

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Voretigen Neparvovec (Luxturna<sup>®</sup>)*

Novartis Pharma GmbH

## **Modul 3 A**

*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.*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Verzeichnis eigener Tabellen</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>9</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	32
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	43
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	45
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	54
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	54
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	56
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	58
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	74
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	75
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	76
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	77
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	80
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	80
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	88
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	89
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	89
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	94
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	96
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	96

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	42
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	43
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	55
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	56
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	57
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	60
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	65
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	73
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	74

**Verzeichnis eigener Tabellen**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-A: Schätzung der Kosten der Sehbehinderung und Erblindung nach Lafuma et al. 2006b und Porz et al. 2010 .....	26
Tabelle 3-B: Schätzung der jährlichen Kosten der Erblindung und Sehbehinderung durch biallelische <i>RPE65</i> -Mutation-assoziierte Netzhautdystrophie .....	28
Tabelle 3-C: Ressourcennutzung pro Patient und Anschaffungskosten der Hilfsmittel für blinde Menschen und Menschen mit Sehbehinderung nach Lafuma et al. 2006c .....	31
Tabelle 3-D: Prävalenz der LCA .....	35
Tabelle 3-E: Frequenz der biallelischen <i>RPE65</i> -Mutationen bei Patienten mit LCA .....	36
Tabelle 3-F: Prävalenz der RP .....	38
Tabelle 3-G: Frequenz der biallelischen <i>RPE65</i> -Mutationen bei ar/sx vererbter RP .....	39
Tabelle 3-H: Berechnung der Anzahl an Patienten mit biallelischer <i>RPE65</i> -Mutation-assoziiertes LCA .....	39
Tabelle 3-I: Berechnung der Anzahl an Patienten mit biallelischer <i>RPE65</i> -Mutation-assoziiertes RP .....	40
Tabelle 3-J: Behandelbare Patienten mit biallelischer <i>RPE65</i> -Mutation-assoziiertes LCA oder RP .....	41
Tabelle 3-K: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	62
Tabelle 3-L: Berechnung der Kosten für die genetische Bestätigung biallelischer <i>RPE65</i> -Mutationen .....	67
Tabelle 3-M: Kosten für die Bestimmung des Vorhandenseins lebensfähiger Netzhautzellen mittels OCT .....	68
Tabelle 3-N: Minimale und maximale Dauer der immunmodulatorischen Begleitmedikation .....	69
Tabelle 3-O: Kosten der immunmodulatorischen Begleitmedikation .....	70
Tabelle 3-P: Prozeduren bei subretinalen Injektion von Voretigen Neparvovec .....	71
Tabelle 3-Q: Kosten für die subretinale Injektion von Voretigen Neparvovec als stationärer Eingriff .....	71
Tabelle 3-R: Kosten für die subretinale Injektion von Voretigen Neparvovec als ambulanter Eingriff .....	72
Tabelle 3-S: Kosten für die postoperativen Kontrollen im Anschluss an die subretinale Injektion von Voretigen Neparvovec .....	72
Tabelle 3-T: Prä- und postoperativer immunmodulatorischer Behandlungsplan für jedes Auge .....	81
Tabelle 3-U: Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Voretigen Neparvovec .....	87
Tabelle 3-V: Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Verabreichung .....	87
Tabelle 3-W: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken .....	90

Tabelle 3-X: Zusammenfassung der Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung bezüglich Sicherheitsbedenken ..... 90

Tabelle 3-Y: Maßnahmen nach der Zulassung ..... 94

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Beispiel für die Progression der Einschränkung des Gesichtsfeldes eines Patienten mit <i>RPE65</i> -Mutation-assoziiierter Netzhautdystrophie .....	18
Abbildung 2: Progression der Gesichtsfeldeinbußen (III4e, rechtes Auge) bei Patienten mit biallelischer <i>RPE65</i> -Mutation-assoziiierter hereditärer Netzhautdystrophie .....	19
Abbildung 3: Progression des Sehschärfeverlusts (rechtes Auge) bei Patienten mit biallelischer <i>RPE65</i> -Mutation-assoziiierter hereditären Netzhautdystrophie .....	20
Abbildung 4: Herleitung der behandelbaren Patienten mit Sehverlust durch biallelische <i>RPE65</i> -Mutation-assoziiierter LCA und RP .....	34
Abbildung 5: Einführung der subretinalen Injektionskanüle durch die Pars plana.....	83
Abbildung 6: Die Spitze der subretinalen Injektionskanüle liegt innerhalb des empfohlenen Injektionsbereichs (aus Sicht des Chirurgen).....	83

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AAV2	Adeno-assoziiertes virales Vektor vom Serotyp 2
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
arCSR	autosomal recessive childhood-onset severe retinal dystrophy
ar/sx	Autosomal rezessive Vererbung oder Simplex-Fälle
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCBSKC	Blue Cross and Blue Shield of Kansas City
BMAS	Bundesministerium für Arbeit und Soziales
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BVA	Berufsverband der Augenärzte
CT	Computertomographie
DBSV	Deutscher Blinden- und Sehbehindertenverband e.V.
DDD	Defined Daily Dose
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppe (Diagnosis Related Groups)
DRP	Diabetische Retinopathie
EMA	European Medicines Agency
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EOSRD	early onset severe retinal dystrophy
EPAR	European Public Assessment Report
ERG	Elektroretinogramm
EU	Europäische Union
FAF	Fundusautofluoreszenz
FAG	Fluoreszenzangiographie
FDA	Food and Drug Administration
FST	Full-Field-Stimulus
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEOS	Gesellschaft für den Einsatz offener Systeme GmbH
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
GKV-SV	GKV-Spitzenverband
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
GVF	Goldmann visual field
hRPE65	humanes retinales Pigmentepithel-spezifisches 65 kDa-Protein
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IRD	inherited retinal dystrophy
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
Kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LCA	Leber kongenitale Amaurose (Leber congenital amaurosis)
LogMAR	Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels (logarithm of the minimum angle of resolution)
mfERG	Multifokales Elektroretinogramm
Mg	Milligramm
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
MVD	Mittlere Verweildauer
µm	Mikrometer
N.A.	nicht angegeben
NGS	Next Generation Sequencing
NIA	Nah-Infrarotautofluoreszenz
OCT	Optische Kohärenztomographie (optical coherence tomography)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PKV	Private Krankenversicherung
PPV	Pars-plana-Vitrektomie
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
RP	Retinitis pigmentosa
RPE	Retinales Pigmentepithel
<i>RPE65</i>	Retinales Pigmentepithel 65 kDa Protein-Gen

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SECORD	Severe early childhood onset retinal dystrophy
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	Unerwünschtes Ereignis
Vg	Vektorgenome
vs.	versus
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Voretigen Neparvovec (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 (Novartis Pharma GmbH 2019).

Voretigen Neparvovec ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V (EMA 2012, 2015, 2018). Aufgrund dessen ist laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, geregelt in § 12 Absatz 1 Satz 1) keine zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) zu bestimmen und Abschnitt 3.1 nicht auszufüllen. Der medizinische Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt (G-BA 2018a).

Mit dem Ziel, den Zusatznutzen einer Therapie mit Voretigen Neparvovec gegenüber einer Vergleichstherapie darstellen zu können, wurde im Rahmen eines Beratungsgesprächs mit dem G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet folgende ZVT vom G-BA bestimmt (G-BA 2018b):

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Voretigen Neparvovec zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer vererbten Netzhautdystrophie, welche auf bestätigten biallelischen *RPE65*-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen, ist:

- Beobachtendes Abwarten.“

Beobachtendes Abwarten entspricht dem Vorgehen in der Kontrollgruppe in der für die Nutzenbewertung eingereichten Studie 301.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Das Beratungsgespräch mit dem G-BA zur Bestimmung der ZVT hat am 25.10.2018 stattgefunden (Vorgangsnummer 2018-B-184). Die Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch (finale Fassung) ist dem Dossier in Modul 5 beigelegt. Die in der

Niederschrift dargestellte Begründung für die Bestimmung der ZVT lautet wie folgt (G-BA 2018b):

„Insgesamt ist die Evidenzlage für die Indikation der vererbten Netzhautdystrophien somit als sehr limitiert einzuordnen. Zudem sind keine Arzneimittel explizit in der Indikation zugelassen.

In der Gesamtschau lässt sich aus der aggregierten Evidenz keine Empfehlung für eine gezielte Therapie ableiten. In Ermangelung verfügbarer Therapieoptionen wird als zweckmäßige Vergleichstherapie das beobachtende Abwarten bestimmt.“

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Als Grundlage für diesen Abschnitt wurde die Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 25.10.2018 (G-BA 2018b), die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels, die Zusammenfassung der Stellungnahme zur Orphan Designation für Leber kongenitale Amaurose und Retinitis pigmentosa sowie die Überarbeitung der Orphan Designations der EMA, bei der die beiden Erkrankungen als hereditäre Netzhautdystrophie zusammengefasst werden, herangezogen (EMA 2012, 2015, 2018).

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2012. *Public summary of opinion on orphan designation: Adenovirus-associated viral vector serotype 2 containing the human RPE65 gene for the treatment of Leber's congenital amaurosis*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/12/981-public-summary-opinion-orphan-designation-adenovirus-associated-viral-vector-serotype-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/12/981-public-summary-opinion-orphan-designation-adenovirus-associated-viral-vector-serotype-2_en.pdf), abgerufen am: 29.11.2018.
2. European Medicines Agency (EMA) 2015. *Public summary of opinion on orphan designation: Adenovirus-associated viral vector serotype 2 containing the human RPE65 gene for the treatment of retinitis pigmentosa*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/15/1518-public-summary-opinion-orphan-designation-adenovirus-associated-viral-vector-serotype-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/15/1518-public-summary-opinion-orphan-designation-adenovirus-associated-viral-vector-serotype-2_en.pdf), abgerufen am: 29.11.2018.
3. European Medicines Agency (EMA) 2018. *Orphan Maintenance Assessment Report: Luxturna (Adenovirus-associated viral vector serotype 2 containing the human RPE65 gene - Treatment of inherited retinal dystrophies*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-maintenance-report/luxturna-orphan-maintenance-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-maintenance-report/luxturna-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf), abgerufen am: 15.01.2019.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018a. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008 und zuletzt geändert am 16. August 2018, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.12.2018 B5, in Kraft getreten am 8. Dezember 2018*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1708/VerfO\\_2018-08-16\\_iK-2018-12-08.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1708/VerfO_2018-08-16_iK-2018-12-08.pdf), abgerufen am: 20.12.2018.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018b. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-184. Brief*.
6. Novartis Pharma GmbH 2019. *Fachinformation Luxturna®: Stand Januar 2019*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 21.02.2019.

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### **Hereditäre Netzhauterkrankungen und die Bedeutung einer RPE65-Mutation**

Hereditäre Netzhauterkrankungen (ICD-10-GM-2018 H35.5) sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen mit überlappenden Phänotypen, die durch fortschreitende Degeneration und Dysfunktion der Netzhaut gekennzeichnet sind (Nash et al. 2015; Dias et al. 2017). Sie können ursächlich bereits durch eine einzige Mutation in einem von über 250 unterschiedlichen Genen ausgelöst werden (RetNet 2018).

Je nach mutiertem Gen können sich unterschiedliche Entwicklungs- und Funktionsstörungen der Netzhaut ausbilden, wie z. B. Störungen des retinalen Stoffwechsels, der Zellstrukturen oder der Phototransduktion. Der Gendefekt ist somit definierend für die molekulare Pathogenese, das grundlegende Krankheitsbild und den Verlauf der Erkrankung (Dias et al. 2017).

Bei Patienten mit biallelischen Mutationen im Gen *RPE65* wird die RPE65-Isomerase im retinalen Pigmentepithel (RPE) entweder nicht oder als nicht funktionales Protein bzw. Protein mit verminderter Funktion exprimiert. Ein Mangel an funktionaler RPE65-Isomerase führt dazu, dass im Rahmen der Phototransduktionskaskade entstehendes *All-trans*-Retinal nicht mehr zu *11-cis*-Retinal umgewandelt werden kann, wodurch die Regeneration des Sehpigments Rhodopsin gestört ist (Cideciyan 2010; Dias et al. 2017).

Durch diese Störung im retinalen Stoffwechsel verlieren die Photorezeptoren – Stäbchen, notwendig für das Nachtsehen, und Zapfen, notwendig für das Farbsehen – ihre Fähigkeit, auf Lichtreize zu reagieren. Weiterhin führt eine Akkumulation von toxischen Zwischenprodukten zum Absterben der RPE Zellen, was letztendlich zusätzlich zu einer Dysfunktion und Verkümmern der Photorezeptoren führt. Dieser Effekt ist bei den Photorezeptor-Stäbchen stärker ausgeprägt als bei den Photorezeptor-Zapfen, da letztere über sog. Müllerzellen noch einen alternativen Stoffwechselweg zur Regeneration des Sehpigments aufweisen (Cideciyan 2010; Dias et al. 2017).

Biallelische *RPE65*-Mutationen manifestieren sich in einem klinischen Phänotyp, der meist der Leber kongenitalen Amaurose (LCA) oder der Retinitis pigmentosa (RP) zugeordnet wird. Es wurden sowohl autosomal rezessive als auch dominante *RPE65*-Mutationen beschrieben.

Letztere sind jedoch sehr selten (< 1 %) und werden hier nicht weiter betrachtet (Fahim et al. 2000; den Hollander et al. 2008; Bowne et al. 2011; Nash et al. 2015). Definitionsgemäß müssen für die Diagnose einer biallelischen *RPE65*-Mutation-assoziierten Netzhautdystrophie beide Kopien des *RPE65*-Gens entweder als eine oder zwei verschiedene pathogene Varianten vorliegen (BCBSKC 2018).

Eine Trennung der biallelischen *RPE65*-Mutation-assoziierten Netzhautdystrophie in LCA und RP ist historisch begründet und geht auf eine Zeit zurück (1869), in der die Ermittlung des ursächlichen Gendefekts einer Erkrankung nicht möglich war, sodass eine Erkrankung primär über ihren Phänotyp beschrieben wurde (Chacon-Camacho und Zenteno 2015). Vor diesem Hintergrund und ohne die Kenntnis über einen gemeinsamen Genotyp wurde ein frühes Auftreten (early-onset) der biallelischen *RPE65*-Mutation-assoziierten Netzhautdystrophie oft als LCA und ein späteres Auftreten üblicherweise als RP diagnostiziert (Lorenz et al. 2000; Cideciyan 2010).

Mit wachsendem Wissen über die Variabilität der Erkrankung wurde diese Differenzierung zusehends obsolet, auch da die klinische Unterscheidung der zwei Grunderkrankungen, LCA und RP, nur schwer möglich ist (Morimura et al. 1998; Kumaran et al. 2017). So wird LCA teilweise als besondere Teilgruppe der vergleichsweise großen Indikation RP angesehen (Ferrari et al. 2011; Zobor und Zrenner 2012; Bocquet et al. 2013) bzw. als early-onset RP bezeichnet, sodass LCA von manchen Autoren als nicht unterscheidbar und damit synonym gleichgesetzt wird (Hamel 2006; Cideciyan 2010). Neben LCA und RP wird die biallelische *RPE65*-Mutation-assoziierte Netzhautdystrophie auch noch anderen Gruppen bzw. anderen Bezeichnungen von retinalen Dystrophien zugeordnet, wie z. B. arCSR (autosomal recessive childhood-onset severe retinal dystrophy), EOSRD (early onset severe retinal dystrophy) und SECOR (severe early childhood onset retinal dystrophy) (Lorenz et al. 2008; Weleber et al. 2016). Eine Zuordnung der biallelischen *RPE65*-Mutation-assoziierten Netzhautdystrophie zu diesen Krankheitsbildern, an Stelle von LCA oder RP, ist allerdings untypisch (Thompson et al. 2000; Cideciyan 2010; Nash et al. 2015; Dias et al. 2017).

Die biallelische *RPE65*-Mutation-assoziierte Netzhautdystrophie führt zu einem phänotypischen Kontinuum von zahlreichen Symptomen, welche klinisch zwar gruppiert werden können, aber dennoch lediglich verschiedene Manifestationen der gleichen Ätiologie darstellen. Die Definition einer Erkrankung über den zugrundeliegenden Gendefekt und ein darauf basierendes Nomenklatorsystem wird in der Literatur als eine exaktere und bessere Beschreibung von Netzhautdystrophien beschrieben, als ein Nomenklatorsystem über den klinischen und von überlappenden Symptomen geprägten Phänotyp (Kellner et al. 2012).

Eine Unterscheidung der biallelischen *RPE65*-Mutation-assoziierten LCA und RP wird im Rahmen dieses Dossiers nur bezüglich der Epidemiologie angewendet, da diese historisch bedingt eine zuverlässigere Berechnung der deutschlandweiten Prävalenz der biallelischen *RPE65*-Mutation-assoziierten Netzhautdystrophie erlaubt (vgl. Abschnitt 3.2.3).

### **Krankheitsbild und Verlauf**

Das Krankheitsbild der biallelischen *RPE65*-Mutation-assoziierten Netzhautdystrophie zeichnet sich durch eine progrediente Ausdünnung des retinalen Pigmentepithels und eine sukzessive Dysfunktion der Photorezeptoren in der Netzhaut aus. Es handelt sich um eine Erkrankung, bei der überwiegend die Stäbchen-Funktion beeinträchtigt ist (Ausbildung einer Stäbchen-Zapfen-Dystrophie), aber auch Zapfen-Photorezeptoren bereits früh im Verlauf betroffen sein können (Lorenz et al. 2000; Lorenz et al. 2008). Die hiermit einhergehenden Symptome sind vielfältig, wobei fortschreitende Nachtblindheit, Gesichtsfelddefekte, eine Visusminderung und die Entwicklung eines Tunnelblicks bis hin zur Erblindung im Sinne des Gesetzes<sup>1</sup> die Leitsymptome darstellen (Lorenz et al. 2000; Koenekoop 2004; den Hollander et al. 2008).

In der überwiegenden Anzahl der Fälle treten diese Symptome bereits im ersten Lebensjahr auf und gehen dann oft mit wanderndem Nystagmus (Augenzittern) und einer verlangsamten oder fehlenden Pupillenreaktion einher (Lorenz et al. 2000; Koenekoop 2004; den Hollander et al. 2008). Beim Vorliegen dieser Symptome wird die Netzhautdystrophie meist auch schon im frühen Kindesalter diagnostiziert und der LCA (Diagnose vor dem zweiten Lebensjahr) oder der juvenilen RP (Diagnose nach dem zweiten Lebensjahr) zugeordnet (Lorenz et al. 2000). Wie bereits erläutert, ist hierbei allerdings keine klare Linie zwischen der Diagnose einer LCA und RP zu ziehen, da die Erkrankungen sich klinisch nicht unterscheiden. Eine vollständige Erblindung wird bei diesem Verlauf oft schon vor dem 20. Lebensjahr erreicht (Thompson et al. 2000; Paunescu et al. 2005).

Teilweise ist der Verlauf auch verzögert und es zeigen sich in der ersten Lebensdekade zunächst nur fortschreitende Nachtblindheit, erhöhte Blendungsempfindlichkeit und eine langsame Hell-Dunkel-Adaption als erste Symptome der Erkrankung (Koenekoop 2004; Lorenz et al. 2008; Zobor und Zrenner 2012). Die Entwicklung einer Visusminderung sowie von zunehmenden Gesichtsfeldverlusten bis hin zur Erblindung im Sinne des Gesetzes erfolgt bei diesem verzögerten Verlauf tendenziell später im Leben (Lorenz et al. 2008). Erfolgt die Diagnose erst in der dritten bis vierten Lebensdekade, wird die Erkrankung üblicherweise der RP zugeordnet (Lorenz et al. 2008; Zobor und Zrenner 2012). Neben den bereits beschriebenen Symptomen wurden weiterhin auch reduziertes Farbsehen, verlängerte Adaptionszeit und Störung des Kontrastsehens, Photophobie, Hyperopie (Weitsichtigkeit), Strabismus (Schielen) und die Entwicklung eines Keratokonus (Ausdünnung und Verformung der Hornhaut des Auges) als typische Symptome beschrieben (Lorenz et al. 2000; Koenekoop 2004; den Hollander et al. 2008; Zobor und Zrenner 2012).

Typischerweise treten die ersten Gesichtsfelddefekte in der Stäbchen-reichen Peripherie der Netzhaut auf. Die Progression erfolgt anschließend von den Außenzonen nach innen hin (konzentrische Einengung), sodass sich ein zunehmend ausgeprägter Tunnelblick entwickelt.

---

<sup>1</sup> In Deutschland gilt ein Mensch im Sinne des Gesetzes als blind, wenn er selbst mit Brille oder Kontaktlinsen eine Sehschärfe von weniger als 2 % verglichen mit einem normal sehenden Mensch aufweist oder wenn andere Störungen des Sehvermögens von einem solchen Schweregrad vorliegen, dass sie dieser Beeinträchtigung der Sehschärfe gleichzustellen sind (BMAS 2008).

Dieser Tunnelblick behindert die Orientierung im Alltag, wie z. B. die generelle Orientierung, die Wahrnehmung von Hindernissen, die Suche von Gegenständen und die Teilnahme am Straßenverkehr (Pro Retina 2004; Zobor und Zrenner 2012). Im späteren Verlauf der Krankheit, insbesondere mit zunehmender Visusminderung, wird auch die Lesefähigkeit stark eingeschränkt. Zwar bleibt die Zapfenfunktion im Zentrum der Netzhaut bei diesem verzögerten Verlauf vergleichsweise lang erhalten (Zobor und Zrenner 2012), jedoch führen Gesichtsfelddefekte und Visusminderung letztendlich dennoch zu einem massivem Verlust der Sehfähigkeit bis hin zur Erblindung im Sinne des Gesetzes (Thompson et al. 2000).

Diese Einschränkungen im Sehvermögen treten bei Patienten mit biallelischer *RPE65*-Mutation-assoziierten Netzhautdystrophie, insbesondere in einer nicht gut ausgeleuchteten Umgebung, zu Tage. Betroffene Patienten (insbesondere Kinder) zeigen daher oft ein sog. lichtsuchendes Verhalten, d. h. sie meiden dunkle Umgebungen und reagieren stärker auf hell leuchtende Reize. Bei fortschreitender Krankheitsprogression steigt der Bedarf an Helligkeit, um noch sehen zu können, stetig an, bis diese auch über technische Hilfsmittel im Alltag nicht mehr erreicht werden kann und betroffene Patienten in natürlich beleuchteter Umgebung nahezu blind sind (Lorenz et al. 2000; ICER 2018).

Ein Beispiel dafür, wie schnell und dramatisch die Krankheitsprogression fortschreiten kann und wie eine biallelische *RPE65*-Mutation-assoziierte Netzhautdystrophie sukzessive zur Blindheit führt, ist in Abbildung 1 dargestellt (Spark Therapeutics 2017). In den Teilabbildungen von Abbildung 1 wird jeweils das Gesichtsfeld (Goldmann visual field, GVF) beispielhaft für einen Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf der Erkrankung dargestellt. Die grau schraffierte Fläche markiert dabei den für den Patienten sichtbaren Bereich. Eine deutliche Reduktion des Sehfeldes konnte in diesem Einzelfallbericht bereits zum 12. Lebensjahr nachgewiesen werden. Im Verlauf der Erkrankung verkleinerte sich das Gesichtsfeld dieses Patienten weiterhin, bis mit 23 Jahren nur noch ein kleiner Sehrest vorhanden war (Chung et al. 2019).

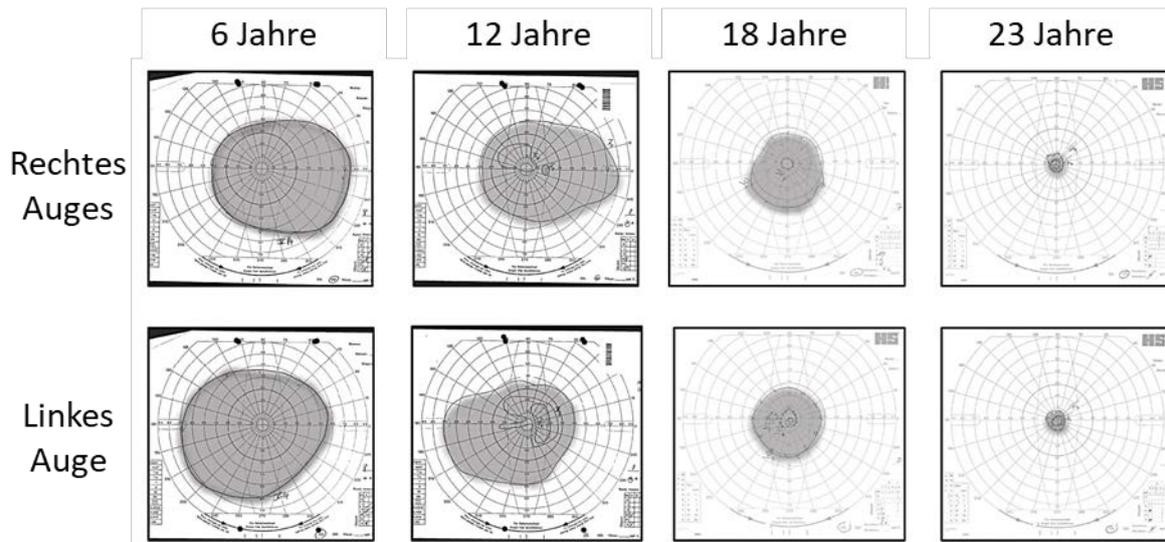


Abbildung 1: Beispiel für die Progression der Einschränkung des Gesichtsfeldes eines Patienten mit *RPE65*-Mutation-assoziiierter Netzhautdystrophie

Quelle: Spark Therapeutics 2017; Chung et al. 2019

Der in Abbildung 1 dargestellte Einzelfallbericht ist typisch für den Krankheitsverlauf und entspricht dem von Chung et al. in der *Natural History Study* beschriebenen und in Abbildung 2 dargestellten charakteristischen Verlauf der biallelischen *RPE65*-Mutation-assoziierten Netzhautdystrophie (Chung et al. 2019). In ihrer Studie haben Chung et al. mit Hilfe der Goldmann-Perimetrie das Gesichtsfeld von 70 verschiedenen Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten der Erkrankung bestimmt (Alter des Patienten, X-Achse) und die gemessenen kumulativen Meridiane als Maß für das Gesichtsfeld aufsummiert (Gesamtsumme des visuellen Feldes, Y-Achse). Die blauen Kreise stellen hierbei die einzelnen Messpunkte, die schwarzen Punkte den Mittelwert und der Fehlerbalken das 95 %-KI für die jeweilige Altersgruppe dar. Die Daten zeigen, dass die mit der Erkrankung einhergehende Degeneration des RPE häufig schon vor dem 12. Lebensjahr zu einer Reduzierung der Gesamtsumme des visuellen Feldes auf unter  $600^\circ$  führt (rote gestrichelte Linie), was einem Verlust von über 50 % des Gesichtsfeldes des als normal definierten Sehvermögens ( $1.200^\circ$  bis  $1.400^\circ$ ) entspricht. Bei einem Großteil der untersuchten Patienten betrug die Gesamtsumme des visuellen Feldes im Alter von 20 Jahren bereits weniger als  $200^\circ$  und somit weniger als 20 % des als normal definierten Sehvermögens (Chung et al. 2019).

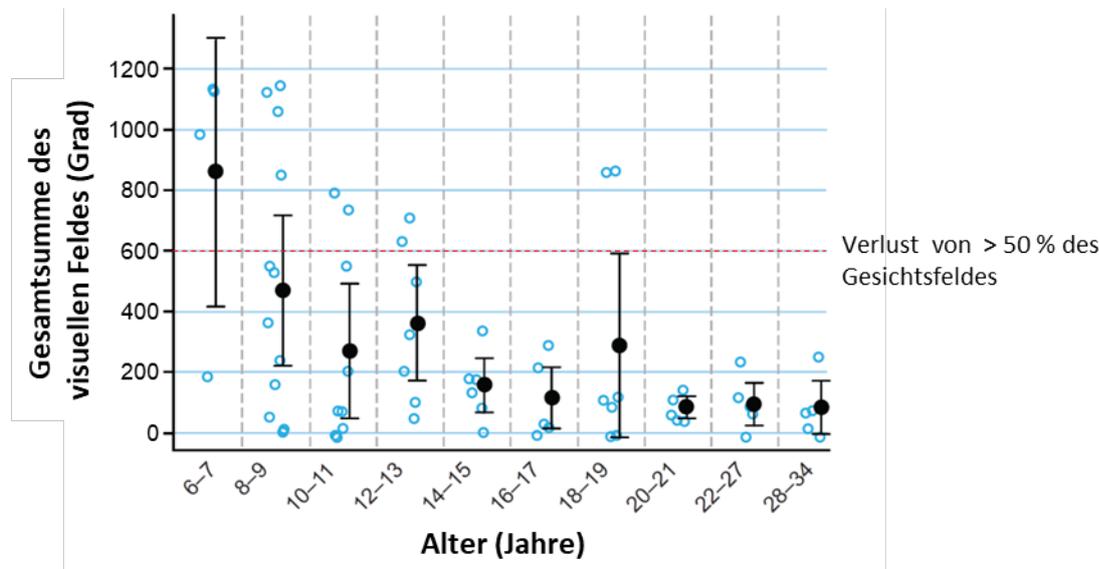


Abbildung 2: Progression der Gesichtsfeldeinbußen (III4e, rechtes Auge) bei Patienten mit biallelischer *RPE65*-Mutation-assoziiierter hereditärer Netzhautdystrophie  
Quelle: Spark Therapeutics 2017; Chung et al. 2019

Wie bereits erwähnt, kann die Erkrankung auch verzögert verlaufen, wodurch der Status der Erblindung im Sinne des Gesetzes erst in der dritten bis vierten Lebensdekade erreicht wird. Im Rahmen von Einzelfallberichten wurde weiterhin eine seltene, sehr milde Verlaufsform beschrieben, bei der die Erblindung im Sinne des Gesetzes erst in der sechsten Lebensdekade eingetreten ist (Thompson et al. 2000; den Hollander et al. 2008; Lorenz et al. 2008). Bei diesem verzögerten Verlauf lässt sich die Progression in zwei Phasen einteilen: einer langsameren ersten Phase, bei der oft nur Nachtblindheit und langsame Hell-Dunkeladaption als Symptome nachgewiesen werden und einer schnellen zweiten Phase, bei der jährlich fünf bis 20 % des Restgesichtsfeldes bzw. teilweise sogar exponentiell Gesichtsfeldfläche verloren geht (Pro Retina 2004; Zobor und Zrenner 2012).

Verglichen mit dem Gesichtsfeldverlust verläuft die Progression des Sehschärfeverlusts, wie in Abbildung 3 dargestellt, oft verzögert (Chung et al. 2019). Abbildung 3 zeigt den sukzessiven Sehschärfeverlust ausgedrückt als Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels (logarithm of the minimum angle of resolution, LogMAR; linke Y-Achse) bzw. Dezimalvisus (rechte Y-Achse) bei Patienten mit einer biallelischen *RPE65*-Mutation-assoziierten Netzhautdystrophie über den Verlauf der Erkrankung (Alter des Patienten, X-Achse). Hierbei entspricht ein LogMAR von 0 bzw. ein Visus von 1 der als normal definierten Sehschärfe. Die blauen Kreise symbolisieren die einzelnen Messpunkte, die schwarzen Punkte den Mittelwert und der Fehlerbalken das 95 %-KI für die jeweilige Altersgruppe. Der Mittelwert der Sehschärfe nahm bei der von Chung et al. untersuchten Patientenpopulation erst ab einem Alter von 18 bis 20 Jahren merklich ab und fiel ab einem Alter von 28 Jahren schließlich unterhalb von 0,02 (Dezimalvisus), welches den Grenzwert zur Einstufung der Patienten als blind im Sinne des Gesetzes darstellt (obere rote gestrichelte Linie). Ab einem Alter von 34 Jahren betrug die mittlere Sehschärfe der Patienten letztlich weniger als 0,001 (Dezimalvisus). Bei einer

Sehschärfe unterhalb dieses Grenzwerts (untere rote gestrichelte Linie) ist es dem Patienten nicht mehr möglich, eine Handbewegung vor dem Auge zu erkennen (Chung et al. 2019).

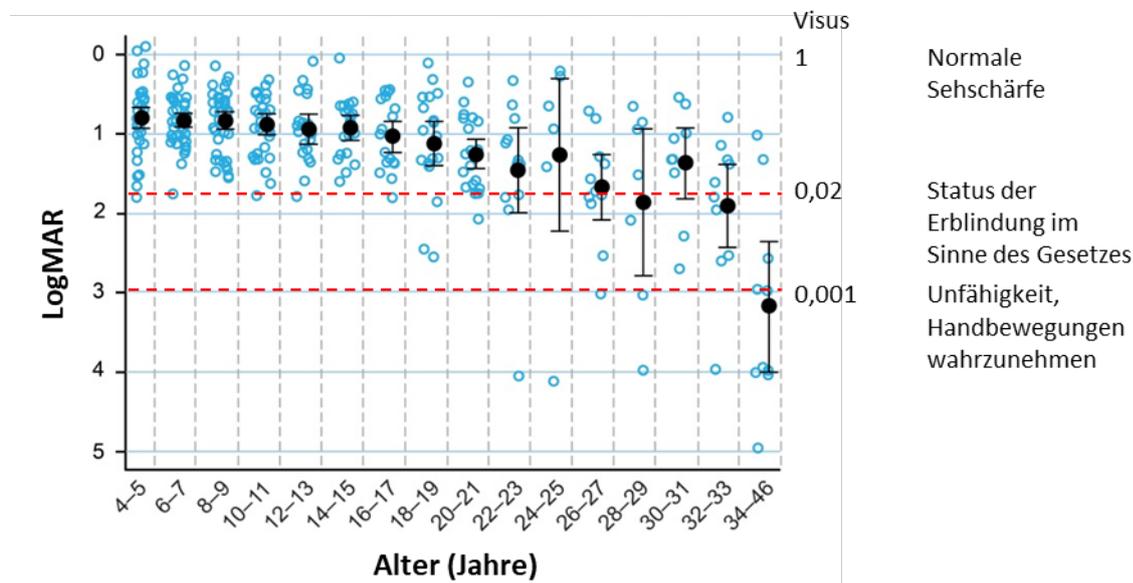


Abbildung 3: Progression des Sehschärfeverlusts (rechtes Auge) bei Patienten mit biallelischer *RPE65*-Mutation-assoziiierter hereditären Netzhautdystrophie

Quelle: Spark Therapeutics 2017; Chung et al. 2019

Diese Verzögerung im Sehschärfeverlust verglichen mit dem Gesichtsfeldverlust hängt damit zusammen, dass der zentrale Bereich der Netzhaut mit der höchsten Sehschärfe erst spät im Verlauf der Erkrankung beeinträchtigt wird (Zobor und Zrenner 2012). Obwohl auch der Sehschärfeverlust letztendlich zur Erblindung im Sinne des Gesetzes führen kann, wirken sich die Einbußen im Gesichtsfeld demnach früher und einschneidender auf die Sehfähigkeit des Patienten aus.

## Diagnostik

### *Klinische Diagnostik*

Das Ziel der Diagnostik ist die frühzeitige Erkennung der Erkrankung, ein Ausschluss einer Phänokopie durch serologische Untersuchungen (z. B. Lues), die Unterscheidung von stabilen und progressiven Formen, die ausführliche Beratung hinsichtlich der Einstellung auf die veränderte Lebenssituation und eine Beratung bezüglich der familiären Bedeutung (z. B. Vererbung) (BVA und DOG 2017).

Der erste Schritt der Diagnose basiert auf einer augenärztlichen Anamnese bezüglich der Beeinträchtigung des Sehvermögens. Weiterhin erfolgt eine Erfassung der Krankengeschichte sowie eine Allgemein- und Familienanamnese (BVA und DOG 2017). Hierbei können typische Symptome wie z. B. Nachtblindheit und Nystagmus bereits erfasst werden (Lorenz et al. 2000).

Im Anschluss findet eine klinische Beurteilung der Sehfähigkeiten statt. Diese kann eine Sehschärfebestimmung (z. B. mittels Sehprobetafeln), eine Spaltlampenuntersuchung der

vorderen und mittleren Augenabschnitte zur mikroskopischen Untersuchung des Auges, eine Untersuchung des Augenhintergrundes, eine Untersuchung des Farbsinnes einschließlich Blausinn (z. B. Lanthony-Pandel-D-15 desaturierter Test oder Velhagentafeln) und eine Gesichtsfeldprüfung umfassen (Zobor und Zrenner 2012; BVA und DOG 2017).

Die Gesichtsfeldprüfung ist hierbei ein zentraler Faktor für die Charakterisierung der Erkrankung, da die Abnahme des Gesichtsfeldes über den Verlauf der Krankheit mittels Gesichtsfeldprüfung verfolgt werden kann. Weiterhin kann über diesen Test eine Beurteilung der Fahr- und Berufstauglichkeit ermöglicht werden. Für die Gesichtsfeldprüfung stehen unterschiedliche Verfahren zur Verfügung, wobei primär kinetische Perimeter, wie das Goldmann-Perimeter oder ähnliche semiautomatische oder automatische kinetische Perimeter, eingesetzt werden sollten (Zobor und Zrenner 2012).

Zur Charakterisierung der Seh Wahrnehmung in Dämmerung und Dunkelheit kann die Dunkeladaptionsschwelle oder auch die Dunkeladaptionkurve bestimmt werden. Hierfür kann ein Dunkeladaptometer oder bei Patienten mit bereits stark eingeschränktem Sehvermögen, sog. „Low-vision-Patienten“ (Visus < 0,5), auch eine FST-Messung (Full-Field-Stimulus-Test) eingesetzt werden (Zobor und Zrenner 2012).

Die Progression der Erkrankung wird neben klinischen Symptomen vor allem über den Zustand der Netzhaut charakterisiert. So können in manchen Fällen erste Degenerationen des retinalen Pigmentepithels bereits nachgewiesen werden, bevor Symptome wie Nachtblindheit auftreten (Lorenz et al. 2008).

Zur Beurteilung der Netzhautfunktionen wird üblicherweise das Ganzfeld-Elektroretinogramm (ERG) eingesetzt, mit dem elektrische Signale der Netzhaut nach Lichtstimulation aufgezeichnet werden. Bei Fortschreiten der Degeneration und damit einhergehender Funktionsminderung des Stäbchen- und Zapfensystems, werden zusätzlich empfindlichere Verfahren, wie z. B. das multifokale ERG (mfERG) eingesetzt (Zobor und Zrenner 2012).

Weitere Methoden zur Charakterisierung von Netzhautveränderungen sind die optische Kohärenztomographie (optical coherence tomography, OCT), mittels welcher sich Netzhautdicke und Netzhautstruktur in histologieanalogen Schnittbildern grafisch darstellen und beurteilen lassen, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Nah-Infrarotautofluoreszenz (NIA), Fluoreszenzangiographie (FAG) und Fundusautofluoreszenz (FAF) (Cideciyan 2010; Kellner et al. 2012; Zobor und Zrenner 2012; BVA und DOG 2017).

### **Genetische Diagnostik**

Aufgrund der fehlenden Unterscheidungsmöglichkeit der einzelnen hereditären Netzhauterkrankungen auf klinisch symptomatischer Ebene, erfolgt bei Verdacht auf eine hereditäre Netzhauterkrankung eine Überweisung des Patienten zur molekulargenetischen Untersuchung und genetischen Beratung durch Humangenetiker (BVA und DOG 2017).

Eine sichere Diagnose der biallelischen *RPE65*-Mutation ist nur über genetische Diagnostik möglich. Methoden, die hierfür eingesetzt werden, umfassen DNA Microarrays, Next

Generation Sequencing (NGS), Kopplungsanalyse, Homozygotie- und Autozygotie-Kartierung, Sanger-Sequenzierung, Chromosome Arrays und Array-based Primer Extension (Dumitrescu et al. 2015; Nash et al. 2015). Für die Diagnose biallelischer *RPE65*-Mutationen ist eine Analyse über NGS und Sanger-Sequenzierung allein nicht ausreichend, da diese Methoden die Phase (*trans* vs. *cis*-Konfiguration) nicht auflösen können, sodass bei verschiedenen nachgewiesenen *RPE65*-Mutationen zusätzliche Bestätigungstests wie Kopplungsanalysen durch Familienstudien erforderlich sein können, um den Befund biallelischer *RPE65*-Mutationen zu bestätigen (BCBSKC 2018).

### Charakterisierung der Zielpopulation

Voretigen Neparvovec ist gemäß Fachinformation für die Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf bestätigten biallelischen *RPE65*-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen, angezeigt (Novartis Pharma GmbH 2019).

Hereditäre Netzhautdystrophien können durch eine Mutation in einer Vielzahl von Genen ausgelöst werden. Hierbei wird sowohl die molekulare Pathogenese als auch das Krankheitsbild und der Verlauf der Erkrankung maßgeblich von der Art und des Typs des Gendefekts definiert (Kellner et al. 2012; Nash et al. 2015; Dias et al. 2017). Eine allein klinische Charakterisierung der Erkrankung reicht daher für eine Entscheidung, ob ein Patient für eine Therapie mit Voretigen Neparvovec geeignet ist, nicht aus. Stattdessen ist zusätzlich eine molekulargenetische Untersuchung und Bestätigung der biallelischen *RPE65*-Mutationen notwendig (Kellner et al. 2012; BVA und DOG 2017; BCBSKC 2018).

Eine weitere Voraussetzung für die Anwendung ist, dass der Patient über eine ausreichende Anzahl lebensfähiger Netzhautzellen verfügt. Dies wird üblicherweise über die OCT, gegebenenfalls unterstützt durch eine Fundusaufnahme, bestimmt. Die Entscheidung, ob noch eine ausreichende Anzahl lebensfähiger Zellen vorliegt, obliegt dem behandelnden Arzt (Novartis Pharma GmbH 2019).

Da im Rahmen der Krankheitsprogression die Anzahl der noch lebensfähigen Netzhautzellen stetig abnimmt, ist es von Vorteil, eine Therapie möglichst frühzeitig anzusetzen. Gleichzeitig sind die Risiken bei einer Operation an einem noch nicht voll entwickelten Auge größer (Maguire et al. 2009; Pierce und Bennett 2015).

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

## Therapeutischer Bedarf

### *Therapeutischer Bedarf aus gesellschaftlicher Sicht*

Eine durch biallelische *RPE65*-Mutation-assoziierte Netzhautdystrophie ist derzeit nicht behandelbar, da keinerlei Therapiemöglichkeiten existieren (BVA und DOG 2017). Die Erkrankung führt unweigerlich zu einem erheblichen Verlust des Sehvermögens bis hin zur Erblindung im Sinne des Gesetzes, was einen folgenschweren Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten nach sich zieht und somit einen hohen Bedarf an Unterstützung und Hilfe für die Patienten bedeutet (Stieger und Lorenz 2009; Nash et al. 2015; Dias et al. 2017).

Die Beeinträchtigung der Patienten und deren Umfeld lässt sich bereits im Kindesalter durch erhöhten Betreuungs- und Förderungsaufwand messen. Das Leben von sehbehinderten und blinden Menschen ist hinsichtlich Selbstständigkeit und Mobilität massiv eingeschränkt, sodass sich betroffene Patienten bereits früh im Leben im Rahmen von Kursen für lebenspraktische Fähigkeiten mit Themen wie Körperpflege und Hygiene, Techniken der Nahrungsaufnahme, hauswirtschaftliche Versorgung, Umgang mit elektronischen und computerbezogenen Hilfsmitteln, Umgang mit Geld, Bedienung des Telefons und anderen alltäglichen Aufgaben auseinandersetzen müssen. Selbst vermeintlich einfache Tätigkeiten, wie z. B. das Schreiben der eigenen Unterschrift, müssen Patienten, deren Sehbeeinträchtigung bereits früh im Leben fortgeschritten ist, aufwendig erlernen. Insbesondere die Erschwernisse in der Orientierung und der Mobilität des Patienten erfordern eine gezielte Förderung, die z. B. Techniken zum Gehen mit Begleitpersonen, den Umgang mit einem Blindenlangstock als Verkehrsschutzzeichen und Orientierungshilfe, Sinnesschulungen (insbesondere Gehör- und Tastsinn) und den Aufbau einer geistigen Landkarte zur Orientierung umfasst (Niedersächsisches Ministerium für Soziales, Gesundheit und Gleichstellung 2014; DBSV 2017).

Je nach Progression der Erkrankung und dem Grad des bereits erreichten Sehverlustes nimmt die Behinderung im alltäglichen Leben, die notwendige Intensität der Betreuung und auch die Belastung für Betreuungs- und Pflegekräfte stetig zu (Köberlein et al. 2013). Darstellungen aus Einzelfallberichten zeigen anschaulich, dass Patienten mit verminderter Sehfähigkeit in nicht darauf spezialisierten Schulen, Universitäten und auch im Berufsleben trotz zahlreicher Hilfsmittel, Schulungen für lebenspraktische Fähigkeiten und verschiedener Unterstützungsprogramme oft Schwierigkeiten haben (Kern 2017; Hesse 2018). Der mit der Ausbildung und dem Berufsleben einhergehende Mehraufwand für den Patienten und dessen Umfeld kann zu Ausgrenzung, Einsamkeit und Stigmatisierung führen, sodass sich Patienten mit eingeschränkter Sehfähigkeit oft nicht als gleichwertige Mitglieder der Gesellschaft fühlen (Otto 2017; Widmer 2018).

Dieses Gefühl der Ausgrenzung ist bei Patienten mit biallelischer *RPE65*-Mutation-assoziiertes Netzhautdystrophie besonders ausgeprägt, da ihre Sehfähigkeit stark von der Helligkeit ihrer Umgebung abhängt. So beschreiben Betroffene es als besonders einschränkend, dass sie durch die Erkrankung keinen Sport treiben, nicht ins Kino gehen oder an einem bewölkten Tag oder nach Einbruch der Dunkelheit das Haus nicht ohne unterstützende Begleitung verlassen können (ICER 2018).

Durch ihre Sehbehinderung kann es für Menschen mit verminderter Sehfähigkeit oft schwer sein, einen für sie geeigneten Beruf zu finden. Oft geht bereits die Ausbildung für verschiedene Berufe mit erhöhten Kosten einher, welche einer Unterstützung durch die Arbeitsagentur bedürfen. Die Unterstützung erfordert wiederum eine Anerkennung durch die Arbeitsagentur, dass die Ausübung des angestrebten Berufs für den Betroffenen sinnvoll ist, was insbesondere für blindenuntypische Berufe schwer zu belegen sein kann (Richter 2017). Trotz eines vergleichsweise hohen Bildungsgrades waren nach der Jahrhundertwende lediglich etwa ein Viertel aller Blinden und hochgradig sehbehinderten Menschen im erwerbsfähigen Alter berufstätig (Bach 2017).

Zwar sind Unternehmen einer Anstellung von blinden Menschen bzw. Menschen mit verminderter Sehfähigkeit generell offen gegenüber eingestellt, jedoch sind sie meist unerfahren und denken nur in behinderungsspezifischen Rollenprofilen (Brawata 2017; Otto 2017). So kommen mehr als 90 % der Menschen mit Behinderung(en) nicht über ihre Einstiegsposition hinaus. Neben der Notwendigkeit der Etablierung von optimalen Arbeitsabläufen erhöht auch der erweiterte Verwaltungsaufwand für das einstellende Unternehmen (z. B. Mehrurlaub, steuerliche Besonderheiten, Beantragung erforderlicher Hilfen) den Marktwiderstand für die Beschäftigung von sehbehinderten Menschen (Otto 2017).

Die gravierenden Auswirkungen von Sehbehinderung und Blindheit auf das Leben und die Inklusion der Betroffenen in die Gesellschaft sind insbesondere bei neu erblindeten Menschen ersichtlich. Oft müssen die einfachen Dinge des Alltags, wie z. B. Einkaufen, Kochen, Haushaltsführung, Umgang mit einem Computer oder die Freizeitgestaltung neu erlernt werden. Auch ist die Fortführung des bisher ausgeübten Berufs durch Neuerblindung nicht immer möglich. Zwar birgt die zunehmende Digitalisierung eine große Chance, durch neue Hilfsmittel und Prozesswege das Leben von sehbehinderten und blinden Menschen zu verbessern, allerdings führt sie auch durch die intensiviertere Anwendung von Bildschirmen und visuellen Reizen potentiell zu weiteren Einschränkungen (Engels 2016; Bach 2017).

Dass ein Leben mit Sehbehinderung oder Blindheit einen massiven Eingriff in die Lebensqualität darstellt und mit einem Mehraufwand für Betroffene und betreuende Personen verbunden ist, wird in Deutschland durch die Etablierung verschiedener Hilfestellungen und Maßnahmen zur Unterstützung der Betroffenen zum Ausdruck gebracht. Diese umfassen ein monatliches Blinden- und Sehbehindertengeld, die Entwicklung einer möglichst barrierefreien Gestaltung von Verwaltung, Bau und Verkehr, und eine große Anzahl an Verbänden, Bildungseinrichtungen und Organisationen zur Unterstützung der Betroffenen (z. B. Bund zur Förderung Sehbehinderter e.V., Deutscher Verein der Blinden und Sehbehinderten in Studium und Beruf, Deutsche Blindenstudienanstalt, Pro Retina Deutschland e.V.). Bei der Tätigkeit der Verbände und Organisationen stehen insbesondere der Erhalt der sozialen Stellung sowie eine Förderung gesellschaftlicher – beruflicher Eingliederung im Vordergrund (RKI 2017).

Die gesellschaftliche Belastung durch Erkrankungen, welche Sehbehinderung und Blindheit zur Folge haben, ist demnach bedeutend und zeigt, dass ein erheblicher therapeutischer Bedarf für die Behandlung der biallelischen *RPE65*-Mutation-assoziierten Netzhautdystrophie besteht.

### ***Ökonomische Bedeutung der Erblindung***

Fortschreitende Sehbehinderung und Blindheit stellen eine so immense Einschränkung im Leben der Patienten dar, dass die durch sie verursachten Kosten sehr breit gestreut sind. Generell werden die Kosten für Sehbehinderung und Blindheit den direkten, indirekten und immateriellen Kosten zugeteilt. Zu den direkten Kosten werden direkte medizinische Kosten, z. B. für die Diagnose und die Behandlung der Erkrankung, direkte nicht-medizinische Kosten, z. B. für unterstützende Geräte, Hilfsmittel, häusliche Pflege, Mobilität bzw. Transport und weitere direkte Kosten, z. B. Zeitaufwand der Rehabilitation, Trainings, Selbsthilfegruppen, informelle Pflege, gezählt (Köberlein et al. 2013).

Trotz dieser Breite an direkten Kosten wird ein größerer Anteil der Kosten von Sehbehinderung und Blindheit durch indirekte Kosten (Produktivitätsverluste) verursacht, welche dadurch entstehen, dass die Erkrankten bzw. die sie pflegenden Personen weniger oder gar nicht erwerbstätig sind und dadurch vor finanzielle Herausforderungen gestellt werden. Diese Kosten sind allerdings, insbesondere bei informeller Betreuung, schwer zu schätzen (Köberlein et al. 2013). Sowohl die direkten als auch die indirekten Kosten steigen mit zunehmender Sehbehinderung überproportional an. Während ein Patient mit einer Sehschärfe von mehr als 0,63 einer Betreuung von etwa 5,8 Stunden in der Woche bedarf, steigt die Dauer der Betreuung bei Patienten mit einer Sehschärfe von unter 0,08 auf insgesamt 94,1 Stunden in der Woche an. Dies zeigt zum einen die abnehmende Arbeitsfähigkeit des Patienten bei Fortschreiten einer hereditären Netzhautdystrophie. Zum anderen zeigt dies aber auch die steigende Belastung für die betreuenden Personen bei Krankheitsprogression. Hierdurch werden vor allem von informell betreuenden Personen, wie Ehepartnern, Freunden und Familienmitgliedern, zunehmend Einbußen bei der eigenen Berufstätigkeit eingefordert (Köberlein et al. 2013).

Im Vergleich zu den direkten und indirekten Kosten, sind die durch Sehbehinderung und Blindheit abgeleiteten immateriellen bzw. intangiblen Kosten relativ breit gefasst und nur bedingt mit einem Zahlenwert zu belasten. Hierzu zählen die Kosten, die durch die psychische Belastung der Erkrankung entstehen (z. B. emotionaler Stress, Depression), Verlust an Selbstständigkeit, Einbußen in der Lebensqualität, eine höhere Mortalitätsrate, Einschränkungen in der Mobilität und bei Freizeitaktivitäten sowie medizinische Behandlungen, die nicht direkt am Auge vorgenommen werden, aber dennoch auf die Sehbehinderung bzw. Blindheit zurückzuführen sind, wie z. B. durch Stürze (Köberlein et al. 2013).

Insgesamt werden die Kosten durch Sehbehinderung und Blindheit am stärksten von den indirekten Kosten durch Erwerbsausfall bei Patienten und betreuenden Personen, der formellen und informellen Pflege und erst an dritter Stelle durch Hospitalisierung und medizinische sowie unterstützende Leistungen bestimmt (Köberlein et al. 2013). Dies zeigt zum einen, dass die Kosten durch Sehbehinderung und Blindheit in ihrem Ausmaß schnell unterschätzt werden können, da die direkt messbaren Kosten im Vergleich zu den schwer messbaren indirekten Kosten deutlich geringer sind. Zum anderen zeigt dies auch, dass symptomatische Maßnahmen zur Behandlung der Erkrankung unzureichend sind und Patienten sowie betreuende Personen massiv in ihrer Lebensqualität und Lebensplanung eingeschränkt werden. Letztlich erschließt

sich, insbesondere durch die hohen indirekten Kosten, auch aus ökonomischer Sicht ein enormer therapeutischer Bedarf.

Für eine konkrete Abschätzung der Kosten des Sehverlusts und der Erblindung aufgrund einer biallelischen *RPE65*-Mutation-assoziierten Netzhautdystrophie liegen nur wenige Daten vor. Zwar sind eine Vielzahl an Studien über die Kosten von Sehbehinderung und Erblindung vorhanden, allerdings untersuchen nur sehr wenige davon das deutsche Versorgungssystem und bestimmen stets nur einen Teil der Kosten der Erblindung (z.B. Einschränkung auf direkte nicht-medizinische Kosten oder vom Patienten zu erbringende Zahlungen). Eine umfassende Studie, welche die direkten, indirekten und immateriellen bzw. intangiblen Kosten der Erblindung in Betracht zieht, konnte nicht identifiziert werden. Stattdessen werden zur Abschätzung der Kosten der Sehbehinderung und Blindheit verschiedene Studien berücksichtigt, welche erst in der Gesamtschau eine umfassende Schätzung ermöglichen.

Zur Ermittlung der Kosten der Sehbehinderung in Deutschland sind insbesondere zwei Studien hervorzuheben: eine Studie von Lafuma et al., in welcher die mit Sehbehinderung assoziierten nicht-medizinischen Kosten geschätzt wurden sowie eine Studie von Porz et al., in der die persönlichen Krankheitskosten der Patienten direkt ermittelt wurden (Tabelle 3-A) (Lafuma et al. 2006b; Porz et al. 2010).

Tabelle 3-A: Schätzung der Kosten der Sehbehinderung und Erblindung nach Lafuma et al. 2006b und Porz et al. 2010

	<b>Lafuma et al. 2006b</b>	<b>Porz et al. 2010</b>
Art der Erhebung	Befragungen in Frankreich, anschließend Kosten auf deutschen Versorgungskontext übertragen	Befragungen in Deutschland
Aufbau der Studie	Befragung von 16.945 Probanden, davon 87 blind, 1.126 mit Sehbehinderung, 1.061 mit anderen visuellen Problemen und 14.671 ohne visuelle Probleme (Brezin et al. 2005)	Befragung von 8 Patienten mit hereditärer Netzhautdystrophie
Informelle Pflege (Familie)	4.568 €	nicht erfasst
Einkommensverlust (Haushalt)	3.705 €	nicht erfasst
Formelle Pflege (Dienstleister)	3.585 €	1.233 €
Sozialleistungen	1.066 €	nicht erfasst <sup>d</sup>
Hilfsmittel	690 €	486 €
Medikamente	nicht erfasst	178 €
Hausumbau	100 €	nicht erfasst
Summe (entspricht jährlichen nicht-medizinischen Kosten der Sehbehinderung und Erblindung)	13.714 €	
Summe (entspricht jährlichen persönlichen Krankheitskosten hereditärer Netzhautdystrophien)		1.897 €

	Lafuma et al. 2006b	Porz et al. 2010
<p>Die hier dargestellten von Lafuma et al. bestimmten Kosten der Sehbehinderung und Erblindung beziehen sich auf Menschen, die nicht in betreuenden Einrichtungen leben.</p> <p>a: Die durchschnittliche jährliche Anzahl an Betreuungsstunden für Verwandte von Menschen mit Sehbehinderung wurde in Deutschland auf 463 Stunden geschätzt. Für die Berechnung der Kosten wurde dieser Wert mit einem Stundenlohn von 9,86 € verrechnet. Je nach Grad der Sehbehinderung, z.B. bei vollständiger Erblindung, und Lebenssituation des Patienten kann die Anzahl an Betreuungsstunden jedoch weitaus höher liegen.</p> <p>b: Der Einkommensverlust wurde definiert als die Einkommensdifferenz (nach Berücksichtigung von Sozialleistungen) zwischen einer Familie, die sich um ein Mitglied mit Sehbehinderung oder Blindheit kümmert, und einer ähnlichen Familie ohne ein Mitglied mit Sehbehinderung oder Blindheit. Für die Schätzung des prozentualen Einkommensverlusts wurden die Daten basierend auf Alter, Geschlecht, Familientyp und Grad der Sehbehinderung der französischen Bevölkerungsstruktur angepasst. Über einen Vergleich des französischen (32.559 €) und deutschen Durchschnittslohns (32.230 €) wurde der Einkommensverlust auf einen Deutschland-spezifischen Wert überführt.</p> <p>c: Im Rahmen der Studie wurde ermittelt, dass blinde Menschen 682,7 Stunden, Menschen mit Sehbehinderung 261,4 Stunden und Menschen ohne Seheinschränkung (Kontrollgruppe) 147,5 Stunden pro Jahr an bezahlter Pflege in Anspruch nehmen. Basierend auf diesen Daten betrug die durchschnittliche Anzahl bezahlter Pflege von blinden und sehbehinderten Menschen in Deutschland 205 Stunden pro Jahr. Die Kosten für die bezahlte Pflege wurden über einen Stundenlohn von 17,50 € berechnet.</p> <p>d: Es wurden zwar Kosten für Sozialleistungen ermittelt, allerdings wurden diese als Transferkosten nicht in die Bilanz mitaufgenommen.</p> <p>e: Eine genaue Auflistung der Hilfsmittel ist in Tabelle 3-C aufgezeigt.</p> <p>Quelle: Brezin et al. 2005; Lafuma et al. 2006b; Porz et al. 2010</p>		

Lafuma et al. bestimmten die Kosten der Sehbehinderung und Erblindung auf Basis einer landesweiten Umfrage für Frankreich, welche eine Befragung von 16.945 Probanden einschließlich 87 blinder Menschen, 1.126 Patienten mit Sehbehinderung, 1.061 Patienten mit anderen visuellen Problemen und 14.671 Menschen ohne visuelle Probleme umfasste. Durch einen Vergleich des französischen und deutschen Mindestlohns (Frankreich: 6,83 € Deutschland: 9,86 €), des Durchschnittsgehalts (32.559 € 32.230 €) und der durchschnittlichen Kosten der Pflege (13,20 €/Stunde, 17,50 €/Stunde) sowie auf Basis der in Deutschland in Anspruch genommenen Sozialleistungen (2,4 % der Menschen mit Sehbehinderung nehmen Frührente in Anspruch; 0,17 % Arbeitslosengeld und 75,8 % Blindengeld) wurden die ermittelten Kosten anschließend in den deutschen Versorgungskontext übertragen. Bei der Aufstellung von Lafuma et al. wurden etwa 85 % der Gesamtkosten durch Kosten der formellen (3.585 €) und informellen Pflege (4.568 €) sowie durch Einkommensverluste (3.705 €) verursacht, während die Kosten für Sozialleistungen und Hilfsmittel (1.756 €) mit 13 % nur einen geringen Anteil ausmachten.

Ein ähnliches Bild zeigte sich auch auf nationaler Ebene: insgesamt schätzten Lafuma et al. die Kosten der Sehbehinderung und Blindheit in Deutschland auf 9,2 Mrd. € Für die Berechnung wurde angenommen, dass in Deutschland 730.000 Menschen mit Sehbehinderung oder Blindheit leben, von denen etwa 70.000 in betreuenden Einrichtungen wohnen<sup>2</sup>. Im Unterschied

<sup>2</sup> Für die Ermittlung der zusätzlichen Kosten von in Betreuungseinrichtungen lebenden Menschen wurde eine Herleitung basierend auf dem erhöhten durchschnittlichen Aufenthalt von Menschen mit Sehbehinderung oder

hierzu betragen die gesamten Krankheitskosten in Deutschland, die auf die Diagnose Blindheit und Sehschwäche zurückgeführt werden konnten (ICD-10: H54), im Jahr 2008 lediglich 359 Mio. € (Lafuma et al. 2006b; RKI 2017).

Bei der Studie von Porz et al. wurden gezielt nur die persönlichen Krankheitskosten retinaler Erkrankungen in Deutschland ermittelt, wobei die Diagnose der Erkrankung – altersabhängige Makuladegeneration (AMD), Diabetische Retinopathie (DRP) oder hereditäre Netzhautdystrophie – einzeln erfasst wurde (Porz et al. 2010). Porz et al. konnte zeigen, dass die durchschnittlichen persönlichen Krankheitskosten pro Jahr für die Diagnose einer hereditären Netzhauterkrankung deutlich höher waren (1.897 €) als für eine Diagnose der AMD (721 €) oder DRP (370 €) (Porz et al. 2010). Vor dem Hintergrund, dass hereditäre Netzhautdystrophien in Industrienationen verglichen mit AMD und DRP nur einen kleinen Anteil der jährlichen Neuerblindungen ausmachen (RP als größte hereditäre Netzhautdystrophie: 7,0 %, AMD: 40,7 %, DRP: 9,7 %) (RKI 2017), unterschätzen Studien, die bei der Diagnose der Erblindung nicht im Detail differenzieren – dazu gehört auch die Studie von Lafuma et al. – eventuell die Kosten hereditärer Netzhautdystrophien.

Basierend auf den Daten aus Lafuma et al. und Porz et al. wurde eine eigene Schätzung für die Kosten der Erblindung durch biallelische *RPE65*-Mutation-assoziierte Netzhautdystrophie durchgeführt (Tabelle 3-B). Hierfür wurden primär die von Lafuma et al. ermittelten Kosten inflationsbereinigt und die verwendeten Lohnkosten (Mindestlohn sowie durchschnittliches Bruttogehalt) aktualisiert. Weiterhin wurden verschiedene Annahmen für die Berechnung der Einkommensverluste sowie für die formelle Pflege unter Berücksichtigung des schweren Krankheitsverlaufs der biallelischen *RPE65*-Mutation-assoziierten Netzhautdystrophie erhöht (jeweils als Obergrenze angegeben).

Tabelle 3-B: Schätzung der jährlichen Kosten der Erblindung und Sehbehinderung durch biallelische *RPE65*-Mutation-assoziierte Netzhautdystrophie

Kostengruppe	Schätzung	Anmerkung
Informelle Pflege (Familie)	4.255 €	463 Stunden Betreuung pro Jahr; Kosten von 9,19 €/Stunde (Mindestlohn) (BMAS 2018)
Einkommensverlust (Haushalt)	5.202 – 22.626 €	Untergrenze: Anpassung der Berechnung von Lafuma et al. (Deutscher Durchschnittslohn von 32.230 € auf ein durchschnittliches Vollzeit-Bruttogehalt von 45.252 € (Destatis 2018a): $3.705 \text{ €} * 45.252 \text{ €} / 32.230 \text{ €} = 5.202 \text{ €}$ Obergrenze: unter der Annahme, dass 50 % der Blinden nicht berufstätig sind, beträgt der Produktivitätsverlust 22.626 € ( $50 \% * 45.252 \text{ €}$ )
Formelle Pflege (Dienstleister)	1.348 – 9.366 €	Untergrenze: inflationsbereinigter Wert <sup>a</sup> aus Porz et al. Obergrenze: 535,2 Stunden Betreuung pro Jahr (aus Lafuma et al. für Betreuung von Blinden) bei Kosten von 17,50 €/Stunde

Blindheit angesetzt. Basierend auf einer Population von 730.000 sehbehinderten oder blinden Patienten ergeben sich hierdurch zusätzliche jährliche Kosten von etwa 200 Mio. €

Kostengruppe	Schätzung	Anmerkung
Hilfsmittel <sup>a</sup>	829 €	Inflationsbereinigter Wert <sup>b</sup> aus Lafuma et al.
Medikamente <sup>c</sup>	195 €	Inflationsbereinigter Wert <sup>b</sup> aus Porz et al.
Hausumbau	120 €	Inflationsbereinigter Wert <sup>b</sup> aus Lafuma et al.
<b>Jährliche Gesamtkosten</b>	<b>11.948 – 37.391 €</b>	-
Blindengeld	3.600 – 7.404 €	Blindengeld beträgt je nach Bundesland zwischen 300 € und 617 € monatlich (DBSV 2018).
<b>Jährliche indirekte Kosten</b>	<b>9.457 – 26.881 €</b>	Beinhaltet: informelle Pflege (Familie), Einkommensverlust (Haushalt)
<p>a: Eine Übersicht über die berücksichtigten Hilfsmittel ist in Tabelle 3-C aufgeführt.</p> <p>b: Berechnung der Inflationsbereinigung basierend auf Verbraucherpreisindex (2004: 91,0; 2010: 100,0; 2017:109,3)</p> <p>c: Hierbei handelte es sich größtenteils um Vitaminpräparate, welche vom Patienten stets selbst gezahlt wurden.</p> <p>Quelle: Brezin et al. 2005; Lafuma et al. 2006a, 2006b, 2006c; Porz et al. 2010; DBSV 2018; Destatis 2018a, 2018b; BMAS 2018</p>		

Bei der Kostenaufstellung ist zu beachten, dass die Einkommensverluste nur auf eine bestimmte Altersgruppe der Betroffenen angewendet werden können. So wären bei jungen Betroffenen statt Einkommensverlusten erhöhte Bildungskosten und bei älteren Betroffenen statt Einkommensverlusten tendenziell höhere Pflegekosten anzusetzen.

Die potentielle Spanne des Einkommensverlusts ist sehr groß und variiert stark mit der Einschränkung der Sehfähigkeit. Der aus Lafuma et al. abgeleitete jährliche Einkommensverlust von 5.202 € wird als unterer Schätzwert herangezogen, da für die Berechnung neben Erblindung auch eine geringfügigere Sehbehinderung miteinbezogen wurde. Unter der Annahme, dass biallelische *RPE65*-Mutation-assoziierte Netzhautdystrophie letztendlich zu Blindheit führt, und nicht mehr als die Hälfte der vollständig erblindeten Patienten berufstätig ist (Bach 2017), kann der Einkommensverlust auch höher angesetzt werden (siehe Obergrenze in Tabelle 3-B).

Für die Berechnung der Kosten der Erblindung und Sehbehinderung wurde das Blindengeld als Sozialleistung zwar aufgeführt, allerdings nicht mit in die Berechnung der Gesamtkosten einbezogen, da sie Transferleistungen darstellen und mit dem Blindengeld unter anderem Hilfsmittel und formelle Pflege finanziert werden. Dementsprechend sind auch weitere Kosten bei den Sozialleistungen, wie z.B. Pflegegeld, Renten wegen verminderter Erwerbsfähigkeit und vorzeitige Inanspruchnahme der Rente, nicht aufgeführt (DBSV 2017). Ebenso sind die immateriellen bzw. intangiblen Kosten, wie z.B. die emotionale Belastung, Depression und erhöhtes Risiko für Stürze nicht berücksichtigt, da diese nicht verlässlich abgebildet werden können.

Weitere fehlende Kostenfaktoren sind die direkten medizinischen Kosten für die Diagnose der Erkrankung, die in der Behandlung der Krankheit allerdings nur einmalig auftreten und daher

für die Berechnung der jährlichen Kosten nicht berücksichtigt wurden, sowie Kosten für lebenspraktische Kurse, die insbesondere zu Beginn der Erkrankung von hoher Bedeutung sind.

Für die gesellschaftlichen Kosten der Erblindung müssten zusätzlich noch Steuerverluste, Verluste durch niedrigere Krankenversicherungsbeiträge und erhöhte Transportkosten berücksichtigt werden. Allerdings hängt die Höhe der hierfür zu berücksichtigenden Kosten maßgeblich von der Lebenssituation des Patienten ab, sodass eine Bezifferung der Kosten nicht möglich ist.

Zur Ermittlung der Kosteneffizienz von Voretigen Neparvovec wurde vom Institute for Clinical and Economic Review (ICER) eine Schätzung der Lebenszeitkosten der biallelischen *RPE65*-Mutation-assoziierten Netzhautdystrophie basierend auf einem *de novo* Markov-Modell durchgeführt (ICER 2018). Die vom ICER bestimmten gesellschaftlichen Kosten der Erkrankung betragen 1,9 Mio. \$ bzw. 1,7 Mio. € und sind im Einklang mit exemplarischen Hochrechnungen der Lebenszeitkosten basierend auf den in Tabelle 3-B dargestellten Daten: So betragen die erwarteten Lebenszeitkosten eines Patienten mit Lebenserwartung von 80 Jahren, der ab einem Alter von 15 Jahren aufgrund seiner Erkrankung zusätzlicher Aufwendungen bedarf und im Alter zwischen 25 und 65 Jahren aufgrund seiner Erkrankung nicht erwerbstätig sein kann, basierend auf den in Tabelle 3-B dargestellten Kosten 0,67 bis 2,00 Mio. € (Annahmen: im Alter zwischen 15 und 25 sowie 65 und 80 Jahren jährliche zusätzliche Kosten von 6.747 bis 14.765 €, im Alter zwischen 25 und 65 Jahren jährliche zusätzliche Kosten von 11.949 bis 37.391 €).

### **Hilfsmittel bei der Behandlung hereditärer Netzhautdystrophien**

Eine mit biallelischer *RPE65*-Mutation-assoziierte Netzhautdystrophie gilt derzeit als nicht behandelbar und unheilbar (BVA und DOG 2017). Für die Behandlung der Erkrankung wird in den Leitlinien der BVA und DOG lediglich auf die Verwendung von Hilfsmitteln, Trainings für Mobilität und lebenspraktische Fähigkeiten sowie auf Selbsthilfegruppen, Verbände und Organisationen verwiesen. Das Ziel dieser Maßnahmen ist das Erreichen von Lesefähigkeit, Mobilitätsverbesserung und eine Verbesserung der Selbstständigkeit (Leitlinie Nr. 7 und Nr. 25) (BVA und DOG 2011, 2017).

Die eingesetzten Hilfsmittel werden in primäre und sekundäre Hilfsmittel eingeteilt. Die von Patienten in Anspruch genommenen primären Hilfsmittel sind Blindenlangstöcke (Taststöcke) sowie ausgebildete Blindenführhunde, welche nach einer Schulung im Umgang eine möglichst selbstständige Fortbewegung ermöglichen sollen. Die üblicherweise eingesetzten sekundären Hilfsmittel sind überwiegend optische Hilfsmittel, wie z. B. vergrößernde Sehhilfen (Lupen, Lupenbrillen, Fernrohrsysteme, monokulare Handfernrohre), Kantenfiltergläser, kontrastverstärkende Filtergläser, elektronische Vorlesegeräte oder Computer mit Sprachausgabe, Hindernismelder, die eine räumliche Orientierung ermöglichen sollen, Farberkennungsgeräte mit Sprachausgabe, Geräte zur Schriftumwandlung, Lesegeräte, die das Erfassen von gedruckten und handgeschriebenen Texten ermöglichen, Barcode-Lesegeräte mit digitaler Sprachausgabe (sog. Einkaufsfuchs), verstellbare Lesepulte und Sehbehindertentische (BVA und DOG 2017; RKI 2017).

Die Nutzung von Hilfsmitteln kann patientenindividuell stark variieren, je nach Beeinträchtigung des Sehvermögens, Zeitpunkt der Erblindung, beruflicher Tätigkeit und persönlicher Präferenzen des Patienten. Für eine Abschätzung der Kosten der Hilfsmittel für Menschen mit Sehbehinderung und Blindheit wurde von Lafuma et al. daher der prozentuale Anteil der Menschen, die das jeweilige Hilfsmittel tatsächlich auch verwenden, über einen Fragebogen ermittelt und berücksichtigt (siehe Tabelle 3-C) (Lafuma et al. 2006c). Hierbei ist zu beachten, dass aufgrund des schnellen technologischen Fortschritts seit der Publikation dieser Aufstellung, diverse neue Hilfsmittel zur Verfügung stehen. Diese sind in der Aufstellung in Tabelle 3-C nicht abgebildet, können allerdings den Einsatz von verschiedenen anderen aufgelisteten Hilfsmitteln, wie z. B. von Tonbandgeräten, substituieren.

Tabelle 3-C: Ressourcennutzung pro Patient und Anschaffungskosten der Hilfsmittel für blinde Menschen und Menschen mit Sehbehinderung nach Lafuma et al. 2006c

Hilfsmittel	Anschaffungskosten	Prozentualer Anteil der Patienten, die das jeweilige Hilfsmittel nutzen
Signalstock	5 €	9,9 %
Blindenlangstock	60 €	25,0 %
Gehhilfen	1.617 €	0,7 %
Rollstuhl	6.070 €	2,2 %
Blindenführhund	21.908 €	0,5 %
Optische Unterstützungen	7.199 €	21,8 %
Computer-Interfaces	7.497 €	1,0 %
An Blindheit angepasste Software	3.749 €	3,9 %
Tonbandgeräte	94 €	2,9 %

Viele der Hilfsmittel sind nicht selbsterklärend und müssen im Rahmen von Trainingsangeboten jeweils individuell erlernt werden. Grundlegende Seminare und Trainings, welche ein Leben mit fortschreitendem Sehverlust und Blindheit ermöglichen sollen, sind vor allem ein generelles Blindentraining (z. B. Blindenschrift, Mobilitätstraining mit Blindenlangstock, Blindenführhund und Leitgerät), das Erlernen von lebenspraktischen Fähigkeiten des Alltags (z. B. Körperpflege und Hygiene, Techniken der Nahrungsaufnahme, hauswirtschaftliche Versorgung, Umgang mit Hilfsmitteln) und insbesondere Mobilitäts- und Orientierungstrainings. Je nach Verlauf der Erkrankung kann es notwendig sein, diese Trainingsangebote bereits im Rahmen der kindlichen Frühförderung einzusetzen (Leitlinie Nr. 7 und Nr. 25) (BVA und DOG 2011, 2017).

Unabhängig von diesen Maßnahmen haben blinde und sehbehinderte Patienten Anspruch auf verschiedene Sozialleistungen, insbesondere (Schwer-)Behindertenausweis, Blinden- und Sehbehindertengeld sowie Pflegegeld. In diesem Zusammenhang werden auch Hinweise auf soziale Hilfen, wie z. B. Beratungsstellen an Sehbehinderten- und Blindenschulen, und Selbsthilfegruppen, wie z. B. pro Retina Deutschland e.V., gegeben.

Bei keiner oder sehr geringer Lichtwahrnehmung der Patienten kann zusätzlich erwogen werden, eine Netzhautprothese (subretinal oder epiretinal) zu implantieren, mit dem Ziel, das funktionelle Sehen teilweise wiederherzustellen. Die Anwendung einer Netzhautprothese ist hierbei auf Patienten beschränkt, bei denen die Netzhaut bereits so weit degeneriert ist, dass kaum noch lebensfähige Netzhautzellen vorhanden sind und die Patienten daher für eine Behandlung mit Voretigen Neparvovec nicht in Frage kommen. Durch das Hilfsmittel kann die Sehfunktion zwar prinzipiell wieder ermöglicht werden, allerdings ist die erreichte Sehschärfe des Patienten trotz Verbesserung üblicherweise noch unterhalb der Grenze zur Blindheit im Sinne des Gesetzes ( $\text{Visus} < 0,1$ ) (Schwander 2014).

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Voretigen Neparvovec**

Eine ursächliche Behandlung der Erkrankung, die den fortschreitenden Sehverlust und die drohende Blindheit adressiert, ist nicht verfügbar. Stattdessen werden bisher ausschließlich unterstützende Maßnahmen eingesetzt. Die Krankheitsprogression führt unaufhaltsam zu einem fortschreitenden Verlust der Sehfähigkeit bei Dunkelheit und zu einer Einengung des Gesichtsfeldes bis hin zur Erblindung im Sinne des Gesetzes, die je nach Krankheitsverlauf schon in den ersten zwei Lebensdekaden erreicht wird (Thompson et al. 2000; Paunescu et al. 2005).

Aus den damit einhergehenden körperlichen und seelischen Belastungen für den Patienten als auch den krankheitsbedingten starken Behinderungen bezüglich Mobilität, Berufsausübung und Selbstständigkeit, erwächst nicht nur aus klinischer, sondern auch aus gesellschaftlicher und wirtschaftlicher Sicht, ein erheblicher Bedarf für eine Behandlungsoption.

Voretigen Neparvovec ist die erste zugelassene kausale Therapie, die den Gendefekt in Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen *RPE65*-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen, ausgleicht und die normale Funktion der Netzhaut im besten Falle wiederherstellt. Aufgrund des Wirkmechanismus ist ein Aufhalten der weiteren Krankheitsprogression durch eine Therapie mit Voretigen Neparvovec wahrscheinlich. Aus diesem Grunde sollte die Therapie zu einem Zeitpunkt nach Diagnosestellung durchgeführt werden, zu dem die Zahl der lebensfähigen Photorezeptoren noch ausreichend ist (Maguire et al. 2009). Weiterhin ermöglicht die Therapie eine bereits verminderte Sehfähigkeit durch biallelische *RPE65*-Mutation-assoziierte Netzhautdystrophie zu verbessern.

Folglich kann eine Therapie mit Voretigen Neparvovec einem Leben geprägt durch fortschreitenden Sehverlust und Blindheit vorbeugen und dem Patienten dadurch eine höhere Selbstständigkeit, bessere gesellschaftliche Inklusion sowie eine höhere Lebensqualität ermöglichen.

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei*

*Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Eine genaue Fallzahlanalyse von Patienten mit biallelischen *RPE65*-Mutationen, die sich überwiegend in den durch eine Vielzahl an Gendefekten geprägten Indikationen LCA oder RP manifestiert, konnte in den öffentlich zugänglichen Quellen nicht identifiziert werden. Es wird von der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft angenommen, dass in Deutschland 150 bis 200 Patienten von der biallelischen *RPE65*-Mutation-assoziierten Netzhautdystrophie betroffen sind (Stieger und Lorenz 2009). Da aus den recherchierten Quellen keine genaue Herleitung dieser Schätzung identifiziert werden konnte, wird im Nachfolgenden eine eigene Schätzung durchgeführt.

Die Herleitung der behandelbaren Patientenpopulation ist in Abbildung 4 dargestellt. Sie beruht auf der Bestimmung der Anzahl an Patienten mit diagnostizierter LCA und RP und der anschließenden Bestimmung der anteiligen Patienten mit biallelischen *RPE65*-Mutationen. Nachfolgend werden Annahmen und Überlegungen zur Berechnung dargelegt.

Generell wurden auch autosomal dominante *RPE65*-Mutationen beschrieben. Da diese allerdings sehr selten sind (< 1 %) und nicht dem Anwendungsgebiet von Voretigen Neparvovec entsprechen, werden sie in der nachfolgenden Herleitung der Größe der Zielpopulation nicht näher betrachtet (Fahim et al. 2000; den Hollander et al. 2008; Bowne et al. 2011; Nash et al. 2015).

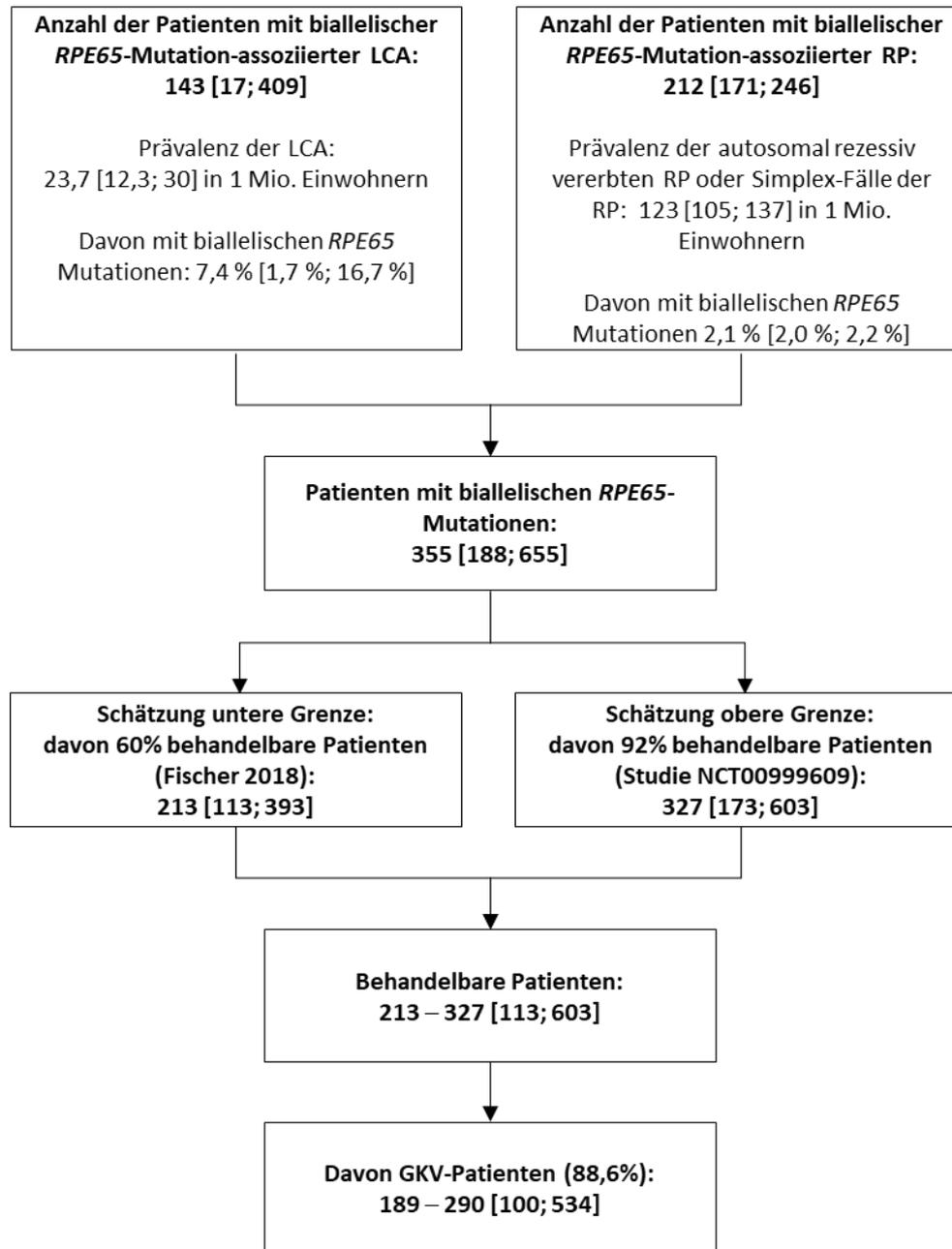


Abbildung 4: Herleitung der behandelbaren Patienten mit Sehverlust durch biallelische *RPE65*-Mutation-assoziiierter LCA und RP

## Berechnung der Anzahl der Patienten mit biallelischer *RPE65*-Mutation-assoziiierter LCA

### Prävalenz der LCA

Es wird angenommen, dass **LCA** etwa 20 % der Blindheit bei Kindern in Blindenschulen und etwa fünf Prozent aller hereditären Netzhautdystrophien ausmacht (Koenekoop 2004). Obwohl schon zahlreiche Studien zur Prävalenz der LCA durchgeführt wurden (siehe Tabelle 3-D), sind bisher noch keine Deutschland-spezifischen Zahlen verfügbar. Je nach Region und Studie

schwankt die ermittelte Prävalenz für LCA von 12,3 bis 30 in 1 Mio. Einwohnern (Koenekoop 2004; Stone et al. 2012) und wird in der aktuellen Literatur so üblicherweise auch als Spanne für die Prävalenz der Erkrankung angegeben (Cideciyan 2010; Dumitrescu et al. 2015; BCBSKC 2018; Thompson et al. 2018). Für die Herleitung der Zielpopulation werden diese Zahlenwerte auch für die Berechnung der Spanne der Prävalenz der LCA verwendet.

Tabelle 3-D: Prävalenz der LCA

Referenz	Region	LCA-Fälle [N]	Prävalenz [pro 1 Mio.]
Bertelsen et al. 2014	Dänemark	133	23,7
Koenekoop 2004	Nicht angegeben <sup>a</sup>	Nicht angegeben <sup>a</sup>	30
Stone 2007	Nordamerika	640	12,3

a: In der Publikation von Koenekoop et al. erfolgt keine Angabe über die regionale Herkunft der Prävalenzdaten sowie der genauen Anzahl der ermittelten LCA-Fälle (Koenekoop 2004).

Unter den in Tabelle 3-D dargestellten Publikationen zur Prävalenz der LCA bietet die Studie von Bertelsen et al. die höchste Qualität der Daten (Bertelsen et al. 2014). Zum einen handelt es sich hierbei um die aktuellste Studie, welche den Einfluss derzeit verfügbarer Diagnosemöglichkeiten somit bestmöglich abbildet. Zum anderen beruht die Studie auf einem systematisch angelegten Register (Dänisches Retinitis Pigmentosa Register), das die gesamte dänische Bevölkerung abdeckt und somit einen bestmöglichen Vergleich für die Prävalenz im deutschen Versorgungskontext bietet. Als Schätzwert für die Prävalenz der LCA in Deutschland wird daher der Wert 23,7 in 1 Mio. Einwohnern angesetzt. Der Wert liegt innerhalb der von der EMA und von Orphanet geschätzten Prävalenz von weniger als 100 bzw. 20 bis 30 in 1 Mio. Einwohnern (EMA 2012; Orphanet 2015).

Im Vergleich zur Studie von Bertelsen et al. waren die übrigen Studien weniger dafür geeignet, die in Deutschland zu erwartende Prävalenz der LCA zu schätzen (Bertelsen et al. 2014). Der Review-Artikel von Koenekoop beruft sich auf Prävalenzdaten aus 1957, welche als veraltet angesehen werden können (Koenekoop 2004). Im Artikel von Stone wurde zwar eine sehr große Anzahl an Patienten mit LCA untersucht, allerdings basierte die Hochrechnung der Prävalenz auf einem Vergleich des genetischen Profils von erkrankten und gesunden Menschen und nicht auf einer systematischen Erhebung von Patienten in einer bestimmten Region (Stone 2007).

### ***Frequenz der biallelischen RPE65-Mutation bei Patienten mit LCA***

Für den Anteil der durch biallelische *RPE65*-Mutation-assoziierten LCA liegen eine Vielzahl unterschiedlicher Studien vor. Die Spannweite der Frequenz der biallelischen *RPE65*-Mutationen unter mit LCA diagnostizierten Patienten wird üblicherweise zwischen sechs und 16 % angegeben (Morimura et al. 1998; Lorenz et al. 2000; den Hollander et al. 2008; Dias et al. 2017).

Für die Berechnung der Zielpopulation wurde zunächst die Frequenz der biallelischen *RPE65*-Mutationen bei LCA durch Berechnung eines gewichteten Mittelwerts über insgesamt 24 Studien geschätzt (siehe Tabelle 3-E). Die Analyse basiert auf einer von den Hollander et

al. durchgeführten Mittelung über 13 Studien, welche um insgesamt 11 Studien erweitert wurde (den Hollander et al. 2008). Die Gewichtung erfolgte basierend auf der Größe der untersuchten Stichprobe, verglichen mit der insgesamt untersuchten Anzahl an Patienten mit diagnostizierter LCA.

Unter den 24 abgebildeten Studien basierten 12 auf Daten zur europäischen Bevölkerung (Gesamtgewicht: 30,6 %) und sieben auf Daten zur nordamerikanischen Bevölkerung (Gesamtgewicht: 49,3 %). Bei den verbleibenden fünf Studien (Gesamtgewicht: 20 %) basierten die Daten auf der Bevölkerung von anderen Regionen wie Indonesien und China (Sitorus et al. 2003; Verma et al. 2013) oder konnten auf Basis der Angaben in der Publikation keiner Region eindeutig zugeordnet werden (Lotery 2000; Thompson et al. 2000; Eisenberger et al. 2013).

Eine Studie, welche primär die deutsche Bevölkerung untersucht, konnte nicht identifiziert werden. Für die Berechnung der Zielpopulation wurde die weltweite Frequenz der biallelischen *RPE65*-Mutationen bei Patienten mit LCA von 7,4 % [1,7 %; 16,7 %] verwendet. Für die Angabe der Spanne [1,7 %; 16,7 %] wurde die niedrigste sinnvolle<sup>3</sup> sowie die höchste beobachtete Frequenz ausgewählt (Marlhens et al. 1997; Yzer et al. 2006).

Tabelle 3-E: Frequenz der biallelischen *RPE65*-Mutationen bei Patienten mit LCA

Referenz	Region	Anzahl gescreenter LCA-Fälle [N]	Gewichtung	Frequenz der biallelischen <i>RPE65</i> Mutation
Dharmaraj et al. 2000	USA, Kanada	100	3,9 %	3,0 %
Lotery 2000	Neun Länder, größte Subgruppe: Indien (22 %)	176	6,9 %	6,8 %
Sitorus et al. 2003	Indonesien	21	0,8 %	9,5 %
Hanein et al. 2004	20 Länder; größte Subgruppe: Frankreich (49 %)	179	7,0 %	6,1 %
Booij et al. 2005	Niederlande	35	1,4 %	5,7 %
Zernant et al. 2005	USA, Kanada	205	8,0 %	2,4 %
Yzer et al. 2006	62 % Belgien, 34 % Niederlande	58	2,3 %	1,7 %
Simonelli et al. 2007	Italien	95	3,7 %	8,4 %
Vallespin et al. 2007	Spanien	42	1,6 %	0,0 %
Henderson et al. 2007	England	59	2,3 %	3,4 %
Morimura et al. 1998	USA, Kanada	45	1,8 %	15,6 %
Thompson et al. 2000	USA, Deutschland	228	8,9 %	8,8 %
Simovich et al. 2001	USA	98	3,8 %	8,2 %
Astuti et al. 2016	Dänemark	64	2,5 %	15,6 %
Bocquet et al. 2013	Frankreich	52	2,0 %	16,0 %
Coppieters et al. 2010	Belgien	91	3,6 %	8,8 %
Eisenberger et al. 2013	43 % arabischer Herkunft	56	2,2 %	1,8 %

<sup>3</sup> Die niedrigste beobachtete Frequenz beträgt null Prozent (Vallespin et al. 2007). Die Verwendung dieses Wertes ist allerdings nicht sinnvoll, da die Frequenz der *RPE65*-Mutationen bei LCA generell nachgewiesen ist und somit mehr als null Prozent betragen muss.

Referenz	Region	Anzahl gescreenter LCA-Fälle [N]	Gewichtung	Frequenz der biallelischen RPE65 Mutation
Ellingford et al. 2016	England	78	3,1 %	5,1 %
Galvin et al. 2005	USA, Kanada	110	4,3 %	10,0 %
Haer-Wigman et al. 2017	Niederlande	15	0,6 %	6,7 %
Lotery et al. 2003	USA	299	11,7 %	8,0 %
Marlhens et al. 1997	Frankreich	12	0,5 %	16,7 %
Stone 2007	Nordamerika	401	15,7 %	8,1 %
Verma et al. 2013	China	30	1,2 %	16,7 %
Gesamt		2.549	100,0 %	
Gewichteter Mittelwert				7,4 %
Gewichtete Standardabweichung				3,4 %
Die Zahlenwerte der in grau hinterlegten Zeilen wurden aus den Hollander et al. übernommen (den Hollander et al. 2008). Die insgesamt untersuchte Population umfasst 2.549 Patienten. Die Gewichtung basiert auf der Größe der untersuchten Stichprobe einer Studie verglichen mit der Größe der gesamten untersuchten Stichprobe.				

## Berechnung der Patienten mit biallelischer RPE65-Mutation-assoziiertes RP

### Prävalenz der RP

RP wird weltweit als eine der häufigsten Ursachen für den Sehverlust bei Kindern und jungen Erwachsenen angesehen (Bertelsen et al. 2014). So konnte auch für Deutschland gezeigt werden, dass etwa sieben Prozent der Neuerblindungen im Rheinland im Jahr 2006 auf diese Erkrankung zurückzuführen sind (RKI 2017). Allerdings ist hierbei zu beachten, dass RP mit einer großen Bandbreite an unterschiedlichen Gendefekten mit jeweils unterschiedlichen Symptomen und Verläufen assoziiert ist. In diesem Kontext wird RP generell als Gruppe von Erkrankungen beschrieben, welche auf unterschiedlichen Ursachen basieren können, aber überlappende Symptome zeigen, die zu ähnlichen Folgen führen (Daiger 2007). So kann die Vererbung je nach Typ autosomal dominant, autosomal rezessiv, x-chromosomal, aber auch mitochondrial oder mit digenischer Ursache erfolgen. Weiterhin werden syndromische und nicht-syndromische Formen unterschieden (Daiger 2007; Zobor und Zrenner 2012).

Die biallelische RPE65-Mutation-assoziierte RP stellt eine nicht-syndromische autosomal rezessiv vererbte Krankheit dar, welche zusätzlich in Simplex-Fällen auftreten kann (ar/sx Vererbung). Unter Simplex-Fällen werden hierbei Fälle verstanden, bei denen nur ein Betroffener in der jeweiligen Familie zu finden ist und der Vererbungstyp daher nicht genau bestimmt werden kann (Pro Retina 2004; Bertelsen et al. 2014). Für die Herleitung der Zielpopulation wurden daher nur Studien berücksichtigt (siehe Tabelle 3-F), welche neben der Prävalenz der nicht-syndromischen RP auch den Anteil der ar/sx Vererbung für RP angeben. Die Berechnung der Prävalenz der ar/sx vererbten RP erfolgt dementsprechend durch die Multiplikation der Prävalenz der nicht-syndromischen RP mit dem Anteil der ar/sx Vererbung.

In Tabelle 3-F sind die Publikationen aufgeführt, die für die Herleitung der Zielpopulation identifiziert werden konnten. Die aus den Publikationen abgeleitete durchschnittliche Prävalenz

von 195 ist niedriger als die von der EMA geschätzte Prävalenz der RP von weniger als 370 in 1 Mio. Einwohnern (EMA 2015). Dies kann allerdings durch die Einschränkung auf die nicht-syndromischen Fälle der Erkrankung erklärt werden.

Der Mittelwert der aus den einzelnen Studien ermittelten Prävalenz der nicht-syndromischen RP mit ar/sx Vererbung beträgt 123 [105; 137] und wurde als Basis für die Herleitung der Zielpopulation verwendet. Als untere und obere Grenze für die Schätzung wurden die auf Bertelsen et al. und Puech et al. berechnete Prävalenz herangezogen (Puech et al. 1991; Bertelsen et al. 2014).

Tabelle 3-F: Prävalenz der RP

Referenz	Region	Population [N]	Prävalenz der nicht-syndromischen RP [pro 1 Mio.]	Anteil mit ar/sx Vererbung	Prävalenz der nicht-syndromischen RP mit ar/sx Vererbung [pro 1 Mio.]
Bunker et al. 1984	USA	1,1 Mio.	193	65 %	126
Puech et al. 1991	Frankreich	2,5 Mio.	237	58 %	137
Bertelsen et al. 2014	Dänemark	5,6 Mio.	154	68 % <sup>a</sup>	105
<b>Mittelwert</b>			<b>195</b>	<b>64 %</b>	<b>123</b>
a: In der Publikation von Bertelsen et al. bezieht sich der Anteil der ar/sx Vererbung auf generelle retinale Dystrophien und nicht spezifisch auf nicht-syndromische RP (Bertelsen et al. 2014) ar/sx: autosomal rezessive Vererbung oder Simplex-Fälle					

### ***Berechnung der Patienten mit biallelischen RPE65-Mutationen bei Patienten mit RP***

Bei der Literaturrecherche zeigte sich, dass in verschiedenen Review-Artikeln eine schwankende Frequenz von ein bis fünf Prozent der biallelischen *RPE65*-Mutationen unter Patienten mit ar/sx vererbter RP angegeben wurde (Lorenz et al. 2000; Ferrari et al. 2011; Nash et al. 2015; Dias et al. 2017; BCBSKC 2018). Die Artikel beziehen sich allerdings fast ausschließlich auf eine Studie von Morimura et al., in der eine Frequenz von zwei Prozent für die *RPE65*-Mutationen unter Patienten mit autosomal rezessiver RP bestimmt wurde (Morimura et al. 1998).

In einer eigenen Auswertung von drei Studien (vgl. Tabelle 3-G) wurde ein gewichteter Mittelwert der Prävalenz von 2,1 % [2,0 %; 2,2 %] ermittelt. Die Gewichtung erfolgte basierend auf der Größe der untersuchten Stichprobe, verglichen mit der insgesamt untersuchten Anzahl an Patienten mit diagnostizierter RP. Als untere und obere Grenze für die Schätzung wurden Frequenzen basierend auf Haer-Wigman et al. und Thompson et al. herangezogen (Thompson et al. 2000; Haer-Wigman et al. 2017).

Tabelle 3-G: Frequenz der biallelischen *RPE65*-Mutationen bei ar/sx vererbter RP

Referenz	Region	Anzahl gescreener RP-Fälle [N]	Gewichtung	Frequenz der biallelischen <i>RPE65</i> -Mutation
Morimura et al. 1998	USA	147	26 %	2,0 %
Thompson et al. 2000	USA, Deutschland	339	59 %	2,1 %
Haer-Wigman et al. 2017	Niederlande	89	15 %	2,2 %
Gewichteter Mittelwert				2,1 %

### Berechnung der Anzahl an Patienten mit biallelischer *RPE65*-Mutation-assoziiertes LCA oder RP

Aus einer Prävalenz für LCA von 23,7 in 1 Mio. Einwohnern und einem Anteil biallelischer *RPE65*-Mutationen von 7,4 % [1,7 %; 16,7 %] berechnet sich die Prävalenz der biallelischen *RPE65*-Mutation-assoziierten LCA zu 1,75 [0,21; 5,01] in 1 Mio. Einwohnern. Bei einer Bevölkerung von 81.572.000 (geschätzter Bevölkerungsstand 2018 basierend auf der Abschätzung des statistischen Bundesamts (Destatis 2015) auf Basis des Modells 1: Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung) berechnet sich hieraus eine Anzahl von 143 [17; 409] Patienten in Deutschland (Tabelle 3-H).

Tabelle 3-H: Berechnung der Anzahl an Patienten mit biallelischer *RPE65*-Mutation-assoziiertes LCA

	Prävalenz der LCA [pro 1 Mio.]	Frequenz der biallelischen <i>RPE65</i> -Mutation bei LCA	Prävalenz der biallelischen <i>RPE65</i> -Mutation-assoziierten LCA [pro 1 Mio.]	Patienten in Deutschland [N]
Schätzwert	23,7 (Bertelsen et al. 2014)	7,4 % (Gewichteter Mittelwert aus 24 Studien)	1,75	143
Minimum	12,3 (Stone 2007)	1,7 % (Yzer et al. 2006)	0,21	17
Maximum	30 (Koenekoop 2004)	16,7 % (Marlhens et al. 1997)	5,01	409

Aus einer Prävalenz von 123 Patienten mit ar/sx vererbter RP in 1 Mio. Einwohnern und einem Anteil biallelischer *RPE65*-Mutationen von 2,1 % [2,0 %; 2,2 %] bestimmt sich die Prävalenz der *RPE65*-Mutation-assoziierten RP zu 2,6 [2,1; 3,0] in 1 Mio. Einwohnern. Bei einer Bevölkerung von 81.572.000 ergibt sich hieraus eine Anzahl von 212 [171; 246] Patienten in Deutschland (Tabelle 3-I).

Tabelle 3-I: Berechnung der Anzahl an Patienten mit biallelischer *RPE65*-Mutation-assoziiertes RP

	<b>Prävalenz der ar/sx vererbten nicht-syndromischen RP [pro 1 Mio.]</b>	<b>Frequenz der biallelischen <i>RPE65</i>-Mutation bei ar/sx vererbten nicht-syndromischer RP</b>	<b>Prävalenz der biallelischen <i>RPE65</i>-Mutation-assoziierten RP [pro 1 Mio.]</b>	<b>Patienten in Deutschland [N]</b>
Schätzwert	123 (Gewichteter Mittelwert aus drei Studien)	2,1 % (Gewichteter Mittelwert aus drei Studien)	2,6	212
Minimum	105 (Bertelsen et al. 2014)	2,0 % (Morimura et al. 1998)	2,1	171
Maximum	137 (Puech et al. 1991)	2,2 % (Haer-Wigman et al. 2017)	3,0	246
ar/sx: autosomal rezessive Vererbung oder Simplex-Fälle				

Die Anzahl der Patienten mit biallelischer *RPE65*-Mutation assoziierten RP und LCA ergibt demnach 355 [188; 655].

Da sich die biallelische *RPE65*-Mutation assoziierte Netzhautdystrophie nicht direkt auf die Sterblichkeit des Patienten auswirkt und die Erkrankung ausschließlich autosomal rezessiv vererbt wird, wird angenommen, dass die Inzidenz direkt und unverändert aus der Prävalenz abgeleitet werden kann. Somit beträgt die Inzidenz 4,35 in 1 Mio. Geburten, was bei einer Geburtenrate von jährlich 792.000 Neugeborenen insgesamt 3,4 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland entspricht (Pöttsch 2018).

### **Behandelbare Patienten mit LCA oder RP mit biallelischen *RPE65*-Mutationen**

Für eine Behandlung mit Voretigen Neparvovec kommen nur Patienten in Betracht, die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen (vgl. Abschnitt 3.2.1).

Da hierzu in der Literatur keine Daten identifiziert werden konnten, muss der Anteil der behandelbaren Patienten geschätzt werden. Für die Schätzung wurden zwei unterschiedliche Ansätze verfolgt. Zum einen wurde Prof. Dr. Dominik Fischer als anerkannter Ophthalmologe mit Forschungsschwerpunkt im Bereich retinaler Erkrankungen der Universität Tübingen konsultiert (Fischer 2016). Basierend auf seiner klinischen Erfahrung schätzt er den Anteil behandelbarer Patienten auf mindestens 60 % (Fischer 2018). Zum anderen wurden die Daten aus der Phase III-Studie (NCT00999609) für eine Einschätzung des behandelbaren Anteils an Patienten verwendet, unter der Annahme, dass die untersuchte Patientenpopulation in der Studie in ihren Charakteristika der für den deutschen Versorgungskontext relevanten Patientenpopulation entspricht.

Von den 36 für die klinische Studie gescreenten Patienten wurden fünf basierend auf den Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien der Studie ausgeschlossen. Bei zwei der fünf Patienten

war dies auf nicht-versorgungsrelevante Kriterien zurückzuführen (fehlende freiwillige Zustimmung und Aufmerksamkeitseinschränkungen für die Absolvierung des Mobilitätstests). Hierauf basierend berechnet sich der Anteil der für die Therapie geeigneten Patienten auf 92 % ( $33/36=91,7\%$ ).

Die Anzahl der behandelbaren Patienten mit biallelischer *RPE65*-Mutation-assoziiierter LCA oder RP beträgt somit 212 bis 326 [113; 603] (Tabelle 3-J).

Tabelle 3-J: Behandelbare Patienten mit biallelischer *RPE65*-Mutation-assoziiierter LCA oder RP

	Patienten mit biallelischer <i>RPE65</i> -Mutation [N]	Minimale Anzahl behandelbarer Patienten nach Schätzung durch Fischer 2018 (60 %) [N]	Maximale Anzahl behandelbarer Patienten nach Schätzung basierend auf Studie NCT00999609 (92 %) [N]	Behandelbare Patienten mit biallelischer <i>RPE65</i> -Mutation [N]
Mittelwert	355	213	327	213 – 327
Minimum	188	113	173	113
Maximum	655	393	603	603

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Aufgrund des Vorliegens einer autosomal rezessiv vererbten Erkrankung werden keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz des Sehverlusts aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen *RPE65*-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen, erwartet.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.*

*Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich*

*dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.*

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Voretigen Neparvovec (Luxturna®)	213 – 327 [113; 603]	189 – 290 [100; 534]

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Voretigen Neparvovec ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen RPE65-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen (Novartis Pharma GmbH 2019).

Die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Tabelle 3-1) erfolgte gemäß Beschreibung in Abschnitt 3.2.3 und ergibt eine Zielpopulation behandelbarer Patienten von 213 bis 327 [113; 603].

Die Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation erfolgte auf Basis des Anteils GKV-Versicherter an der deutschen Gesamtbevölkerung. Da der Anteil der GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung für das Jahr 2018 noch nicht vorliegt, wurde der Anteil basierend auf den Daten für 2017 geschätzt: im Jahr 2017 gab es 72.228.741 Mitglieder und mitversicherte Angehörige in der GKV (BMG 2018). Bei einer Bevölkerung von 81.554.000 im Jahr 2017 (Destatis 2015; Prognose auf Basis von Variante 1: Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung) entspricht dies einem Anteil von 88,6 % an der Bevölkerung. Der gleiche Anteil an GKV-Versicherten in der Bevölkerung wurde auch für das Jahr 2018 verwendet. Hieraus berechnet sich die Anzahl der GKV-Patienten für das Jahr 2018 in der Zielpopulation zu etwa 189 bis 290 [100; 534].

### **3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben*

aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Voretigen Neparvovec (Luxturna®)	Erwachsene und pädiatrische Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen <i>RPE65</i> -Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen	Erheblicher Zusatznutzen	189 – 290 [100; 534]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit therapeutischem Zusatznutzen entspricht der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, da alle Patienten der Zielpopulation von einer Behandlung mit Voretigen Neparvovec profitieren.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe

*Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Grundlage für die in Abschnitt 3.1 erforderlichen Daten und Angaben sind aktuelle Leitlinien, Fachinformationen sowie relevante Publikationen aus Fachzeitschriften zur LCA, RP und hereditären Netzhautdystrophien. Es wurde keine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

Zur Beschreibung der Erkrankung (Abschnitt 3.2.1) und des therapeutischen Bedarfs (Abschnitt 3.2.2) erfolgten über den Zeitraum vom 15.06.2018 bis zum 20.07.2018 eine orientierende Suche nach nationalen und internationalen Leitlinien, die Informationen zur Indikation liefern. Hierbei wurden folgende Leitlinien identifiziert:

- Berufsverband der Augenärzte Deutschlands und Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, 2011. Leitlinie Nr. 7 - Versorgung von Sehbehinderten und Blinden; <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/Leitlinie-Nr.-7-Versorgung-von-Sehbehinderten-und-Blinden1.pdf>
- Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. und Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V., 2017: Leitlinie Nr. 25 – Hereditäre Netzhaut-, Aderhaut- oder Sehbahn-Erkrankungen; <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/Leitlinie-Nr.-25-Heredit%C3%A4re-Netzhaut-Aderhaut-oder-Sehbahn-Erkrankungen.pdf>

Suchbegriffe waren „Leber congenitale Amaurose“, „Leber kongenitale Amaurose“, „Lebersche kongenitale Amaurose“, „Leber congenital amaurosis“, „LCA“, „Retinitis pigmentosa“, „RPE65“, „Hereditäre Netzhauterkrankung“, „Hereditäre Netzhautdystrophie“, „erbliche Netzhauterkrankung“, „erbliche Netzhautdystrophie“, „inherited retinal dystrophy“, „inherited retinal disease“ und „hereditary retinal dystrophy“.

Zur Beantwortung spezifischer Fragestellungen erfolgten Handrecherchen über den Zeitraum vom 15.06.2018 bis 20.07.2018 über Suchmaschinen (insbesondere PubMed, Google, Google Scholar) im Internet mit relevanten Schlagwörtern, z. B. „Leber congenitale Amaurose“, „Leber kongenitale Amaurose“, „Lebersche kongenitale Amaurose“, „Leber congenital amaurosis“, „LCA“, „Retinitis pigmentosa“, „autosomal rezessive Retinitis pigmentosa“, „autosomal recessive retinitis pigmentosa“, „arRP“, „RPE65“, „Hereditäre Netzhauterkrankung“, „Hereditäre Netzhautdystrophie“, „erbliche Netzhauterkrankung“, „erbliche Netzhautdystrophie“, „inherited retinal dystrophy“, „inherited retinal disease“, „hereditary retinal dystrophy“, „classification“, „diagnosis“, „treatment“, „Behandlung“, „blindness“, „Blindheit“, „costs“, „Kosten“ und „economic burden“. Die Informationsbeschaffung zur Ermittlung des Einflusses von Sehbehinderung und Blindheit auf Lebenszufriedenheit erfolgte durch gezielte Recherche in der Zeitschrift horus vom Deutschen Verein der Blinden und Sehbehinderten im Studium und Beruf e.V.

Außerdem wurden die Referenzlisten bereits identifizierter relevanter Artikel gesichtet, um weitere relevante Publikationen zu lokalisieren. Die identifizierten Publikationen wurden auf

ihre Relevanz begutachtet und bei Eignung der Volltext weiter geprüft. Eingeschlossen wurden alle Artikel, die neben den o. g. Quellen einen zusätzlichen relevanten Informationsgewinn zu den folgenden Themen erbrachten:

- Beschreibung der Erkrankung, wie z. B. Krankheitsbild und Verlauf
- Diagnostik
- Behandlungsoptionen von hereditären Netzhautdystrophien
- Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.

Zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland (Abschnitt 3.2.3) und der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde über den Zeitraum vom 15.06.2018 bis zum 16.07.2018 auf folgenden Internetseiten recherchiert:

- Paul-Ehrlich-Institut (PEI) (<https://www.pei.de>)
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund) (<http://www.gbe-bund.de/>)
- Orphanet (<http://www.orpha.net>)
- Statistisches Bundesamt (<https://www.destatis.de/>)

Ergänzend hierzu wurde zwischen dem 15.06.2018 bis zum 16.07.2018 eine Recherche über Suchmaschinen im Internet mit relevanten Schlagwörtern, z. B. „Leber congenitale Amaurose“, „Leber kongenitale Amaurose“, „Lebersche kongenitale Amaurose“, „Leber congenital amaurosis“, „LCA“, „Retinitis pigmentosa“, „autosomal rezessive Retinis pigmentosa“, „autosomal rezessive Retinitis pigmentosa“, „autosomal recessive retinitis pigmentosa“, „arRP“, „RPE65“, „Hereditäre Netzhauterkrankung“, „Hereditäre Netzhautdystrophie“, „erbliche Netzhauterkrankung“, „erbliche Netzhautdystrophie“, „inherited retinal dystrophy“, „inherited retinal disease“ und „hereditary retinal dystrophy“, „Epidemiologie“, „epidemiology“, „Prävalenz“, „prevalence“, „Inzidenz“ und „incidence“ durchgeführt. Die Recherche erfolgte nicht systematisch. Treffer wurden online gescreent.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Astuti G. D. N., Bertelsen M., Preising M. N., Ajmal M., Lorenz B., Faradz S. M. H., Qamar R., Collin R. W. J., Rosenberg T. und Cremers, Frans P. M. 2016. *Comprehensive genotyping reveals RPE65 as the most frequently mutated gene in Leber congenital amaurosis in Denmark*. European Journal of Human Genetics 24 (7), S. 1071–1079.

2. Bach H. W. 2017. *Teilhabechancen an Arbeit und Beruf: Was muss geschehen, um die Erwerbsbeteiligung blinder und sehbehinderter Menschen zu verbessern?* Verfügbar unter: [http://www.dvbs-online.de/index.php/publikationen-3/horus/horus-4-2017#Teilhabechancen\\_Arbeit](http://www.dvbs-online.de/index.php/publikationen-3/horus/horus-4-2017#Teilhabechancen_Arbeit), abgerufen am: 29.11.2018.
3. Bertelsen M., Jensen H., Bregnhøj J. F. und Rosenberg, Thomas 2014. *Prevalence of Generalized Retinal Dystrophy in Denmark*. *Ophthalmic Epidemiology* 21 (4), S. 217–223.
4. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA) und Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) 2011. *Leitlinie Nr. 7 - Versorgung von Sehbehinderten und Blinden*. Verfügbar unter: <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/Leitlinie-Nr.-7-Versorgung-von-Sehbehinderten-und-Blinden1.pdf>, abgerufen am: 02.07.2018.
5. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA) und Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) 2017. *Leitlinie Nr. 25 - Hereditäre Netzhaut-, Aderhaut- oder Sehbahn-Erkrankungen*. Verfügbar unter: <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/Leitlinie-Nr.-25-Heredit%C3%A4re-Netzhaut-Aderhaut-oder-Sehbahn-Erkrankungen.pdf>, abgerufen am: 21.08.2018.
6. Blue Cross and Blue Shield of Kansas City (BCBSKC) 2018. *Gene Therapy for Inherited Retinal Dystrophy: Policy Number 2.04.144*. Verfügbar unter: [http://medicalpolicy.bluekc.com/MedPolicyLibrary/Medicine/Pathology%20Laboratory/03-18\\_2\\_Gene\\_Therapy\\_for\\_Inherited\\_Retinal\\_Dystrophy.pdf](http://medicalpolicy.bluekc.com/MedPolicyLibrary/Medicine/Pathology%20Laboratory/03-18_2_Gene_Therapy_for_Inherited_Retinal_Dystrophy.pdf), abgerufen am: 02.07.2018.
7. Bocquet B., Lacroux A., Surget M.-O., Baudoin C., Marquette V., Manes G., Hebrard M., Sénéchal A., Delettre C., Roux A.-F., Claustres M., Dhaenens C.-M., Rozet J.-M., Perrault I., Bonnefont J.-P., Kaplan J., Dollfus H., Amati-Bonneau P., Bonneau D., Reynier P., Audo I., Zeitz C., Sahel J. A., Paquis-Flucklinger V., Calvas P., Arveiler B., Kohl S., Wissinger B., Blanchet C., Meunier I. und Hamel, Christian P. 2013. *Relative frequencies of inherited retinal dystrophies and optic neuropathies in Southern France: assessment of 21-year data management*. *Ophthalmic Epidemiology* 20 (1), S. 13–25.
8. Booij J. C., Florijn R. J., Brink J. B. ten, Loves W., Meire F., van Schooneveld M. J., Jong P. T. V. M. de und Bergen, A. A. B. 2005. *Identification of mutations in the AIPL1, CRB1, GUCY2D, RPE65, and RPGRI1 genes in patients with juvenile retinitis pigmentosa*. *Journal of medical genetics* 42 (11), S. e67.
9. Bowne S. J., Humphries M. M., Sullivan L. S., Kenna P. F., Tam L. C. S., Kiang A. S., Campbell M., Weinstock G. M., Koboldt D. C., Ding L., Fulton R. S., Sodergren E. J., Allman D., Millington-Ward S., Palfi A., McKee A., Blanton S. H., Slifer S., Konidari I., Farrar G. J., Daiger S. P. und Humphries, Peter 2011. *A dominant mutation in RPE65 identified by whole-exome sequencing causes retinitis pigmentosa with choroidal involvement*. *European Journal of Human Genetics* 19 (10), S. 1074–1081.
10. Brawata I. 2017. *Zu den eigenen Stärken stehen! Wie es gelingen kann, mit Blindheit oder Sehbehinderung eine Ausbildung, ein Praktikum oder eine Arbeitsstelle zu bekommen: Interview mit Ute Mölter und Christoph Korte*. Verfügbar unter: <https://www.dvbs-online.de/index.php/publikationen-3/horus/horus-%E2%80%93-marburger-beitr%C3%A4ge-2-2017#staerken>, abgerufen am: 29.11.2018.

11. Brezin A., Lafuma A., Fagnani F., Mesbah M. und Berdeaux, Gilles 2005. *Prevalence and burden of self-reported blindness, low vision, and visual impairment in the French community: a nationwide survey*. Archives of Ophthalmology 123 (8), S. 1117–1124.
12. Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) 2008. *Versorgungsmedizinische Grundsätze, Teil A Gemeinsame Grundsätze: 6. Blindheit und hochgradige Sehbehinderung*. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/versmedv/BJNR241200008.html>, abgerufen am: 03.09.2018.
13. Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) 2018. *Mindestlohn steigt auf 9,19 Euro im Jahr 2019 und 9,35 Euro im Jahr 2020*. Verfügbar unter: <https://www.bmas.de/DE/Presse/Meldungen/2018/mindestlohn-steigt.html>, abgerufen am: 14.09.2018.
14. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2018. *Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand: Jahresdurchschnitt 2017*. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2017\\_2.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2017_2.pdf), abgerufen am: 03.07.2018.
15. Bunker C. H., Berson E. L., Bromley W. C., Hayes R. P. und Roderick, Thomas H. 1984. *Prevalence of Retinitis Pigmentosa in Maine*. American Journal of Ophthalmology 97 (3), S. 357–365.
16. Chacon-Camacho O. F. und Zenteno, Juan Carlos 2015. *Review and update on the molecular basis of Leber congenital amaurosis*. World journal of clinical cases 3 (2), S. 112–124.
17. Chung D. C., Bertelsen M., Lorenz B., Pennesi M. E., Leroy B. P., Hamel C. P., Pierce E., Sallum J., Larsen M., Stieger K., Preising M., Weleber R., Yang P., Place E., Liu E., Schaefer G., DiStefano-Pappas J., Elci O. U., McCague S., Wellman J. A., High K. A. und Reape, Kathleen Z. 2019. *The Natural History of Inherited Retinal Dystrophy due to Biallelic Mutations in the RPE65 Gene*. American Journal of Ophthalmology 199 (18), S. 58-70.
18. Cideciyan A. V. 2010. *Leber Congenital Amaurosis due to RPE65 Mutations and its Treatment with Gene Therapy*. Progress in Retinal and Eye Research 29 (5), S. 398–427.
19. Coppieters F., Casteels I., Meire F., Jaegere S. de, Hooghe S., van Regemorter N., van Esch H., Matuleviciene A., Nunes L., Meersschaut V., Walraedt S., Standaert L., Coucke P., Hoeben H., Kroes H. Y., Vande Walle J., Ravel T. de, Leroy B. P. und Baere, Elfride de 2010. *Genetic screening of LCA in Belgium: Predominance of CEP290 and identification of potential modifier alleles in AH11 of CEP290-related phenotypes*. Human Mutation 31 (10), S. E1709-1766.
20. Daiger S. P. 2007. *Perspective on Genes and Mutations Causing Retinitis Pigmentosa*. Archives of Ophthalmology 125 (2), S. 151–158.
21. den Hollander A. I., Roepman R., Koenekoop R. K. und Cremers, Frans P.M. 2008. *Leber congenital amaurosis: Genes, proteins and disease mechanisms*. Progress in Retinal and Eye Research 27 (4), S. 391–419.
22. Deutscher Blinden- und Sehbehindertenverband e.V. (DBSV) 2017. *Ratgeber Recht für blinde und sehbehinderte Menschen: Überarbeitete Auflage, Stand: 15. Dezember 2017*. Verfügbar unter: <https://www.dbsv.org/broschueren.html?file=files/ueber->

- dbsv/publikationen/broschueren/DBSV-Ratgeber\_Recht\_2017.pdf, abgerufen am: 21.08.2018.
23. Deutscher Blinden- und Sehbehindertenverband e.V. (DBSV) 2018. *Blindengeld: Stand: Juli 2018*. Verfügbar unter: <https://www.dbsv.org/blindengeld.html>, abgerufen am: 21.08.2018.
24. Dharmaraj S., Silva E., Pina A. L., Li Y. Y., Yang J.-M., Carter R. C., Loyer M., El-Hilali H., Traboulsi E., Sundin O., Zhu D., Koenekoop R. K. und Maumenee, Irene H. 2000. *Mutational analysis and clinical correlation in Leber congenital amaurosis*. *Ophthalmic Genetics* 21 (3), S. 135–150.
25. Dias M. F., Joo K., Kemp J. A., Fialho S. L., da Silva Cunha A., Woo S. J. und Kwon, Young Jik 2017. *Molecular genetics and emerging therapies for retinitis pigmentosa: Basic research and clinical perspectives*. *Progress in Retinal and Eye Research* 2017 (63), S. 107–131.
26. Dumitrescu A., Moshfeghi A., Epley D., Mmoran L. und Hao Tang, Peter 2015. *Leber Congenital Amaurosis*. Verfügbar unter: [http://eyewiki.aao.org/Leber\\_Congenital\\_Amaurosis](http://eyewiki.aao.org/Leber_Congenital_Amaurosis), abgerufen am: 03.08.2018.
27. Eisenberger T., Neuhaus C., Khan A. O., Decker C., Preising M. N., Friedburg C., Bieg A., Gliem M., Charbel Issa P., Holz F. G., Baig S. M., Hellenbroich Y., Galvez A., Platzer K., Wollnik B., Laddach N., Ghaffari S. R., Rafati M., Botzenhart E., Tinschert S., Börger D., Bohring A., Schreml J., Körtge-Jung S., Schell-Apacik C., Bakur K., Al-Aama J. Y., Neuhann T., Herkenrath P., Nürnberg G., Nürnberg P., Davis J. S., Gal A., Bergmann C., Lorenz B. und Bolz, Hanno J. 2013. *Increasing the yield in targeted next-generation sequencing by implicating CNV analysis, non-coding exons and the overall variant load: the example of retinal dystrophies*. *PLoS ONE* 8 (11), S. e78496.
28. Ellingford J. M., Barton S., Bhaskar S., O'Sullivan J., Williams S. G., Lamb J. A., Panda B., Sergouniotis P. I., Gillespie R. L., Daiger S. P., Hall G., Gale T., Lloyd I. C., Bishop P. N., Ramsden S. C. und Black, Graeme C. M. 2016. *Molecular findings from 537 individuals with inherited retinal disease*. *Journal of medical genetics* 53 (11), S. 761–767.
29. Engels D. 2016. *Chancen und Risiken der Digitalisierung der Arbeitswelt für die Beschäftigung von Menschen mit Behinderung*. Verfügbar unter: <https://www.ssoar.info/ssoar/handle/document/47065#>, abgerufen am: 16.07.2018.
30. European Medicines Agency (EMA) 2012. *Public summary of opinion on orphan designation: Adenovirus-associated viral vector serotype 2 containing the human RPE65 gene for the treatment of Leber's congenital amaurosis*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/12/981-public-summary-opinion-orphan-designation-adenovirus-associated-viral-vector-serotype-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/12/981-public-summary-opinion-orphan-designation-adenovirus-associated-viral-vector-serotype-2_en.pdf), abgerufen am: 29.11.2018.
31. European Medicines Agency (EMA) 2015. *Public summary of opinion on orphan designation: Adenovirus-associated viral vector serotype 2 containing the human RPE65 gene for the treatment of retinitis pigmentosa*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/15/1518-public-summary-opinion-orphan-designation-adenovirus-associated-viral-vector-serotype-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/15/1518-public-summary-opinion-orphan-designation-adenovirus-associated-viral-vector-serotype-2_en.pdf), abgerufen am: 29.11.2018.

32. Fahim T. A., Daiger S. und Weleber, Richard G. 2000. *Nonsyndromic Retinitis Pigmentosa Overview*. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1417/>, abgerufen am: 03.08.2018.
33. Ferrari S., Di Iorio E., Barbaro V., Ponzin D., Sorrentino F. S. und Parmeggiani, Francesco 2011. *Retinitis pigmentosa: genes and disease mechanisms*. *Current Genomics* 12 (4), S. 238–249.
34. Fischer M. D. 2016. *On Retinal Gene Therapy*. *Ophthalmologica. Journal international d'ophtalmologie. International journal of ophthalmology. Zeitschrift fur Augenheilkunde* 236 (1), S. 1–7.
35. Fischer M. D. 2018. *Abschätzung des Anteils von Patienten mit LCA oder RP mit biallelischer RPE65 Mutation die für eine Gentherapie geeignet sind. Brief*.
36. Galvin J. A., Fishman G. A., Stone E. M. und Koenekoop, Robert K. 2005. *Evaluation of genotype-phenotype associations in leber congenital amaurosis*. *Retina (Philadelphia, Pa.)* 25 (7), S. 919–929.
37. Haer-Wigman L., van Zelst-Stams W. A., Pfundt R., van den Born L. I., Klaver C. C., Verheij J. B., Hoyng C. B., Breuning M. H., Boon C. J. F., Kievit A. J., Verhoeven V. J., Pott J. W., Sallevelt S. C., van Hagen J. M., Plomp A. S., Kroes H. Y., Lelieveld S. H., Hehir-Kwa J. Y., Castelein S., Nelen M., Scheffer H., Lugtenberg D., Cremers F. P., Hoefsloot L. und Yntema, Helger G. 2017. *Diagnostic exome sequencing in 266 Dutch patients with visual impairment*. *European Journal of Human Genetics* 25 (5), S. 591–599.
38. Hamel C. 2006. *Retinitis pigmentosa*. *Orphanet journal of rare diseases* 1 (40), S. 1–12.
39. Hanein S., Perrault I., Gerber S., Tanguy G., Barbet F., Ducroq D., Calvas P., Dollfus H., Hamel C., Lopponen T., Munier F., Santos L., Shalev S., Zafeiriou D., Dufier J.-L., Munnich A., Rozet J.-M. und Kaplan, Josseline 2004. *Leber congenital amaurosis: Comprehensive survey of the genetic heterogeneity, refinement of the clinical definition, and genotype-phenotype correlations as a strategy for molecular diagnosis*. *Human Mutation* 23 (4), S. 306–317.
40. Henderson R. H., Waseem N., Searle R., van der Spuy J., Russell-Eggitt I., Bhattacharya S. S., Thompson D. A., Holder G. E., Cheetham M. E., Webster A. R. und Moore, Anthony T. 2007. *An assessment of the apex microarray technology in genotyping patients with Leber congenital amaurosis and early-onset severe retinal dystrophy*. *Investigative ophthalmology & visual science* 48 (12), S. 5684–5689.
41. Hesse A.-K. 2018. *Zeitenwende - vom Leben nach der blista: Duales Studium zur Verwaltungsinspektorin*. Verfügbar unter: [https://www.dvbs-online.de/index.php/publikationen-3/horus/horus-%E2%80%93-marburger-beitr%C3%A4ge-1-2018#\\_Toc506298875](https://www.dvbs-online.de/index.php/publikationen-3/horus/horus-%E2%80%93-marburger-beitr%C3%A4ge-1-2018#_Toc506298875), abgerufen am: 29.11.2018.
42. Institute for Clinical and Economic Review (ICER) 2018. *Voretigene Neparvovec for Biallelic RPE65-Mediated Retinal Disease: Effectiveness and Value. Evidence Report*. Verfügbar unter: <https://icer-review.org/material/voretigene-evidence-report/>, abgerufen am: 11.07.2018.
43. Kellner U., Renner A. B., Herbst S. M., Kellner S., Weinitz S. und Weber, B. H. F. 2012. *Hereditäre Netzhautdystrophien*. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 229 (2), S. 171-93; quiz 194-6.

44. Kern I. 2017. *Zeitenwende - vom Leben nach der blista: Lehramtsstudium Englisch und Deutsch*. Verfügbar unter: [http://www.dvbs-online.de/index.php/publikationen-3/horus/horus-4-2017#Teilhabechancen\\_Arbeit](http://www.dvbs-online.de/index.php/publikationen-3/horus/horus-4-2017#Teilhabechancen_Arbeit), abgerufen am: 29.11.2018.
45. Köberlein J., Beifus K., Schaffert C. und Finger, Robert P. 2013. *The economic burden of visual impairment and blindness: a systematic review*. *BMJ Open* 3 (11), S. e003471.
46. Koenekoop R. K. 2004. *An overview of leber congenital amaurosis: a model to understand human retinal development*. *Survey of Ophthalmology* 49 (4), S. 379–398.
47. Kumaran N., Moore A. T., Weleber R. G. und Michaelides, Michel 2017. *Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: clinical features, molecular genetics and therapeutic interventions*. *The British journal of ophthalmology* 101 (9), S. 1147–1154.
48. Lafuma A., Brezin A., Fagnani F. L., Mesbah M. und Berdeaux, Gilles H. 2006a. *Prevalence of visual impairment in relation to the number of ophthalmologists in a given area: a nationwide approach*. *Health and quality of life outcomes* 4 (34), S. 1–8.
49. Lafuma A., Brezin A., Lopatriello S., Hieke K., Hutchinson J., Mimaud V. und Berdeaux, Gilles 2006b. *Evaluation of non-medical costs associated with visual impairment in four European countries: France, Italy, Germany and the UK*. *Pharmacoeconomics* 24 (2), S. 193–205.
50. Lafuma A., Brezin A., Lopatriello S., Hieke K., Hutchinson J., Mimaud V. und Berdeaux, Gilles 2006c. *Evaluation of non-medical costs associated with visual impairment in four European countries: France, Italy, Germany and the UK: Supplementary data*. *Pharmacoeconomics* 24 (2), S. 193–205.
51. Lorenz B., Gyürüs P., Preising M. N., Bremser D., Gu S., Andrassi M., Gerth C. und Gal, Andreas 2000. *Early-Onset Severe Rod-Cone Dystrophy in Young Children with RPE65 Mutations*. *Investigative ophthalmology & visual science* 41 (9), S. 2735–2742.
52. Lorenz B., Poliakov E., Schambeck M., Friedburg C., Preising M. N. und Redmond, T. Michael 2008. *A novel RPE65 hypomorph expands the clinical phenotype of RPE65 mutations. A comprehensive clinical and biochemical functional study*. *Investigative ophthalmology & visual science* 49 (12), S. 5235–5242.
53. Lotery A. J. 2000. *Mutation Analysis of 3 Genes in Patients With Leber Congenital Amaurosis*. *Archives of Ophthalmology* 118 (4), S. 538–543.
54. Lotery A. J., Jacobsen S. G., Weleber R. G., Iannaccone A., Namperumalsamy P., Fishman G. A., Levin A., Lam B. L., Heon E. und Stone, E. M. 2003. *Prevalence of Mutations in the RPE65, CRX, AIPL1, TULP1, GUCY2D and CRB1 Genes in Leber Congenital Amaurosis: ARVO Annual Meeting Abstract*. *Investigative ophthalmology & visual science* 44 (13), S. 2301.
55. Maguire A. M., High K. A., Auricchio A., Wright J. F., Pierce E. A., Testa F., Mingozzi F., Bennicelli J. L., Ying G.-s., Rossi S., Fulton A., Marshall K. A., Banfi S., Chung D. C., Morgan J. I. W., Hauck B., Zeleniaia O., Zhu X., Raffini L., Coppieters F., Baere E. de, Shindler K. S., Volpe N. J., Surace E. M., Acerra C., Lyubarsky A., Redmond T. M., Stone E., Sun J., McDonnell J. W., Leroy B. P., Simonelli F. und Bennett, Jean 2009. *Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial*. *The Lancet* 374 (9701), S. 1597–1605.

56. Marlhens F., Bareil C., Griffoin J. M., Zrenner E., Amalric P., Eliaou C., Liu S. Y., Harris E., Redmond T. M., Arnaud B., Claustres M. und Hamel, C. P. 1997. *Mutations in RPE65 cause Leber's congenital amaurosis*. Nature genetics 17 (2), S. 139–141.
57. Morimura H., Fishman G. A., Grover S. A., Fulton A. B., Berson E. L. und Dryja, T. P. 1998. *Mutations in the RPE65 gene in patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa or Leber congenital amaurosis*. American Journal of Ophthalmology 95 (6), S. 3088–3093.
58. Nash B. M., Wright D. C., Grigg J. R., Bennetts B. und Jamieson, Robyn V. 2015. *Retinal dystrophies, genomic applications in diagnosis and prospects for therapy*. Translational Pediatrics 4 (2), S. 139–163.
59. Niedersächsisches Ministerium für Soziales, Gesundheit und Gleichstellung 2014. *Ratgeber für Eltern sehbehinderter und blinder Kinder: Stand Juli 2014*. Verfügbar unter: [https://www.ms.niedersachsen.de/download/90421/Ratgeber\\_fuer\\_Eltern\\_sehbehinderter\\_und\\_blinder\\_Kinder.pdf](https://www.ms.niedersachsen.de/download/90421/Ratgeber_fuer_Eltern_sehbehinderter_und_blinder_Kinder.pdf), abgerufen am: 06.07.2018.
60. Novartis Pharma GmbH 2019. *Fachinformation Luxturna®: Stand Januar 2019*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 21.02.2019.
61. Orphanet 2015. *Leber congenital amaurosis*. Verfügbar unter: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=GB&Expert=65](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=65), abgerufen am: 29.11.2018.
62. Otto C. 2017. *Behinderung und Karriere - behindert in die Wirtschaft*. Verfügbar unter: [http://www.dvbs-online.de/index.php/publikationen-3/horus/horus-4-2017#Teilhabechancen\\_Arbeit](http://www.dvbs-online.de/index.php/publikationen-3/horus/horus-4-2017#Teilhabechancen_Arbeit), abgerufen am: 29.11.2018.
63. Paunescu K., Wabbels B., Preising M. N. und Lorenz, Birgit 2005. *Longitudinal and cross-sectional study of patients with early-onset severe retinal dystrophy associated with RPE65 mutations*. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology 243 (5), S. 417–426.
64. Pierce E. A. und Bennett, Jean 2015. *The Status of RPE65 Gene Therapy Trials: Safety and Efficacy*. Cold Spring Harbor perspectives in medicine 5 (9), S. a017285.
65. Porz G., Scholl H. P. N., Holz F. G. und Finger, R. P. 2010. *Methoden zur Ermittlung persönlicher Krankheitskosten am Beispiel retinaler Erkrankungen*. Der Ophthalmologe 107 (3), S. 216–222.
66. Pöttsch O. 2018. *Aktueller Geburtenanstieg und seine Potentiale*. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/WirtschaftStatistik/2018/03/AktuellerGeburtenanstieg\\_032018.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/WirtschaftStatistik/2018/03/AktuellerGeburtenanstieg_032018.pdf?__blob=publicationFile), abgerufen am: 21.08.2018.
67. Pro Retina 2004. *Retinitis Pigmentosa (RP) - Was ist das?* Verfügbar unter: <https://www.pro-retina.de/dateien/Retinitis-Pigmentosa.pdf>, abgerufen am: 21.06.2018.
68. Puech B., Kostrubiec B., Hache J. C. und François, P. 1991. *Epidémiologie et prévalence des principales dystrophies rétiniennes héréditaires dans le Nord de la France*. Journal francais d'ophtalmologie 14 (3), S. 153–164.
69. RetNet 2018. *Summaries of Genes and Loci Causing Retinal Diseases*. Verfügbar unter: <https://sph.uth.edu/retnet/sum-dis.htm>, abgerufen am: 03.08.2018.
70. Richter M. 2017. *Ein langer Atem zahlt sich aus*. Verfügbar unter: [https://www.dvbs-online.de/index.php/publikationen-3/horus/horus-4-2017#Langer\\_Atem](https://www.dvbs-online.de/index.php/publikationen-3/horus/horus-4-2017#Langer_Atem), abgerufen am: 22.10.2018.

71. Robert Koch-Institut (RKI) 2017. *GBE-Themenheft: Blindheit und Sehbehinderung*. Verfügbar unter:  
[https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/blindheit.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/blindheit.pdf?__blob=publicationFile), abgerufen am: 19.07.2018.
72. Schwander B. 2014. *Early health economic evaluation of the future potential of next generation artificial vision systems for treating blindness in Germany*. Health economics review 4 (1), S. 27.
73. Simonelli F., Ziviello C., Testa F., Rossi S., Fazzi E., Bianchi P. E., Fossarello M., Signorini S., Bertone C., Galantuomo S., Brancati F., Valente E. M., Ciccodicola A., Rinaldi E., Auricchio A. und Banfi, Sandro 2007. *Clinical and molecular genetics of Leber's congenital amaurosis: a multicenter study of Italian patients*. Investigative ophthalmology & visual science 48 (9), S. 4284–4290.
74. Simovich M. J., Miller B., Ezzeldin H., Kirkland B. T., McLeod G., Fulmer C., Nathans J., Jacobson S. G. und Pittler, Steven J. 2001. *Four novel mutations in the RPE65 gene in patients with Leber congenital amaurosis*. Human Mutation 18 (2), S. 164.
75. Sitorus R. S., Lorenz B. und Preising, Markus N. 2003. *Analysis of three genes in Leber congenital amaurosis in Indonesian patients*. Vision Research 43 (28), S. 3087–3093.
76. Spark Therapeutics 2017. *FDA Advisory Committee briefing document Spark Therapeutics, Inc Luxturna™ (voretigene neparvovec): Meeting of the cellular, tissue, and gene therapies advisory committee*. Verfügbar unter:  
<https://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/bloodvaccinesandotherbiologics/cellulartissueandgenetherapiesadvisorycommittee/ucm579300.pdf>, abgerufen am: 05.07.2018.
77. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2015. *Bevölkerung Deutschlands bis 2060: 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung*. Verfügbar unter:  
[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204159004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204159004.pdf?__blob=publicationFile), abgerufen am: 03.07.2018.
78. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2018a. *Durchschnittliche Bruttomonatsverdienste*. Verfügbar unter:  
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesamtwirtschaftUmwelt/VerdiensteArbeitskosten/VerdiensteVerdienstunterschiede/Tabellen/Bruttomonatsverdienste.html>, abgerufen am: 21.08.2018.
79. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2018b. *Verbraucherpreisindizes für Deutschland: Lange Reihen ab 1948*. Verfügbar unter:  
[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Preise/Verbraucherpreise/VerbraucherpreisindexLangeReihenPDF\\_5611103.pdf%3F\\_\\_blob%3DpublicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Preise/Verbraucherpreise/VerbraucherpreisindexLangeReihenPDF_5611103.pdf%3F__blob%3DpublicationFile), abgerufen am: 21.08.2018.
80. Stieger K. und Lorenz, Birgit 2009. *Gentherapie bei degenerativen Erkrankungen der Netzhaut*. Z. prakt. Augenheilkunde 30 (N.A.), S. 561–573.
81. Stone E. M. 2007. *Leber Congenital Amaurosis—A Model for Efficient Genetic Testing of Heterogeneous Disorders: LXIV Edward Jackson Memorial Lecture*. American Journal of Ophthalmology 144 (6), S. 791-811.e6.

82. Stone E. M., Aldave A. J., Drack A. V., MacCumber M. W., Sheffield V. C., Traboulsi E. und Weleber, Richard G. 2012. *Recommendations for Genetic Testing of Inherited Eye Diseases: Report of the American Academy of Ophthalmology Task Force on Genetic Testing*. *Ophthalmology* 119 (11), S. 2408–2410.
83. Thompson D. A., Gyürüs P., Fleischer L. L., Bingham E. L., McHenry C. L., Apfelstedt-Sylla E., Zrenner E., Lorenz B., Richards J. E., Jacobson S. G., Sieving P. A. und Gal, A. 2000. *Genetics and phenotypes of RPE65 mutations in inherited retinal degeneration*. *Investigative ophthalmology & visual science* 41 (13), S. 4293–4299.
84. Thompson J. A., Roach J. N. de, McLaren T. L. und Lamey, T. M. 2018. *A Mini-Review: Leber Congenital Amaurosis: Identification of Disease-Causing Variants and Personalised Therapies*. *Advances in experimental medicine and biology* 1074 (N.A.), S. 265–271.
85. Vallespin E., Cantalapiedra D., Riveiro-Alvarez R., Wilke R., Aguirre-Lamban J., Avila-Fernandez A., Lopez-Martinez M. A., Gimenez A., Trujillo-Tiebas M. J., Ramos C. und Ayuso, Carmen 2007. *Mutation screening of 299 Spanish families with retinal dystrophies by Leber congenital amaurosis genotyping microarray*. *Investigative ophthalmology & visual science* 48 (12), S. 5653–5661.
86. Verma A., Perumalsamy V., Shetty S., Kulm M. und Sundaresan, Periasamy 2013. *Mutational Screening of LCA Genes Emphasizing RPE65 in South Indian Cohort of Patients*. *PLoS ONE* 8 (9), S. e73172.
87. Weleber R. G., Pennesi M. E., Wilson D. J., Kaushal S., Erker L. R., Jensen L., McBride M. T., Flotte T. R., Humphries M., Calcedo R., Hauswirth W. W., Chulay J. D. und Stout, J. Timothy 2016. *Results at 2 Years after Gene Therapy for RPE65-Deficient Leber Congenital Amaurosis and Severe Early-Childhood-Onset Retinal Dystrophy*. *Ophthalmology* 123 (7), S. 1606–1620.
88. Widmer L. 2018. *"Selbsthilfe bedeutet vor allem, sich nicht zu verstecken" - Die Sicht auf Selbsthilfe erweitern*. Verfügbar unter: [http://www.dvbs-online.de/index.php/publikationen-3/horus/horus-%E2%80%93-marburger-beitr%C3%A4ge-1-2018#\\_Toc506298850](http://www.dvbs-online.de/index.php/publikationen-3/horus/horus-%E2%80%93-marburger-beitr%C3%A4ge-1-2018#_Toc506298850), abgerufen am: 30.11.2018.
89. Yzer S., Leroy B. P., Baere E. de, Ravel T. J. de, Zonneveld M. N., Voesenek K., Kellner U., Ciriano J. P. M., Faber J.-T. H. N. de, Rohrschneider K., Roepman R., den Hollander A. I., Cruysberg J. R., Meire F., Casteels I., van Moll-Ramirez N. G., Allikmets R., van den Born L. I. und Cremers, Frans P. M. 2006. *Microarray-based mutation detection and phenotypic characterization of patients with Leber congenital amaurosis*. *Investigative ophthalmology & visual science* 47 (3), S. 1167–1176.
90. Zernant J., KülM M., Dharmaraj S., den Hollander A. I., Perrault I., Preising M. N., Lorenz B., Kaplan J., Cremers F. P. M., Maumenee I., Koenekoop R. K. und Allikmets, Rando 2005. *Genotyping microarray (disease chip) for Leber congenital amaurosis: detection of modifier alleles*. *Investigative ophthalmology & visual science* 46 (9), S. 3052–3059.
91. Zobor D. und Zrenner, E. 2012. *Retinitis pigmentosa – eine Übersicht*. *Der Ophthalmologe* 109 (5), S. 501–515.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>				
Voretigen Neparvovec (Luxturna®)	Patienten mit Netzhautdystrophie aufgrund biallelischer RPE65-Mutationen	Einmalig	1 <sup>a</sup>	2 <sup>b</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>				
Beobachtendes Abwarten (G-BA 2018)	Patienten mit Netzhautdystrophie aufgrund biallelischer RPE65-Mutationen	Nicht verfügbar	Nicht verfügbar	Nicht verfügbar
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
a: Bei einer Behandlung von einem Patienten finden zwei Operationen statt, bei denen jeweils ein Auge behandelt wird.				
b: Da für die Behandlung eines Patienten zwei Operationen vorgesehen sind, beträgt die Behandlungsdauer zwei Tage, wobei ein Mindestabstand von sechs Tagen zwischen beiden Injektionen liegen muss.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen.

### Angaben zum Behandlungsmodus von Voretigen Neparvovec

Die Angaben in Tabelle 3-3 basieren auf der Fachinformation von Voretigen Neparvovec (Novartis Pharma GmbH 2019). Bei der Behandlung eines Patienten werden einmalig zwei Operationen in einem Abstand von mindestens sechs Tagen durchgeführt, bei der Voretigen Neparvovec jeweils in ein Auge appliziert wird.

### Angaben zum Behandlungsmodus „Beobachtendes Abwarten“

Voretigen Neparvovec ist das erste zugelassene Arzneimittel zur Therapie 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. Es handelt sich bei Voretigen Neparvovec um ein Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden. Die Darstellung einer ZVT ist gemäß Verfo 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, geregelt in § 12 Absatz 1 Satz 1 per definitionem nicht erforderlich, wird von der Novartis Pharma GmbH jedoch vorgenommen.

Neben Voretigen Neparvovec stehen keine weiteren Therapieoptionen zur Verfügung. Dementsprechend hat der G-BA Beobachtendes Abwarten ohne Behandlungsmodus als mögliche ZVT für Voretigen Neparvovec benannt (G-BA 2018).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>			
Voretigen Neparvovec (Luxturna®)	Patienten mit Netzhautdystrophie aufgrund biallelischer RPE65-Mutationen	Einmalig (pro Auge)	2
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>			
Beobachtendes Abwarten (G-BA 2018)	Patienten mit Netzhautdystrophie aufgrund biallelischer RPE65-Mutationen	Nicht verfügbar	Nicht verfügbar
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>				
Voretigen Neparvovec (Luxturna®)	Patienten mit Netzhautdystrophie aufgrund biallelischer RPE65-Mutationen	2	DDD: 1,5 x 10 <sup>11</sup> Vektorgenome in einem Volumen von 0,3 ml (entspricht einer Packung)	2x DDD (entspricht insgesamt zwei Packungen)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>				
Beobachtendes Abwarten (G-BA 2018)	Patienten mit Netzhautdystrophie aufgrund biallelischer RPE65-Mutationen	Nicht verfügbar	Nicht verfügbar	Nicht verfügbar

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

### Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Die Angaben in Tabelle 3-5 basieren auf der Fachinformation von Voretigen Neparvovec. Eine DDD Angabe des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) lag zum Einreichungsstand des Dossiers noch nicht vor (DIMDI 2019). Unabhängig von Alter und Gewicht des Patienten beträgt die zu applizierende Menge von Voretigen Neparvovec pro Auge 1,5 x 10<sup>11</sup> Vektorgenome in einem Volumen von 0,3 ml.

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den

*Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>		
Voretigen Neparvec (Luxturna®) <sup>a</sup> PZN 15205311	345.000,00 € (ohne MwSt.), 410.550,00 € (inklusive MwSt.)	345.000,00 € (ohne MwSt.), 410.550,00 € (inklusive MwSt.)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>		
Beobachtendes Abwarten (G-BA 2018)	Nicht verfügbar	Nicht verfügbar
a: Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung b: Der Krankenhausapothekeneinkaufspreis der Klinikpackung beträgt ohne MwSt. 345.000 € – es handelt sich nicht um den Apothekenabgabepreis.		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Voretigen Neparvec ist in Deutschland nicht in öffentlichen Apotheken, sondern ausschließlich als Klinikpackung über den Vertriebsweg der Krankenhausapotheken erhältlich. Nach Abschluss aller Erfordernisse für den Vertrieb und nachdem die Novartis Pharma GmbH der gesetzlichen Meldepflicht beim Paul Ehrlich-Institut (PEI) nachgekommen ist, können Krankenkassen das Produkt regelhaft erstatten.

Da Voretigen Neparvec nicht in öffentlichen Apotheken verfügbar sein wird, kann nur der Krankenhausapothekeneinkaufspreis angegeben werden. Dieser beträgt 345.000,00 € pro Packung, zuzüglich Mehrwertsteuer.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen

Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Voretigen Neparvovec wird durch eine subretinale Injektion in beide Augen verabreicht. Da einer subretinalen Injektion zwingend eine Pars-plana-Vitrektomie vorausgeht, die in Deutschland in der Regel stationär durchgeführt wird (Wenzel et al. 2017), geht die Novartis Pharma GmbH von einer Anwendung von Voretigen Neparvovec im stationären Bereich aus, wenngleich die Fachinformation einen Einsatz von Voretigen Neparvovec im ambulanten Bereich nicht ausschließt. Auch die Besonderheit, dass es sich bei den Patienten vornehmlich um Kinder handelt, legt eine stationäre Überwachung auf potentiell eintretende Komplikationen nahe.

Daher werden die potentiellen Kosten sowohl für den stationären wie auch für den ambulanten Bereich dargelegt, obwohl grundsätzlich eine stationäre Verabreichung von Voretigen Neparvovec angenommen wird. Die Kosten bestimmter notwendiger ärztlicher Leistungen im ambulanten Bereich können dabei jedoch nicht quantifiziert werden, da noch keine Gebührenordnungsposition im Rahmen des einheitlichen Bewertungsmaßstabes vorliegt (KBV 2018).

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>				
Voretigen Neparvovec (Luxturna®)	Patienten mit Netzhautdystrophie aufgrund biallelischer RPE65-Mutationen	Genetischer Test auf biallelische RPE65-Mutationen	1	1
		Bestimmung des Vorhandenseins lebensfähiger Netzhautzellen mittels OCT	1 – 2 <sup>b</sup>	1 – 2 <sup>b</sup>
		Untersuchung auf Infektionskrankheiten <sup>a</sup>	1 – 2 <sup>b</sup>	1 – 2 <sup>b</sup>
		Immunmodulatorische Begleitmedikation	1 – 2 <sup>b</sup> (je 24 – 34 Tage)	1 – 2 <sup>b</sup> (je 24 – 34 Tage)
		Subretinale Injektion, inkl. Pars-plana-Vitrektomie	1 – 2 <sup>b</sup>	1 – 2 <sup>b</sup>
		Postoperative Kontrollen, ggf. mittels OCT	2 – 4 <sup>b</sup> (zwei Kontrollen pro Auge)	2 – 4 <sup>b</sup> (zwei Kontrollen pro Auge)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>				
Beobachtendes Abwarten (G-BA 2018)	Patienten mit Netzhautdystrophie aufgrund biallelischer RPE65-Mutationen	Nicht verfügbar	Nicht verfügbar	Nicht verfügbar
<p>OCT: Optische Kohärenztomographie (optical coherence tomography)</p> <p>a: Es wird angenommen, dass die Untersuchung auf Infektionskrankheiten als Vorbereitung für die subretinale Injektion in den Kosten für die stationäre Behandlung des Patienten enthalten sind.</p> <p>b: Die Spannweite beruht darauf, dass je nach zeitlichem Abstand zwischen den beiden Injektionen die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen einfach oder zweifach abgerechnet werden können. Die Zahl der durchzuführenden subretinalen Injektionen übersteigt dabei zwei nicht.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend der Fachinformationen sind zusätzlich zur Behandlung mit Voretigen Neparvovec folgende GKV-Leistungen notwendig (Novartis Pharma GmbH 2019):

**Genetische Testung zur Bestätigung der biallelischen *RPE65*-Mutationen sowie Bestimmung des Vorhandenseins lebensfähiger Netzhautzellen mittels OCT**

Vor Beginn der Behandlung muss eine Bestätigung der biallelischen *RPE65*-Mutationen mit Hilfe molekulargenetischer Methoden erfolgen. Wurde ein entsprechender genetischer Defekt nachgewiesen, muss zusätzlich überprüft werden, ob der Patient über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügt. Dies muss auf Basis einer Untersuchung mittels optischer Kohärenztomographie (optical coherence tomography, OCT) erfolgen (Cideciyan 2010; Zobor und Zrenner 2012), welche ergänzend durch eine Fundusaufnahme unterstützt werden kann.

**Immunmodulatorische Begleitmedikation sowie Untersuchung auf Infektionserkrankungen**

Der Patient erhält prä- und postoperativ ein systemisches Kortikosteroid als immunmodulatorische Begleitmedikation. Die Medikation beginnt drei Tage vor und wird bis zu 13 Tage nach der Injektion in ein Auge aufrecht erhalten (Novartis Pharma GmbH 2019).

Vor Beginn des immunmodulatorischen Regimes und vor der Verabreichung von Voretigen Neparvovec muss der Patient auf Symptome einer aktiven Infektionskrankheit jeglicher Art untersucht werden. Im Falle einer Infektion muss der Beginn der Behandlung bis nach der Genesung des Patienten verschoben werden (Novartis Pharma GmbH 2019).

Die Untersuchung auf Infektionserkrankungen ist ein Bestandteil der Vorbereitungen für die subretinale Injektion und umfasst in den meisten Fällen eine Blutuntersuchung (Leukozytenzahl). Es wird daher angenommen, dass die Kosten für eine Untersuchung auf Infektionskrankheit im Rahmen der Kosten des stationären Aufenthalts zur Durchführung der subretinalen Injektion sowie aller zugehöriger Leistungen erfasst und abgedeckt sind (Novartis Pharma GmbH 2019).

**Pars-plana-Vitrektomie und subretinale Injektion**

Die Applikation von Voretigen Neparvovec besteht je Auge aus zwei Phasen: zu Beginn wird eine Pars-plana-Vitrektomie durchgeführt, gefolgt von einer subretinalen Injektion von Voretigen Neparvovec. Es wird eine sequentielle Behandlung beider Augen empfohlen (Mindestabstand sechs Tage), damit mögliche Komplikationen infolge der Behandlung rasch identifiziert und das Risiko für Immunabwehrreaktionen reduziert werden können. Sofort nach dem Eingriff sollte der Patient zur Entlastung etwa 24 Stunden in Rückenlage (Novartis Pharma GmbH 2019).

**Postoperative Kontrollen der subretinalen Injektion**

Im Anschluss an die Verabreichung von Voretigen Neparvovec sollte eine regelmäßige ophthalmische Untersuchung durchgeführt werden, um das Abklingen der durch die subretinale Injektion entstandenen flüssigkeitsgefüllten Abhebung und ein Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) zu überprüfen (Novartis Pharma GmbH 2019). Die Verlaufskontrolle kann mit einer OCT durchgeführt werden. Die Anzahl der Kontrollen wird mit durchschnittlich zwei angenommen.

### Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit der Anpassungen des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB

Eine Übersicht über alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind (Novartis Pharma GmbH 2019) sind in Tabelle 3-K gelistet.

Tabelle 3-K: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Genetischer Test auf biallelische <i>RPE65</i> -Mutationen	Das Anwendungsgebiet von Voretigen Neparvovec erfordert das Vorliegen von nachgewiesenen biallelischen <i>RPE65</i> -Mutationen. Die Fachinformation liefert Informationen zur Notwendigkeit eines genetischen Tests (vgl. Abschnitt 4.1 der Fachinformation).	Ja
2	Bestimmung des Vorhandenseins lebensfähiger Netzhautzellen mittels OCT	Das Anwendungsgebiet von Voretigen Neparvovec erfordert, dass die Patienten noch über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen. Auf Basis der für Voretigen Neparvovec zu Grunde liegenden klinischen Studien, die in der Fachinformation dargestellt sind (Abschnitt 5.1 der Fachinformation) sowie auf Basis einer orientierenden Literaturrecherche stellt die OCT die dafür einzusetzende Methode dar (Cideciyan 2010).	Ja
3	Untersuchung auf Infektionskrankheiten	Vor Einleitung des immunmodulatorischen Behandlungsplans und vor Verabreichung von Luxturna muss der Patient auf Symptome einer aktiven Infektionserkrankung jeglicher Art untersucht werden (Abschnitt 4.2 der Fachinformation).	Ja
4	Pars-plana Vitrektomie und subretinale Injektion	Patienten erhalten jeweils eine Einzeldosis von $1,5 \times 10^{11}$ Vg Voretigen Neparvovec pro Auge. Jede Dosis wird in einem Gesamtvolumen von 0,3 ml in den subretinalen Raum verabreicht. Die individuelle Verabreichung pro Auge erfolgt an unterschiedlichen Tagen innerhalb eines Zeitintervalls, das mindestens 6 Tage betragen muss. Vorher muss der Patient jeweils eine Pars-plana-Vitrektomie erhalten (Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Im Abschnitt 4.2 der Fachinformation im Unterabschnitt zur Art der Anwendung wird die Durchführung der subretinalen Injektion im Detail erklärt.	Ja
5	Überwachung des Augeninnendrucks	Vor und nach der Verabreichung des Arzneimittels muss der Augeninnendruck überwacht und gegebenenfalls behandelt werden (Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
OCT: Optische Kohärenztomographie (optical coherence tomography); Vg: Vektorgenome Quelle: Novartis Pharma GmbH 2019			

Von den in Tabelle 3-K aufgeführten ärztlichen und für einen Einsatz von Voretigen Neparvovec notwendigen Leistungen sind insbesondere die für die Bestimmung des Vorhandenseins lebensfähiger Netzhautzellen eingesetzte OCT (Nr. 2) sowie die subretinale Injektion (Nr. 4) nicht im aktuell gültigen Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM; Stand 2018/04) abgebildet (KBV 2018).

### **Ermöglichung einer Etablierung neuer Gebührenordnungspositionen im Rahmen des EBM für die Durchführung einer OCT und einer subretinalen Injektion**

Da es sich sowohl bei der OCT als auch bei der subretinalen Injektion um zwingend erforderliche ärztliche Leistungen für eine Behandlung mit Voretigen Neparvovec handelt, diese im aktuell gültigen EBM allerdings nicht abgebildet sind (KBV 2018), soll im Rahmen dieses Dossiers in Anlehnung an die aktuelle Rechtslage § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

„Der einheitliche Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen ist zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 anzupassen, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen erforderlich macht.“

die Grundlage einer Etablierung von Gebührenordnungspositionen im Rahmen des EBM für diese beiden ärztlichen Leistungen geschaffen werden, auch wenn die Novartis Pharma GmbH von einem stationären Einsatz von Voretigen Neparvovec nach Markteinführung ausgeht.

#### **a) Detaillierte Darstellung der OCT und ihre Bedeutung für die Anwendung von Voretigen Neparvovec**

In der Fachinformation werden bezüglich der Bestimmung der Lebensfähigkeit der Netzhautzellen mittels OCT Angaben im Rahmen der Studiendarstellung gemacht (Abschnitt 5.1) (Novartis Pharma GmbH 2019). Auch die ergänzende orientierende Literaturrecherche hat gezeigt, dass das Vorhandensein lebensfähiger Netzhautzellen mit Hilfe der optischen Kohärenztomographie (OCT) bestimmt wird (Cideciyan 2010; Zobor und Zrenner 2012).

Bei der OCT handelt es sich um eine moderne Querschnittbildtechnik, die es ermöglicht, den Schichtaufbau der Retina in vivo dreidimensional darzustellen (Hüttmann et al. 2009). Damit stellt die OCT das zentrale Element zur Untersuchung der Netzhaut insbesondere bei Netzhautdystrophien dar. Eine übliche Anwendung der OCT konzentriert sich auf die Bestimmung der Dicke der Netzhaut, wodurch Rückschlüsse auf den Zustand der Netzhaut

möglich sind (Cideciyan 2010). So wurde im Rahmen der klinischen Studien 101 und 301 für Voretigen Neparvovec eine Dicke des hinteren Pols im Auge von mehr als 100 µm mit einer ausreichenden Anzahl lebensfähiger Netzhautzellen assoziiert und hierdurch eine Eignung für eine Therapie mit Voretigen Neparvovec ermittelt (Novartis Pharma GmbH 2019). Somit ist eine Untersuchung mittels OCT zwingend vor dem Beginn der Therapie mit Voretigen Neparvovec notwendig. Zusätzlich kann die OCT jedoch auch im Rahmen von Nachkontrollen nach Verabreichung von Voretigen Neparvovec eingesetzt werden.

Für die Durchführung einer OCT wird ein OCT-Gerät benötigt. Dabei handelt es sich zwar um eine relativ junge Technologie, welche stetig weiterentwickelt wird, jedoch ist diese Untersuchung bereits ein Standard bei Ophthalmologen (Hüttmann et al. 2009). Bei OCT-Geräten wird zwischen Zeit-Domain-OCT und Spektral-Domain-OCT unterschieden. Geräte, die Zeit-Domain-OCT nutzen, zeichnen sich durch eine hohe axiale Auflösung aus, die eine bessere Darstellung der tieferen Schichten des Gewebes ermöglicht. Geräte, die Spektral-Domain-OCT verwenden, erreichen im Vergleich dazu nur eine niedrige axiale Auflösung, können jedoch durch ihre deutlich erhöhte Scan-Rate und durch die dadurch erreichte Bildgebungsgeschwindigkeit operationsbegleitend eingesetzt werden (Hüttmann et al. 2009). Für eine Beurteilung der Netzhaut bezüglich einer Anwendung von Voretigen Neparvovec können beide Methoden eingesetzt werden (Pasadhika et al. 2010).

Die eigentliche OCT-Durchführung nimmt nur wenige Sekunden in Anspruch, ist schmerzlos und erfordert keine Pupillenerweiterung. In der anschließenden Software-gestützten Auswertung wird der hintere Pol im Auge dreidimensional dargestellt, sodass die Dicke der einzelnen Schichten und somit auch der Zustand der Netzhaut beurteilt werden können. Diese Analyse ist nicht nur für die Untersuchung von hereditären Netzhautdystrophien von großer Bedeutung, sondern kann auch zur Untersuchung verschiedener weiterer Augenerkrankungen eingesetzt werden, die mit Veränderungen im hinteren Pol des Auges einhergehen, wie z. B. der diabetischen Retinopathie und der altersbedingten Makuladegeneration (BVA und DOG 2011, 2015; BVA et al. 2017; Baudisch 2018).

***b) Detaillierte Darstellung der subretinalen Injektion und ihre Bedeutung für die Anwendung von Voretigen Neparvovec***

Voretigen Neparvovec darf ausschließlich subretinal verabreicht werden. Die Verabreichung ist für jedes Auge einmalig und erfolgt jeweils in getrennten Operationen in einem Operationssaal unter kontrollierten aseptischen Bedingungen. Für das Verfahren ist beim Patienten eine angemessene Anästhesie notwendig, die Pupille des zu behandelnden Auges muss dilatiert sein und entsprechend gängiger medizinischer Praxis muss vor dem Eingriff ein Breitspektrum-Mikrobiozid topisch appliziert werden (Novartis Pharma GmbH 2019).

Vor der Verabreichung von Voretigen Neparvovec muss eine Pars-plana-Vitrektomie durchgeführt werden, auf die eine subretinale Injektion mit Hilfe einer subretinalen Injektionskanüle folgt. Das Arzneimittel darf hierbei nicht in die unmittelbare Umgebung der Fovea centralis injiziert werden, damit diese nicht beschädigt wird. Eine detaillierte Beschreibung der für die Operation durchzuführenden Arbeits- und Prozessschritte ist in

Abschnitt 3.4.1 angegeben (siehe auch Abschnitt 4.2 der Fachinformation) (Novartis Pharma GmbH 2019). Der Eingriff wurde während der klinischen Studien entwickelt, verfeinert und weitestgehend standardisiert, da die Applikation eines Gentherapie-Vektors in das Auge bisher noch nicht als zugelassene Therapieoption zur Verfügung stand.

Da es sich bei der subretinalen Injektion um einen komplexen chirurgischen Eingriff handelt, der mit sehr hohen Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung einhergeht (siehe Abschnitt 3.4), und da die erforderliche Pars-plana-Vitrektomie überwiegend stationär durchgeführt wird (Wenzel et al. 2017) wird angenommen, dass die subretinale Injektion stationär an dafür spezialisierten Kliniken stattfinden wird. Unabhängig hiervon könnte, sofern alle Voraussetzungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung erfüllt sind, der Eingriff auch ambulant durchgeführt werden, da eine ambulante Durchführung durch die Fachinformation nicht ausgeschlossen ist.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
Genetischer Test auf biallelische <i>RPE65</i> -Mutationen (Relevante EBM-Ziffern: 11301, 11304, 11302, 11513, 11514)	2.777,22 – 3.453,50 €
Bestimmung des Vorhandenseins lebensfähiger Netzhautzellen mittels OCT (Relevante EBM-Ziffern: 06210-06212, 06333)	83,87 – 264,57 €
Untersuchung auf Infektionskrankheiten	0 €
Immunmodulatorische Begleitmedikation (oral appliziertes Prednison)	18,05 €
Subretinale Injektion, inkl. Pars-plana-Vitrektomie (Relevante OPS Codes: 5-158.01, 5-156.0, 5-156.9; jeweils beide Augen)	2.850,16 € <sup>b</sup>

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Postoperative Kontrollen, ggf. mittels OCT (Relevante EBM-Ziffern: 06210-06212, 06333, 06225)	41,48 – 65,14 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
Beobachtendes Abwarten (G-BA 2018)	Nicht verfügbar
<p>OCT: Optische Kohärenztomographie (optical coherence tomography), OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab</p> <p>a: Die Kosten der Untersuchung auf Infektionskrankheiten ist in den Kosten der subretinalen Injektion mitinbegriffen.</p> <p>b: Die Kosten der subretinalen Injektion basieren auf einer stationären Behandlung und einer Abrechnung über DRG-Code C15Z, der eine Pars-plana-Vitrektomie einschließt. Eine ambulante Behandlung ist in der Fachinformation zu Voretigen Neparvovec nicht ausgeschlossen, allerdings existiert hierzu keine Gebührenordnungsposition im EBM, sodass keine Kosten angegeben werden können.</p>	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Für die Berechnung der zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen wird angenommen, dass alle in Tabelle 3-8 angegebenen Leistungen, mit Ausnahme der subretinalen Injektion, ambulant erfolgen.

### **Genetischer Test auf biallelische RPE65-Mutationen**

Die Kosten für den Test auf biallelische RPE65-Mutationen können variieren, je nachdem wie viele und welche Gene getestet werden. Im Regelfall wird für die Bestimmung der genetischen Ursache einer hereditären Netzhautdystrophie ein Panel an unterschiedlichen Genen überprüft. Die Anzahl und Auswahl der getesteten Gene im Panel kann sich allerdings patientenindividuell unterscheiden (Zobor und Zrenner 2012; B. Braun CeGaT 2018a).

Beim Testen eines Genpanels mit weniger als 25 Kilobasen können Kosten von höchstens 2.777,22 € veranlagt werden. Das Testen eines Genpanels, welches über 25 Kilobasen hinausgeht, erfolgt erst nach Genehmigung der GKV und kostet 3.453,50 € (Tabelle 3-L) (KBV 2018).

Tabelle 3-L: Berechnung der Kosten für die genetische Bestätigung biallelischer *RPE65*-Mutationen

Beschreibung	EBM-Ziffer	Punkte	Wert
<b>Kosten der Mutationssuche in bis zu 25 Kilobasen</b>			
Grundpauschale humangenetische in-vitro-Diagnostik bei Probeneinsendung	11301	224	23,87 €
Zuschlag für Gemeinkosten und die wissenschaftliche ärztliche Beurteilung und Befundung komplexer genetischer Analysen im individuellen klinischen Kontext bei seltenen Erkrankungen	11302	927	98,77 €
Postnatale Mutationssuche zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden konstitutionellen genomischen Mutation in bis zu 25 Kilobasen kodierender Sequenz einschließlich zugehöriger regulatorischer Sequenzen.  Je vollendete 250 kodierenden Basen: Ab der 21. Leistung im Krankheitsfall, je vollendete 250 kodierende Basen  Höchstwert:	11513	542 271 24914	57,75 € 28,86 € 2.654,58 €
Höchstwert der Gesamtkosten:	-	26065	2.777,22 €
<b>Kosten der Mutationssuche in mehr als 25 Kilobasen (nur nach Einzelgenehmigung der GKV)</b>			
Grundpauschale humangenetische in-vitro-Diagnostik bei Probeneinsendung	11301	224	23,87 €
Zuschlag für Gemeinkosten und die wissenschaftliche ärztliche Beurteilung und Befundung komplexer genetischer Analysen im individuellen klinischen Kontext bei seltenen Erkrankungen	11302	927	98,77 €
Schriftliches wissenschaftlich begründetes ärztliches Gutachten zum Antrag des Versicherten auf Durchführung einer Mutationssuche nach den Gebührenordnungspositionen 11449 oder 11514	11304	600	63,93 €
Genehmigungspflichtige postnatale Mutationssuche zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden konstitutionellen genomischen Mutation in mehr als 25 Kilobasen kodierender Sequenz einschl. zugehöriger regulatorischer Sequenzen	11514	30663	3.266,93 €
Gesamtkosten:	-	32414	3.453,50 €
<b>Höchstwert der Kosten der genetischen Bestätigung biallelischer <i>RPE65</i>-Mutationen</b>			<b>2.777,22 – 3.453,50 €</b>
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab Quelle: KBV 2018			

Die in Tabelle 3-L angegebenen Kosten für die genetische Testung auf biallelische *RPE65*-Mutationen geben jeweils die maximalen Kosten der Mutationssuche in weniger und mehr als 25 Kilobasen an und stellen somit eine Überschätzung der Kosten dar. So wird die Testung von

Genpanels zur Testung von RP und LCA in den USA bereits für \$ 1.700 (entspricht etwa 1.466 €) für LCA und für \$ 2.050 (entspricht etwa 1.768 €) für RP angeboten (B. Braun CeGaT 2018b, 2018a).

### Bestimmung des Vorhandenseins lebensfähiger Netzhautzellen mittels OCT

Zur Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung für die Bestimmung des Vorhandenseins lebensfähiger Netzhautzellen mittels OCT wurden die in Tabelle 3-M aufgelisteten Gebührenordnungspositionen im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) identifiziert. Für die OCT-Untersuchung besteht derzeit keine Gebührenordnungsposition im EBM, sodass für deren Einsatz keine regelhaften Kosten durch die GKV zu tragen sind. Daher wird eine OCT-Untersuchung üblicherweise als Individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) vom Patienten selbst bezahlt (Ackermann 2015; PKV 2018a, 2018b).

Da die OCT-Untersuchung allerdings das zentrale Element zur Feststellung der Eignung des Patienten für eine Behandlung mit Voretigen Neparvovec darstellt, wird die Untersuchung zu den Gesamtkosten hinzugezählt. Die Gesamtkosten der Bestimmung des Vorhandenseins lebensfähiger Netzhautzellen einschließlich OCT betragen demnach 83,87 – 264,57 €

Tabelle 3-M: Kosten für die Bestimmung des Vorhandenseins lebensfähiger Netzhautzellen mittels OCT

Beschreibung		EBM-Ziffer	Punkte	Wert
<b>Identifizierte Gebührenordnungspositionen des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für die Charakterisierung des Zustands der Netzhaut</b>				
Grundpauschale für Augenarztbesuch (Grundpauschale bis 5. Lebensjahr; Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr; Grundpauschale ab 60. Lebensjahr)		06210, 06211, 06212	154, 127 150 Ø: 144	16,41 € 13,53 € 15,98 € Ø: 15,31 €
Elektrophysiologische Untersuchung		06312	179	19,07 €
Perimetrie		06330	140	14,92 €
Binokulare Untersuchung des Augenhintergrundes		06333	51	5,43 €
Gesamt		-	514	54,73 €
Beschreibung	Kurzbezeichnung der analog berechneten Leistung	Originäre GOÄ-Nr.	Punktwert	Preis
<b>Identifizierte Analogposition zur Abrechnung einer OCT-Untersuchung aus der Gebührenordnung der Ärzte (Nicht regelhaft zu Lasten der GKV erbringbar)<sup>a</sup></b>				
Biomorphometrische Untersuchung des hinteren Augenpols, ggf. beidseitig Die Untersuchungen des Augenhintergrundes schließen eine OCT-Untersuchung explizit mit ein.	A 7011	423	500	29,14 – 67,02 €
Computergesteuerte Tomographie im Kopfbereich gegebenenfalls	A 5370	5370	2000	116,57 – 209,84 €

einschließlich des kranio-zervikalen Übergangs				
Gesamt	-	-	500 – 2000	29,14 – 209,84 €
<b>Gesamtkosten für die Bestimmung des Vorhandenseins lebensfähiger Netzhautzellen einschließlich OCT</b>				<b>83,87 – 264,57 €</b>
a: Die aktuelle Kommentierung der PKV zur Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) empfiehlt eine Abrechnung der OCT über die Gebührenordnungsposition A 7011. Alternativ wäre ebenso eine Abrechnung über die Gebührenordnungsposition A 5370 möglich. EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GOÄ: Gebührenordnung für Ärzte Quelle: KBV 2018; PKV 2018a, 2018b				

### Immunmodulatorische Begleitmedikation

Auf Basis des Dosierungsregimes wurde die minimale sowie maximale Dauer der immunmodulatorischen Behandlung ermittelt (siehe Tabelle 3-N). Die Berechnung der Kosten des immunmodulatorischen Regimes basiert auf Prednison, da dieses in der Fachinformation direkt angeführt wird. Generell kann die immunmodulatorische Begleitmedikation auch mit äquivalenten Kortikosteroiden durchgeführt werden (Novartis Pharma GmbH 2019).

Tabelle 3-N: Minimale und maximale Dauer der immunmodulatorischen Begleitmedikation

Phase	Beschreibung	Dosis
Präoperativ	3 Tage vor Verabreichung von Luxturna®	Prednison (oder Äquivalent) 1 mg/kg/Tag (Tageshöchstdosis: 40 mg/Tag)
Postoperativ	4 Tage (einschließlich des Tages der Verabreichung)	Prednison (oder Äquivalent) 1 mg/kg/Tag (Tageshöchstdosis: 40 mg/Tag)
	Gefolgt von 5 Tagen	Prednison (oder Äquivalent) 0,5 mg/kg/Tag (Tageshöchstdosis: 20 mg/Tag)
	Gefolgt von 5 Tagen mit jeweils einer Dosis alle zwei Tage	Prednison (oder Äquivalent) 0,5 mg/kg/Tag alle zwei Tage (Tageshöchstdosis: 20 mg/Tag)
Spanne	Anzahl Tage mit hoher Dosierung (1 mg/kg/Tag)	Anzahl Tage mit niedriger Dosierung (0,5 mg/kg/Tag)
Minimale Dauer des Regimes (6 Tage zwischen den Verabreichungen in beiden Augen)	14	10
Maximale Dauer des Regimes (>16 Tage zwischen den Verabreichungen in beiden Augen)	14	20
Quelle: Novartis Pharma GmbH 2019		

Zur Berechnung der unterschiedlichen Tagesdosen an Prednison (siehe Tabelle 3-O) wurde als Basis das durchschnittliche Körpergewicht der erwachsenen Bevölkerung verwendet (Destatis 2018). Ausgehend von der jeweiligen Tagesdosis wurde anschließend die passende Kombination an Wirkstärken gewählt. Zur Berechnung wurde die günstigste Packungsgröße (GKV-relevante Kosten pro Behandlung) angesetzt. Die GKV-relevanten Preise wurden anhand des Apothekenabgabepreises nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 Abs. 1, SGB V) einschließlich des Generikarabatts in Höhe von 10 % (siehe § 130a Abs. 3b, SGB V) berechnet. Die Apothekenabgabepreise sowie die Festbeträge wurden der Lauer-Taxe entnommen (Lauer Fischer 2019; Novartis Pharma GmbH 2019) (siehe Tabelle 3-O). Die GKV-relevanten Kosten für die immunmodulatorische Begleitmedikation werden auf 18,05 € pro Patient geschätzt.

Tabelle 3-O: Kosten der immunmodulatorischen Begleitmedikation

Dosierung	Angegebene Tagesdosis	Berechnete Tagesdosis	Berücksichtigte Tagesdosis	Behandlungsdauer (Tage)	Benötigte Wirkstoffmenge für die Gesamttherapie
<i>Verbrauch an Prednison bei Patient mit einem Durchschnittsgewicht von 77,0 kg</i>					
Hohe Dosierung	1 mg/kg	40 mg <sup>a</sup>	2 x 20 mg	14	560 mg
Niedrige Dosierung	0,5 mg/kg	20 mg <sup>b</sup>	1 x 20 mg	8 – 16	160 – 320 mg
Gesamt:	Minimaler Verbrauch: 36x 20 mg; Maximaler Verbrauch: 44 x 20 mg				720 – 880 mg
Hersteller	Handelsname	Packungsgröße	Anzahl Packungen	AVP	GKV-relevante Kosten
<i>Kosten für den minimalen Verbrauch an Prednison (Patient mit einem Durchschnittsgewicht von 77,0 kg)</i>					
Hexal	Prednison Hexal 20 mg Tabletten (PZN: 02461165)	50	1	19,15 € (Festbetrag: 20,58 €)	18,05 €
<i>Kosten für den maximalen Verbrauch an Prednison (Patient mit einem Durchschnittsgewicht von 77,0 kg)</i>					
Hexal	Prednison Hexal 20 mg Tabletten (PZN: 02461165)	50	1	19,15 € (Festbetrag: 20,58 €)	18,05 €
<b>Kosten der immunmodulatorischen Begleitmedikation</b>					<b>18,05 €</b>
a: maximale Tagesdosis 40 mg/Tag, siehe Tabelle 3-L (Novartis Pharma GmbH 2019) b: maximale Tagesdosis 20 mg/Tag, siehe Tabelle 3-L (Novartis Pharma GmbH 2019) AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer Quelle: Destatis 2018; Lauer Fischer 2019; Novartis Pharma GmbH 2019					

### Subretinale Injektion, inkl. Pars-plana-Vitrektomie

Da einer subretinalen Injektion zwingend eine Pars-plana-Vitrektomie vorausgehen muss und diese in Deutschland zu etwa 90 % stationär (Wenzel et al. 2017) durchgeführt wird, geht die Novartis Pharma GmbH von einer Anwendung von Voretigen Neparvovec im stationären Bereich aus, auch wenn die Fachinformation den Einsatz von Voretigen Neparvovec im ambulanten Bereich grundsätzlich nicht ausschließt.

Die Applikationsart von Voretigen Neparvovec setzt aufgrund ihrer Komplexität die Erfahrung sowie eine Zertifizierung der Operateure voraus. Eine Auflistung der notwendigen Prozeduren für die durchzuführende Operation und die Herleitung der diagnosebezogenen Fallgruppe für eine stationäre Verabreichung von Voretigen Neparvovec ist in Tabelle 3-P dargestellt.

Tabelle 3-P: Prozeduren bei subretinalen Injektion von Voretigen Neparvovec

OPS	Prozedur
5-158.01:r	Pars-plana-Vitrektomie: Vordere Vitrektomie über Pars-plana: Luft
5-156.0:r	Andere Operationen an der Retina: Retinotomie
5-156.9:r	Andere Operationen an der Retina: Retinotomie
5-158.01:l	Pars-plana-Vitrektomie: Vordere Vitrektomie über Pars-plana: Luft
5-156.0:l	Andere Operationen an der Retina: Retinotomie
5-156.9:l	Andere Operationen an der Retina: Retinotomie
DRG: C15Z – Andere Eingriffe an der Retina (GEOS 2018)	
DRG: Diagnosis Related Groups (Diagnosebezogene Fallgruppe); l: linkes Auge; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel; r: rechtes Auge	
Quelle: Novartis Pharma GmbH 2019	

Bei einer durchschnittlichen Verweildauer von 3,3 Tagen für eine Operation an beiden Augen beziffern sich die Kosten für den Eingriff basierend auf der diagnosebezogenen Fallgruppe C15Z („Andere Eingriffe an der Retina“) auf insgesamt 2.850,16 € (vgl. Tabelle 3-Q). Finden die Injektionen in einem größeren zeitlichen Abstand zueinander statt, der eine getrennte Abrechnung der Eingriffe der einzelnen Augen erfordert, beziffern sich die Kosten auf insgesamt 5.700,31 €

Tabelle 3-Q: Kosten für die subretinale Injektion von Voretigen Neparvovec als stationärer Eingriff

DRG	Beschreibung	Bewertungsrelation	MVD	Untere Grenzverweildauer		Obere Grenzverweildauer	
				Erster Tag mit Abschlag	Bewertungsrelation/Tag	Erster Tag mit zusätzlichem Entgelt	Bewertungsrelation/Tag
C15Z	Andere Eingriffe an der Retina	0,804	3,3	1	0,310	7	0,082
Berechnung: $0,804 * 3.544,97 \text{ €} = 2.850,16 \text{ €}$							
Für die Berechnung wurde der Bundesbasisfallwert von 3.544,97 € vom 15.10.2018 herangezogen.							
MVD: Mittlere Verweildauer							
Quellen: GKV-SV et al. 2019; InEK 2019							

Wie bereits erläutert liegt für eine ambulante Verabreichung von Voretigen Neparvovec derzeit keine Gebührenordnungsposition im Rahmen des EBM vor, sodass die Kosten für den ambulanten Bereich dementsprechend nicht angegeben werden können (Tabelle 3-R).

Tabelle 3-R: Kosten für die subretinale Injektion von Voretigen Neparvovec als ambulanter Eingriff

Beschreibung	EBM-Ziffer	Punkte	Wert
<b>Subretinale Injektion</b>	Nicht verfügbar <sup>a</sup>	Nicht verfügbar <sup>a</sup>	Nicht verfügbar <sup>a</sup>
a: Derzeit ist keine Gebührenordnungsposition im Rahmen des EBM zur Abrechnung der subretinalen Injektion verfügbar.			

### Postoperative Kontrolle

Wenn die Verabreichung von Voretigen Neparvovec stationär erfolgt, wird ein Teil der notwendigen, zusätzlichen postoperativen Kontrollen (z. B. die Augeninnendruckmessung) in der Regel noch im Krankenhaus erbracht oder ist innerhalb der präoperativ bereits abgerechneten augenärztlichen Grundpauschale abgegolten. Weitere notwendige Nachuntersuchungen können im Rahmen von regelmäßigen Augenarztbesuchen erfolgen. Die Kosten unterscheiden sich hierbei je nachdem, ob ein konservativ- oder nicht-konservativ-tätiger Arzt die Untersuchungen durchführt. Die Gesamtkosten für eine postoperative Kontrolle beziffern sich demnach auf 41,48 € für nicht-konservativ- bzw. 65,14 € für konservativ-tätige Augenärzte (vgl. Tabelle 3-S).

Tabelle 3-S: Kosten für die postoperativen Kontrollen im Anschluss an die subretinale Injektion von Voretigen Neparvovec

Beschreibung	EBM-Ziffer	Punkte	Wert
Grundpauschale für Augenarztbesuch (Grundpauschale bis 5. Lebensjahr; Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr; Grundpauschale ab 60. Lebensjahr)	06210,	154,	16,41 €
	06211,	127	13,53 €
	06212	150	15,98 €
		Ø: 144	Ø: 15,31 €
Binokulare Untersuchung des Augenhintergrundes	06333	51	5,43 €
Zuschlag zu den Grundpauschalen nach den Nrn. 06210 bis 06212 für die Behandlung eines Versicherten ausschließlich durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte gemäß Nr. 6 der Präambel 6.1	06225	111	11,83 €
Kosten pro Nachuntersuchung (nicht-konservativ tätiger Arzt)		195	20,74 €
Kosten für zwei Nachuntersuchungen (nicht-konservativ tätiger Arzt)		390	41,48 €
Kosten pro Nachuntersuchung (konservativ tätiger Arzt)		306	32,57 €
Kosten für zwei Nachuntersuchungen (konservativ tätiger Arzt)		612	65,14 €
Gesamt: Kosten für Nachuntersuchungen			41,48 – 65,14 €
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab			
Quelle: KBV 2018			

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>				
Voretigen Neparvovec (Luxturna®)	Patienten mit Netzhautdystrophie aufgrund biallelischer RPE65-Mutationen	Genetischer Test auf biallelische RPE65-Mutation	2.777,22 – 3.453,50 €	524.894,58 – 1.001.515,00 €
		Bestimmung des Vorhandenseins lebensfähiger Netzhautzellen mittels OCT	83,87 – 264,57 €	15.851,43 – 76.725,30 €
		Untersuchung auf Infektionskrankheiten	0 €	0 €
		Immunmodulatorische Begleitmedikation	18,05 €	3.411,45 – 5.234,50 €
		Subretinale Injektion, inkl. Pars-plana-Vitrektomie	2.850,16 – 5.700,31 €	538.680,24 – 1.653.089,90 €
		Postoperative Kontrollen, ggf. mittels OCT	41,48 – 130,28 €	7.839,72 – 37.781,20 €
		<b>Gesamt</b>	5.770,78 – 9566,71 €	1.090.677,42 – 2.774.345,90 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>				
Beobachtendes Abwarten (G-BA 2018)	Patienten mit Netzhautdystrophie aufgrund biallelischer	Nicht verfügbar	Nicht verfügbar	Nicht verfügbar

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro <sup>a</sup>
	RPE65-Mutationen			

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Voretigen Neparvovec (Luxturna®)	Patienten mit Netzhautdystrophie aufgrund biallelischer RPE65-Mutationen	695.770,78 – 699.566,71 € (ohne MwSt. auf das zu bewertende Arzneimittel)	131.500.677,42 – 202.874.345,90 € (ohne MwSt. auf das zu bewertende Arzneimittel)
		826.870,78 – 830.666,71 € (mit MwSt. auf das zu bewertende Arzneimittel)	156.278.577,42 – 240.893.345,90 € (mit MwSt. auf das zu bewertende Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Beobachtendes Abwarten	Patienten mit Netzhautdystrophie aufgrund biallelischer <i>RPE65</i> -Mutationen	Nicht verfügbar	Nicht verfügbar
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Auf zwei Packungen Voretigen Neparvovec (Luxturna<sup>®</sup>) entfallen 131.100 €MwSt.</p> <p>c: Die angegebenen Kosten beziehen sich auf die Kosten für eine Behandlung des gesamten Patientenpotenzials. Da das Patientenkontext sehr speziell ist (hauptsächlich pädiatrische Patienten), ist davon auszugehen, dass die Zahl der Behandlungsfälle bedeutend niedriger ist. So beträgt die geschätzte jährliche Inzidenz lediglich 3,4 Neuerkrankungen pro Jahr (für Details, siehe Abschnitt 3.2.3). Es ist anzunehmen, dass die dargestellten Jahrestherapiekosten für die GKV weit überschätzt sind sich auf mehrere Jahre erstrecken werden.</p>			

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Voretigen Neparvovec ist die erste zugelassene kausale Therapie für die 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. Die Zielpopulation von Voretigen Neparvovec umfasst etwa 189 bis 290 [100; 534] Patienten.

Bei der Herleitung der Zielpopulation wurde bereits eingerechnet, dass die Therapie nicht bei allen diagnostizierten Patienten mit biallelischer *RPE65*-Mutation-assoziiertes Netzhautdystrophie eingesetzt werden kann. So ist die Therapie nur für Patienten sinnvoll, die über eine ausreichende Anzahl lebensfähiger Netzhautzellen verfügen. Als Kontraindikation sind Hypersensitivität gegen Voretigen Neparvovec bzw. Hilfsstoffe der Injektionslösung, Augen- oder periokulare Infektion sowie aktive intraokulare Entzündung angezeigt (Novartis Pharma

GmbH 2019). Aufgrund der einmaligen Behandlung mit Voretigen Neparvovec wird mit einer sehr geringen Zahl an Therapieabbrüchen gerechnet (Novartis Pharma GmbH 2019).

Eine objektive Schätzung des tatsächlichen Versorgungsanteils ist auf Basis der oben dargestellten Charakteristika von Voretigen Neparvovec sowie der Indikation zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich. Basierend auf Gesprächen mit klinischen Experten, die Patienten im Indikationsgebiet betreuen, geht die Novartis Pharma GmbH von einem Versorgungsanteil von 189 bis 290 [100; 534] Patienten aus. Die Novartis Pharma GmbH geht außerdem davon aus, dass die in Tabelle 3-10 dargestellten Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt auf ein Kalenderjahr bezogen weit überschätzt sind und sich auf mehrere Jahre erstrecken werden.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es werden keine Änderungen für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten erwartet.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Angaben zu Behandlungsdauer, Therapiemodalitäten und zusätzlich notwendigen Leistungen wurden den Fachinformationen von Voretigen Neparvovec und Informationen zur notwendigen

Diagnostik aus Zobor und Zrenner und Cideciyan et al. entnommen (Cideciyan 2010; Zobor und Zrenner 2012; Novartis Pharma GmbH 2019).

Zur Beschreibung der für die Bestimmung der Anzahl lebensfähiger Netzhautzellen durchzuführenden OCT wurde vom 19.11.2018 bis 23.11.2018 eine orientierende Literaturrecherche über die Suchmaschinen Pubmed, Google und Google Scholar mit relevanten Schlagwörtern, wie z. B. „OCT“, „Optische Kohärenztomographie“, „Optical coherence tomography“, „Netzhautdystrophie“, „retinal dystrophy“, „Netzhaut“ und „Ophthalmologie“, durchgeführt.

Informationen zur Darstellung der subretinalen Injektion wurden der Fachinformation entnommen (Novartis Pharma GmbH 2019). Informationen bezüglich der Häufigkeit ambulant und stationär durchgeführter Pars-plana-Vitrektomien basieren auf den jährlich publizierten Intraokularberichten der Zeitschrift Intraokularchirurgie (Wenzel et al. 2012; Wenzel et al. 2017).

Epidemiologische Angaben ergeben sich aus den in Abschnitt 3.1 ausgeführten Darstellungen.

Zur Berechnung der Kosten der zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen wurden folgenden Quellen verwendet:

- Kosten für Arzneimittel entstammen den aktuellen Angaben in der Lauer-Taxe (Stand: 01.02.2019) (Lauer Fischer 2019).
- Definition der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte entsprechen den aktuellen Angaben im SGB V.
- Die Ermittlung der Gebührenordnungspositionen und der zugehörigen Kosten entstammen dem EBM der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) (4. Quartal 2018) (KBV 2018).
- Die Ermittlung der Kosten für die subretinale Injektion erfolgte mithilfe des Fallpauschalen-Katalogs des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) sowie der GetDRG Grouping Engine auf der Internetplattform DRG Research Group des Universitätsklinikum Münster (GEOS 2018; InEK 2019). Der Bundesbasisfallwert wurde der Seite des GKV-Spitzenverbandes entnommen (GKV-SV et al. 2019).
- Die Ermittlung der Kosten für die OCT-Untersuchung basiert auf der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) und der Kommentierung der PKV zur Gebührenordnung für Ärzte (PKV 2018a, 2018b).

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Ackermann K.-H. 2015. *OCT als Kassenleistung aufgrund eines Systemversagens?* Der Augenspiegel 61 (1396), S. 16–18.
2. B. Braun CeGaT 2018a. *Genetic Testing for Eye Diseases: Prices*. Verfügbar unter: <https://www.cegat.de/en/diagnostics/diagnostic-panels/genetic-eye-diseases/#tab-id-4>, abgerufen am: 03.08.2018.
3. B. Braun CeGaT 2018b. *Genetic Testing for Eye Diseases: Transferring Code to Diagnosis*. Verfügbar unter: <https://www.cegat.de/en/diagnostics/diagnostic-panels/genetic-eye-diseases/#tab-id-4>, abgerufen am: 03.08.2018.
4. Baudisch F. B. 2018. *Die Optische Kohärenztomographie (OCT) - Analyse der retinalen Nervenfaserschichtdicke und Retinafundusdicke nach Alter, Papillengröße und Refraktionsfehler sowie bei Patienten mit Optikopathien und arterieller Hypertonie. Dissertation.*
5. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA) und Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) 2011. *Leitlinie Nr. 20 - Diabetische Retinopathie*. Verfügbar unter: [https://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/08/Leitlinie-Nr.-20-Diabetische-Retinopathie\\_.pdf](https://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/08/Leitlinie-Nr.-20-Diabetische-Retinopathie_.pdf), abgerufen am: 21.11.2018.
6. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA) und Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) 2015. *Leitlinie Nr. 21 - Altersabhängige Makuladegeneration AMD*. Verfügbar unter: <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/Leitlinie-Nr-21-Altersabh%C3%A4ngige-Makuladegeneration-AMD-Stand-30-10-2015.pdf>, abgerufen am: 21.11.2018.
7. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA), Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) und Retinologische Gesellschaft (RG) 2017. *Stellungnahme des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und der Retinologischen Gesellschaft: Qualitätssicherung der optischen Kohärenztomografie für die Diagnostik des Augenhintergrunds. Stand März 2017*. Verfügbar unter: <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/Stellungnahme-Qualit%C3%A4tssicherung-der-optischen-Koh%C3%A4renztomografie-f%C3%BCr-die-Diagnostik-des-Augenhintergrunds.pdf>, abgerufen am: 23.11.2018.
8. Cideciyan A. V. 2010. *Leber Congenital Amaurosis due to RPE65 Mutations and its Treatment with Gene Therapy*. Progress in Retinal and Eye Research 29 (5), S. 398–427.
9. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2019. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2019*. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2019.pdf>, abgerufen am: 04.01.2019.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-184. Brief*.
11. Gesellschaft für den Einsatz offener Systeme GmbH (GEOS) 2018. *GetDRG Grouping Engine - online bereitgestellt von der DRG Research Group des Universitätsklinikum Münster*. Verfügbar unter: [http://drg.uni-muenster.de/index.php?option=com\\_webgrouper&Itemid=112&view=webgrouper](http://drg.uni-muenster.de/index.php?option=com_webgrouper&Itemid=112&view=webgrouper), abgerufen am: 11.01.2019.

12. GKV-Spitzenverband (GKV-SV), Verband der Privaten Krankenversicherung (PKV) und Deutsche Krankenhausgesellschaft 2019. *Vereinbarung gemäß § 10 Abs. 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2019 vom 15.10.2018*. Verfügbar unter: <https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/landesbasisfallwerte/landesbasisfallwerte.jsp>, abgerufen am: 07.01.2019.
13. Hüttmann G., Lankenau E., Schulz-Wackerbarth C., Müller M., Steven P. und Birngruber, R. 2009. *Übersicht der apparativen Entwicklungen in der optischen Kohärenztomografie: von der Darstellung der Retina zur Unterstützung therapeutischer Eingriffe*. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 226 (12), S. 958–964.
14. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) 2019. *Fallpauschalen-Katalog 2019*. Verfügbar unter: [https://www.g-drug.de/content/download/7900/58890/version/2/file/Fallpauschalenkatalog+2019\\_180928.pdf?pk\\_campaign=dr19&pk\\_kwd=fpk19](https://www.g-drug.de/content/download/7900/58890/version/2/file/Fallpauschalenkatalog+2019_180928.pdf?pk_campaign=dr19&pk_kwd=fpk19), abgerufen am: 07.01.2019.
15. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2018. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 2018/4*. Verfügbar unter: <http://www.kbv.de/html/ebm.php>, abgerufen am: 20.11.2018.
16. Lauer Fischer 2019. *Lauer-Taxe: (Auszug aus der Lauer-Taxe; Stand 01.02.2019)*. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>, abgerufen am: 06.02.2019.
17. Novartis Pharma GmbH 2019. *Fachinformation Luxturna®: Stand Januar 2019*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 21.02.2019.
18. Pasadhika S., Fishman G. A., Stone E. M., Lindeman M., Zelkha R., Lopez I., Koenekoop R. K. und Shahidi, Mahnaz 2010. *Differential macular morphology in patients with RPE65-, CEP290-, GUCY2D-, and AIPL1-related Leber congenital amaurosis*. Investigative ophthalmology & visual science 51 (5), S. 2608–2614.
19. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2018. *Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit: Körpermaße der Bevölkerung - 2017*. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermaesse5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermaesse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile), abgerufen am: 11.10.2018.
20. Verband der Privaten Krankenversicherung (PKV) 2018a. *Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ): Neugefasst durch Bek. v. 9.2.1996 I 210*; Verfügbar unter: [https://www.gesetze-im-internet.de/go\\_\\_1982/GO%C3%84.pdf](https://www.gesetze-im-internet.de/go__1982/GO%C3%84.pdf), abgerufen am: 02.08.2018.
21. Verband der Privaten Krankenversicherung (PKV) 2018b. *Kommentierung praxisrelevanter Analogabrechnungen*. Verfügbar unter: <https://www.pkv.de/w/files/goae-kommentierung/kommentierungen-praxisrelevanter-analogabrechnungen.pdf>, abgerufen am: 02.08.2018.
22. Wenzel M., Dick, Burkhard, H., Scharrer A., Schayan K. und Reinhard, Thomas 2017. *Ambulante und stationäre Intraokularchirurgie 2016: Ergebnisse der aktuellen Umfrage von DGII, DOG, BVA und BDOC*. Ophthalmologie 29 (-), S. 185–194.
23. Wenzel M., Kohlen T., Scharrer A., Schayan K., Klasen J. und Reinhard, Thomas 2012. *Ambulante Intraokularchirurgie 2011: Ergebnisse der Umfrage von BDOC, BVA, DGII und DOG*. Ophthalmologie 24 (N.A.), S. 205–214.
24. Zobor D. und Zrenner, E. 2012. *Retinitis pigmentosa – eine Übersicht*. Der Ophthalmologe 109 (5), S. 501–515.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Angaben in Abschnitt 3.4.1 wurden der Fachinformation von Luxturna® entnommen (Novartis Pharma GmbH 2019). Die Verweise auf Abschnitte beziehen sich entsprechend auf die jeweiligen Abschnitte der Fachinformation.

#### **Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen**

Die Behandlung muss durch einen Netzhautchirurgen mit Erfahrung in der Durchführung von Makulaoperationen eingeleitet und durchgeführt werden.

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

##### *Dosierung*

Patienten erhalten jeweils eine Einzeldosis von  $1,5 \times 10^{11}$  Vektorgenomen (Vg) Voretigen Neparvovec pro Auge. Jede Dosis wird in einem Gesamtvolumen von 0,3 ml in den subretinalen Raum verabreicht. Die individuelle Verabreichung pro Auge erfolgt an unterschiedlichen Tagen innerhalb eines kurzen Zeitintervalls, das jedoch mindestens 6 Tage betragen muss.

##### *Immunmodulatorischer Behandlungsplan*

Vor Einleitung des immunmodulatorischen Behandlungsplans und vor Verabreichung von Luxturna muss der Patient auf Symptome einer aktiven Infektionserkrankung jeglicher Art untersucht werden. Liegt eine solche Infektion vor, muss der Behandlungsbeginn bis zur Genesung des Patienten verschoben werden.

Es wird empfohlen drei Tage vor der Verabreichung von Luxturna in das erste Auge einen immunmodulatorischen Behandlungsplan entsprechend nachstehendem Schema einzuleiten (Tabelle 3-T). Die Einleitung des immunmodulatorischen Behandlungsplans für das zweite Auge sollte demselben Schema folgen und an die Stelle des immunmodulatorischen Behandlungsplans für das erste Auge treten.

Tabelle 3-T: Prä- und postoperativer immunmodulatorischer Behandlungsplan für jedes Auge

Präoperativ	3 Tage vor Verabreichung von Voretigen Neparvovec	Prednison (oder Äquivalent) 1 mg/kg/Tag (Tageshöchstosis: 40 mg)
Postoperativ	4 Tage (einschließlich des Tages der Verabreichung)	Prednison (oder Äquivalent) 1 mg/kg/Tag (Tageshöchstosis: 40 mg)
	Gefolgt von 5 Tagen	Prednison (oder Äquivalent) 0,5 mg/kg/Tag (Tageshöchstosis: 20 mg)
	Gefolgt von 5 Tagen mit jeweils einer Dosis alle zwei Tage	Prednison (oder Äquivalent) 0,5 mg/kg alle zwei Tage (Tageshöchstosis: 20 mg/Tag)

**Besondere Patientengruppen***Kinder und Jugendliche*

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Voretigen Neparvovec bei Kindern unter 4 Jahren liegen keine Daten vor. Für pädiatrische Patienten ist keine Dosisanpassung notwendig.

*Ältere Menschen*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Voretigen Neparvovec bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter ist nicht erwiesen. Für ältere Patienten ist jedoch keine Dosisanpassung notwendig.

*Leber- und Nierenfunktionsstörung*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Voretigen Neparvovec bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung ist nicht erwiesen. Für diese Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

**Art der Anwendung**

Luxturna ist für eine subretinale Anwendung vorgesehen.

Luxturna ist eine sterile Konzentratlösung zur subretinalen Injektion, die vor Verabreichung aufgetaut und verdünnt werden muss (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).

Das Arzneimittel darf nicht als intravitreale Injektion verabreicht werden.

Luxturna ist in einer Einzeldosis-Durchstechflasche zur einmaligen Verabreichung in ein Auge erhältlich. Das Arzneimittel wird nach einer Vitrektomie als subretinale Injektion in jedes Auge verabreicht. Es darf nicht in die unmittelbare Umgebung der Fovea centralis verabreicht werden, damit diese nicht beschädigt wird (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Die Verabreichung von Voretigen Neparvovec muss in einem Operationssaal unter kontrollierten aseptischen Bedingungen erfolgen. Vor dem Verfahren ist beim Patienten eine angemessene Anästhesie vorzunehmen. Die Pupille des zu behandelnden Auges muss dilatiert sein und entsprechend gängiger medizinischer Praxis muss vor dem Eingriff ein Breitspektrum-Mikrobiozid topisch appliziert werden.

#### *Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. Anwendung des Arzneimittels*

Das Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen. Während der Vorbereitung oder Verabreichung von Voretigen Neparvovec sollte eine persönliche Schutzausrüstung (einschließlich Laborkittel, Schutzbrille und Handschuhe) getragen werden (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).

Hinweise zur Vorbereitung, versehentlichen Exposition und Beseitigung von Luxturna sind Abschnitt 6.6 der Fachinformation zu entnehmen.

#### *Verabreichung*

Folgende Schritte sind bei der Verabreichung von Voretigen Neparvovec an Patienten zu befolgen:

- Vor der Verabreichung ist das verdünnte Luxturna visuell zu überprüfen. Sind Partikel, Trübungen oder Verfärbungen sichtbar, darf das Arzneimittel nicht verwendet werden.
- Die Spritze mit dem verdünnten Arzneimittel an den Schlauch und die Mikrokanüle anschließen. Das Arzneimittel langsam durch den Schlauch und die Mikrokanüle injizieren, um Luftblasen im System zu entfernen.
- Das injizierbare Volumen des Arzneimittels in der Spritze überprüfen, indem die Kolbenspitze an der 0,3 ml-Marke ausgerichtet wird.
- Nach erfolgter Vitrektomie wird Luxturna als subretinale Injektion verabreicht, indem eine subretinale Injektionskanüle durch die Pars plana eingeführt wird (Abbildung 5).
- Unter direkter Sichtkontrolle wird die Spitze der subretinalen Injektionskanüle auf die Oberfläche der Retina aufgesetzt. Die empfohlene Injektionsstelle liegt entlang des oberen Gefäßbogens, mindestens 2 mm distal zur Fovea centralis (Abbildung 6). Eine geringe Menge des Arzneimittels wird langsam injiziert, bis ein beginnendes subretinales Bläschen sichtbar ist. Anschließend wird das verbleibende Volumen langsam injiziert, bis die 0,3 ml vollständig verabreicht sind.

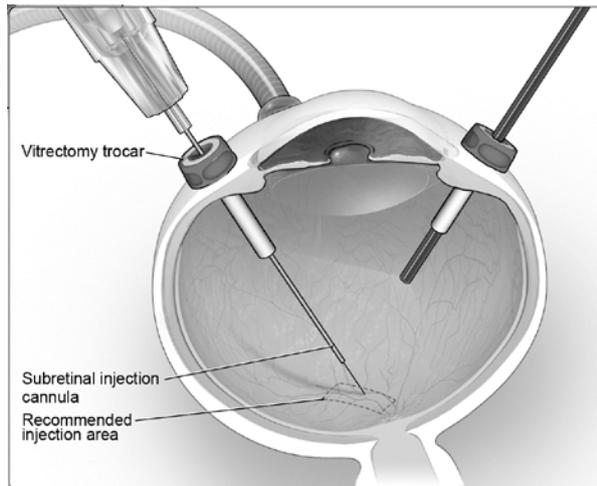


Abbildung 5: Einführung der subretinalen Injektionskanüle durch die Pars plana

Vitrectomy trocar = Trokar für die Vitrektomie; Subretinal injection cannula = subretinale Injektionskanüle; Recommended injection area = empfohlener Injektionsbereich

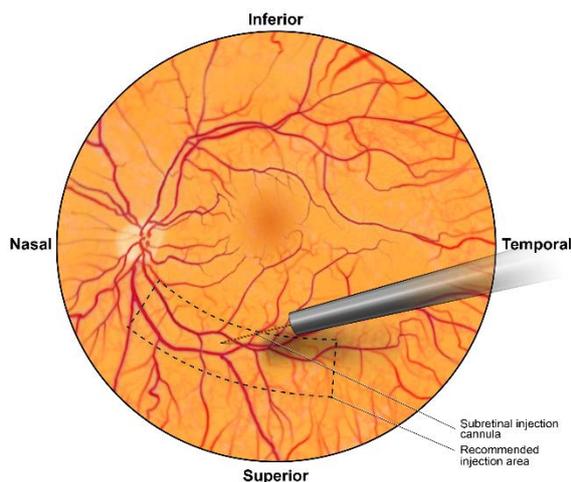


Abbildung 6: Die Spitze der subretinalen Injektionskanüle liegt innerhalb des empfohlenen Injektionsbereichs (aus Sicht des Chirurgen)

Subretinal injection cannula = subretinale Injektionskanüle; Recommended injection area = empfohlener Injektionsbereich

- Nach erfolgter Injektion wird die subretinale Injektionskanüle aus dem Auge entfernt.
- Nicht verwendetes Arzneimittel muss nach der Injektion verworfen werden. Die Ersatzspritze darf nicht aufbewahrt werden. Beachten Sie für die Entsorgung des Produkts die lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit.
- Beim Flüssigkeits-Gas-Austausch muss ein Abfließen von Flüssigkeit nahe der für die subretinale Injektion geschaffenen Retinotomie-Stelle sorgfältig vermieden werden.
- Direkt nach der Operation soll der Patient eine Rückenlage einnehmen und diese liegende Position auch nach Entlassung so weit wie möglich für 24 Stunden beibehalten.

**Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Okulare oder periokulare Infektion.
- Aktive intraokulare Entzündung.

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Bei der Vorbereitung und Verabreichung von Luxturna sind immer ordnungsgemäße aseptische Methoden zu verwenden.

Folgende Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit der Verabreichung beobachtet:

- Augenentzündung (einschließlich Endophthalmitis), Netzhauteinriss und Netzhautablösung. Patienten sollten angewiesen werden, alle Symptome, die auf eine Endophthalmitis oder Netzhautablösung hinweisen, unverzüglich zu melden, sodass eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden kann.
- Netzhauterkrankung (foveale Verdünnung, Verlust der Foveafunktion), Makulaforamen, Makulopathie (epiretinale Membran, epiretinale Gliose) und Augenerkrankung (foveale Dehiszenz).
- Anstieg des Augeninnendrucks. Vor und nach der Verabreichung des Arzneimittels muss der Augeninnendruck überwacht und gegebenenfalls behandelt werden. Patienten sollten angewiesen werden, Flugreisen oder andere Reisen in große Höhen zu vermeiden, bis sich die infolge der Verabreichung von Luxturna gebildete Luftblase im Auge vollständig aufgelöst hat. Das Auflösen der Luftblase kann ab der Injektion bis zu einer Woche oder länger dauern und sollte mittels einer Augenuntersuchung überprüft werden. Ein schneller Höhenanstieg bei noch vorhandener Luftblase kann zum Anstieg des Augeninnendrucks und zu einem irreversiblen Sehverlust führen.

In den Wochen nach der Behandlung können vorübergehende Sehstörungen wie verschwommenes Sehen und Photophobie auftreten. Patienten sollten angewiesen werden, bei anhaltenden Sehstörungen ihren Augenarzt aufzusuchen. Patienten sollten aufgrund eines erhöhten Infektionsrisikos am Auge Schwimmen vermeiden. Patienten sollten anstrengende körperliche Aktivitäten aufgrund des erhöhten Verletzungsrisikos für das Auge vermeiden. In Absprache mit ihrem Arzt können Patienten nach mindestens ein bis zwei Wochen das Schwimmen und anstrengende körperliche Aktivitäten wieder aufnehmen.

**Freisetzung**

Es kann eine vorübergehende und geringfügige Freisetzung des Vektors (Vektor-Shedding) in die Tränenflüssigkeit des Patienten stattfinden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Patienten / Pflegepersonen sollten angewiesen werden, Abfälle, die von Verbänden, Tränenflüssigkeit und Nasensekret stammen, in geeigneter Weise zu handhaben. Dies kann auch die Lagerung des Abfallmaterials in verschlossenen Beuteln bis zur Entsorgung beinhalten. Diese Vorsichtsmaßnahmen für die Handhabung sind in den 14 Tagen nach der Verabreichung von Voretigen Neparvovec zu befolgen. Den Patienten und den Pflegepersonen

wird empfohlen, beim Verbandswechsel und bei der Abfallbeseitigung Handschuhe zu tragen. Dies gilt insbesondere für schwangere, stillende oder immundefiziente Pflegepersonen.

Mit Luxturna behandelte Patienten dürfen kein Blut und keine Organe, Gewebe und Zellen für Transplantationen spenden.

### ***Immunogenität***

Zur Verringerung des Immunogenitätspotenzials sollten Patienten vor und nach der subretinalen Injektion von Voretigen Neparvovec in jedes Auge systemische Kortikosteroide erhalten (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Die Kortikosteroide können die mögliche Immunreaktion auf das Vektor-Kapsid (Adeno-assoziiierter viraler Vektor vom Serotyp 2 [AAV2]) oder auf das transgene Produkt (retinales Pigmentepithel-spezifisches 65 kDa-Protein [RPE65]) verringern.

### ***Natrium***

Das Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es sind keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen bekannt. Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Auf der Grundlage nicht-klinischer Studien und klinischer Daten aus Studien mit AAV2-Vektoren und angesichts der subretinalen Anwendungsart von Luxturna ist eine unbeabsichtigte Übertragung der AAV-Vektoren in die Keimbahn höchst unwahrscheinlich.

### ***Schwangerschaft***

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Voretigen Neparvovec bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Voretigen Neparvovec während der Schwangerschaft vermieden werden.

### ***Stillzeit***

Luxturna wurde nicht an stillenden Frauen untersucht. Es ist nicht bekannt, ob Voretigen Neparvovec in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Voretigen Neparvovec verzichtet werden soll / die Behandlung mit Voretigen Neparvovec zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl

der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

### ***Fertilität***

Zu den Auswirkungen des Arzneimittels auf die Fertilität liegen keine klinischen Daten vor. Die Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität wurden nicht in tierexperimentellen Studien untersucht.

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Voretigen Neparvovec hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der subretinalen Injektion von Luxturna können bei den Patienten vorübergehende Sehstörungen auftreten. Patienten sollten kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen, bis ihre Sehkraft nach Feststellung ihres Augenarztes ausreichend wiederhergestellt ist.

### **Nebenwirkungen**

#### ***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Drei nicht schwerwiegende Nebenwirkungen in Form von retinalen Ablagerungen traten bei drei von 41 (7 %) Patienten auf, bei denen ein Zusammenhang mit Voretigen Neparvovec vermutet wurde. Bei allen drei Ereignissen handelte es sich um das vorübergehende Auftreten von asymptomatischen subretinalen Präzipitaten unter der retinalen Injektionsstelle, die 1 bis 6 Tage nach der Injektion auftraten und ohne Folgeschäden abklangen.

Bei drei Patienten traten während des klinischen Entwicklungsprogramms im Zusammenhang mit der Verabreichung schwerwiegende Nebenwirkungen auf. Einer von 41 Patienten (2 %) meldete den Anstieg des Augeninnendrucks als schwerwiegendes Ereignis (sekundär zur Verabreichung eines Depot-Steroids), das mit der Behandlung einer Endophthalmitis assoziiert war; diese trat im Zusammenhang mit der Verabreichung auf und führte zu einer Atrophie des Nervus opticus. Einer von 41 Patienten (2 %) meldete das schwerwiegende Ereignis einer Netzhauterkrankung (Verlust der Foveafunktion); dieses wurde als bedingt durch die Verabreichung eingestuft. Einer von 41 Patienten (2 %) meldete das schwerwiegende Ereignis einer Netzhautablösung; dieses wurde als bedingt durch die Verabreichung eingestuft.

Die häufigsten in Zusammenhang mit der Verabreichung bedingten Nebenwirkungen (Inzidenz von  $\geq 5\%$ ) waren Hyperämie der Konjunktiva, Katarakt, Anstieg des Augeninnendrucks, Netzhauterkrankung, Hornhautdellen, Makulaforamen, subretinale Ablagerungen, Augenentzündung, Augenreizung, Augenschmerz und Makulopathie (Faltenbildung auf der Makulaoberfläche).

#### ***Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen***

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen entsprechend ihrer Häufigkeit, basierend auf folgender Konvention, aufgelistet: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );

gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-U: Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Voretigen Neparvovec

Systemorganklassen / Häufigkeit	Nebenwirkungen
<b>Augenerkrankungen</b>	
Häufig	Retinale Ablagerungen

Tabelle 3-V: Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Verabreichung

Systemorganklassen / Häufigkeit	Nebenwirkungen
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Häufig	Angstzustände
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Häufig	Kopfschmerz, Schwindelgefühl
<b>Augenerkrankungen</b>	
Sehr häufig	Hyperämie der Konjunktiva, Katarakt
Häufig	Netzhautteineinriss, Hornhautdellen, Makulaforamen, Augenentzündung, Augenreizung, Augenschmerz, Makulopathie, chorioidale Blutungen, konjunktivale Zyste, Augenbeschwerden, Augenschwellung, Fremdkörpergefühl in den Augen, Makuladegeneration, Endophthalmitis, Netzhautablösung, Netzhauterkrankung, retinale Blutung
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im Oberbauch, Lippenschmerzen
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Häufig	Hautausschlag, Gesichtsschwellung
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig	Anstieg des Augeninnendrucks
Häufig	T-Inversion im Elektrokardiogramm
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	
Häufig	Komplikation infolge endotrachealer Intubation, Wunddehiszenz

### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59, 63225 Langen, Tel.: + 49 6103 77 0, Fax: + 49 6103 77 1234, Website: [www.pei.de](http://www.pei.de), anzuzeigen.

## **Überdosierung**

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit einer Überdosierung von Voretigen Neparvovec vor. Im Falle einer Überdosierung wird eine symptomatische und unterstützende Behandlung nach Ermessen des behandelnden Arztes empfohlen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Voretigen Neparvovec unterliegt der Verschreibungspflicht. Die Bedingungen für das Inverkehrbringen des Arzneimittels werden in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in Anhang II im Detail dargestellt (EMA 2019b):

#### **B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

#### **C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen**

##### **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen für das Inverkehrbringen als die zuvor genannten.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Im European Public Assessment Report (EPAR) für Voretigen Neparvovec ist kein Anhang IV erstellt bzw. es gibt keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind (EMA 2019a).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der Risk-Management-Plan (RMP) ist im EPAR (EMA 2019a) beschrieben. Eine Übersicht über die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Voretigen Neparvovec sowie eine Übersicht über die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im Assessment Report veröffentlicht wurden, sind in Tabelle 3-W und Tabelle 3-X dargestellt (EMA 2019a).

Tabelle 3-W: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	Erhöhter Augeninnendruck Netzhautriss Makulaerkrankungen Katarakt Intraokulare Entzündung und / oder Infektion im Zusammenhang mit dem Eingriff Netzhautablösung
Wichtige potenzielle Risiken	Tumorigenität Wirtsimmunantwort Übertragung auf Dritte
Fehlende Information	Langzeitwirksamkeit (> 4 Jahre) Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit Anwendung bei Kindern (< 3 Jahre) Langzeitsicherheit (> 9 Jahre)

Tabelle 3-X: Zusammenfassung der Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung bezüglich Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Erhöhter Augeninnendruck	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufgeführt in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Fachinformation</li> <li>• Aufgeführt in den Abschnitten 2 und 4 der Packungsbeilage</li> <li>• Empfehlung für Patienten, Flugreisen oder andere Reisen in große Höhen zu vermeiden, bis sich die durch die Luxturna-Verabreichung gebildete Luftblase im Auge aufgelöst hat, was durch eine ophthalmologische Untersuchung, wie in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 2 der Packungsbeilage beschrieben, bestätigt werden sollte.</li> <li>• Verschreibungspflichtiges Produkt</li> <li>• Vertrieb über Behandlungszentren, die eine obligatorische Schulung zur Verwendung des Produkts erhalten haben.</li> <li>• Patientenkarte</li> </ul>	<p>Ein Post-Zulassungs-, multizentrisches, internationales, longitudinales, Beobachtungssicherheitsregister für Patienten, die mit Voretigen Neparvovec in Europa behandelt werden.</p> <p>Langzeit-Follow-up-Studie für Teilnehmer am klinischen Programm</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Netzhauteninriss	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufgeführt in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Fachinformation</li> <li>• Aufgeführt in den Abschnitten 2 und 4 der Packungsbeilage</li> <li>• Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthält Hinweise für Patienten bezüglich des Auftretens von Symptomen, die die Konsultation eines Arztes erfordern.</li> <li>• Verschreibungspflichtiges Produkt</li> <li>• Vertrieb über Behandlungszentren, die eine obligatorische Schulung zur Verwendung des Produkts erhalten haben</li> <li>• Patientenkarte</li> </ul>	<p>Ein Post-Zulassungs-, multizentrisches, internationales, longitudinales, Beobachtungssicherheitsregister für Patienten, die mit Voretigen Neparvovec in Europa behandelt werden.</p> <p>Langzeit-Follow-up-Studie für Teilnehmer am klinischen Programm</p>
Makulaerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufgeführt in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Fachinformation</li> <li>• Aufgeführt in den Abschnitten 2 und 4 der Packungsbeilage</li> <li>• Hinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation, wann Luxturna nicht angewendet werden soll</li> <li>• Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthält Hinweise für Patienten bezüglich des Auftretens von Symptomen, die die Konsultation eines Arztes erfordern.</li> <li>• Verschreibungspflichtiges Produkt</li> <li>• Vertrieb über Behandlungszentren, die eine obligatorische Schulung zur Verwendung des Produkts erhalten haben</li> <li>• Patientenkarte</li> </ul>	<p>Ein Post-Zulassungs-, multizentrisches, internationales, longitudinales, Beobachtungssicherheitsregister für Patienten, die mit Voretigen Neparvovec in Europa behandelt werden.</p> <p>Langzeit-Follow-up-Studie für Teilnehmer am klinischen Programm</p>
Katarakt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufgeführt in Abschnitt 4.8 der Fachinformation</li> <li>• Aufgeführt in den Abschnitten 2 und 4 der Packungsbeilage</li> <li>• Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthält Hinweise für Patienten bezüglich des Auftretens von Symptomen, die die Konsultation eines Arztes erfordern.</li> <li>• Verschreibungspflichtiges Produkt</li> <li>• Vertrieb über Behandlungszentren, die eine obligatorische Schulung zur Verwendung des Produkts erhalten haben</li> <li>• Patientenkarte</li> </ul>	<p>Ein Post-Zulassungs-, multizentrisches, internationales, longitudinales, Beobachtungssicherheitsregister für Patienten, die mit Voretigen Neparvovec in Europa behandelt werden.</p> <p>Langzeit-Follow-up-Studie für Teilnehmer am klinischen Programm</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Intraokulare Entzündung und/oder Infektion im Zusammenhang mit dem Verfahren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufgeführt in den Abschnitten 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8 der Fachinformation</li> <li>• Aufgeführt in den Abschnitten 2 und 4 der Packungsbeilage</li> <li>• Anleitung zur aseptischen Technik und Verwendung topischer Mikrobiozide in Abschnitt 4.2 der Fachinformation</li> <li>• Abschnitt 4.4. legt dar, welche Symptome die Patienten ohne Verzögerung berichten müssen</li> <li>• Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthält Hinweise für Patienten bezüglich des Auftretens von Symptomen, die die Konsultation eines Arztes erfordern</li> <li>• Vermeidung von Schwimmen in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 2 der Packungsbeilage</li> <li>• Verschreibungspflichtiges Produkt</li> <li>• Vertrieb über Behandlungszentren, die eine obligatorische Schulung zur Verwendung des Produkts erhalten haben</li> <li>• Patientenkarte</li> </ul>	<p>Ein Post-Zulassungs-, multizentrisches, multinationales, longitudinales, Beobachtungssicherheitsregister für Patienten, die mit Voretigen Neparvovec in Europa behandelt werden.</p> <p>Langzeit-Follow-up-Studie für Teilnehmer am klinischen Programm</p>
Netzhautablösung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufgeführt in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation</li> <li>• Aufgeführt in den Abschnitten 2 und 4 der Packungsbeilage</li> <li>• Abschnitt 4.4 gibt an, über welche Symptome die Patienten informiert sein müssen, um diese ohne Verzögerung berichten zu können</li> <li>• Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthält Hinweise für Patienten, für welche Symptome Sie sich an den Arzt wenden sollen.</li> <li>• Verschreibungspflichtiges Produkt</li> <li>• Vertrieb über Behandlungszentren, die eine obligatorische Schulung zur Verwendung des Produkts erhalten haben</li> <li>• Patientenkarte</li> </ul>	<p>Ein Post-Autorisierungs-, multizentrisches, multinationales, longitudinales, Beobachtungssicherheitsregister für Patienten, die mit Voretigen Neparvovec in Europa behandelt werden.</p> <p>Langzeit-Follow-up-Studie für Teilnehmer am klinischen Programm</p>
Tumorentstehung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Produkt</li> </ul>	<p>Ein Post-Autorisierungs-, multizentrisches, multinationales, longitudinales, Beobachtungssicherheitsregister für Patienten, die mit Voretigen Neparvovec in Europa behandelt werden.</p> <p>Langzeit-Follow-up-Studie für Teilnehmer am klinischen Programm</p>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Pharmakovigilanzaktivitäten</b>
Wirtsimmunantwort	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation</li> <li>• Aufgeführt in Abschnitt 3 der Packungsbeilage</li> <li>• Das zu verwendende immunmodulatorische Regime ist in Abschnitt 4.2 der Fachinformation und in Abschnitt 3 der Packungsbeilage angegeben.</li> <li>• Verschreibungspflichtiges Produkt</li> </ul>	<p>Ein Post-Autorisierungs-, multizentrisches, internationales, longitudinales, Beobachtungssicherheitsregister für Patienten, die mit Voretigen Neparvovec in Europa behandelt werden.</p> <p>Langzeit-Follow-up-Studie für Teilnehmer am klinischen Programm</p>
Übertragung auf Dritte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufgeführt in den Abschnitten 4.4, 5.2 und 6.6 der Fachinformation</li> <li>• Hinweise zum Umgang mit Abfällen von Wundaufgaben, Tränen und Nasensekret und zur persönlichen Schutzausrüstung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation. Hier ist auch ein Ausschluss des Spendens von Blut, Organen, Gewebe und Zellen für eine Transplantation aufgeführt.</li> <li>• Hinweise zum Umgang mit unbeabsichtigter Exposition sind in Abschnitt 6.6 der Fachinformation angegeben.</li> <li>• In Abschnitt 2 der Packungsbeilage werden Hinweise zur persönlichen Schutzausrüstung und zur Entsorgung von Verbänden und Abfällen gegeben. Hier ist auch ein Ausschluss des Spendens von Blut, Organen, Gewebe und Zellen für eine Transplantation aufgeführt.</li> <li>• Verschreibungspflichtiges Produkt</li> <li>• Patientenkarte</li> </ul>	<p>Ein Post-Autorisierungs-, multizentrisches, internationales, longitudinales, Beobachtungssicherheitsregister für Patienten, die mit Voretigen Neparvovec in Europa behandelt werden.</p>
Langzeitwirkung (> 4 Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Produkt</li> </ul>	<p>Ein Post-Autorisierungs-, multizentrisches, internationales, longitudinales, Beobachtungssicherheitsregister für Patienten, die mit Voretigen Neparvovec in Europa behandelt werden.</p> <p>Langzeit-Follow-up-Studie für Teilnehmer am klinischen Programm</p>
Einsatz in Schwangerschaft und Stillzeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufgeführt in Abschnitt 4.6 der Fachinformation</li> <li>• Aufgeführt im Abschnitt 2 der Packungsbeilage</li> <li>• Verschreibungspflichtiges Produkt</li> </ul>	<p>Ein Post-Autorisierungs-, multizentrisches, internationales, longitudinales, Beobachtungssicherheitsregister für Patienten, die mit Voretigen Neparvovec in Europa behandelt werden.</p> <p>Langzeit-Follow-up-Studie für Teilnehmer am klinischen Programm</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Verwendung bei Kindern unter 3 Jahren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufgeführt in den Abschnitten 4.2 und 4.8 der Fachinformation</li> <li>• Aufgeführt im Abschnitt 2 der Packungsbeilage</li> <li>• Verschreibungspflichtiges Produkt</li> </ul>	Ein Post-Autorisierungs-, multizentrisches, internationales, longitudinales, Beobachtungssicherheitsregister für Patienten, die mit Voretigen Neparvovec in Europa behandelt werden.
Langfristige Sicherheit (> 9 Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Produkt</li> </ul>	Langzeit-Follow-up-Studie für Teilnehmer am klinischen Programm

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab (siehe Tabelle 3-Y):

Tabelle 3-Y: Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
SPKRPE-EUPASS: Nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Um die Unbedenklichkeit einschließlich der langfristigen Sicherheit von Luxturna weiter zu charakterisieren, muss der Antragsteller eine Studie durchführen und vorlegen, die auf Daten aus einem Krankheitsregister bei Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen <i>RPE65</i> -Mutationen beruht, basiert.	30. Juni 2030
AAV2-hRPE65v2-LTFU-01: Um die langfristigen Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse von Luxturna bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen <i>RPE65</i> -Mutationen beruht, weiter zu evaluieren, muss der Antragsteller ein Follow-up der langfristigen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Luxturna bei Studienteilnehmern, die Luxturna im Rahmen des klinischen Programms erhalten haben, vorlegen (15-Jahres-Follow-up).	31. Dezember 2031

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieverstehens, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

In Anhang IId der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ werden zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung beschrieben, durch welche eine qualitätsgesicherte Anwendung von Luxturna gesichert wird (EMA 2019b):

Folgende Kriterien sollten für Studienzentren / Behandlungszentren gelten:

1. Verfügbarkeit eines spezialisierten Augenarztes mit Expertise in der Betreuung und Behandlung von Patienten mit erblicher Netzhautdystrophie (*inherited retinal dystrophy*, IRD);
2. Direkte oder indirekte Verfügbarkeit eines in subretinaler Chirurgie erfahrenen und zur Verabreichung von Luxturna befähigten, Netzhautchirurgen;
3. Das Vorhandensein einer Klinikapotheke am Zentrum, die in der Lage ist, AAV-vektorbasierte Gentherapieprodukte zu handhaben und für die Injektion vorzubereiten.

Eine Schulung und Anweisungen für den sicheren Umgang und die sichere Entsorgung kontaminierter Materialien bis 14 Tage nach der Verabreichung des Arzneimittels sollten ebenso bereitgestellt werden wie Informationen darüber, dass Patienten nach der Verabreichung von Luxturna kein Blut und keine Organe, Gewebe und Zellen für Transplantationen spenden dürfen.

Dem qualifizierten Personal (d. h. Augenärzten mit Erfahrung in vitreoretinaler Chirurgie und Apotheker) am Behandlungszentrum müssen die folgenden Schulungsmaterialien zur Verfügung gestellt werden:

- Fachinformation;
- Chirurgisches Training zur Verabreichung von Luxturna, einschließlich einer Beschreibung aller benötigten Materialien und der Verfahren, die zur Durchführung der subretinalen Injektion mit Luxturna erforderlich sind.

oder

- Schulungshandbuch für Apotheken, einschließlich Informationen über die Vorbereitung und Lagerung von Luxturna;

Den Patienten und ihren Pflegepersonen müssen die folgenden Schulungsmaterialien zur Verfügung gestellt werden:

- Die Packungsbeilage, die auch in alternativen Formaten (einschließlich Großdruckformat und Audiodatei) verfügbar sein sollte;
- Eine Patientenkarte, die
  - die Wichtigkeit von Nachuntersuchungen und der Meldung von Nebenwirkungen an den Arzt betont.

- medizinisches Fachpersonal darüber informiert, dass der Patient eine Gentherapie erhalten hat und die Meldung von Nebenwirkungen in diesem Zusammenhang von äußerster Wichtigkeit ist.
- Kontaktinformationen für die Meldung von Nebenwirkungen enthält.
- Die Patientenkarte wird in speziellen Formaten, einschließlich Großdruckformat und Audiodatei verfügbar sein. Die Informationen darüber, wie diese speziellen Formate erhältlich sind, werden in der Patientenkarte aufgezeigt.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Informationen im Abschnitt 3.4 wurden der Fachinformation von Luxturna (Novartis Pharma GmbH 2019), dem EPAR (EMA 2019a) und der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EMA 2019b) entnommen.

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. European Medicines Agency (EMA) 2019a. *European Public Assessment Report (EPAR); LUXTURNA International non-proprietary name: voretigene neparvovec; Procedure No. EMEA/H/C/004451/0000*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/luxturna-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/luxturna-epar-public-assessment-report_en.pdf), abgerufen am: 16.01.2019.
2. European Medicines Agency (EMA) 2019b. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Luxturna®*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/luxturna-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/luxturna-epar-product-information_de.pdf), abgerufen am: 16.01.2019.
3. Novartis Pharma GmbH 2019. *Fachinformation Luxturna®: Stand Januar 2019*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 21.02.2019.