

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Voretigen Neparvovec

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 26. August 2019
von 13:30 Uhr bis 14:17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Zeiß

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

Frau Dr. Gartner-Freyer

Herr Hentschke

Herr Dr. Kress

Herr Dr. Rose

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

Herr Prof. Dr. Hoerauf

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Kumpf

Beginn der Anhörung: 13:30 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön.

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

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

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

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

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

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

Herr Dr. Rose (Novartis): Ja, wir haben diese Daten nachgereicht. Wesentliche Daten hinsichtlich der Operationalisierung der Endpunkte waren auch schon im Protokoll enthalten. Wir haben Ihnen diese Daten jetzt noch einmal ganz konkret nachgereicht, die komplette Operationalisierung für alle Endpunkte hinsichtlich der Änderungen. Es gab eine Änderung im Protokoll. Die Änderung im Proto-

koll von der Version 5 auf die Version 6 fand statt, nachdem fünf Patienten eingeschlossen waren. Diese Änderung im Protokoll beinhaltete im Wesentlichen Präzisierungen der Abläufe. Ich will Ihnen ein Beispiel geben: Für den Fall, dass ein Patient nur einäugig behandelt werden konnte, also nur ein Auge behandelt werden konnte, weil auf dem anderen Auge irgendwelche Komplikationen auftraten, wurde dort präzisiert, dass dann ein weiterer Patient rekrutiert wird, aber der ursprüngliche Patient weiter in der Studie bleibt. Solche Dinge wurden dort präzisiert.

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

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

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

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

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

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

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

Herr Dr. Gehrig: Zu diesem Thema noch einmal. Unter den Einschlusskriterien für die zulassungsbegründende Studie sind zu diesem Thema die OCT mit einer Netzhautdicke von 100 µm oder das Vorhandensein einer Restinsel im zentralen 30-Grad-Gesichtsfeld oder ein Areal von mindestens drei Papillen-Durchmessern ohne sichtbare Atrophie in der Ophthalmoskopie aufgeführt worden. Meine Frage geht dahin: Sind diese Untersuchungen in ihrer Aussagefähigkeit bezüglich der Lebensfähigkeit von Netzhautzellen vergleichbar, oder ist es vielmehr so, dass primär die OCT herangezogen wird und nur in solchen Fällen, in denen die OCT nicht erhoben werden kann, beispielsweise bei klei-

nen Kindern oder bei Patienten mit einem ausgeprägten Nystagmus, die anderen Parameter hauptsächlich zum Einsatz kommen, um die Lebensfähigkeit von Netzhautzellen zu bewerten?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön.

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

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

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

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön.

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

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

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

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

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

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Göppel.

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

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

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

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

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

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

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

Herr Dr. Gehrig: Ja.

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

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

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Rose.

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

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Bickel.

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

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

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

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

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

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

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

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Göppel.

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

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

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Kallenbach.

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

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

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

Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG): Es gibt jetzt eine Studie, gerade vom *Journal of Ophthalmology* publiziert. Sie hat die Daten aus Phase 1 und Phase 3 zusammengenommen. Da konkludieren die Autoren, dass nach vier Jahren immer noch ein Effekt der Therapie zu sehen war. Es ist spekulativ, wie lange er sich fortsetzt. Aber von bis zu vier Jahren kann man jetzt wahrscheinlich ausgehen. Wenn man eine Kosten-Nutzen-Relation ermittelt, dann müsste man die vier Jahre schon in Betracht ziehen.

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

Frau Bickel: Ich habe auch noch eine Frage an die Kliniker bzw. auch an den pharmazeutischen Unternehmer. Die Therapie, so sagten Sie, solle in spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Kommt

dafür überhaupt ein ambulantes Setting infrage, oder ist es ein stationäres? Ansonsten kann vielleicht auch der pharmazeutische Unternehmer die Frage beantworten, wo das derzeit durchgeführt wird. Aber könnte man sich in Zukunft beispielsweise ein ambulantes Setting vorstellen?

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Dr. Hoerauf (DOG): Das ist jetzt wiederum eine Frage, die ich sehr gut beantworten kann; da bin ich als Netzhaut- und Glaskörperchirurg ganz zu Hause. Subretinale Injektion ist für einen Netzhaut- und Glaskörperchirurgen durchaus etwas Besonderes; dazu muss er längere Zeit ausgebildet sein, sicherlich mehrere Jahre. Die subretinale Injektion ist nun auch nicht so ganz die Herausforderung. Wir haben in dieser Patientengruppe vor allem kleine Kinder, und die Vitrektomie bei Kindern ist eine echte Herausforderung. Dabei schwitze ich auch, davon hat man nicht so viele. Der Glaskörper ist unheimlich adhärent an der Netzhaut. Man hat ein höheres Risiko, bei der Glaskörper-OP Netzhautlöcher zu verursachen.

Wir wissen, dass die Zunahme der Katarakte nach Vitrektomie eindeutig mit dem Alter korreliert. Wenn Sie in einer Kohorte von 60-Jährigen eine Glaskörper-Operation machen, dann haben Sie innerhalb eines halben bis Dreivierteljahres bei fast 80 Prozent der Patienten einen grauen Star. Operieren Sie sehr junge Patienten, kann die Entwicklung der Katarakte Jahre und länger dauern. Des-

wegen erklärt sich auch in der Studie, dass nur wenige eine Katarakt entwickelt haben. Sie werden aber alle irgendwann im weiteren Verlauf eine bekommen. Nur ist eine Katarakt versus Erblindung für uns als Netzhaut- und Glaskörperchirurgen nicht als schwerwiegende Komplikation zu sehen; dies ist eher das Problem der Netzhautablösung. Die Netzhautablösung war in dem betreffenden Fall eindeutig chirurgisch bedingt. Das ist nicht dem Medikament zuzuschreiben, sondern eine chirurgische Komplikation. Wenn ich mir die Studie anschau, so bin ich eigentlich überrascht, dass es nicht häufiger auftrat. Das zeigt ja schon, dass es sich in der Studie um gut geschulte Chirurgen handelte, die sich speziell mit der Kinder-Vitrektomie gut auskennen. Ich glaube, das muss man fast mehr betonen als die subretinale Injektion.

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

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

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

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Bickel.

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

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

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

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Jantschak.

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

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Rose.

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

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

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

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Rose.

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

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

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

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Rose.

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

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

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

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

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

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

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

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Rose.

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

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

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

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Rose.

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

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

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

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Rose.

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

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Göppel.

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

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

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Rose.

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

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

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

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

Schluss der Anhörung: 14:17 Uhr