Gesichtsfeld
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Insgesamt keine Vor- oder Nachteile bei den Gesamtraten. Im Detail Nachteile beim UE SOC „Störungen des Blutes und lymphatischen Systems“ und PT „Leukozytose“
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

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

Mortalität

Studie 301 Endpunkt	Voretigen Neparvec		Beobachtendes Abwarten		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben /-Mortalität					
keine Todesfälle ^a					

Morbidität

Studie 301 Endpunkt	Voretigen Neparvovec				Beobachtendes Abwarten				Intervention vs. Kontrolle
	N ^b Base- line	Score Base- line	Score Jahr 1B ^c	Ände- rung zu Base- line	N ^b Base- line	Score Base- line	Score Jahr 1C ^c	Ände- rung zu Base- line	Änderung ^d [95 %-KI] exakter p- Wert ^e
	(N Jahr 1)	MW (SD) <i>Me- dian (min; max)</i>	MW (SD)	MW (SD) <i>Me- dian (min; max)</i>	(N Jahr 1)	MW (SD) <i>Me- dian (min; max)</i>	MW (SD)	MW (SD) <i>Me- dian (min; max)</i>	
Multi-Luminanz-Mobilitätstest (MLMT) (ITT-Population)									
Veränderung im MLMT-Score ^f für beide Augen (bilateral)	21 (21)	3,1 (1,7) <i>k.A.</i>	5,2 (1,7)	1,8 (1,1) 2 (0; 4)	10 (10)	2,9 (1,6) <i>k.A.</i>	3,6 (1,4)	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	Voretigen Neparvovec				Beobachtendes Abwarten				Intervention vs. Kontrolle
	N Base- line	Score Base- line	Score Jahr 1	Ände- rung zu Base- line	N Base- line	Score Base- line	Score Jahr 1	Ände- rung zu Base- line	Mittlere Änderung ^h [95 %-KI] p-Wert
	(N Jahr 1)	MW (SE)	MW (SE)	MW (SE)	(N Jahr 1)	MW (SE)	MW (SE)	MW (SE)	
Vollfeld-Lichtempfindlichkeit-Schwellenwert-Test (FST)^{ij} (ITT-Population)									
Weißes Licht (log ₁₀ (cd *s/m ²)) ^k	20 ^j (19)	-1,3 (0,1)	-3,4 (0,3)	-2,1 (0,3)	9 ^j (9)	-1,7 (0,1)	-1,6 (0,4)	0,04 (0,4)	-2,1 [-3,2; -1,0]; <0,001 SMD ^l nach Hedges' g: -1,52 [-2,41; -0,63]

Studie 301 Endpunkt	Voretigen Neparvovec				Beobachtendes Abwarten				Intervention vs. Kontrolle
	N Base-line (N Jahr 1)	Score Base-line MW (SE)	Score Jahr 1 MW (SE)	Änderung zu Base-line MW (SE)	N Base-line (N Jahr 1)	Score Base-line MW (SE)	Score Jahr 1 MW (SE)	Änderung zu Base-line MW (SE)	Mittlere Änderung ^h [95 %-KI] p-Wert
Blaues Licht (log ₁₀ (cd *s/m ²))	20 ^m (17 ⁿ)	-1,6 (0,1)	-3,6 (0,3)	-2,0 (0,3)	9 ^m (9 ⁿ)	-2,0 (0,2)	-1,9 (0,4)	0,1 (0,5)	-2,1 [-3,3; -0,9]; 0,001
Rotes Licht (log ₁₀ (cd *s/m ²))	20 ^m (17 ⁿ)	-1,2 (0,1)	-2,5 (0,2)	-1,3 (0,2)	9 ^m (9 ⁿ)	-1,7 (0,2)	-1,5 (0,3)	0,2 (0,2)	-1,5 [-2,1; -0,9]; <0,001
Sehschärfe^o (logMAR) (ITT-Population)									
ETDRS-/ HOTV- Sehtafel	21 (20)	1,2 (0,1)	1,0 (0,2)	-0,2 (0,1)	10 (9)	1,3 (0,2)	1,3 (0,3)	0,01 (0,1)	-0,2 [-0,4; 0,1] ^p ; Exakter p- Wert ^q : 0,1703

Studie 301 Endpunkt	Voretigen Neparvovec		Beobachtendes Abwarten		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relative Risikodifferenz [95 %-KI] p-Wert
Sehschärfe (ITT-Population)					
Verbesserung der Sehschärfe (≥ 10 Buchstaben ETDRS)	21	6 (28,6) ^{ad}	10	0 (0,0)	k.A. 0,071
Verbesserung der Sehschärfe (≥ 15 Buchstaben ETDRS)	21	4 (19,0) ^{ae}	10	0 (0,0)	k.A. 0,268

Studie 301 Endpunkt	Voretigen Neparvovec				Beobachtendes Abwarten				Intervention vs. Kontrolle
	N Base- line	Score Base- line	Score Jahr 1B ^c	Mittle re Ände- rung zu Base- line	N Base- line	Score Base- line	Score Jahr 1B ^c	Mittle re Ände- rung zu Base- line	Differenz Änderung ^s [95 %-KI] ^t p-Wert
	(N Jahr 1)	MW (SD)	MW (SD)		(N Jahr 1)	MW (SD)	MW (SD)		
Gesichtsfeldmessung mittels Perimetrie^r (ITT-Population)									
Goldmann: III4e (Summen- score) ^u	20 ^v (19)	332,9 (413, 3)	673,9 (423, 7)	302,1 (289, 6)	10 (9)	427,1 (372, 0)	397,8 (367, 3)	-76,7 (258, 7)	378,8 [145,5; 612,0]; 0,006 SMD ^w nach Hedges' g: 1,27, 95 %-KI [0,41; 2,12]
Humphrey: Fovea Sensitivität (dB)	20 (19)	22,4 (6,8)	25,8 (9,1)	2,4 (9,7)	10 (9)	17,6 (8,9)	21,1 (8,9)	2,3 (5,3)	0,04 [-7,1; 7,2]; 0,176
Humphrey: Durch- schnittlicher Makula Grenzwert (dB)	20 (19)	16,1 (5,5)	24,0 (8,0)	7,7 (6,2)	10 (9)	14,4 (8,0)	15,8 (7,4)	-0,2 (1,7)	7,9 [3,5; 12,2]; <0,001 SMD ^w nach Hedges' g: 1,45, 95 %-KI [0,61; 2,29]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie 301 Endpunkt	Voretigen Neparvovec		Beobachtendes Abwarten		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Visual Function Questionnaire					
Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.					

Nebenwirkungen

Studie 301 Endpunkt	Voretigen Neparvec ^y		Beobachtendes Abwarten ^y		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und 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)	-
Schwere UE ^{ab}	20	3 (15,0)	9	0 (0,0)	k.A. ^{ac} ; 0,532
SUE	20	2 (10,0)	9	0 (0,0)	k.A. ^{ac} ; 1,000
UE, die zum Studienabbruch führten	20	0 (0,0)	9	0 (0,0)	n.b.

Studie 301 MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Voretigen Neparvec ^y		Beobachtendes Abwarten ^y		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^z p-Wert ^{aa,ac}
UE mit einer Inzidenz ≥ 15 % in einem der Studienarme innerhalb eines Jahres nach Baseline (Sicherheitspopulation)					
Störungen des Blut- und lymphatischen Systems	20	9 (45,0)	9	0 (0,0)	k.A. ^{ac} 0,027
Leukozytose	20	9 (45,0)	9	0 (0,0)	k.A. ^{ac} 0,027
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)	k.A. ^{ac} 0,532
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts^{af}	20	12 (60,0)	9	3 (33,0)	1,80 [0,76; 9,21] 0,245
Übelkeit ^{ag}	20	6 (30,0)	9	1 (11,1)	k.A. ^{ah}
Erbrechen	20	8 (40,0)	9	2 (22,2)	k.A. ^{ah}
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	20	10 (50,0)	9	1 (11,1)	4,50 [0,95; 124,40] 0,096 ^{ah}
Fieber	20	7 (35,0)	9	1 (11,1)	k.A. ^{ah}
Infektionen und parasitäre Erkrankungen^{ai, aj}	20	11 (55,0)	9	4 (44,4)	1,24 [0,57; 6,56] 0,700 ^{ah}

Studie 301 MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Voretigen Neparvovec ^y		Beobachtendes Abwarten ^y		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^z p-Wert ^{aa,ac}
Nasopharyngitis ^{ak}	20	7 (35,0)	9	2 (22,2)	k.A.
Infektion der oberen Atemwege	20	2 (10,0)	9	3 (33,3)	0,30 [0,03; 1,65] 0,287
Verletzung; Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	20	5 (25,0)	9	2 (22,2)	1,13 [0,26; 7,34] 1,000
Untersuchungen	20	7 (35,0)	9	1 (11,0)	3,15 [0,60; 82,84] 0,372
Erhöhter Augeninnendruck	20	4 (20,0)	9	0 (0,0)	k.A. 0,280
Erkrankungen des Nervensystems	20	10 (50,0)	9	3 (33,3)	1,50 [0,60; 6,61] 0,453
Kopfschmerzen ^{al}	20	7 (35,0)	9	2 (22,2)	k.A. ^{ah}
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)	1,35 [0,15; 34,78] 1,000
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	20	3 (15,0)	9	0 (0,0)	k.A. 0,532
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums^{am}	20	10 (50,0)	9	5 (55,6)	0,90 [0,43; 2,49] 1,000 ^{ah}
Husten ^{an}	20	6 (30,0)	9	1 (11,0)	k.A. ^{ah}
Oropharyngealer Schmerz ^{ao}	20	6 (30,0)	9	4 (44,0)	k.A. ^{ah}

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 Studiervisite (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, Studienvisite und Behandlung*Studienvisite 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, Studienvisite und Behandlung*Studienvisite 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 Studienvisite 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 SMD wurde post hoc für das Dossier Modul 4 nach Hedges und Olkin berechnet.

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: Post hoc berechneter Effektschätzer mittels Vier-Felder-Tafel. Das KI wurde mit einer exakten Methode berechnet.

aa: p-Wert berechnet post hoc anhand des exakten Tests nach Fischer.

ab: Es wurde gemäß Studienprotokoll eine studienindividuelle Schweregradeinteilung durch den Prüfarzt bzw. die Prüfarztin vorgenommen.

ac: Es wurden seitens des pU keine Effektschätzer berechnet.

ad: Prozentualer Anteil selbst ausgerechnet bezogen auf die ITT-Population. Im Dossier Modul 4 wird ein Anteil von 33,3 % Personen mit einer Verbesserung um mind. 10 Buchstaben angegeben.

ae: Prozentualer Anteil selbst ausgerechnet bezogen auf die ITT-Population. Im Dossier Modul 4 wird ein Anteil von 22,2 % Personen mit einer Verbesserung um mind. 15 Buchstaben angegeben.

af: Die Angaben unterscheiden sich zwischen Dossier Modul 4 und Studienbericht für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“. Die in der Tabelle dargestellten Effektschätzer sind der vorherigen Nutzenbewertung entnommen. Gemäß Modul 4 trat das UE in der ursprünglichen Interventionsgruppe bei 13 Personen (65,0 %) und in der Kontrollgruppe bei 3 Personen (33,3 %) auf. Das relative Risiko betrug 1,95 [95%-KI: 0,84; 12,91] und der p-Wert 0,226.

ag: Die Angaben unterscheiden sich zwischen Dossier Modul 4 und Studienbericht für den PT „Übelkeit“: Gemäß Modul 4 trat das UE in der ursprünglichen Interventionsgruppe bei 7 Personen (35,0 %) und in der Kontrollgruppe bei 1 Person (11,1 %) auf. Das relative Risiko betrug 3,15 [95%-KI: 0,60; 82,84] und der p-Wert 0,371.

ah: Bei diskrepanten Angaben zwischen dem aktuellen Dossier Modul 4 und Studienbericht wurden die Ergebnisse aus dem vorherigen Verfahren berichtet.

ai: Die Angaben unterscheiden sich zwischen Dossier Modul 4 und Studienbericht für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Die in der Tabelle dargestellten Effektschätzer sind der vorherigen Nutzenbewertung entnommen. Gemäß Modul 4 trat das UE in der ursprünglichen Interventionsgruppe bei 12 Personen (60,0 %) und in der Kontrollgruppe bei 5 Personen (55,6 %) auf. Das relative Risiko betrug 1,08 [95%-KI: 0,56; 3,47] und der p-Wert 1,000.

aj: Gemäß Studienbericht traten nur bei 1 Person (5,0 %) Infektionen der unteren Atemwege auf. Im Dossier Modul 4 werden jedoch 2 Personen (10,0 %) angegeben.

ak: Die Angaben unterscheiden sich zwischen Dossier Modul 4 und Studienbericht für den PT „Nasopharyngitis“: Gemäß Modul 4 trat das UE in der ursprünglichen Interventionsgruppe bei 7 Personen (35,0 %) und in der Kontrollgruppe bei 3 Personen (33,3 %) auf. Das relative Risiko betrug 1,05 [95%-KI: 0,34; 6,56] und der p-Wert 1,000.

al: Die Angaben unterscheiden sich zwischen Dossier Modul 4 und Studienbericht für den PT „Kopfschmerz“: Gemäß Modul 4 trat das UE in der ursprünglichen Interventionsgruppe bei 8 Personen (40,0 %) und in der Kontrollgruppe bei 2 Personen (22,2 %) auf. Das relative Risiko betrug 1,80 [95%-KI: 0,54; 14,86] und der p-Wert 0,431.

am: Die Angaben unterscheiden sich zwischen Dossier Modul 4 und Studienbericht für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“. Die in der Tabelle dargestellten Effektschätzer sind der vorherigen Nutzenbewertung entnommen. Gemäß Modul 4 trat das UE in der ursprünglichen Interventionsgruppe bei 13 Personen (65,0 %) und in der Kontrollgruppe bei 6 Personen (66,7 %) auf. Das relative Risiko betrug 0,98 [95%-KI: 0,54; 2,45] und der p-Wert 1,000.

an: Die Angaben unterscheiden sich zwischen Dossier Modul 4 und Studienbericht für den PT „Husten“: Gemäß Modul 4 trat das UE in der ursprünglichen Interventionsgruppe bei 9 Personen (45,0 %) und in der Kontrollgruppe bei 2 Personen (22,2 %) auf. Das relative Risiko betrug 2,03 [95%-KI: 0,64; 15,92] und der p-Wert 0,412.

ao: Die Angaben unterscheiden sich zwischen Dossier Modul 4 und Studienbericht für den PT „Oropharyngealer Schmerz“: Gemäß Modul 4 trat das UE in der ursprünglichen Interventionsgruppe bei 7 Personen (35,0 %) und in der Kontrollgruppe bei 4 Personen (44,4 %) auf. Das relative Risiko betrug 0,79 [95%-KI: 0,30; 2,94] und der p-Wert 0,694.

Verwendete Abkürzungen:

dB = dezibel; ETDRS = Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study; 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; logMAR = Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MLMT = Multi-Luminanz-Mobilitätstest; MMRM = Model for Repeated Measures; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; PT = Preferred Term; pU = pharmazeutischer Unternehmer; RR = Relatives Risiko; SAP = Statistischer Analyseplan; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardized Mean Difference; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

Studie LTFU: nichtrandomisierte Beobachtungsstudie (Follow-Up der Patientinnen und Patienten aus Studie 301, die Voretigen Neparovoc erhielten, bis zum Datenschnitt vom 30. Juni 2020)

Mortalität

Studie LTFU Endpunkt	Ursprüngliche Interventionsgruppe		Ursprüngliche Kontrollgruppe	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtüberleben /-Mortalität				
keine Todesfälle ^a				

Morbidität

Studie LTFU Endpunkt	Ursprüngliche Interventionsgruppe				Ursprüngliche Kontrollgruppe			
	N Base-line ^b	N Jahr 1 ^c	N Jahr 3 ^c	N Jahr 5 ^c	N Base-line ^b	N Jahr 1 ^c	N Jahr 3 ^c	N Jahr 5 ^c
	Score Base-line ^b	Score Jahr 1 ^c	Score Jahr 3 ^c	Score Jahr 5 ^c	Score Base-line ^b	Score Jahr 1 ^c	Score Jahr 3 ^c	Score Jahr 5 ^c
	MW (SD) <i>Median (min; max)</i>	MW (SD) <i>Median (min; max)</i>	MW (SD) <i>Median (min; max)</i>	MW (SD) <i>Median (min; max)</i>				
Multi-Luminanz-Mobilitätstest (MLMT)^d (MITT-Population)								
MLMT-Score für beide Augen (bilateral) ^e	20 3,3 (1,4) 3 (-1; 5)	20 5,2 (1,7) 6 (-1; 6)	20 5,1 (1,7) 6 (-1; 6)	18 4,9 (1,8) 6 (-1; 6)	9 3,6 ^f (1,4) ^f 4 ^f (1; 5) ^f	9 5,7 (1,0) 6 (3; 6)	8 6,0 (0,0) 6 (6; 6)	7 6,0 (0,0) 6 (6; 6)
Änderung (Visite - Baseline)	-	20 1,9 (1,0) 2 (0; 4)	20 1,8 (1,0) 2 (0; 3)	18 1,6 (1,1) 1,5 (1; 3)	-	9 2,1 (1,6) 2 (0; 5)	8 2,4 (1,5) 2 (1; 5)	7 2,4 (1,6) 2 (1; 5)

Studie LTFU Endpunkt	Ursprüngliche Interventionsgruppe				Ursprüngliche Kontrollgruppe			
	N Base- line ^b	N Jahr 1 ^c	N Jahr 3 ^c	N Jahr 5 ^c	N Base- line ^b	N Jahr 1 ^c	N Jahr 3 ^c	N Jahr 5 ^c
	Score Base- line ^b	Score Jahr 1 ^c	Score Jahr 3 ^c	Score Jahr 5 ^c	Score Base- line ^b	Score Jahr 1 ^c	Score Jahr 3 ^c	Score Jahr 5 ^c
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
Vollfeld-Lichtempfindlichkeit-Schwellenwert-Test (FST)^{8,i} (mITT-Population)								
Weißes Licht (log ₁₀ (cd *s/m ²))	19 -1,3 (0,4)	20 -3,4 (1,5)	20 -3,3 (1,3)	18 -3,2 (1,3)	9 -1,6 ^h (0,5) ^h	9 -4,5 (1,5)	8 -4,5 (1,2)	7 -4,1 (1,3)
Weißes Licht Änderung (Visite - Baseline)	-	19 -2,1 (1,6)	19 -2,0 (1,4)	17 -2,0 (1,5)	-	9 -2,9 (1,5)	8 -2,9 (1,1)	7 -2,6 (1,2)
Blaues Licht (log ₁₀ (cd *s/m ²))	19 -1,7 (1,6)	17 -3,7 (1,6)	19 -3,7 (1,5)	18 -3,7 (1,4)	9 -1,9 (0,4)	9 -4,9 (1,5)	8 -5,0 (1,2)	7 -4,6 (1,5)
Blaues Licht Änderung (Visite - Baseline)	-	17 -2,0 (1,8)	19 -2,1 (1,7)	17 -2,1 (1,6)	-	9 -3,0 (1,5)	8 -3,1 (1,1)	7 -2,8 (1,5)
Rotes Licht (log ₁₀ (cd *s/m ²))	19 -1,3 (0,4)	17 -2,6 (0,9)	19 -2,6 (0,8)	18 -2,5 (0,8)	9 -1,5 (0,5)	9 -3,2 (0,8)	8 -3,3 (0,7)	7 -3,0 (0,8)
Rotes Licht Änderung (Visite - Baseline)	-	17 -1,3 (0,9)	19 -1,3 (0,8)	17 -1,3 (0,8)	-	9 -1,6 (1,0)	8 -1,8 (0,7)	7 -1,6 (0,8)
Sehschärfe^{ij} (logMAR) (mITT-Population)								
ETDRS- und HOTV- Sehtafel, Holladay Off-Chart	20 1,1 (0,4)	20 1,0 (0,5)	20 1,0 (0,6)	18 1,1 (1,8)	9 1,0 ^k (0,3) ^k	9 0,9 (0,3)	8 0,9 (0,3)	7 0,8 (0,3)
Änderung (Visite - Baseline)	-	20 -0,2 (0,3)	20 -0,2 (0,4)	18 0,0 (0,6)	-	9 -0,1 (0,2)	8 -0,1 (0,2)	7 -0,1 (0,3)

Studie LTFU Endpunkt	Ursprüngliche Interventionsgruppe				Ursprüngliche Kontrollgruppe			
	N Base- line ^b	N Jahr 1 ^c	N Jahr 3 ^c	N Jahr 5 ^c	N Base- line ^b	N Jahr 1 ^c	N Jahr 3 ^c	N Jahr 5 ^c
	Score Base- line ^b	Score Jahr 1 ^c	Score Jahr 3 ^c	Score Jahr 5 ^c	Score Base- line ^b	Score Jahr 1 ^c	Score Jahr 3 ^c	Score Jahr 5 ^c
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
Gesichtsfeldmessung mittels Perimetrieⁱ (mITT-Population)								
Gold- mann: III4e (Summen- score) ^l	19 ^m 350,4 (416,9)	20 673,9 (423,7)	19 625,9 (413,3)	16 533,4 (428,5)	9 397,8 ⁿ (367,3) ⁿ	9 592,1 (296,6)	8 579,1 (247,8)	7 506,9 (219,8)
Änderung (Visite - Baseline)	-	19 320,1 (289,6)	18 282,2 (256,5)	15 166,6 (208,7)	-	9 194,3 (244,7)	8 157,9 (325,3)	7 188,9 (222,3)
Hum- phrey: Fovea Sensitivi- tät (dB)	19 23,3 (5,5)	20 25,8 (9,1)	20 26,6 (8,1)	17 25,7 (8,1)	9 21,5 ^o (8,9) ^o	9 24,7 (9,4)	8 26,8 (4,1)	7 25,6 (9,4)
Änderung (Visite - Baseline)	-	19 2,4 (9,7)	19 3,0 (8,7)	16 1,2 (8,1)	-	9 3,2 (11,5)	8 4,7 (77,0)	7 4,7 (6,9)
Hum- phrey: Durch- schnitt- licher Makula Grenz- wert (dB)	19 16,6 (5,3)	20 24,0 (8,0)	20 22,9 (6,9)	18 21,7 (7,1)	9 15,8 ^p (7,4) ^p	9 21,0 (11,9)	8 23,0 (8,8)	7 23,3 (5,5)
Änderung (Visite - Baseline)	-	19 7,7 (6,2)	19 6,5 (5,8)	17 4,8 (6,7)	-	9 5,2 (9,9)	8 6,8 (6,4)	7 8,2 (5,2)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie LTFU Endpunkt	Ursprüngliche Interventionsgruppe		Ursprüngliche Kontrollgruppe	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Visual Function Questionnaire				
Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.				

Nebenwirkungen

Studie LTFU Endpunkt	Ursprüngliche Interventionsgruppe ^q			Ursprüngliche Kontrollgruppe ^q		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
		bis Jahr 1B ^s	bis Jahr 5 ^{v,w}		bis Jahr 1B ^s	bis Jahr 5 ^{v,w}
Nebenwirkungen^f (Erhalt Injektion ins erste Auge bis Jahr 1B^s bzw. bis Jahr 5^{v,w}) (Sicherheitspopulation)						
UE	20	20 (100,0)	20 (100,0)	9	9 (100,0)	9 (100,0)
Schwere UE ^t	20	3 (15,0)	4 (20,0)	9	0 (0,0)	0 (0,0)
SUE	20	2 (10,0)	4 (20,0)	9	0 (0,0)	1 (11,1)
UE, die zum Studienabbruch führten	20	0 (0,0)	0 (0,0)	9	0 (0,0)	0 (0,0)
UE von besonderem Interesse ^u	20	k.A.	k.A. ^x	9	k.A.	k.A. ^x

Studie LTFU MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Ursprüngliche Interventionsgruppe ^q			Ursprüngliche Kontrollgruppe ^q		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
		bis Jahr 1B	bis Jahr 5 ^w		bis Jahr 1B	bis Jahr 5 ^w
UE^f mit einer Inzidenz ≥ 15 % in einem der Studienarme bis Jahr 1B^q bzw. Jahr 5^{q,w} (Sicherheitspopulation)						
Störungen des Blut- und lymphatischen Systems	20	9 (45,0)	9 (45,0)	9	2 (22,2)	2 (22,2)
Leukozytose	20	9 (45,0)	9 (45,0)	9	2 (22,2)	2 (22,2)
Erkrankungen des Auges	20	10 (50,0)	11 (55,0)	9	6 (66,7)	6 (66,7)
Katarakt	20	3 (15,0) ^y	5 (25,0)	9	0 (0,0)	1 (11,1)

Studie LTFU MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Ursprüngliche Interventionsgruppe ^a			Ursprüngliche Kontrollgruppe ^a		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
		bis Jahr 1B	bis Jahr 5 ^w		bis Jahr 1B	bis Jahr 5 ^w
Netzhautablagerungen	20	0 (0,0)	0 (0,0)	9	3 (33,3)	3 (33,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20	12 (60,0)	12 (60,0)	9	5 (55,6)	5 (55,6)
Übelkeit	20	6 (30,0)	6 (30,0)	9	4 (44,4)	4 (44,4)
Erbrechen	20	8 (40,0)	8 (40,0)	9	2 (22,2)	2 (22,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	20	10 (50,0)	10 (50,0)	9	2 (22,2)	2 (22,2)
Fieber	20	7 (35,0)	7 (35,0)	9	2 (22,2)	2 (22,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20	11 (55,0)	11 (55,0)	9	3 (33,3)	3 (33,3)
Nasopharyngitis	20	7 (35,0)	7 (35,0)	9	1 (11,1)	1 (11,1)
Verletzung; Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	20	5 (25,0)	5 (25,0)	9	2 (22,2)	2 (22,2)
Untersuchungen	20	7 (35,0)	7 (35,0)	9	2 (22,2)	2 (22,2)
Erhöhter Augeninnendruck	20	4 (20,0)	4 (20,0)	9	1 (11,1)	1 (11,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	20	1 (5,0)	1 (5,0)	9	2 (22,2)	2 (22,2)
Erkrankungen des Nervensystems	20	10 (50,0)	10 (50,0)	9	6 (66,7)	6 (66,7)
Kopfschmerzen	20	7 (35,0)	7 (35,0)	9	6 (66,7)	6 (66,7)
Psychiatrische Erkrankungen	20	2 (10,0)	2 (10,0)	9	2 (22,2)	2 (22,2)
Angst	20	0 (0,0)	0 (0,0)	9	2 (22,2)	2 (22,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	20	3 (15,0)	3 (15,0)	9	0 (0,0)	0 (0,0)
Hämaturie	20	3 (15,0)	3 (15,0)	9	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	20	3 (15,0)	3 (15,0)	9	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	20	10 (50,0) ^z	10 (50,0)	9	4 (44,4)	4 (44,4)
Husten	20	6 (30,0)	6 (30,0)	9	2 (22,2)	2 (22,2)

Studie LTFU MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Ursprüngliche Interventionsgruppe ^a			Ursprüngliche Kontrollgruppe ^a		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
		bis Jahr 1B	bis Jahr 5 ^w		bis Jahr 1B	bis Jahr 5 ^w
Nasenschleimhaut-schwellung	20	2 (10,0)	2 (10,0)	9	2 (22,2)	2 (22,2)
Oropharyngealer Schmerz	20	6 (30,0)	6 (30,0)	9	1 (11,1)	1 (11,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	20	2 (10,0) ^{aa}	1 (5,0)	9	4 (44,4)	4 (44,4)

a: Erhebung erfolgte im Rahmen der Sicherheit.

b: Als Baseline definiert ist die Untersuchung vor der ersten Injektion. Diese entsprach in der ursprünglichen Interventionsgruppe dem Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung zu Beginn der Studie 301. In der ursprünglichen Kontrollgruppe wurde für die Wirksamkeitseindpunkte die Visite zu Jahr 1C der Studie 301 als Baseline definiert.

c: Jahr x nach Behandlung des zweiten Auges.

d: Ein höherer Wert im Mobilitätsscore bedeutet eine Verbesserung im MLMT.

e: Die Werte zu den Visiten wurden erst im Dossier Modul 4 berichtet.

f: Der Wert zu Studien-Baseline (Baseline zu Beginn der Studie 301) betrug durchschnittlich 3,3 (SD 0,9) bzw. im Median 3 (min; max: 2; 5).

g: Je negativer der Wert, desto besser die Lichtempfindlichkeit. Es wurden nur die beobachteten Werte berichtet.

h: Der Wert zu Studien-Baseline (Baseline zu Beginn der Studie 301) betrug durchschnittlich -1,7 (SD 0,4).

i: Es wurde für beide Behandlungsgruppen gemittelt über beide Augen analysiert.

j: Es wurde die Sehschärfe für beide Sehtafeln zusammen (ETDRS-, HOTV-Sehtafel) und ggf. Off-Chart-Analysen (nach Holladay) dargestellt.

k: Der Wert zu Studien-Baseline (Baseline zu Beginn der Studie 301) betrug durchschnittlich 1,0 (SD 0,3) bzw. im Median 3 (min; max: 2; 5).

l: Größe des Stimulus III4e: Größe: 4 mm², Leuchtdichte: 315 cd/m².

m: Für 1 Person in der Interventionsgruppe konnten zu Baseline keine zuverlässigen Testergebnisse ermittelt werden.

n: Der Wert zu Studien-Baseline (Baseline zu Beginn der Studie 301) betrug durchschnittlich 474,5 Grad (SD 361,0).

o: Der Wert zu Studien-Baseline (Baseline zu Beginn der Studie 301) betrug durchschnittlich 19,2 (7,8).

p: Der Wert zu Studien-Baseline (Baseline zu Beginn der Studie 301) betrug durchschnittlich 15,8 (7,4).

q: Im Modul 4 werden UE für den Zeitraum Injektion ins erste Auge bis Jahr 1B und Injektion ins erste Auge bis Jahr 5 (= Zeitpunkt der letzten Injektion + 1 825 Tage) angegeben. Jedoch konnten keine Angaben zu (medianen) Beobachtungszeiten identifiziert werden. Für die ursprüngliche Interventionsgruppe betrug die mittlere Beobachtungszeit 406,6 Tage (SD: 20,4) zwischen Tag erster Injektion und Jahr 1 nach zweiter Injektion.

r: Gemäß SAP (22. Juni 2016) war in der LTFU-Studie eine vollständige Erhebung der UE nur bis Jahr 1B, jedoch nicht im Rahmen einer Langzeiterhebung für den gesamten Beobachtungszeitraum vorgesehen, ab Jahr 1B sollten im CRF nur bestimmte UE, nämlich SUE, UE, die möglicherweise oder wahrscheinlich in Verbindung mit der Administration des Prüfpräparats stehen, und neue oder sich verschlechternde UE in

einer der 4 Kategorien (onkologische, hämatologische, neurologische Ereignisse und/oder Autoimmunerkrankungen) erfasst werden. Ab Studienprotokoll Version 2 (15. Juni 2018) wird nur angegeben, dass die Dokumentation von UE sich auf bestimmte UE fokussiert. Es bleibt unklar, inwieweit bzw. ab wann keine vollständige Erhebung der UE in der LTFU-Studie stattfand.

s: Für die ursprüngliche Interventionsgruppe entspricht der Zeitraum „Erhalt der Injektion ins erste Auge bis Jahr 1B“ dem Beobachtungszeitraum der Studie 301. In diesem Zeitraum war eine vollständige Erhebung der UE vorgesehen. Für die ursprüngliche Kontrollgruppe werden UE ab Beginn der Studie LTFU (ab Injektion ins erste Auge) erfasst.

t: Studienindividuelle Einteilung der Schweregrade: Wenn möglich, sollte gemäß dem Studienprotokoll eine Schweregradeinteilung (Grad 1–4) in Orientierung der WHO-Toxizitätsskala erfolgen. Vom pU wurden ergänzend Schweregrade für ophthalmologische UE in Orientierung an diese Einteilung vorgenommen.

u: Neu oder sich verschlechternde UE der 4 genannten Kategorien wurden als UE von besonderem Interesse post hoc im Interimsstudienbericht 2020 definiert.

v: In Modul 4 post hoc berechnet: Jahr 5 entspricht dem Zeitpunkt der letzten Injektion + 1 825 Tagen.

w: Für die ursprüngliche Interventionsgruppe geht in die Darstellung „Erhalt Injektion ins erste Auge bis Jahr 5“ der Beobachtungszeitraum aus Studie 301 (ab Injektion ins erste Auge) ein. Für die ursprüngliche Kontrollgruppe werden UE ab Beginn der Studie LTFU (ab Injektion ins erste Auge) erfasst.

x: Gemäß Interimsstudienbericht 2020 wurden 2 UE (Parästhesie bei 1 Person in der ursprünglichen Kontrollgruppe; Krämpfe bei 1 Person der ursprünglichen Interventionsgruppe), die in den vorherigen Interimsstudienberichten nicht als AESI klassifiziert waren, als solche im neuen Studienbericht gekennzeichnet.

y: Gemäß Dossier Modul 4 wurde nur bei 1 Person (5,0 %) das UE nach PT „Katarakt“ beobachtet.

z: Gemäß Dossier Modul 4 wurde bei 9 Personen (45,0 %) das UE SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ beobachtet.

aa: Gemäß Dossier Modul 4 wurde nur bei 1 Person (5,0 %) das UE SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ beobachtet.

Verwendete Abkürzungen:

AESI = Adverse events of special interest; dB = dezibel; ETRS = Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study; FST = Full-field stimulus testing; Jahr 1B = Jahr 1 nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; k.A. = keine Angaben; logMAR = Logarithmus des minimalen Auflösungs winkels; LTFU = Long-Term Follow-up; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mITT = modified Intention-to-Treat; MLMT = Multi-Luminanz-Mobilitätstest; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; PT = Preferred Term; pU = pharmazeutischer Unternehmer; RR = Relatives Risiko; SAP = Statistischer Analyseplan; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardized Mean Difference; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

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

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

ca. 100 - 530 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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: 22. August 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Voretigen Neparvovec muss durch in der Durchführung von Makulaoperationen erfahrene Netzhautchirurginnen bzw. -chirurgen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal (z. B. Netzhautchirurginnen bzw. -chirurgen und Pharmazeutinnen bzw. 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. Die Patientenkarte ist in speziellen Formaten, einschließlich Großdruckformat und Audiodatei, zur Verfügung zu stellen.

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.

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 Chirurginnen bzw. Chirurgen und Apothekerinnen bzw. 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 Behandlungseinrichtungen sollten Folgendes umfassen:

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und 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/ Patientin bzw. Patient (für beide Augen)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Voretigen Neparvovec	702 100 €
Vitrektomie inkl. subretinale Injektion	ca. 6 250,38 € ⁸
Prä- und postoperative immunmodulatorische Behandlung mit Prednison	18,34 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar ⁹

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2022)

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. September 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 15. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

⁸ Abgebildet sind die Kosten für einen stationären Eingriff.

⁹ Aufgrund der individuellen Festlegung der Intervalle für Kontrolluntersuchungen durch die behandelnde Ärztin bzw. den behandelnden Arzt können die entstehenden Kosten nicht quantifiziert werden.

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 15. September 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. September 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. September 2022 (BAnz AT 05.10.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Voretigen Neparovec in der Fassung des Beschlusses vom 17. Oktober 2019 (BAnz AT 11.11.2019 B7), zuletzt geändert am 20. Mai 2021 (BAnz AT 25.06.2021 B3), werden aufgehoben.
2. 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 bilateralelischen RPE65-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. September 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

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



1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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 Gemeinsame Bundesausschuss (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 PatientInnen beziehungsweise 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 Patientinnen und Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen RPE65-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Voretigen Neparovec:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteile in den Endpunkten Mobilitätstest, Lichtempfindlichkeit und Gesichtsfeld
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Insgesamt keine Vor- oder Nachteile bei den Gesamtraten. Im Detail Nachteile beim UE SOC „Störungen des Blutes und lymphatischen Systems“ und PT „Leukozytose“

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter beziehungsweise relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

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

Mortalität

Studie 301 Endpunkt	Voretigen Neparovec		Beobachtendes Abwarten		Intervention vs. Kontrolle
	N	PatientInnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	PatientInnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben/-Mortalität					
keine Todesfälle ^a					

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Juli 2022), sofern nicht anders indiziert.



Morbidität

Studie 301 Endpunkt	Voretigen Neparovvec				Beobachtendes Abwarten				Intervention vs. Kontrolle
	N ^b Base- line (N Jahr 1)	Score Base- line MW (SD) Median (min; max)	Score Jahr 1B ^c MW (SD)	Ände- rung zu Base- line MW (SD) Median (min; max)	N ^b Base- line (N Jahr 1)	Score Base- line MW (SD) Median (min; max)	Score Jahr 1C ^c MW (SD)	Ände- rung zu Base- line MW (SD) Median (min; max)	Änderung ^d [95 %-KI] exakter p-Wert ^e
Multi-Luminanz-Mobilitätstest (MLMT) (ITT-Population)									
Veränderung im MLMT-Score ^f für beide Augen (bilateral)	21 (21)	3,1 (1,7) k. A.	5,2 (1,7)	1,8 (1,1) 2 (0; 4)	10 (10)	2,9 (1,6) k. A.	3,6 (1,4)	0,2 (1,0) 0 (-1; 2)	1,6 [0,7; 2,4]; 0 0,001 ^g SMD ^x nach Hedges' g: 1,50 [0,66; 2,34]
Studie 301 Endpunkt	Voretigen Neparovvec				Beobachtendes Abwarten				Intervention vs. Kontrolle
	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
Vollfeld-Lichtempfindlichkeit-Schwellenwert-Test (FST)^{i, j} (ITT-Population)									
Weißes Licht (log ₁₀ (cd*s/m ²)) ^k	20 ^l (19)	-1,3 (0,1)	-3,4 (0,3)	-2,1 (0,3)	9 ^l (9)	-1,7 (0,1)	-1,6 (0,4)	0,04 (0,4)	-2,1 [-3,2; -1,0]; < 0,001 SMD ^l nach Hedges' g: -1,52 [-2,41; -0,63]
Blaues Licht (log ₁₀ (cd*s/m ²))	20 ^m (17 ⁿ)	-1,6 (0,1)	-3,6 (0,3)	-2,0 (0,3)	9 ^m (9 ⁿ)	-2,0 (0,2)	-1,9 (0,4)	0,1 (0,5)	-2,1 [-3,3; -0,9]; 0,001
Rotes Licht (log ₁₀ (cd*s/m ²))	20 ^m (17 ⁿ)	-1,2 (0,1)	-2,5 (0,2)	-1,3 (0,2)	9 ^m (9 ⁿ)	-1,7 (0,2)	-1,5 (0,3)	0,2 (0,2)	-1,5 [-2,1; -0,9]; < 0,001
Sehschärfe^o (logMAR) (ITT-Population)									
ETDRS-/HOTV- Sehtafel	21 (20)	1,2 (0,1)	1,0 (0,2)	-0,2 (0,1)	10 (9)	1,3 (0,2)	1,3 (0,3)	0,01 (0,1)	-0,2 [-0,4; 0,1] ^p ; Exakter p-Wert ^q : 0,1703
Studie 301 Endpunkt	Voretigen Neparovvec				Beobachtendes Abwarten				Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Relative Risikodifferenz [95 %-KI] p-Wert		
Sehschärfe (ITT-Population)									
Verbesserung der Sehschärfe (≥ 10 Buchstaben ETDRS)	21	6 (28,6) ^{ad}		10	0 (0,0)		k. A. 0,071		



Verbesserung der Sehschärfe (≥ 15 Buchstaben ETDRS)	21	4 (19,0) ^{ae}	10	0 (0,0)	k. A. 0,268
---	----	------------------------	----	---------	----------------

Studie 301 Endpunkt	Voretigen Neparvovec				Beobachtendes Abwarten				Intervention vs. Kontrolle
	N Base-line (N Jahr 1)	Score Base-line MW (SD)	Score Jahr 1B ^c MW (SD)	Mittlere Änderung zu Base-line	N Base-line (N Jahr 1)	Score Base-line MW (SD)	Score Jahr 1B ^c MW (SD)	Mittlere Änderung zu Base-line	Differenz Änderung ^e [95 %-KI] ^f p-Wert

Gesichtsfeldmessung mittels Perimetrie^f (ITT-Population)

Goldmann: III4e (Summenscore) ^h	20 ^y (19)	332,9 (413,3)	673,9 (423,7)	302,1 (289,6)	10 (9)	427,1 (372,0)	397,8 (367,3)	-76,7 (258,7)	378,8 [145,5; 612,0]; 0,006 SMD ^w nach Hedges' g: 1,27, 95 %-KI [0,41; 2,12]
Humphrey: Fovea Sensitivität (dB)	20 (19)	22,4 (6,8)	25,8 (9,1)	2,4 (9,7)	10 (9)	17,6 (8,9)	21,1 (8,9)	2,3 (5,3)	0,04 [-7,1; 7,2]; 0,176
Humphrey: Durchschnittlicher Makula Grenzwert (dB)	20 (19)	16,1 (5,5)	24,0 (8,0)	7,7 (6,2)	10 (9)	14,4 (8,0)	15,8 (7,4)	-0,2 (1,7)	7,9 [3,5; 12,2]; < 0,001 SMD ^w nach Hedges' g: 1,45, 95 %-KI [0,61; 2,29]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie 301 Endpunkt	Voretigen Neparvovec		Beobachtendes Abwarten		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert

Visual Function Questionnaire

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

Nebenwirkungen

Studie 301 Endpunkt	Voretigen Neparvovec ^y		Beobachtendes Abwarten ^y		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und 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)	-
Schwere UE ^{ab}	20	3 (15,0)	9	0 (0,0)	k. A. ^{ac} ; 0,532
SUE	20	2 (10,0)	9	0 (0,0)	k. A. ^{ac} ; 1,000
UE, die zum Studienabbruch führten	20	0 (0,0)	9	0 (0,0)	n. b.



Studie 301 MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term	Voretigen Neparvovec ^y		Beobachtendes Abwarten ^y		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] ^z p-Wert ^{aa, ac}
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
UE mit einer Inzidenz ≥ 15 % in einem der Studienarme innerhalb eines Jahres nach Baseline (Sicherheitspopulation)					
Störungen des Blut- und lymphatischen Systems	20	9 (45,0)	9	0 (0,0)	k. A. ^{ac} 0,027
Leukozytose	20	9 (45,0)	9	0 (0,0)	k. A. ^{ac} 0,027
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)	k. A. ^{ac} 0,532
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts ^{af}	20	12 (60,0)	9	3 (33,0)	1,80 [0,76; 9,21] 0,245
Übelkeit ^{ag}	20	6 (30,0)	9	1 (11,1)	k. A. ^{ah}
Erbrechen	20	8 (40,0)	9	2 (22,2)	k. A. ^{ah}
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	20	10 (50,0)	9	1 (11,1)	4,50 [0,95; 124,40] 0,096 ^{ah}
Fieber	20	7 (35,0)	9	1 (11,1)	k. A. ^{ah}
Infektionen und parasitäre Erkrankun- gen ^{ai, aj}	20	11 (55,0)	9	4 (44,4)	1,24 [0,57; 6,56] 0,700 ^{ah}
Nasopharyngitis ^{ak}	20	7 (35,0)	9	2 (22,2)	k. A.
Infektion der oberen Atemwege	20	2 (10,0)	9	3 (33,3)	0,30 [0,03; 1,65] 0,287
Verletzung; Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	20	5 (25,0)	9	2 (22,2)	1,13 [0,26; 7,34] 1,000
Untersuchungen	20	7 (35,0)	9	1 (11,0)	3,15 [0,60; 82,84] 0,372
Erhöhter Augen- innendruck	20	4 (20,0)	9	0 (0,0)	k. A. 0,280
Erkrankungen des Nervensystems	20	10 (50,0)	9	3 (33,3)	1,50 [0,60; 6,61] 0,453
Kopfschmerzen ^{al}	20	7 (35,0)	9	2 (22,2)	k. A. ^{ah}
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)	1,35 [0,15; 34,78] 1,000



Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	20	3 (15,0)	9	0 (0,0)	k. A. 0,532
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ^{am}	20	10 (50,0)	9	5 (55,6)	0,90 [0,43; 2,49] 1,000 ^{ah}
Husten ^{an}	20	6 (30,0)	9	1 (11,0)	k. A. ^{ah}
Oropharyngealer Schmerz ^{ao}	20	6 (30,0)	9	4 (44,0)	k. A. ^{ah}

- 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 Studienvsited (beziehungsweise 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, Studienvsited und Behandlung*Studienvsited 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- beziehungsweise 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, Studienvsited und Behandlung*Studienvsited 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 Studienvsited 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 SMD wurde post hoc für das Dossier Modul 4 nach Hedges und Olkin berechnet.
- 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: Post hoc berechneter Effektschätzer mittels Vier-Felder-Tafel. Das KI wurde mit einer exakten Methode berechnet.
- aa: p-Wert berechnet post hoc anhand des exakten Tests nach Fischer.
- ab: Es wurde gemäß Studienprotokoll eine studienindividuelle Schweregradeinteilung durch den Prüfarzt beziehungsweise die Prüfärztin vorgenommen.
- ac: Es wurden seitens des pU keine Effektschätzer berechnet.
- ad: Prozentualer Anteil selbst ausgerechnet bezogen auf die ITT-Population. Im Dossier Modul 4 wird ein Anteil von 33,3 % Personen mit einer Verbesserung um mind. 10 Buchstaben angegeben.
- ae: Prozentualer Anteil selbst ausgerechnet bezogen auf die ITT-Population. Im Dossier Modul 4 wird ein Anteil von 22,2 % Personen mit einer Verbesserung um mind. 15 Buchstaben angegeben.
- af: Die Angaben unterscheiden sich zwischen Dossier Modul 4 und Studienbericht für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“. Die in der Tabelle dargestellten Effektschätzer sind der vorherigen Nutzenbewertung entnommen. Gemäß Modul 4 trat das UE in der ursprünglichen Interventionsgruppe bei 13 Personen (65,0 %) und in der Kontrollgruppe bei 3 Personen (33,3 %) auf. Das relative Risiko betrug 1,95 [95 %-KI: 0,84; 12,91] und der p-Wert 0,226.
- ag: Die Angaben unterscheiden sich zwischen Dossier Modul 4 und Studienbericht für den PT „Übelkeit“. Gemäß Modul 4 trat das UE in der ursprünglichen Interventionsgruppe bei 7 Personen (35,0 %) und in der Kontrollgruppe bei 1 Person (11,1 %) auf. Das relative Risiko betrug 3,15 [95 %-KI: 0,60; 82,84] und der p-Wert 0,371.
- ah: Bei diskrepanten Angaben zwischen dem aktuellen Dossier Modul 4 und Studienbericht wurden die Ergebnisse aus dem vorherigen Verfahren berichtet.



- ai: Die Angaben unterscheiden sich zwischen Dossier Modul 4 und Studienbericht für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Die in der Tabelle dargestellten Effektschätzer sind der vorherigen Nutzenbewertung entnommen. Gemäß Modul 4 trat das UE in der ursprünglichen Interventionsgruppe bei 12 Personen (60,0 %) und in der Kontrollgruppe bei 5 Personen (55,6 %) auf. Das relative Risiko betrug 1,08 [95 %-KI: 0,56; 3,47] und der p-Wert 1,000.
- aj: Gemäß Studienbericht traten nur bei 1 Person (5,0 %) Infektionen der unteren Atemwege auf. Im Dossier Modul 4 werden jedoch 2 Personen (10,0 %) angegeben.
- ak: Die Angaben unterscheiden sich zwischen Dossier Modul 4 und Studienbericht für den PT „Nasopharyngitis“: Gemäß Modul 4 trat das UE in der ursprünglichen Interventionsgruppe bei 7 Personen (35,0 %) und in der Kontrollgruppe bei 3 Personen (33,3 %) auf. Das relative Risiko betrug 1,05 [95 %-KI: 0,34; 6,56] und der p-Wert 1,000.
- al: Die Angaben unterscheiden sich zwischen Dossier Modul 4 und Studienbericht für den PT „Kopfschmerz“: Gemäß Modul 4 trat das UE in der ursprünglichen Interventionsgruppe bei 8 Personen (40,0 %) und in der Kontrollgruppe bei 2 Personen (22,2 %) auf. Das relative Risiko betrug 1,80 [95 %-KI: 0,54; 14,86] und der p-Wert 0,431.
- am: Die Angaben unterscheiden sich zwischen Dossier Modul 4 und Studienbericht für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“. Die in der Tabelle dargestellten Effektschätzer sind der vorherigen Nutzenbewertung entnommen. Gemäß Modul 4 trat das UE in der ursprünglichen Interventionsgruppe bei 13 Personen (65,0 %) und in der Kontrollgruppe bei 6 Personen (66,7 %) auf. Das relative Risiko betrug 0,98 [95 %-KI: 0,54; 2,45] und der p-Wert 1,000.
- an: Die Angaben unterscheiden sich zwischen Dossier Modul 4 und Studienbericht für den PT „Husten“: Gemäß Modul 4 trat das UE in der ursprünglichen Interventionsgruppe bei 9 Personen (45,0 %) und in der Kontrollgruppe bei 2 Personen (22,2 %) auf. Das relative Risiko betrug 2,03 [95 %-KI: 0,64; 15,92] und der p-Wert 0,412.
- ao: Die Angaben unterscheiden sich zwischen Dossier Modul 4 und Studienbericht für den PT „Oropharyngealer Schmerz“: Gemäß Modul 4 trat das UE in der ursprünglichen Interventionsgruppe bei 7 Personen (35,0 %) und in der Kontrollgruppe bei 4 Personen (44,4 %) auf. Das relative Risiko betrug 0,79 [95 %-KI: 0,30; 2,94] und der p-Wert 0,694.

Verwendete Abkürzungen:

dB = dezibel; ETRDS = Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study; 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; logMAR = Logarithmus des minimalen Auflösungs winkels; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MLMT = Multi-Luminanz-Mobilitätstest; MMRM = Model for Repeated Measures; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; PT = Preferred Term; pU = pharmazeutischer Unternehmer; RR = Relatives Risiko; SAP = Statistischer Analyseplan; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardized Mean Difference; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

Studie LTFU: nichtrandomisierte Beobachtungsstudie (Follow-Up der Patientinnen und Patienten aus Studie 301, die Voretigen Neparvovec erhielten, bis zum Datenschnitt vom 30. Juni 2020)

Mortalität

Studie LTFU Endpunkt	Ursprüngliche Interventionsgruppe		Ursprüngliche Kontrollgruppe	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)

Gesamtüberleben/-Mortalität

keine Todesfälle^a

Morbidität

Studie LTFU Endpunkt	Ursprüngliche Interventionsgruppe				Ursprüngliche Kontrollgruppe			
	N Baseline ^b Score Baseline ^b MW (SD) Median (min; max)	N Jahr 1 ^c Score Jahr 1 ^c MW (SD) Median (min; max)	N Jahr 3 ^c Score Jahr 3 ^c MW (SD) Median (min; max)	N Jahr 5 ^c Score Jahr 5 ^c MW (SD) Median (min; max)	N Baseline ^b Score Baseline ^b MW (SD) Median (min; max)	N Jahr 1 ^c Score Jahr 1 ^c MW (SD) Median (min; max)	N Jahr 3 ^c Score Jahr 3 ^c MW (SD) Median (min; max)	N Jahr 5 ^c Score Jahr 5 ^c MW (SD) Median (min; max)

Multi-Luminanz-Mobilitätstest (MLMT)^d (mITT-Population)

MLMT-Score für beide Augen (bilateral) ^e	20 3,3 (1,4) 3 (-1; 5)	20 5,2 (1,7) 6 (-1; 6)	20 5,1 (1,7) 6 (-1; 6)	18 4,9 (1,8) 6 (-1; 6)	9 3,6 ^f (1,4) ^f 4 ^f (1; 5) ^f	9 5,7 (1,0) 6 (3; 6)	8 6,0 (0,0) 6 (6; 6)	7 6,0 (0,0) 6 (6; 6)
Änderung (Visite-Baseline)	-	20 1,9 (1,0) 2 (0; 4)	20 1,8 (1,0) 2 (0; 3)	18 1,6 (1,1) 1,5 (1; 3)	-	9 2,1 (1,6) 2 (0; 5)	8 2,4 (1,5) 2 (1; 5)	7 2,4 (1,6) 2 (1; 5)



Studie LTFU Endpunkt	Ursprüngliche Interventionsgruppe				Ursprüngliche Kontrollgruppe			
	N Baseline ^b	N Jahr 1 ^c	N Jahr 3 ^c	N Jahr 5 ^c	N Baseline ^b	N Jahr 1 ^c	N Jahr 3 ^c	N Jahr 5 ^c
	Score Baseline ^b	Score Jahr 1 ^c	Score Jahr 3 ^c	Score Jahr 5 ^c	Score Baseline ^b	Score Jahr 1 ^c	Score Jahr 3 ^c	Score Jahr 5 ^c
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
Vollfeld-Lichtempfindlichkeit-Schwellenwert-Test (FST)^{g, i} (mITT-Population)								
Weißes Licht (log ₁₀ (cd*s/m ²))	19 -1,3 (0,4)	20 -3,4 (1,5)	20 -3,3 (1,3)	18 -3,2 (1,3)	9 -1,6 ^h (0,5) ^h	9 -4,5 (1,5)	8 -4,5 (1,2)	7 -4,1 (1,3)
Weißes Licht Änderung (Visite-Baseline)	-	19 -2,1 (1,6)	19 -2,0 (1,4)	17 -2,0 (1,5)	-	9 -2,9 (1,5)	8 -2,9 (1,1)	7 -2,6 (1,2)
Blaues Licht (log ₁₀ (cd*s/m ²))	19 -1,7 (1,6)	17 -3,7 (1,6)	19 -3,7 (1,5)	18 -3,7 (1,4)	9 -1,9 (0,4)	9 -4,9 (1,5)	8 -5,0 (1,2)	7 -4,6 (1,5)
Blaues Licht Änderung (Visite-Baseline)	-	17 -2,0 (1,8)	19 -2,1 (1,7)	17 -2,1 (1,6)	-	9 -3,0 (1,5)	8 -3,1 (1,1)	7 -2,8 (1,5)
Rotes Licht (log ₁₀ (cd*s/m ²))	19 -1,3 (0,4)	17 -2,6 (0,9)	19 -2,6 (0,8)	18 -2,5 (0,8)	9 -1,5 (0,5)	9 -3,2 (0,8)	8 -3,3 (0,7)	7 -3,0 (0,8)
Rotes Licht Änderung (Visite-Baseline)	-	17 -1,3 (0,9)	19 -1,3 (0,8)	17 -1,3 (0,8)	-	9 -1,6 (1,0)	8 -1,8 (0,7)	7 -1,6 (0,8)
Sehschärfe^{i, j} (logMAR) (mITT-Population)								
ETDRS- und HOTV-Sehtafel, Holladay Off-Chart	20 1,1 (0,4)	20 1,0 (0,5)	20 1,0 (0,6)	18 1,1 (1,8)	9 1,0 ^k (0,3) ^k	9 0,9 (0,3)	8 0,9 (0,3)	7 0,8 (0,3)
Änderung (Visite-Baseline)	-	20 -0,2 (0,3)	20 -0,2 (0,4)	18 0,0 (0,6)	-	9 -0,1 (0,2)	8 -0,1 (0,2)	7 -0,1 (0,3)
Gesichtsfeldmessung mittels Perimetrieⁱ (mITT-Population)								
Goldmann: III4e (Summenscore) ^l	19 ⁿ 350,4 (416,9)	20 673,9 (423,7)	19 625,9 (413,3)	16 533,4 (428,5)	9 397,8 ⁿ (367,3) ⁿ	9 592,1 (296,6)	8 579,1 (247,8)	7 506,9 (219,8)
Änderung (Visite-Baseline)	-	19 320,1 (289,6)	18 282,2 (256,5)	15 166,6 (208,7)	-	9 194,3 (244,7)	8 157,9 (325,3)	7 188,9 (222,3)
Humphrey: Fovea Sensitivität (dB)	19 23,3 (5,5)	20 25,8 (9,1)	20 26,6 (8,1)	17 25,7 (8,1)	9 21,5 ^o (8,9) ^o	9 24,7 (9,4)	8 26,8 (4,1)	7 25,6 (9,4)
Änderung (Visite-Baseline)	-	19 2,4 (9,7)	19 3,0 (8,7)	16 1,2 (8,1)	-	9 3,2 (11,5)	8 4,7 (77,0)	7 4,7 (6,9)



Humphrey:	19	20	20	18	9	9	8	7
Durchschnittlicher Makula Grenzwert (dB)	16,6 (5,3)	24,0 (8,0)	22,9 (6,9)	21,7 (7,1)	15,8 ^P (7,4) ^P	21,0 (11,9)	23,0 (8,8)	23,3 (5,5)
Änderung (Visite-Baseline)	-	19 7,7 (6,2)	19 6,5 (5,8)	17 4,8 (6,7)	-	9 5,2 (9,9)	8 6,8 (6,4)	7 8,2 (5,2)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie LTFU Endpunkt	Ursprüngliche Interventionsgruppe		Ursprüngliche Kontrollgruppe	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)

Visual Function Questionnaire

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

Nebenwirkungen

Studie LTFU Endpunkt	Ursprüngliche Interventionsgruppe ^a			Ursprüngliche Kontrollgruppe ^a		
	N	PatientInnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N	PatientInnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
		bis Jahr 1B ^b	bis Jahr 5 ^{v, w}		bis Jahr 1B ^b	bis Jahr 5 ^{v, w}

Nebenwirkungen^r (Erhalt Injektion ins erste Auge bis Jahr 1B^b beziehungsweise bis Jahr 5^{v, w}) (Sicherheitspopulation)

UE	20	20 (100,0)	20 (100,0)	9	9 (100,0)	9 (100,0)
Schwere UE ^t	20	3 (15,0)	4 (20,0)	9	0 (0,0)	0 (0,0)
SUE	20	2 (10,0)	4 (20,0)	9	0 (0,0)	1 (11,1)
UE, die zum Studienabbruch führten	20	0 (0,0)	0 (0,0)	9	0 (0,0)	0 (0,0)
UE von besonderem Interesse ^u	20	k. A.	k. A. ^x	9	k. A.	k. A. ^x

Studie LTFU MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Ursprüngliche Interventionsgruppe ^a			Ursprüngliche Kontrollgruppe ^a		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
		bis Jahr 1B	bis Jahr 5 ^w		bis Jahr 1B	bis Jahr 5 ^w

UE^r mit einer Inzidenz $\geq 15\%$ in einem der Studienarme bis Jahr 1B^a beziehungsweise Jahr 5^{a, w} (Sicherheitspopulation)

Störungen des Blut- und lymphatischen Systems	20	9 (45,0)	9 (45,0)	9	2 (22,2)	2 (22,2)
Leukozytose	20	9 (45,0)	9 (45,0)	9	2 (22,2)	2 (22,2)
Erkrankungen des Auges	20	10 (50,0)	11 (55,0)	9	6 (66,7)	6 (66,7)
Katarakt	20	3 (15,0) ^y	5 (25,0)	9	0 (0,0)	1 (11,1)
Netzhautablagerungen	20	0 (0,0)	0 (0,0)	9	3 (33,3)	3 (33,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20	12 (60,0)	12 (60,0)	9	5 (55,6)	5 (55,6)
Übelkeit	20	6 (30,0)	6 (30,0)	9	4 (44,4)	4 (44,4)
Erbrechen	20	8 (40,0)	8 (40,0)	9	2 (22,2)	2 (22,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	20	10 (50,0)	10 (50,0)	9	2 (22,2)	2 (22,2)
Fieber	20	7 (35,0)	7 (35,0)	9	2 (22,2)	2 (22,2)



Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20	11 (55,0)	11 (55,0)	9	3 (33,3)	3 (33,3)
Nasopharyngitis	20	7 (35,0)	7 (35,0)	9	1 (11,1)	1 (11,1)
Verletzung; Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	20	5 (25,0)	5 (25,0)	9	2 (22,2)	2 (22,2)
Untersuchungen	20	7 (35,0)	7 (35,0)	9	2 (22,2)	2 (22,2)
Erhöhter Augeninnendruck	20	4 (20,0)	4 (20,0)	9	1 (11,1)	1 (11,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	20	1 (5,0)	1 (5,0)	9	2 (22,2)	2 (22,2)
Erkrankungen des Nervensystems	20	10 (50,0)	10 (50,0)	9	6 (66,7)	6 (66,7)
Kopfschmerzen	20	7 (35,0)	7 (35,0)	9	6 (66,7)	6 (66,7)
Psychiatrische Erkrankungen	20	2 (10,0)	2 (10,0)	9	2 (22,2)	2 (22,2)
Angst	20	0 (0,0)	0 (0,0)	9	2 (22,2)	2 (22,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	20	3 (15,0)	3 (15,0)	9	0 (0,0)	0 (0,0)
Hämaturie	20	3 (15,0)	3 (15,0)	9	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	20	3 (15,0)	3 (15,0)	9	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	20	10 (50,0) ^z	10 (50,0)	9	4 (44,4)	4 (44,4)
Husten	20	6 (30,0)	6 (30,0)	9	2 (22,2)	2 (22,2)
Nasenschleimhautschwellung	20	2 (10,0)	2 (10,0)	9	2 (22,2)	2 (22,2)
Oropharyngealer Schmerz	20	6 (30,0)	6 (30,0)	9	1 (11,1)	1 (11,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	20	2 (10,0) ^{aa}	1 (5,0)	9	4 (44,4)	4 (44,4)

- a: Erhebung erfolgte im Rahmen der Sicherheit.
- b: Als Baseline definiert ist die Untersuchung vor der ersten Injektion. Diese entsprach in der ursprünglichen Interventionsgruppe dem Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung zu Beginn der Studie 301. In der ursprünglichen Kontrollgruppe wurde für die Wirksamkeitseindpunkte die Visite zu Jahr 1C der Studie 301 als Baseline definiert.
- c: Jahr x nach Behandlung des zweiten Auges
- d: Ein höherer Wert im Mobilitätsscore bedeutet eine Verbesserung im MLMT.
- e: Die Werte zu den Visiten wurden erst im Dossier Modul 4 berichtet.
- f: Der Wert zu Studien-Baseline (Baseline zu Beginn der Studie 301) betrug durchschnittlich 3,3 (SD 0,9) beziehungsweise im Median 3 (min; max: 2; 5).
- g: Je negativer der Wert, desto besser die Lichtempfindlichkeit. Es wurden nur die beobachteten Werte berichtet.
- h: Der Wert zu Studien-Baseline (Baseline zu Beginn der Studie 301) betrug durchschnittlich -1,7 (SD 0,4).
- i: Es wurde für beide Behandlungsgruppen gemittelt über beide Augen analysiert.
- j: Es wurde die Sehschärfe für beide Sehtafeln zusammen (ETDRS-, HOTV-Sehtafel) und ggf. Off-Chart-Analysen (nach Holladay) dargestellt.
- k: Der Wert zu Studien-Baseline (Baseline zu Beginn der Studie 301) betrug durchschnittlich 1,0 (SD 0,3) beziehungsweise im Median 3 (min; max: 2; 5).
- l: Größe des Stimulus III4e: Größe: 4 mm², Leuchtdichte: 315 cd/m².
- m: Für 1 Person in der Interventionsgruppe konnten zu Baseline keine zuverlässigen Testergebnisse ermittelt werden.
- n: Der Wert zu Studien-Baseline (Baseline zu Beginn der Studie 301) betrug durchschnittlich 474,5 Grad (SD 361,0).
- o: Der Wert zu Studien-Baseline (Baseline zu Beginn der Studie 301) betrug durchschnittlich 19,2 (7,8).
- p: Der Wert zu Studien-Baseline (Baseline zu Beginn der Studie 301) betrug durchschnittlich 15,8 (7,4).



- q: Im Modul 4 werden UE für den Zeitraum Injektion ins erste Auge bis Jahr 1B und Injektion ins erste Auge bis Jahr 5 (= Zeitpunkt der letzten Injektion + 1 825 Tage) angegeben. Jedoch konnten keine Angaben zu (medianen) Beobachtungszeiten identifiziert werden. Für die ursprüngliche Interventionsgruppe betrug die mittlere Beobachtungszeit 406,6 Tage (SD: 20,4) zwischen Tag erster Injektion und Jahr 1 nach zweiter Injektion.
- r: Gemäß SAP (22. Juni 2016) war in der LTFU-Studie eine vollständige Erhebung der UE nur bis Jahr 1B, jedoch nicht im Rahmen einer Langzeiterhebung für den gesamten Beobachtungszeitraum vorgesehen, ab Jahr 1B sollten im CRF nur bestimmte UE, nämlich SUE, UE, die möglicherweise oder wahrscheinlich in Verbindung mit der Administration des Prüfpräparats stehen, und neue oder sich verschlechternde UE in einer der 4 Kategorien (onkologische, hämatologische, neurologische Ereignisse und/oder Autoimmunerkrankungen) erfasst werden. Ab Studienprotokoll Version 2 (15. Juni 2018) wird nur angegeben, dass die Dokumentation von UE sich auf bestimmte UE fokussiert. Es bleibt unklar, inwieweit beziehungsweise ab wann keine vollständige Erhebung der UE in der LTFU-Studie stattfand.
- s: Für die ursprüngliche Interventionsgruppe entspricht der Zeitraum „Erhalt der Injektion ins erste Auge bis Jahr 1B“ dem Beobachtungszeitraum der Studie 301. In diesem Zeitraum war eine vollständige Erhebung der UE vorgesehen. Für die ursprüngliche Kontrollgruppe werden UE ab Beginn der Studie LTFU (ab Injektion ins erste Auge) erfasst.
- t: Studienindividuelle Einteilung der Schweregrade: Wenn möglich, sollte gemäß dem Studienprotokoll eine Schweregrad-einteilung (Grad 1–4) in Orientierung der WHO-Toxizitätsskala erfolgen. Vom pU wurden ergänzend Schweregrade für ophthalmologische UE in Orientierung an diese Einteilung vorgenommen.
- u: Neu oder sich verschlechternde UE der 4 genannten Kategorien wurden als UE von besonderem Interesse post hoc im Interimsstudienbericht 2020 definiert.
- v: In Modul 4 post hoc berechnet: Jahr 5 entspricht dem Zeitpunkt der letzten Injektion + 1 825 Tagen.
- w: Für die ursprüngliche Interventionsgruppe geht in die Darstellung „Erhalt Injektion ins erste Auge bis Jahr 5“ der Beobachtungszeitraum aus Studie 301 (ab Injektion ins erste Auge) ein. Für die ursprüngliche Kontrollgruppe werden UE ab Beginn der Studie LTFU (ab Injektion ins erste Auge) erfasst.
- x: Gemäß Interimsstudienbericht 2020 wurden 2 UE (Parästhesie bei 1 Person in der ursprünglichen Kontrollgruppe; Krämpfe bei 1 Person der ursprünglichen Interventionsgruppe), die in den vorherigen Interimsstudienberichten nicht als AESI klassifiziert waren, als solche im neuen Studienbericht gekennzeichnet.
- y: Gemäß Dossier Modul 4 wurde nur bei 1 Person (5,0 %) das UE nach PT „Katarakt“ beobachtet.
- z: Gemäß Dossier Modul 4 wurde bei 9 Personen (45,0 %) das UE SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ beobachtet.
- aa: Gemäß Dossier Modul 4 wurde nur bei 1 Person (5,0 %) das UE SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes“ beobachtet.

Verwendete Abkürzungen:

AESI = Adverse events of special interest; dB = dezibel; ETRDS = Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study; FST = Full-field stimulus testing; Jahr 1B = Jahr 1 nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; k. A. = keine Angaben; logMAR = Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels; LTFU = Long-Term Follow-up; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mITT = modified Intention-to-Treat; MLMT = Multi-Luminanz-Mobilitätstest; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; PT = Preferred Term; pU = pharmazeutischer Unternehmer; RR = Relatives Risiko; SAP = Statistischer Analyseplan; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardized Mean Difference; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

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

ca. 100 bis 530 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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: 22. August 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Voretigen Neparvovec muss durch in der Durchführung von Makulaoperationen erfahrene Netzhautchirurginnen beziehungsweise -chirurgen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal (z. B. Netzhautchirurginnen beziehungsweise -chirurgen und Pharmazeutinnen beziehungsweise 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. Die Patientenkarte ist in speziellen Formaten, einschließlich Großdruckformat und Audiodatei, zur Verfügung zu stellen.

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.

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 (das heißt vitreoretinale Chirurgen beziehungsweise Chirurgen und Apothekerinnen beziehungsweise 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, Makulaerkrankungen, Katarakt, intraokulare Entzündung und/oder Infektion im Zusammenhang mit dem Eingriff und der Netzhautablösung, Übertragung durch Dritte) zu minimieren.

Die Kriterien für Behandlungseinrichtungen sollten Folgendes umfassen:

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und 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/ Patientin beziehungsweise Patient (für beide Augen)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Voretigen Neparovec	702 100 €
Vitrektomie inkl. subretinale Injektion	circa 6 250,38 € ²
Prä- und postoperative immunmodulatorische Behandlung mit Prednison	18,34 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar ³

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2022)

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. September 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 15. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

² Abgebildet sind die Kosten für einen stationären Eingriff.

³ Aufgrund der individuellen Festlegung der Intervalle für Kontrolluntersuchungen durch die behandelnde Ärztin beziehungsweise den behandelnden Arzt können die entstehenden Kosten nicht quantifiziert werden.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Voretigen Neparovec zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust 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 pharmazeutische Unternehmer hat am 30. März 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Voretigen Neparovec 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 1. Juli 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

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:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

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

2.2.2 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 Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Voretigen Neparvovec (Neubewertung nach Fristablauf: Erbliche Netzhautd)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Voretigen Neparvovec (Neubewertung nach Fristablauf: Erbliche Netzhautdystrophie)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.07.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.07.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-04-01-D-803)

Modul 1

(PDF 404,86 kB)

Modul 2

(PDF 437,87 kB)

Modul 3

(PDF 1,85 MB)

Modul 4

(PDF 52,66 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.07.2022 veröffentlicht:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/813/>

01.07.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Voretigen Neparvovec (Neubewertung nach Fristablauf: Erbliche Netzhautd)

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1,56 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 385,43 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.07.2022
 - Mündliche Anhörung: 08.08.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.08.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer 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 und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

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

(Word 57,50 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 Ärztesgesellschaften 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 **22.07.2022** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Voretigen Neparvovec - 2022-04-01-D-803*). 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 am 08.08.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.08.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte September 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Voretigen Neparvovec (Neubewertung nach Fristablauf: Erbliche Netzhautd)
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. August 2022 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**

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	11.07.2022
Bayer Vital GmbH	13.07.2022
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)-Mitglied der AWMF, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.(BVA), Retinologische Gesellschaft (RG)	22.07.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.07.2022

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						
Frau Ohler	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau PD Dr. Bucher	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Finkes	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Marx	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bayer Vital GmbH						
Frau Dr. Caruso	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau El Hadouchi	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DOG, BVA, RG						
Herr Prof. Dr. Ziemssen	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr PD Dr. Dr. Herrmann	nein	nein	ja	ja	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	11. Juli 2022
Stellungnahme zu	Voretigen Neparvovec / Luxturna
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 01.04.2022 hat für Voretigen Neparvovec das Bewertungsverfahren nach § 35a SGB V begonnen. Grundlage der Bewertung ist das von der Novartis Pharma GmbH am 30.03.2022 für Voretigen Neparvovec eingereichte Dossier zur erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf.

Am 01.07.2022 hat der G-BA die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für das Orphan Drug Voretigen Neparvovec (Neubewertung nach Fristablauf: Erbliche Netzhautdystrophie) und die Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen durch das IQWiG veröffentlicht.

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

- **Beobachtungsdauer der Unerwünschten Ereignisse (UE) in der Studie 301**
- **Diskrepanz dargestellter UE zwischen Dossier und CSR in der Studie 301**
- **Erfassung der UE Leukozytosen und Hyperglykämien in der Studie 301**
- **Beobachtungsdauer der UE in der Studie LTFU**
- **Diskrepanz dargestellter UE zwischen Dossier und CSR in der Studie LTFU**
- **Unterschätzung der Untergrenze der GKV-Zielpopulation**

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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><i>G-BA-Bewertung</i></p> <p>S. 34, Zeile 24 ff. (und weitere Stellen)</p> <p>/</p> <p>Zeile 13 ff. (und weitere Stellen)</p>	<p>Anmerkung: Stellungnahme zur Beobachtungsdauer der Unerwünschten Ereignisse (UE) in der Studie 301</p> <p>Der G-BA schreibt in seiner Nutzenbewertung, dass „in der Studie 301 in der Interventionsgruppe – abweichend von der Kontrollgruppe und dem üblichen Vorgehen einer zeitgleichen Erfassung – UE nicht ab Baseline, sondern erst ab der ersten Injektion berichtet werden. Hierdurch werden UE in der Interventionsgruppe zwischen Baseline und Injektion ins erste Auge [...] nicht erfasst.“</p> <p>Die UE wurden bereits ab Screening erfasst, jedoch im Studienbericht sowie in dem im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Luxturna eingereichten Dossier nicht dargestellt.</p> <p>Die Novartis Pharma GmbH hat mit der Stellungnahme im letzten Verfahren Auswertungen nachgereicht, die auch UE vor der Injektion (ab Screening) für die Patienten im Interventionsarm enthalten. Es handelt sich dabei um 30 Ereignisse bei 10 Patienten, die schon vor der ersten Injektion auftraten.</p> <p>Im aktuellen Dossier wurden ebenfalls die Erfassungszeiträume der UE ab Screening für beide Behandlungsgruppen in Modul 4</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Es ist anzumerken, dass in der Interventionsgruppe – abweichend von der Kontrollgruppe und dem üblichen Vorgehen einer zeitgleichen Erfassung – UE nicht ab Baseline, sondern erst ab der ersten Injektion berichtet wurden. Diese fand durchschnittlich 34,3 Tage nach der Randomisierung statt; somit wurden für diesen Zeitraum keine UE ausgewertet.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte für die Studie 301 mit dem aktuellen Dossier für beide Behandlungsgruppen Beobachtungszeiten ab Screening vor; Angaben zu den Beobachtungszeiten gemäß Studienbericht (Interventionsgruppe ab 1. Injektion und Kontrollgruppe ab Baseline) wurden nicht eingereicht. Im vorherigen Verfahren wurde für die Interventionsgruppe eine durchschnittliche Beobachtungszeit für den Zeitraum der ersten Injektion bis ein Jahr nach der zweiten Injektion von 406,6 Tagen angegeben. In der Kontrollgruppe lag der durchschnittliche Zeitraum zwischen Baseline und Jahr 1 bei 354,8 Tagen. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen betrug somit ca. 50 Tage.</p> <p>Darüber hinaus unterscheiden sich bei UE auf SOC- und PT-Ebene</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>dargestellt. Dies ist beispielsweise ersichtlich in der Legende zu Tabelle 4-46 („Dauer des Erhebungszeitraums für UE – Studie 301“) in Modul 4 auf Seite 105 des Dossiers. Dort steht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beobachtungszeitraum Interventionsgruppe: <u>Screening</u> bis Jahr 1B + 30 Tage • Beobachtungszeitraum Kontroll-/Interventionsgruppe: <u>Screening</u> bis Tag vor der 1. Injektion <p>Somit wurde für beide Behandlungsgruppen der längstmögliche Sicherheitsbeobachtungszeitraum für beide Behandlungsgruppen berichtet.</p> <p>Darüber hinaus merkt der G-BA an: „Angaben zur medianen Beobachtungsdauer ab Baseline bzw. Injektion ins erste Auge konnten [in der Studie 301] für beide Behandlungsgruppen nicht identifiziert werden.“</p> <p>Die medianen sowie die mittleren Beobachtungsdauern für beide Behandlungsgruppen der Studie 301 werden in Tabelle 4-46 von Modul 4 des Dossiers berichtet.</p> <p>Die medianen Beobachtungszeiten betragen in der Interventionsgruppe 475 Tage zwischen Screening und Jahr 1B + 30 Tage und in der Kontrollgruppe 420 Tage zwischen Screening und dem Tag vor der 1. Injektion.</p>	<p>die Angaben der Anzahl an Personen mit UE zwischen finalem Studienbericht und Dossier Modul 4. Im vorliegenden Beschluss wurden primär die UE-Auswertungen basierend auf den Beobachtungszeiten gemäß Studienbericht abgebildet (Interventionsgruppe ab 1. Injektion und Kontrollgruppe ab Baseline).</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>Für die Darstellung der UE in Modul 4 wurde jeweils der längste Erfassungszeitraum (ab Screening) für das Dossier gewählt (siehe oben).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p>	
<p>G-BA- Bewertung</p> <p>S. 65, Zeile 21 ff.</p>	<p>Anmerkung: Stellungnahme zur Diskrepanz dargestellter UE zwischen Dossier und CSR in der Studie 301</p> <p>Die Novartis Pharma GmbH stimmt dem G-BA zu, dass sich bei der Studie 301 für einzelne UE die Anzahl an Personen mit UE auf SOC- und PT-Ebene zwischen den Angaben im Dossier Modul 4 und den Angaben im Studienbericht unterscheidet.</p> <p>Der Grund für diese einzelnen Abweichungen liegt in der oben beschriebenen, unterschiedlich berichteten Beobachtungsdauer für die Interventionsgruppe zwischen dem Studienbericht und Modul 4 des Dossiers:</p> <p>Im Studienbericht der Studie 301 wurden die UE für die Interventionsgruppe ab dem Zeitpunkt der 1. Injektion berichtet. Zusätzlich zu diesem im Studienbericht dargestellten Zeitraum wurden in Modul 4 des Dossiers für beide Behandlungsgruppen der Studie 301 alle UE bereits ab</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Es ist anzumerken, dass in der Interventionsgruppe – abweichend von der Kontrollgruppe und dem üblichen Vorgehen einer zeitgleichen Erfassung – UE nicht ab Baseline, sondern erst ab der ersten Injektion berichtet wurden. Diese fand durchschnittlich 34,3 Tage nach der Randomisierung statt; somit wurden für diesen Zeitraum keine UE ausgewertet.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte für die Studie 301 mit dem aktuellen Dossier für beide Behandlungsgruppen Beobachtungszeiten ab Screening vor; Angaben zu den Beobachtungszeiten gemäß Studienbericht (Interventionsgruppe ab 1. Injektion und Kontrollgruppe ab Baseline) wurden nicht eingereicht. Im vorherigen Verfahren wurde für die Interventionsgruppe eine durchschnittliche Beobachtungszeit für</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>Screening berichtet, da dies vom G-BA im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Luxturna so gewünscht wurde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p>	<p>den Zeitraum der ersten Injektion bis ein Jahr nach der zweiten Injektion von 406,6 Tagen angegeben. In der Kontrollgruppe lag der durchschnittliche Zeitraum zwischen Baseline und Jahr 1 bei 354,8 Tagen. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen betrug somit ca. 50 Tage.</p> <p>Darüber hinaus unterscheiden sich bei UE auf SOC- und PT-Ebene die Angaben der Anzahl an Personen mit UE zwischen finalem Studienbericht und Dossier Modul 4. Im vorliegenden Beschluss wurden primär die UE-Auswertungen basierend auf den Beobachtungszeiten gemäß Studienbericht abgebildet (Interventionsgruppe ab 1. Injektion und Kontrollgruppe ab Baseline).</p>
<p><i>G-BA-Bewertung</i> S. 34, Zeile 27 ff.</p>	<p>Anmerkung: Erfassung der UE Leukozytosen und Hyperglykämien in der Studie 301</p> <p>Der G-BA merkt kritisch an, dass die Erfassung einzelner UE (Leukozytosen, Hyperglykämien) in der Studie 301 erst ab einem Schweregrad ≥ 3 während der Einnahme von Glukokortikoiden vorgesehen war.</p> <p>Zu diesem Punkt hat die Novartis Pharma GmbH in der Stellungnahme im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens für Luxturna wie folgt Stellung genommen:</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abweichend vom Studienprotokoll wurden alle aufgetretenen UE erfasst und nach ihrer Intensität bewertet. Leukozytosen traten insgesamt bei 9 Patienten und ausschließlich in der Interventionsgruppe auf. Dabei handelte es sich um 8 leichte und 1 mittelschwere Leukozytose. Schwere Leukozytosen wurden nicht festgestellt.</p> <p>Die meisten Leukozytosen traten unmittelbar im Zeitraum der Glukokortikoid-Behandlung auf, waren nicht symptomatisch, vorübergehend und als auftretende Reaktion auf die Gabe von Kortikosteroiden zu erwarten.</p> <p>Hyperglykämien wurden in der Studie 301 nicht beobachtet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p>	
<p>G-BA- Bewertung</p> <p>S. 64, Zeile 5 ff. (und weitere</p>	<p>Anmerkung: Stellungnahme Beobachtungsdauer der UE in der Studie LTFU</p> <p>Der G-BA schreibt: „Im Modul 4 werden UE für den Zeitraum Injektion ins erste Auge bis Jahr 1B und Injektion ins erste Auge bis Jahr 5 (= Zeitpunkt der letzten Injektion + 1.825 Tage) [für die Studie LTFU] angegeben.“</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</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)
Stellen)	<p>Dies stellt die tatsächlichen Analysezeiträume nicht ganz korrekt dar. Zur bestmöglichen Vergleichbarkeit der Beobachtungsdauer in beiden Behandlungsgruppen wurde die Darstellung der beiden Zeiträume für das Dossier wie folgt gewählt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1-Jahres-Zeitraum: Injektion des 1. Auges bis 365 Tage nach Injektion des 2. Auges • 5-Jahres-Zeitraum: Injektion des 1. Auges bis 1825 Tage nach Injektion des 2. Auges <p>In beiden Armen stimmt der so bestimmte 1-Jahres-Zeitraum daher nicht notwendigerweise mit dem Analysezeitraum bis zur Visite Jahr 1B im Studienbericht der LTFU überein.</p> <p>Des Weiteren merkt der G-BA an, dass für diese Zeiträume keine (medianen) Beobachtungszeiten angegeben werden. Sowohl die medianen als auch die mittleren Beobachtungszeiten werden mit dieser Stellungnahme ergänzend in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Die medianen Beobachtungszeiten betragen sowohl in Interventionsgruppe als auch in der Kontroll-/Interventionsgruppe 373 Tage bis Jahr 1 und sowohl in Interventionsgruppe als auch in der Kontroll-</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>/Interventionsgruppe 1833 Tage bis Jahr 5.</p> <p>Die jeweils identischen Beobachtungszeiträume für beide Behandlungsgruppen resultieren aus der zuvor erläuterten Art der Erfassung.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p>	
<p>G-BA- Bewertung S. 71, Zeile 30 ff.</p>	<p>Anmerkung: Stellungnahme zur Diskrepanz dargestellter UE zwischen Dossier und CSR in der Studie LTFU</p> <p>In Tabelle 32 der Nutzenbewertung fasst der G-BA alle schweren UE der Studie LTFU bis Jahr 1B und Jahr 5 zusammen. Der G-BA stellt fest, dass „sich diskrepante Angaben zu den UE zwischen Interimsstudienbericht zu Jahr 1B und den Angaben aus dem Dossier Modul 4 für diesen Zeitraum finden.</p> <p>Es werden im Interimsstudienbericht folgende UE berichtet, die nicht im Dossier Modul 4 genannt sind: SOC „Kardiologische Erkrankungen“, PT „Tachykardie“, PT „Schmerzen in der Brust“.</p> <p>In den Studienunterlagen konnten keine Ergebnisse zu den UE bis Jahr 5 identifiziert werden. Diese werden nur im Dossier</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</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>Modul 4 dargestellt.“</p> <p>Die fehlenden Angaben aus der Nutzenbewertung, Tabelle 32 zu Jahr 5, sind folgender Übersicht zu entnehmen:</p> <table border="1" data-bbox="349 663 1171 1046"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Bis Jahr 5</th> </tr> <tr> <th>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</th> <th>Ursprüngliche Intervention (N = 20) n (%)</th> <th>Ursprüngliche Kontrolle (N = 9) n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kardiologische Erkrankungen</td> <td>1 (5,0)</td> <td>1 (5,0)</td> </tr> <tr> <td>Tachykardie</td> <td>1 (5,0)</td> <td>1 (5,0)</td> </tr> <tr> <td>Schmerzen in der Brust</td> <td>1 (5,0)</td> <td>0 (0,0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Anzahl dieser aufgetretenen UE zu Jahr 5 ist demnach unverändert zu den 1-Jahres-Ergebnissen der Studie LTFU.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p>		Bis Jahr 5		MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Ursprüngliche Intervention (N = 20) n (%)	Ursprüngliche Kontrolle (N = 9) n (%)	Kardiologische Erkrankungen	1 (5,0)	1 (5,0)	Tachykardie	1 (5,0)	1 (5,0)	Schmerzen in der Brust	1 (5,0)	0 (0,0)	
	Bis Jahr 5																
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Ursprüngliche Intervention (N = 20) n (%)	Ursprüngliche Kontrolle (N = 9) n (%)															
Kardiologische Erkrankungen	1 (5,0)	1 (5,0)															
Tachykardie	1 (5,0)	1 (5,0)															
Schmerzen in der Brust	1 (5,0)	0 (0,0)															

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><i>IQWiG-Bewertung</i></p> <p>S. 15, Zeile 23 ff. / S. 16, Zeile 1 ff.</p>	<p>Anmerkung: Stellungnahme zur Unterschätzung der Untergrenze der GKV-Zielpopulation</p> <p>Bei der Bewertung des Vorgehens zur Herleitung der Patientenzahlen in der GKV-Zielpopulation merkt das IQWiG an, dass die Angaben zum Umfang der Zielpopulation in der Obergrenze [292 GKV-Patienten] insgesamt in einer plausiblen Größenordnung liegen, jedoch mit Unsicherheit behaftet sind. Die Angaben zur Untergrenze [41 GKV-Patienten] seien jedoch unterschätzt. Dies begründet das IQWiG mit der wahrscheinlichen Unterrepräsentation u. a. von Patienten mit LCA in der für die Herleitung der Untergrenze herangezogenen Kohortenstudie aus Deutschland.</p> <p>Die Novartis Pharma GmbH stimmt dem IQWiG zu, dass die herangezogene Kohortenstudie methodische Schwachstellen aufweist. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist jedoch die Datenlage für Deutschland eingeschränkt und es existieren insgesamt nur wenig öffentlich zugängliche Quellen. Mit dem vorliegenden Dossier wurden die aktuellsten für Deutschland verfügbaren Daten und damit die bestverfügbare Evidenz zur Bestimmung der Prävalenz herangezogen.</p> <p>Tatsächlich belegen die Abgabemengen von Luxturna in Deutschland aber, dass die von der Novartis Pharma GmbH</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier der Erstbewertung von Voretigen Neparvovec aus dem Jahr 2019 zugrunde gelegt. Die Zahlen basieren auf Prävalenzdaten von Patientinnen und 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 Patientinnen und Patienten (im Mittel 355 Patientinnen und Patienten). In einem nächsten Schritt findet der minimale und maximale Anteil behandelbarer Patientinnen und Patienten Berücksichtigung; die resultierende Patientenpopulation von ca. 100 bis 530 Patientinnen und Patienten ergibt sich aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet, das auf diejenigen Patientinnen und 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. Ungeachtet dessen ist anzumerken, dass die beschriebenen Unsicherheiten gegenüber den Unsicherheiten, die aus den neueren, mit aktuellem Dossier</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)
	angesetzte Untergrenze von 41 GKV-Patienten seit Zulassung noch unterschritten ist. Vorgeschlagene Änderung: Keine	vorgelegten Zahlen resultieren, als insgesamt geringer eingeschätzt werden.

Tabelle 1: Mittlere und mediane Beobachtungszeiten für Unerwünschte Ereignisse (UE) in der Studie LTFU

	Interventionsgruppe (N=20)	Kontroll- /Interventionsgruppe (N=9)	Gesamt (N=29)
Dauer des Beobachtungszeitraums für UE bis Jahr 1^a in Tagen			
Mittelwert (SD)	375 (2,6)	374 (1,4)	374 (2,3)
Median	373	373	373
Minimum; Maximum	373; 380	373; 377	373; 380
Dauer des Beobachtungszeitraums für UE bis Jahr 5^b in Tagen			
Mittelwert (SD)	1835 (2,6)	1834 (1,4)	1834 (2,3)
Median	1833	1833	1833
Minimum; Maximum	1833; 1840	1833; 1837	1833; 1840
<p>a: 1-Jahres-Zeitraum: Injektion des 1. Auges bis 365 Tage nach Injektion des 2. Auges</p> <p>b: 5-Jahres-Zeitraum: Injektion des 1. Auges bis 1825 Tage nach Injektion des 2. Auges</p> <p>SD: Standardabweichung (standard deviation)</p> <p>Datenschnitt: 30.06.2020</p>			

5.2 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	13. Juli 2022
Stellungnahme zu	Voretigen Neparvovec/Luxturna [®] 2022-04-01-D-803
Stellungnahme von	Bayer Vital GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Bayer Vital GmbH (Bayer) nimmt Stellung zu der am 01.07.2022 veröffentlichten Nutzenbewertung des Arzneimittels für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Product, ATMP) Voretigen Neparvovec (Luxturna[®]) zur Behandlung der erblichen Netzhautdystrophie, eines seltenen Leidens (Orphan Disease) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Neubewertung nach Fristablauf). Laut § 35 a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Bayer erforscht und entwickelt gemeinsam mit seinen Partnerfirmen ATMPs für mehrere Orphan Diseases unter anderem in einer ophthalmologischen Indikation und möchte aus diesem Grund zu dem vorliegenden Verfahren Stellung beziehen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital 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)
S. 41	<p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt für die erneute Nutzenbewertung des ATMP Voretigen Neparvovec die randomisierte, kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppenvergleich 301 vor. Die Intervention wurde mit beobachtendem Abwarten verglichen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 in Form einer Block-Randomisierung (Blockgröße von 3). Ebenfalls legt der pU Daten der LTFU Verlängerungsstudie vor, in der Teilnehmer der Studie 301 weiterbeobachtet wurden.</p> <p>Als primärer Endpunkt wurde die Änderung des Multi-Luminanz-Mobilitätstest MLMT bilateral gemessen nach jeweils 1 Jahr im Vergleich zur Baseline erhoben.</p> <p>Sekundäre Endpunkte waren der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit-Schwellenwert-Test (FST, Full-Light-Sensitivity-Threshold-Test), der Gesichtsfeldtest (Goldmann- / Humphrey-Perimetrie), sowie die Veränderung der Sehschärfe.</p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung (1): „Das Verzerrungspotential auf Studienebene (der Studie 301) wird als hoch eingeschätzt“. Grund dafür ist vorrangig das offene Studiendesign. Die Studie 301 verfügt sowohl über eine adäquat erzeugte Randomisierung als auch über verdeckte</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</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 Neparvovec gegenüber dem beobachtenden Abwarten</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.171	<p>Gruppenzuteilung und weiteres Verzerrungspotential wurde lediglich als unklar eingestuft.</p> <p>Bayer merkt an:</p> <p>Laut den „Allgemeinen Methoden“, Version 6.1 des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2) vom 24.01.2022 gelten die folgenden endpunktübergreifenden Kriterien zur Einstufung des Verzerrungspotentials randomisierter Studien: adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz; Verdeckung der Gruppenzuteilung; Verblindung der PatientInnen und der behandelnden Personen sowie die ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Punkte.</p> <p>Bei komplexen Eingriffen ist eine verblindete Studie mittels Scheinintervention im Kontrollarm aus ethischen Gründen nicht möglich. Im vorliegenden Fall etwa muss die Prüfmedikation mittels einer subretinalen Injektion verabreicht werden. Daher stellt die vorliegende unverblindete Studie die bestverfügbare Evidenz unter den gegebenen Bedingungen dar.</p> <p>Bei unverblindeten Studien ist das Verzerrungspotential laut den Allgemeinen Methoden zur Vermeidung von Bias minimierbar, indem objektive Endpunkte gewählt werden sollen bzw. indem die Zielvariable von den behandelnden Personen verblindet erhoben wird.</p>	<p>untersuchte. Des Weiteren wurden die Ergebnisse der laufenden einarmigen Verlängerungsstudie LTFU berücksichtigt.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial wird für beide Studien auf Studienebene als hoch eingestuft. Neben dem offenen (und im Fall der LTFU einarmigen) 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 Sehschäfte (mittels ETDRS/HOTV-Sehtafel). Insbesondere für den FST erfolgte die Wiederholung des Tests nicht nach systematischen Vorgaben, sondern subjektiv nach Ermessen der Prüfärztin bzw. 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.</p> <p>Auf Basis der Studie 301 kann zur Nachhaltigkeit der Effekte keine Aussage getroffen werden. Die Aussagekraft der Verlängerungsstudie LTFU ist u. a. aufgrund des einarmigen</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Endpunkt Multi-Luminanz-Mobilitätstest (MLMT) wurde im vorliegenden Fall verblindet bewertet und entspricht daher den Anforderungen der Allgemeinen Methoden. Die sekundären Endpunkte Sehschärfe, Perimetrie und die Lichtempfindlichkeit können zwar nur mit Hilfe der Patienten erhoben werden, sie können jedoch im besonderen Fall der Augenheilkunde als objektiv gelten und nicht als subjektive patientenberichtete Endpunkte (3). Somit sollte bedacht werden, ob unter den gegebenen Bedingungen die eingereichte Evidenz auch gleichzeitig die bestverfügbare und sogar bestmögliche ist und somit in der Bewertung Berücksichtigung finden sollte.</p>	<p>Studiendesigns sowie aufgrund methodischer Limitationen eingeschränkt.</p> <p>Insgesamt wird durch die vorgelegten Langzeitdaten die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Voretigen Neparvovec über mindestens 5 Jahre nach Einmalgabe der Gentherapie mit hinreichender Sicherheit bestätigt. Zur darüberhinausgehenden Nachhaltigkeit der unter Voretigen Neparvovec erzielten Veränderungen lassen sich zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Aussagen treffen.</p> <p>Auch verbleiben Unsicherheiten bezüglich der in den Studien eingesetzten Operationalisierung des Kriteriums „ausreichend lebensfähige Netzhautzellen“.</p> <p>Zudem liegen für die Sicherheit und Wirksamkeit von Voretigen Neparvovec bei Patientinnen und Patienten unter 4 Jahren keine Daten vor.</p> <p>In der Gesamtschau resultiert bezüglich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (GB-A). Nutzenbewertung für Orphan Drugs zum Wirkstoff Voretigen Neparvovec D 803. 01.07.2022 [Zugriff 11.07.2022].
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln. Allgemeine Methoden: Version 6.1 vom 24.01.2022 [Zugriff 11.07.2022].
3. Scheibler F, Finger RP, Grosselfinger R, Dintsios CM. [Patient-reported and patient-weighted outcomes in ophthalmology]. *Ophthalmologe*. 2010;107(3):235-40.

5.3 Stellungnahme DOG, RG und BVA

Datum	18.07.2022
Stellungnahme zu	Voretigen Neparvovec - 2022-01-07-D-803
Stellungnahme von	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)-Mitglied der AWMF, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.(BVA), Retinologische Gesellschaft (RG)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands und Retinologische Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nach den bereits früher erfolgten Stellungnahmen erscheinen keine umfangreichen Ergänzungen zu Voretigen neparvovec. Der Vektor aus dem Kapsid eines Adeno-assoziierten viralen Vektors Serotyp 2 und der DNA des humanen retinalen Pigmentepithel-spezifischen Proteins RPE65 (65kDa) wurde inzwischen in Deutschland in einer Größenordnung angewendet, die die Zahl der berichteten Studienpatienten erreicht. Außerdem fließen die gemachten Beobachtungen in die Register-Studien zur Beurteilung der Sicherheit ein. Die Erfahrungen der relativ niedrigen Behandlungszahlen bestätigten die geschätzte Häufigkeit der biallelischen Mutationen im RPE65-Gen.</p> <p>Trotz der Heterogenität (Kontinuum von Stäbchen-Zapfendegeneration) mit biallelischer <i>RPE65</i>-Mutation zeigten die berichteten Ergebnisse des Behandlungsalltags keine Abweichungen gegenüber den Zulassungsstudien, zu denen jetzt längere Zeiträume der Nachbeobachtung bekannt sind [1-3]. Nach wie vor fällt es schwer, die Kosteneffizienz einer vermutlich einmaligen Behandlung bereits abschließend zu bewerten [4]. Einerseits erscheinen die Begrifflichkeit und Betrachtung von Jahrestherapiekosten – auch angesichts niedriger Folgekosten im Verlauf - nicht glücklich gewählt. Andererseits hängt die Bewertung langfristig von der Dauer und dem Erhalt der Sehverbesserung über die weiteren Jahrzehnte ab.</p> <p>In Deutschland wurden sehr gute Erfahrungen mit der Orientierung an den vereinbarten Durchführungsbestimmungen und der Beschränkung auf spezialisierte Behandlungszentren gemacht [5]. Die</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2022).</p> <p>Luxturna ist zur einmaligen Verabreichung in ein Auge vorgesehen. Das Arzneimittel wird nach einer Vitrektomie als subretinale Injektion jeweils als Einzeldosis von 1,5 x 10¹¹ Vektorgenome (Vg) in jedes Auge verabreicht, wobei die Behandlung beider Augen an unterschiedlichen Tagen innerhalb eines kurzen Zeitintervalls von mindestens 6 Tagen erfolgt.</p> <p>Die Ausführungen zu den spezialisierten Behandlungseinrichtungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands und Retinologische Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Indikationsstellung erfolgte ausschließlich in zertifizierten Zentren, die mit der Diagnose und Betreuung entsprechender Patienten Erfahrung haben. Die Lagerung des Medikamentes bei -65°C, die Aufbereitung in einer qualifizierten Krankenhaus-Apotheke mit Sterilbank, die Beachtung der Kühlkette, Kautelen und Kontaminationsrisiken erfordern auch weiterhin möglichst kurze Wege in den Operationssaal.</p> <p>Über die beschriebenen unerwünschten Ereignisse hinaus wurden zwischenzeitlich progrediente Veränderungen auf Ebene des retinalen Pigmentepithels und der äußeren Netzhautschichten im Bereich der subretinalen Injektion und z.T. auch außerhalb berichtet [6,7]. Obwohl eine abschließende und sichere Bewertung noch nicht vorgenommen werden kann, gibt es vorsichtige Vermutungen, dass das Alter der behandelten Patienten Einfluss auf die sekundären Veränderungen haben könnte. Obwohl der operative Eingriff in jungen Jahren besondere Herausforderungen bedeutet, müssen mit der Verfügbarkeit des Therapieangebots weitere Bestrebungen um eine möglichst frühe und abschließende genetische Klärung entsprechender Erkrankungen einhergehen.</p>	<p>Die Ausführungen zu unerwünschten Ereignissen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DOG, RG und BVA

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

1. Deng C, Zhao PY, Branham K, Schlegel D, Fahim AT, Jayasundera TK, Khan N, Besirli CG. Real-world outcomes of voretigene neparvovec treatment in pediatric patients with RPE65-associated Leber congenital amaurosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022 May;260(5):1543-1550. doi: 10.1007/s00417-021-05508-2. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35001204; PMCID: PMC9010358.
2. Maguire AM, Russell S, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, Drack AV, Simonelli F, Leroy BP, Reape KZ, High KA, Bennett J. Durability of Voretigene Neparvovec for Biallelic RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease: Phase 3 Results at 3 and 4 Years. *Ophthalmology*. 2021 Oct;128(10):1460-1468. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.03.031. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33798654.
3. Lorenz B, Tavares J, van den Born LI, Marques JP, Scholl HPN; EVICR.net Group. Current Management of Patients with RPE65 Mutation-Associated Inherited Retinal Degenerations in Europe: Results of a Multinational Survey by the European Vision Institute Clinical Research Network. *Ophthalmic Res*. 2021;64(5):740-753. doi: 10.1159/000515688. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33684911.
4. Uhrmann MF, Lorenz B, Gissel C. Cost Effectiveness of Voretigene Neparvovec for RPE65-Mediated Inherited Retinal Degeneration in Germany. *Transl Vis Sci Technol*. 2020 Aug 10;9(9):17. doi: 10.1167/tvst.9.9.17. PMID: 32879773; PMCID: PMC7442871.
5. Stellungnahme von DOG, RG und BVA zur therapeutischen Anwendung von Voretigene neparvovec (Luxturna™) in der Augenheilkunde. *Ophthalmologe* 2019; 116:524–533
6. Reichel FF, Seitz I, Wozar F, Dimopoulos S, Jung R, Kempf M, Kohl S, Kortüm FC, Ott S, Pohl L, Stingl K, Bartz-Schmidt KU, Stingl K, Fischer MD. Development of retinal atrophy after subretinal gene therapy with voretigene neparvovec. *Br J Ophthalmol*. 2022 May 24:bjophthalmol-2021-321023. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-321023. Epub ahead of print. PMID: 35609955.
7. Lopez J, Borchert M, Lee TC, Nagiel A. Subretinal deposits in young patients treated with voretigene neparvovec-rzyl for RPE65-mediated retinal dystrophy. *Br J Ophthalmol*. 2022 Jul 14:bjophthalmol-2022-321488. doi: 10.1136/bjo-2022-321488. Epub ahead of print. PMID: 35835501.

5.4 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.07.2022
Stellungnahme zu	Voretigen Neparvovec (Luxturna)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat

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 1. Juli 2022 eine Nutzenbewertung Voretigen Neparvovec (Luxturna) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Voretigen Neparvovec ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, 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. Bei der ersten Bewertung im Jahr 2018 sah der G-BA einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Zugleich befristete der G-BA den Beschluss, um anschließend Langzeitdaten der Zulassungsstudie sowie die Sicherheitsdaten eines Registers zu bewerten. In der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse der Zulassungsstudie sieht die G-BA-Geschäftsstelle mehrere positive Effekte bei Morbiditätsendpunkten. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Relevanter Teil der nutzentragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA der relevante Endpunkt visuelle Lebensqualität auf Grundlage eines modifizierten VFQ-25 nicht berücksichtigt wurde.</p>	<p>In den Studien 301 und LTFU 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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der ausgeschlossene Endpunkt ist patientenrelevant und sollte in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist die Nichtberücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz zu kritisieren.	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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Voretigen Neparvovec (D-803)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. August 2022

von 13:44 Uhr bis 14:10 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Bucher

Frau Finkes

Frau Dr. Marx

Frau Ohler

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bayer Vital GmbH**:

Frau Dr. Caruso

Frau El Hadouchi

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) - Mitglied der AWMF, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA), Retinologische Gesellschaft (RG)**:

Herr Prof. Dr. Ziemssen

Herr Dr. Dr. Herrmann

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:44 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir sind 14 Minuten verspätet. Ich bitte um Entschuldigung, aber es hat vorher etwas länger gedauert. Wir sind jetzt in der Anhörung Voretigen Neparvovec in der Indikation Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie. Wir haben es mit einem Orphan und hier konkret mit einer Neubewertung nach Fristablauf zu tun. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. Juli 2022, zu der Stellung genommen haben: zum einen Novartis Pharma als pharmazeutischer Unternehmer, Bayer Vital GmbH, die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, der Berufsverband der Augenärzte Deutschlands und die Retinologische Gesellschaft sowie der Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir ein Wortprotokoll führen. Für Novartis Pharma GmbH müssten anwesend sein Frau Dr. Bucher, Frau Finkes, Frau Dr. Marx und Frau Ohler, für die DOG Herr Professor Ziemssen und Herr Dr. Herrmann, für Bayer Vital Frau Dr. Caruso und Frau El Hadouchi und für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einleitend die wesentlichen Punkte zu adressieren. Dann würden wir die Frage-und-Antwort-Runde anschließen. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Keiner? Ich höre und sehe niemanden. Der pU ist herausgeflogen. Wir warten auf den pU. – Jetzt kommt Novartis wieder.

(Zuruf: Herr Hecken, Entschuldigung für die Störung.)

Wir haben festgestellt, dass Sie offensichtlich wenig Evidenz und deshalb die Flucht angetreten haben.

(Heiterkeit)

Frau Finkes (Novartis): Ganz im Gegenteil. Entschuldigen Sie die Störung. Wir hatten technische Probleme. Danke. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken. Vielmals Entschuldigung von unserer Seite, dass wir gerade mit technischen Problemen zu kämpfen haben. Meine Damen und Herren, vielen Dank für die Einladung zur heutigen Anhörung. In dieser Anhörung geht es zum zweiten Mal um den Wirkstoff Voretigen Neparvovec, im Folgenden Luxturna. Das Anwendungsgebiet ist die erbliche Netzhautdystrophie bei Kindern und Erwachsenen, die auf einer Mutation des Gens RPE65 basiert.

Zunächst möchte ich Ihnen gerne meine Kolleginnen vorstellen: Zu meiner Linken sehen Sie Frau Almuth Marx für die Statistik, zu meiner Rechten Frau Franziska Bucher aus der Medizin und an der Seite Frau Silke Ohler für die gesundheitsökonomischen Fragestellungen. Mein Name ist Monika Finkes. Ich leite den gesundheitsökonomischen Bereich für die Ophthalmologie.

Kurz die Eckdaten: Die RPE65-bedingte Netzhautdystrophie ist eine sehr seltene Erkrankung. Die Patienten haben schon als Kinder Einschränkungen. Bereits bei Volljährigkeit ist mehr als jeder Zweite blind. Bis vor Kurzem gab es für diese Patienten noch keine Therapieoption. Seit 2019 gibt es mit Luxturna für dieses seltene Leiden nun die allererste Therapie. Seitdem konnten 34 Patienten von Luxturna profitieren. Damit sind fast alle prävalenten Patienten behandelt. Diese Netzhautdystrophie ist eine Orphan Disease. Trotzdem konnten wir eine vergleichende Studie vorlegen. Die Ergebnisse waren dabei so positiv, dass Luxturna im ersten Verfahren 2019 durch den G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen zugesprochen bekam – ganz klar durch die erheblichen Verbesserungen in den bedeutenden Morbiditätsendpunkten für die Sehfähigkeit.

Warum sind wir heute hier? Luxturna ist eine neue Gentherapie. Das gab es in dieser Form noch nie. Es ist klar, dass noch Fragen offen blieben. Erstens: Ist das einmalig in die Netzhaut eingebrachte Medikament auch auf Dauer wirksam? Zweitens: Ist die einmalige Injektion für die Patienten langfristig sicher? Sie haben sich dazu Langzeitdaten gewünscht. Die haben wir in diesem zweiten Nutzenbewertungsverfahren jetzt vorgelegt. In diesen Langzeitdaten sehen wir Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit von Patienten, die bis zu sieben Jahre lang nachbeobachtet wurden. Was zeigen uns diese Langzeitdaten erstens zur Wirksamkeit? Die langfristige Beobachtung zeigt: Die deutliche Verbesserung in den patientenrelevanten Endpunkten bleibt stabil. Das betrifft die Sehschärfe, die Lichtempfindlichkeit und das Gesichtsfeld und dadurch auch die Orientierung und die Lebensqualität. Luxturna ist auf lange Frist wirksam. Nicht zu vergessen: Es wird nur einmalig geben.

Zu unserer zweiten Frage, der Sicherheit: Die Patienten können sich nach einer Luxturna-Behandlung darauf verlassen, dass Sicherheit und Verträglichkeit auch langfristig hoch sind. Also insgesamt: Luxturna bleibt hochwirksam und ist langfristig sicher und verträglich.

Grundlage für die Ableitung des Zusatznutzens sind wie im ersten Verfahren 2019 die sehr guten Ergebnisse der Studie 301, einer vergleichenden Studie. Die Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit bestätigen die patientenrelevante Verbesserung von Luxturna aus dem ersten Verfahren.

Was erreicht Luxturna? Die langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Das ist die Definition, mit der ein erheblicher Zusatznutzen beschrieben wird. Wenn wir hier alle Ergebnisse ansehen, dann reden wir über einen erheblichen Zusatznutzen. – Vielen Dank. Jetzt freuen wir uns auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Finkes, für diese Einführung. – Ich will sofort Herrn Ziemssen und Herrn Herrmann fragen. Wir haben die Daten alle gelesen. Wir kennen die 301-Studie. Die entscheidende Frage ist die, die in der Befristung adressiert war: Wie schätzen Sie die Nachhaltigkeit der Wirksamkeit von Voretigen Neparvovec ein? Dazu hat Frau Finkes gerade Stellung genommen. Nach meiner Wahrnehmung sehen wir in Abweichung von dem, was in der 301-Studie gezeigt wurde, sowohl was Langzeitwirksamkeit als auch Langzeitsicherheit angeht, wenig, durch das die ursprüngliche Bewertung in irgendeiner Form zu revidieren geeignet wäre. Aber wie gesagt: Ich bin nicht der Experte, deshalb die Frage an Sie beide als Kliniker. Sind durch das, was wir jetzt an Befristungsdaten gesehen haben, die Langzeitwirksamkeit und die Langzeitsicherheit gestützt und belegt worden? – Herr Ziemssen und Herr Herrmann.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Ich denke, was die sinnesphysiologische Veränderung und den Gewinn der Patienten angeht, kann man klar sagen: Es ist erfreulich, dass dieser Gewinn und diese funktionelle Verbesserung über die Jahre erhalten bleiben. Wo man vielleicht ein kleines Fragezeichen machen muss, sind diskrete Veränderungen. Wir sehen morphologische Veränderungen, von denen man nicht genau weiß, gerade wenn es junge Patienten sind, was in zehn, 20 Jahren daraus wird. Das zeigt uns ein wenig demütig, dass wir noch nicht alles bei dieser Therapie verstehen, dass wir die Mechanismen dieser milden morphologischen Veränderungen noch nicht ganz sehen, die im Laufe der Zeit zunehmen können. Aber ich denke, dass der Gewinn insgesamt überwiegt. Ich gebe die Einschätzung gern an Herrn Herrmann weiter, der das vielleicht von seiner täglichen Arbeit mit diesen Patienten mit tapetoretinalen Degenerationen noch ein wenig differenzierter berichten kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ziemssen. – Herr Herrmann, bitte.

Herr Dr. Herrmann (DOG): Herr Professor Ziemssen, ich schließe mich Ihren Worten direkt an. Bei den 19 Patienten, die an unserem Zentrum behandelt wurden, und im Überblick über die Literatur ist es erfreulich, dass wir bisher auch nach Jahren keine Abnahme dieses Effektes gesehen haben. Natürlich sind es begrenzte Zeiträume. Das ist bei einem neuen Medikament

ganz klar. Aber wir sehen nicht, dass dieser Effekt ausgewaschen wird oder irgendwo abnimmt. Natürlich ist es eine Situation, in der wir schwerstkranke Patienten haben, denen grundsätzlich Erblindung droht und für die es nichts gab. In so einer Situation ist es für uns als Kliniker toll, das zur Verfügung zu haben. Die diskreten Veränderungen und kleineren Entwicklungen von Atrophien, die Sie ansprachen, haben wir auch beobachtet. In dem Beobachtungszeitraum, den wir haben, ist es so, dass wir dadurch keine funktionellen Beeinträchtigungen erkennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wobei, das sagt Herr Ziemssen, man weiß nicht, wie es sich à la longue entwickelt. Ganz herzlichen Dank. – Frau Rissling FB Med, bitte.

Frau Dr. Rissling: Wir haben konkrete Fragen zum Studiendesign an den pharmazeutischen Unternehmer. Es geht um die Sicherheitsendpunkte. Das betrifft sowohl die Studie 301 als auch die Verlängerungsstudie. Es geht um die Schweregradeinteilung. Es gibt zwei unterschiedliche Schweregradeinteilungen in Modul 4, einmal die a priori definierte, individuelle Schweregradeinteilung, die sich auch im Studienbericht findet. Im Modul 4 im aktuellen Dossier haben Sie noch einmal UE Schweregrad ≥ 3 nach SOC und PT dargestellt. Uns ist nach wie vor nicht klar, wie die Klassifizierung erfolgte und inwieweit beide Schweregradeinteilungen vielleicht miteinander im Zusammenhang stehen. – Das ist die eine Frage.

Die zweite Frage betrifft die LTFU-Studie. Hier ist uns auch noch nicht klar, ob eine vollständige Erhebung der unerwünschten Ereignisse für den gesamten Beobachtungszeitraum bis zum Datenschnitt stattfand. So wird im SAP berichtet, dass eine vollständige Erhebung nur bis Jahr 1 nach Injektion vorgesehen war und danach nur noch bestimmte UE im Case Report Form dokumentiert werden sollten. Deshalb noch einmal die Frage: Inwieweit kann man davon ausgehen, dass trotzdem in Modul 4 oder im Studienbericht die dargestellten UE vollständig sind oder ob doch nur bestimmte UE nach Jahr 1 berichtet wurden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Rissling. Wer macht das für den pU? – Frau Marx, bitte.

Frau Dr. Marx (Novartis): Frau Rissling, ich kann verstehen, dass das mit diesen Schweregradeinteilungen ein wenig für Verwirrung gesorgt hat. Wir hatten es in dieser Studie deshalb mit einer Besonderheit zu tun, dass nicht nur die gewöhnliche Einteilung in schwere, moderate und leichte Ereignisse erfolgt ist, wie man das aus anderen Studien kennt, sondern man hat sich nach dem Motto, zwei Einteilungen sind besser als nur eine, entschieden, zusätzlich die WHO Toxicity Grades zu verwenden. Diese letztere Einteilung war allerdings für den Arzt optional. Aber beides wurde im Rahmen dieser UE-Erhebung durch den Arzt erfasst. Wir wollten im Dossier größtmögliche Transparenz schaffen und haben uns deshalb entschieden, jeweils beides darzustellen. Wir haben sowohl die schweren Ereignisse berichtet, als auch die Ereignisse mit einem WHO Schweregrad ≥ 3 . Das Ergebnis ist von der Sache bei beiden gleich. Es ist kein Nachteil für die Luxturna-Patienten erkennbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Rissling, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Dr. Rissling: Ich habe dazu noch eine andere Frage, wenn Sie sagen, es wurde vom Arzt nur optional auf der Toxizitätsskala ausgefüllt. Wie vollständig ist die Erfassung oder die Erhebung dieses Schweregrades im Vergleich zu der Schweregradeinteilung, die im Studienprotokoll beschrieben worden ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Marx, bitte.

Frau Dr. Marx (Novartis): Entschuldigung, die Frage habe ich nicht genau verstanden. Wollten Sie wissen, welche der beiden nicht vollständig ist, oder geht es darum, wie vollständig?

Frau Dr. Rissling: Nein. Sie meinten, dass der Prüfarzt optional diese Toxizitätsskala anwenden konnte.

Frau Dr. Marx (Novartis): Genau.

Frau Dr. Rissling: Meine Frage zielt darauf ab: Was heißt optional im Vergleich zu dieser anderen Schweregradeinteilung? Wurden alle UE vollständig damit bewertet, oder wie kann man sich das genau vorstellen?

Frau Dr. Marx (Novartis): Wir haben für alle UE diese Einteilung in schwer, moderat und leicht und für ungefähr zwei Drittel aller UE zusätzlich noch den Toxicity Grade.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Frau Rissling?

Frau Dr. Rissling: Ich hatte noch die Frage zu der vollständigen Erhebung der UE in der Langzeitbeobachtungsstudie ab Jahr 1. Inwieweit sind ab Jahr 1 nach Injektion die UE vollständig erfasst oder dokumentiert worden?

Frau Dr. Bucher (Novartis): Das ist ein wichtiges Thema. Die Sicherheit wurde im Rahmen der Zulassung vollständig geprüft. Die Daten sind im Dossier transparent dargestellt. Diese Daten konnten generell in vier weiteren Kategorien erhoben werden. Das waren zum einen die schweren unerwünschten Ereignisse, die unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit Luxturna und weitere Ereignisse, zum Beispiel Entwicklung onkologischer, hämatologischer, neurologischer und Autoimmunerkrankungen. Darüber hinaus gab es noch eine Kategorie, die alle Ereignisse erfasste, die besonders gehäuft vorkommen. Es konnte weiterhin alles erhoben werden. Da blieb nichts verborgen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Bucher. – Frau Rissling.

Frau Dr. Rissling: Ich habe trotzdem die Nachfrage: Kann man davon ausgehen, dass die Erhebung ab Jahr 1 mit der Erhebung bis Jahr 1 vergleichbar war? Ist es eine vollständige Erfassung der UE, oder muss man damit rechnen, dass ab Jahr 1 nicht alle UE dokumentiert oder erfasst worden sind?

Frau Dr. Bucher (Novartis): In diesen Kategorien ist es eine absolut vollständige Erhebung. Das umfasst alles. Es gab keinen Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Okay Frau Rissling? – Okay. – Frau Göppel, GKV-SV.

Frau Göppel: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an die Kliniker: Die Voraussetzung für die Behandlung mit Luxturna ist das Vorhandensein ausreichend lebensfähiger Zellen. Bei wie vielen Patienten tritt es auf, dass zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht ausreichend lebensfähige Zellen vorliegen, und wie wird das in der Praxis festgestellt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Göppel. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Herrmann.

Herr Dr. Herrmann (DOG): Das ist auch ein wissenschaftlich immer wieder diskutierter Punkt, den Sie ansprechen. Im Grunde ist es so: Sie brauchen Zellen, die leben und funktionieren, damit Sie diese Zellen behandeln können. Aber es ist schwer zu sagen, wie viele Sie brauchen. In der Praxis ist es so, dass es mit dem Lebensalter korreliert. Es gibt viele junge Patienten, bei denen wir bildmorphologisch sehen, dass Zellen da sind, die auch zu behandeln sind. Es werden bis in die vierte Dekade hinein immer weniger. Es gab Patienten, die schon älter und komplett erblindet waren. Die kann man nicht behandeln. Das geht nicht. Aber es gibt sicherlich einen Bereich, der nicht scharf definiert ist, weil sich lebende Zellen im Auge nicht markieren lassen. Es liegt im Augenmaß des Arztes, einzuschätzen, ob die Therapie funktioniert. Aber im Regelfall ist das nicht nötig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Herrmann. – Ergänzungen, Herr Ziemssen?

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Im Wesentlichen ist das korrekt. Wir nutzen dazu die optische Kohärenztomographie und versuchen, abzuschätzen, inwieweit die zentraleren Bereiche der Netzhaut, die für ein besseres Sehen notwendig sind, eine fortgeschrittene Atrophie zeigen. Eine quantitative Zahl, dass man sagt, so und so viele Kandidaten hat man untersucht oder die

Behandlung diskutiert und wie viele man von denen behandelt hat, ist, glaube ich, schwer einzuordnen. Ich glaube, dass es eine Patientenzahl mindestens über das Doppelte oder das Dreifache mit einem entsprechenden Gennachweis gibt, die letzten Endes nicht behandelt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ziemssen. – Frau Göppel, ist die Frage beantwortet?

Frau Göppel: Ja. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Frau Ahrens von der KBV.

Frau Dr. Ahrens: Vielen Dank. – Ich habe eine Anschlussfrage an den Themenkomplex gerade: Wann wird der Hauptteil der Patienten auffällig? Ich glaube, Sie haben es gerade angesprochen, aber vielleicht könnten Sie noch einmal deutlicher werden, wie viele Patienten tatsächlich in diesen Graubereich hineinfließen, ob man die Therapie noch anwendet oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Dr. Herrmann.

Herr Dr. Herrmann (DOG): Es ist eine progressive Erkrankung, die im Kindesalter symptomatisch wird. Es ist ziemlich klar, dass keiner der Patienten mit dieser biallelischen RPE65-Mutation unter zehn Jahren nicht symptomatisch wäre. Das ist klar. Dann ist es, wie diese Netzhautdystrophien alle, eine langsam voranschreitende, zur Erblindung führende Erkrankung. Da ist es individuell sicherlich unterschiedlich. Es gibt Patienten, die mit 20 Jahren vielleicht noch relativ gut dastehen, und es gibt Patienten, die mit Mitte 20 relativ schlecht dastehen. Das hängt auch von den Mutationen ab, welche Varianten auf jedem Allel liegen. Aber es ist definitiv an das Alter korreliert. Es macht allerdings keinen Sinn, eine Altersgrenze zu ziehen, sondern es ist ein fließender Übergang. Das sieht man bei anderen Erkrankungen auch. Es fügt sich ganz typisch ins Spektrum ein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Herrmann. – Herr Ziemssen, Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Es gibt Hinweise darauf – es ist angesichts der kleinen Fallzahlen zu früh, zu sagen –, dass diese kleinen Anzeichen an Toxizität oder Veränderungen nicht so ausgeprägt sind, wenn man gerade die jüngeren Patienten behandelt. Das zeigt rückblickend, dass wir in Deutschland sehr gut damit gefahren sind, uns selbst relativ strenge Regeln der Qualitätssicherung und der strikten Patientenauswahl zu setzen. Das ist auf der einen Seite die Verantwortung angesichts der nicht unerheblichen Kosten, aber es ist auf der anderen Seite auch das, was sich für die einzelnen Patienten bewährt hat. Es scheint nicht so zu sein, dass es eine immunologische Komponente allein ist, dass man sagt, es ist eine gerichtete Reaktion gegen den Vektor oder dass die Injektion des Streams in den subretinalen Raum eine mechanische Problematik ist, sondern wahrscheinlich spielt dort die aufgrund der Erkrankung veränderte Netzhaut und Pathologie eine Rolle, dass man diese leichten Veränderungen der Pigmentepithelatrophie eher bei den älteren Patienten nach der Behandlung beobachtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Ziemssen. – Frau Ahrens, ist die Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Dr. Ahrens: Ich habe eine Nachfrage: Wenn die Patienten relativ früh auffällig werden, ist es dann so, dass es zukünftig immer einfacher wird, die Patienten zu einem idealen Zeitpunkt zu behandeln, weil die Therapie jetzt zur Verfügung steht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Herrmann.

Herr Dr. Herrmann (DOG): Ja, genau. Langfristig ist davon auszugehen, dass diese Patienten im Kindesalter auffallen und diagnostiziert werden können. Ich schließe mich dem an, dass es die bessere Behandlung zu sein scheint, je früher man beginnt, weil die morphologischen und

strukturellen biochemischen Veränderungen im Pigmentepithel auf die Lebenszeit immer weiter akkumulieren und zunehmen, die Zelle quasi immer näher an den eigenen Tod rückt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Das ist ganz klar. Ich habe im Interesse der Zeit keine Ergänzungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Ahrens.

Frau Dr. Ahrens: Ja, vielen Dank. Das waren alle Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann gebe ich dem pU noch einmal die Möglichkeit, aus einer Sicht zusammenzufassen. Wer macht das? – Frau Finkes, bitte.

Frau Finkes (Novartis): Lieber Herr Professor Hecken! Meine Damen und Herren! Vielen Dank für die gute Diskussion. Wir haben heute erneut über diese sehr seltene Erkrankung gesprochen. Wir wissen, dass diese Erkrankung nach und nach das Sehvermögen zerstört, die Orientierung und damit auch das alltägliche Leben der betroffenen Patienten. Die einzige Behandlungsmöglichkeit für diese Patienten ist und bleibt Luxturna. Seit der Einführung von Luxturna konnten bereits die meisten diagnostizierten Patienten in Deutschland, 34 bisher, damit behandelt werden. Die Langzeitdaten zeigen uns, dass nach der einmaligen Anwendung von Luxturna die Wirkung langfristig erhalten und die Sicherheit langfristig stabil bleibt. Luxturna führt zu einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen, das heißt, zu einem erheblichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Danke auch an die beiden klinischen Experten. Wir können diese Anhörung beenden, werden selbstverständlich wägen, was hier diskutiert worden ist. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 14:10 Uhr