

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

Novartis Pharma GmbH

## **Modul 4 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*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>12</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik.....	23
4.2.1 Fragestellung.....	23
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	24
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	27
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	28
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	28
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	29
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	30
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	30
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	32
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	32
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	32
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	44
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	45
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	45
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	46
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	49
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	49
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	50
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	52
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	53
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	62
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	63
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	64
4.3.1.3.1.1 Mortalität (Todesfälle).....	64
4.3.1.3.1.2 Multi-Luminanz-Mobilitätstest – RCT.....	66
4.3.1.3.1.3 Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test – RCT.....	70
4.3.1.3.1.4 Gesichtsfeldtest (Goldmann- / Humphrey-Perimetrie) – RCT.....	74
4.3.1.3.1.5 Sehschärfetest – RCT.....	81

4.3.1.3.1.6	Fragebogen zur visuellen Lebensqualität – RCT .....	86
4.3.1.3.1.7	Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit – RCT .....	93
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	97
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	97
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	101
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	101
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	101
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	101
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	102
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	102
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	105
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	105
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	105
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	106
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	106
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	106
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	107
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	108
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	108
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	108
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	109
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	109
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	109
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	110
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	110
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	110
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	113
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	117
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	117
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	117
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	117
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	118
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	118
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	119
4.7	Referenzliste.....	119
	<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>124</b>
	<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>	<b>128</b>
	<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>130</b>

<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>	<b>132</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>135</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>152</b>
<b>Anhang 4-G : Visual Functioning Questionnaire – 25.....</b>	<b>175</b>
<b>Anhang 4-H : Fragebogen zur visuellen Lebensqualität.....</b>	<b>190</b>
<b>Anhang 4-I : Darstellung (S)UE nach SOC und PT .....</b>	<b>194</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen .....	13
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	17
Tabelle 4-3: Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Voretigen Neparvovec auf Endpunktebene mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	20
Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen .....	27
Tabelle 4-5: Multi-Luminanz-Mobilitätstest – Score code .....	35
Tabelle 4-6: Multi-Luminanz-Mobilitätstest – Leuchtdichte .....	35
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	50
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	50
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	52
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	53
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	55
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	56
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	57
Tabelle 4-14: Prozedurbedingte Protokollabweichungen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	58
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	62
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	63
Tabelle 4-17: Operationalisierung der Mortalität (Todesfälle) .....	65
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität (Todesfälle) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	65
Tabelle 4-19: Operationalisierung des Multi-Luminanz-Mobilitätstests .....	66
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Multi-Luminanz-Mobilitätstest in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	67
Tabelle 4-21: Verbesserung um $\geq 1$ Punkt im Mobilitätstest-Score für beide Augen zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	68

Tabelle 4-22: Mittlere Veränderung im Mobilitätstest-Score für beide Augen zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	69
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Tests .....	71
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel...	71
Tabelle 4-25: Mittlere Veränderung in der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit bei Weißlicht, gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline .....	72
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Gesichtsfeldtests .....	74
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Gesichtsfeldtest in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-28: Verbesserung um > 3 dB und Verschlechterung um > 5 dB im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Makula und Fovea), gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	76
Tabelle 4-29: Mittlere Veränderung im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Makula und Fovea) und im peripheren Gesichtsfeld (Goldmann-Perimetrie, Stimulus III4e), gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	78
Tabelle 4-30: Mittlere Veränderung im peripheren Gesichtsfeld (Goldmann-Perimetrie, Stimulus V4e), gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-31: Operationalisierung des Sehschärfetests.....	82
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Sehschärfetest in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-33: Verbesserung um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben in der Sehschärfe (Abnahme LogMAR um $\geq 0,2$ Einheiten), gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	84
Tabelle 4-34: Mittlere Veränderung in der Sehschärfe, gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	85
Tabelle 4-35: Operationalisierung des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität.....	87
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Fragebogen zur visuellen Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-37: Rücklaufquoten des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten, zu Jahr 1B/C mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	89
Tabelle 4-38: Verbesserung um $\geq 4$ Punkte im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-39: Mittlere Veränderung im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90

Tabelle 4-40: Rücklaufquoten des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Elternteil / Erziehungsberechtigten, zu Jahr 1B/C mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-41: Verbesserung um $\geq 4$ Punkte im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Elternteil / Erziehungsberechtigten, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-42: Mittlere Veränderung im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Elternteil / Erziehungsberechtigten, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-43: Operationalisierung der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit .....	93
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	94
Tabelle 4-45: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-46: Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-47: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	102
Tabelle 4-48: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	103
Tabelle 4-49: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	103
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	104
Tabelle 4-51: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	104
Tabelle 4-52: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	106
Tabelle 4-53: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	106
Tabelle 4-54: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	107
Tabelle 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen .....	109
Tabelle 4-56: Ausmaß des Zusatznutzens von Voretigen Neparvovec auf Endpunktebene mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	115
Tabelle 4-57: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	117
Tabelle 4-58: Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien und Untersuchungen.....	119
Tabelle 4-59 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 301 .....	135
Tabelle 4-60 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 301.....	153
Tabelle 4-61: UE nach SOC und PT - aus Studie 301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	194

Tabelle 4-62: SUE nach SOC und PT - aus Studie 301 mit dem zu bewertenden  
Arzneimittel..... 199

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Kinetische Perimetrie von Goldmann - Normaler Isopter .....	38
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	51
Abbildung 4-3: Design der Phase-III-Studie AAV2-hRPE65v2-301 .....	59
Abbildung 4-4: Flow-Chart der Studie 301.....	151

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AAV2	Adeno-assoziiertes virales Vektor vom Serotyp 2
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANOVA	Varianzanalyse (analysis of variance)
BD-Spritze	Becton Dickinson-Spritze
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
cDNA	Komplementäre DNA (complementary DNA)
cd/m <sup>2</sup>	Candela pro Quadratmeter
cd s/m <sup>2</sup>	Candela-Sekunde pro Quadratmeter
CHOP	Children's Hospital of Philadelphia
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
dB	Dezibel
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
DSMB	Data and Safety Monitoring Board
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica database
ERG	Elektroretinogramm
ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
EU	European Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
hRPE65	humanes retinales Pigmentepithel-spezifisches 65 kDa-Protein
ICH	International Conference on Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IND	Investigational new drug

Iowa	University of Iowa
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	Institutional Review Board
ITT	Intention-to-treat
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LCA	Leber kongenitale Amaurose (Leber congenital amaurosis)
LogMAR	Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels (logarithm of the minimum angle of resolution)
LTFU	Long-term follow-up
MAR	minimaler Auflösungswinkels (Minimum Angle of Resolution)
max.	maximal
MedDRA	Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
min	Minuten
mITT	modified Intention-to-treat
ml	Milliliter
mM	Millimolar
mm <sup>2</sup>	Quadratmillimeter
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
µl	Mikroliter
n/a	nicht anwendbar
NEI	National Eye Institute
OCT	Optische Kohärenztomographie (optical coherence tomography)
OR	Odds Ratio
PP	Per Protocol
PT	Bevorzugte Bezeichnungen (preferred term)
QOD	alle zwei Tage (every other day)
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz

RP	Retinitis pigmentosa
RPE	Retinales Pigmentepithel
RPE65	Retinales Pigmentepithel 65 kDa Protein
<i>RPE65</i>	Retinales Pigmentepithel 65 kDa Protein-Gen
RR	Relatives Risiko (Risk Ratio)
SAP	Statistischer Analyseplan (statistical analysis plan)
SCI	Statistics Collaborative, Inc.
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SE	Standardfehler (standard error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Systemorganklassen (system organ class)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TEAE	Treatment emergent adverse event
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VerfO	Verfahrensordnung
VFQ-25	Visual Function Questionnaire 25
Vg	Vektorgenome (vector genomes)
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

##### Fragestellung

Wie ist die quantitative und qualitative Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) hinsichtlich eines Zusatznutzens von Voretigen Neparvovec (Luxturna®) in der 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, im Vergleich zum beobachtenden Abwarten hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität (Tod), Morbidität und auf Sehfähigkeit bezogene Lebensqualität sowie der patientenrelevanten Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit zu bewerten?

##### Datenquellen

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials über die Suchoberfläche OVID durchgeführt (Suchzeitpunkt: 16.12.2018). Ergänzend wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, European Union Clinical Trials Register (EU-CTR), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und im ICTRP- Suchportal der WHO durchgeführt (Suchzeitpunkt: 17.12.2018).

##### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen

Einschlusskriterien		
E1	Population	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
E2	Intervention	Voretigen Neparvovec (Luxturna®)
E3	Vergleichstherapie	Beobachtendes Abwarten
E4	Patientenrelevante Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit
E5	Studientypen	RCT
E6	Publikationstyp	Studienbericht oder Vollpublikation (Letztere sollten den CONSORT-Kriterien genügen, um eine Einschätzung der Qualität der Studie und der Ergebnisse zu ermöglichen)

Ausschlusskriterien		
A1	Population	Andere Population
A2	Intervention	Andere Intervention
A3	Vergleichstherapie	Andere Vergleichstherapien
A4	Patientenrelevante Endpunkte	Ausschließlich andere als die genannten patientenrelevanten Endpunkte
A5	Studientypen	Andere als der genannte Studientyp
A6	Publikationstyp	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere als die genannten Publikationstypen</li> <li>• Doppelpublikationen ohne wesentliche Zusatzinformationen werden ausgeschlossen</li> </ul>
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: Randomized Controlled Trial, <i>RPE65</i> : Retinales Pigmentepithel 65 kDa Protein-Gen		

### Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der eingeschlossenen Studie erfolgte in zwei Schritten. Zuerst wurde die methodische Qualität der eingeschlossenen Studie endpunktübergreifend auf Studienebene untersucht. Im nachfolgenden Schritt wurde das Verzerrungspotenzial und damit die Aussagekraft der Ergebnisse auf Endpunktebene beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind dem Bewertungsbogen in Anhang 4-F sowie den jeweiligen Kapiteln im vorliegenden Dossier zu entnehmen (4.3.1.2.2, 4.3.1.3.1.1, 4.3.1.3.1.2, 4.3.1.3.1.3, 4.3.1.3.1.4, 4.3.1.3.1.5, 4.3.1.3.1.6, 4.3.1.3.1.7).

In die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Voretigen Neparvovec in der 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, im direkten Vergleich zum beobachtenden Abwarten konnte ausschließlich eine RCT (Evidenzstufe 1b) eingeschlossen werden. Die eingeschlossene RCT, die Studie AAV2-hRPE65v2-301 (nachfolgend Studie 301 genannt), wurde anhand des CONSORT-Statements 2010 (Items 2b bis 14) beschrieben (Anhang 4-E). Die Bewertungsgrundlage für das vorliegende Dossier bilden somit die Ergebnisse der Studie 301. Die Studie ist für die zu bewertende Patientenpopulation relevant und entspricht hinsichtlich der Studiendauer und der Art der Intervention den Einschlusskriterien. Die gewählten Endpunkte sind, wie in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich erläutert, patientenrelevant. Somit liefert die Studie 301 eine hohe Aussagekraft und ist damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Voretigen Neparvovec geeignet.

**Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Voretigen Neparvovec in der 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, wurde im direkten Vergleich zum beobachtenden Abwarten bewertet. Grundlage für die Bewertung ist die Studie 301.

In der folgenden Zusammenfassung werden die Ergebnisse der zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte dargestellt.

***Mortalität***

In der Studie 301 traten in beiden Gruppen keine Todesfälle auf.

***Morbidität***

Die Morbidität wurde anhand der Ergebnisse des Mobilitätstests, des Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Tests, der Gesichtsfeldtests und des Sehschärfetestes bewertet. Anhand des mit beiden Augen durchgeführten Mobilitätstests wurde die sehbedingte Mobilität eines Patienten, die entscheidend durch die Größe des Gesichtsfeldes und die Lichtempfindlichkeit beeinflusst wird, gemessen. Das selbstständige Meistern alltäglicher Situationen, die von der sehbedingten Mobilität abhängen, wie zum Beispiel der Gang durch ein Bürogebäude oder das Überqueren einer Straße in der Abenddämmerung, konnte unter Voretigen Neparvovec signifikant verbessert werden. Dies zeigte sich in der zur Messung der sehbedingten Mobilität erhobenen Mobilitätstest-Score zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline. In der Interventionsgruppe wurde eine klinisch relevante Verbesserung um  $\geq 1$  Punkt signifikant häufiger erreicht als in der Kontrollgruppe, was auf eine statistisch signifikante Überlegenheit von Voretigen Neparvovec schließen lässt. Die Vollfeld-Lichtempfindlichkeit eines Patienten wurde anhand des Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Tests gemessen. Das Zurechtfinden in alltäglichen Situationen, das ganz entscheidend von der Lichtempfindlichkeit eines Patienten abhängt, wie zum Beispiel das Zurechtfinden bei schlechten Lichtverhältnissen, konnte unter Voretigen Neparvovec signifikant verbessert werden. Die Gegenüberstellung der dazu ausgewerteten mittleren Veränderungen in der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline wies eine statistisch signifikante Überlegenheit von Voretigen Neparvovec gegenüber der Kontrollgruppe auf. Die klinische Relevanz des Unterschieds konnte anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' *g* gezeigt werden. Das periphere Gesichtsfeld eines Patienten wurde anhand der Goldmann-Perimetrie gemessen. Das Zurechtfinden in alltäglichen Situationen, das entscheidend von der Größe des peripheren Gesichtsfeldes abhängt, wie zum Beispiel das Überqueren einer Straße, konnte ebenfalls unter Voretigen Neparvovec signifikant verbessert werden. Dies zeigte sich in der Gegenüberstellung der mittleren Veränderungen im peripheren Gesichtsfeld zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline. Die Interventionsgruppe war diesbezüglich der Kontrollgruppe signifikant überlegen. Die klinische Relevanz dieses Unterschieds konnte ebenfalls anhand der SMD in Form von Hedges' *g* gezeigt werden. Doch nicht nur in Bezug auf das periphere Gesichtsfeld konnte unter Voretigen Neparvovec eine Überlegenheit aufgezeigt werden. Auch bei der statischen Humphrey-Perimetrie, die die

Lichtempfindlichkeitsgrenze bestimmter Areale des Gesichtsfeldes misst, konnte eine Verbesserung zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline festgestellt werden. Dies zeigte sich im Vergleich der Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um  $> 3$  dB im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze im Bereich der Makula und der Fovea. In der Interventionsgruppe wurde diese klinisch relevante Verbesserung signifikant häufiger erreicht als in der Kontrollgruppe, was auf eine statistisch signifikante Überlegenheit von Voretigen Neparvovec schließen lässt. In Bezug auf eine Verschlechterung um  $> 5$  dB im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze im Bereich der Makula und der Fovea konnte zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Anhand des Sehschärfetests wurde die Sehschärfe eines Patienten ausgewertet. Unter Voretigen Neparvovec konnte hier zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline ebenfalls eine statistisch signifikante Veränderung gezeigt werden. In der Interventionsgruppe wurde eine Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben (Abnahme LogMAR um  $\geq 0,2$  Einheiten) signifikant häufiger erreicht als in der Kontrollgruppe, was auf eine statistisch signifikante Überlegenheit von Voretigen Neparvovec schließen lässt. Diese klinisch relevante Verbesserung wird durch den Patienten direkt wahrgenommen und spiegelt somit direkt die Veränderung des Gesundheitszustandes wider. In Hinsicht auf die Verbesserung um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben sowie die Verschlechterung um  $\geq 15$  und  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben konnte zwischen den Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

#### ***Auf Sehfähigkeit bezogene Lebensqualität***

Die auf Sehfähigkeit bezogene Lebensqualität wurde anhand eines vom Patienten selbst ausgefüllten Fragebogens zur visuellen Lebensqualität bewertet. Bezüglich der Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte im Score des Fragebogens zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline konnte zwischen den Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden.

#### ***Sicherheit und Verträglichkeit***

Das Sicherheitsprofil von Voretigen Neparvovec ist mit den Ergebnissen der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit in der Kontrollgruppe vergleichbar. Zwischen beiden Gruppen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Kategorien unerwünschte Ereignisse (UE), UE vom Grad 3/4 und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE). Lediglich bei der Darstellung der UE nach Systemorganklassen (system organ class, SOC) und bevorzugten Bezeichnungen (preferred term, PT) zeigte Voretigen Neparvovec bezüglich des milden, vorübergehenden UE einer Leukozytose eine statistisch signifikante Unterlegenheit im Vergleich zur Kontrollgruppe. Eine vorübergehend auftretende Leukozytose ist als Reaktion auf die Gabe von Kortikosteroiden zu erwarten. Sie ist nicht symptomatisch und wird durch einen Laborparameter gemessen. Zudem wurde weder die Therapie im Interventionsarm noch das Beobachten im Kontrollarm wegen eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen. Die Ergebnisse der Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit zeigen somit, dass Voretigen Neparvovec ein gut kontrollierbares Sicherheitsprofil aufweist.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Endpunktkategorie</b> Endpunkt	<b>Effektschätzer [95 %-KI]</b> <b>p-Wert</b>
<b>Mortalität</b>	
Tod	Es sind keine Todesfälle aufgetreten
<b>Morbidität</b>	
Verbesserung um $\geq 1$ Punkt im Mobilitätstest-Score für beide Augen	RR = 2,26 [1,14; 7,56] 0,006
Mittlere Veränderung in der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit bei Weißlicht gemittelt über beide Augen	SMD = -1,52 [-2,41; -0,63] < 0,001
Verbesserung um > 3 dB in der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Makula)	RR = 7,62 [1,53; 233,47] 0,001
Verbesserung um > 3 dB in der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Fovea)	RR = 3,10 [1,03; 28,75] 0,054
Verschlechterung um > 5 dB in der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Makula)	RR = n/a 1,000
Verschlechterung um > 5 dB in der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Fovea)	RR = n/a 0,533
Mittlere Veränderung im peripheren Gesichtsfeld (Goldmann-Perimetrie, III4e)	SMD = 1,27 [0,41; 2,12] 0,006
Verbesserung um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben in der Sehschärfe (Abnahme LogMAR um $\geq 0,2$ Einheiten), gemittelt über beide Augen	RR = n/a 0,032
Verbesserung um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben in der Sehschärfe (Abnahme LogMAR um $\geq 0,3$ Einheiten), gemittelt über beide Augen	RR = n/a 0,147
Verschlechterung um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben in der Sehschärfe (Zunahme LogMAR um $\geq 0,2$ Einheiten), gemittelt über beide Augen	RR = n/a 1,000
Verschlechterung um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben in der Sehschärfe (Zunahme LogMAR um $\geq 0,3$ Einheiten), gemittelt über beide Augen	RR = n/a 1,000
<b>Auf Sehfähigkeit bezogene Lebensqualität</b>	
Verbesserung um $\geq 4$ Punkte im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten	RR = n/a 0,277
<b>Sicherheit und Verträglichkeit</b>	
UE	RR = n/a 1,000
UE vom Grad 3/4	RR = 2,48 [0,80; 24,37] 0,130
SUE	RR = n/a 1,000

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
UE, das zum Therapieabbruch führte	Es gab keine Therapieabbrecher aufgrund von UE
dB: Dezibel; ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study; KI: Konfidenzintervall; LogMAR: Logarithmus des MAR; MAR: Minimum Angle of Resolution; n/a: nicht anwendbar; RR: Relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis	

### Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der Zusatznutzen von Voretigen Neparvovec ist in der Zusammenschau der Ergebnisse für alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet mit hoher Aussagesicherheit als **erheblich** einzustufen.

Voretigen Neparvovec hat seit dem 02. April 2012 den Status als Medikament zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel zur Behandlung von Leber kongenitaler Amaurose (LCA) (EU/3/12/981) (EMA 2012b) und seit dem 28. Juli 2015 zur Behandlung von Retinitis pigmentosa (RP) (EU/3/15/1518) (EMA 2015). Mit Datum vom 22.11.2018 wurde der Orphan Drug Status von Voretigen Neparvovec als Medikament 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, durch das COMP bestätigt (EMA 2018).

Somit gilt der medizinische Zusatznutzen von Voretigen Neparvovec gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt. Ein Nachweis des Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) ist daher gemäß Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nicht erforderlich.

Zum Nachweis des Ausmaßes eines Zusatznutzens, der über das gesetzlich vorgesehene Maß eines Orphan Drug Status hinausgeht, verwendet die Novartis Pharma GmbH die im Beratungsgespräch beim G-BA am 25.10.2018 eingeholte ZVT: Beobachtendes Abwarten.

Gemäß den Vorgaben des G-BA betreffend Format, Gliederung sowie der einzureichenden Unterlagen im Rahmen der Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung sind in Modul 4 eines Nutzendossiers für ein Orphan Drug nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 vom pharmazeutischen Unternehmer auszufüllen. Der G-BA stellt dem pharmazeutischen Hersteller jedoch frei, auch darüber hinaus Angaben in allen Abschnitten zu machen, sofern dies nach Ermessen des Herstellers der strukturierten Darstellung der Ergebnisse zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens dient. Die Novartis Pharma GmbH hat diese Möglichkeit aufgegriffen.

Die Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen beruhen auf der randomisierten, kontrollierten Open-Label Phase-III-Studie 301, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Voretigen Neparvovec gegenüber dem beobachtenden Abwarten für mindestens ein Jahr nach Baseline bei Patienten der Zielpopulation evaluiert wurden. Aufgrund der hohen Evidenzstufe (Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“ einzustufen. Eine valide Beurteilung des Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Die Ergebnisse können uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung eingeschlossen wurden und die medizinischen Versorgungsstandards in den Vereinigten Staaten, in denen die Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens beruht auf den gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) festgelegten Kategorien (G-BA 2018a). Dabei wird für jeden Endpunkt das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der Kriterien der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades des entsprechenden Ereignisses hergeleitet.

Der **erhebliche** Zusatznutzen begründet sich insbesondere auf der klinisch relevanten und statistisch signifikanten Überlegenheit von Voretigen Neparvovec in der Studie 301 hinsichtlich der untersuchten Endpunkte zur Morbidität:

Voretigen Neparvovec ist der Kontrollgruppe hinsichtlich der Verbesserung der Morbidität klinisch relevant und statistisch signifikant überlegen. Dies zeigte sich in der zur Messung der sehbedingten Mobilität erhobenen Mobilitätstest-Score zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline. In der Interventionsgruppe wurde eine klinisch relevante Verbesserung um  $\geq 1$  Punkt signifikant häufiger erreicht als in der Kontrollgruppe. Außerdem zeigte die Gegenüberstellung der ausgewerteten mittleren Veränderungen in der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline eine klinisch relevante und statistisch signifikante Überlegenheit von Voretigen Neparvovec gegenüber der Kontrollgruppe. Im Vergleich der Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um  $> 3$  dB im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze im Bereich der Makula und Fovea wurde in der Interventionsgruppe diese klinisch relevante Verbesserung signifikant häufiger erreicht als in der Kontrollgruppe. Bezüglich der Gegenüberstellung der mittleren Veränderungen im peripheren Gesichtsfeld zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline konnte ebenfalls die klinisch relevante und statistisch signifikante Überlegenheit gezeigt werden. Auch bei der Untersuchung bestimmter Areale des Gesichtsfeldes konnte eine Verbesserung zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline festgestellt werden. Darüber hinaus konnte unter Voretigen Neparvovec zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline eine statistisch signifikante Verbesserung in der Sehschärfe gezeigt werden. In der Interventionsgruppe wurde eine klinisch relevante Verbesserung um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben (Abnahme LogMAR um  $\geq 0,2$  Einheiten) signifikant häufiger erreicht als in der Kontrollgruppe.

Bezüglich der auf die Sehfähigkeit bezogenen Lebensqualität konnte aufgrund der geringen Zahl an Patienten, die eine ausreichend große Veränderung erreichen, kein statistisch

signifikanter Unterschied zwischen Voretigen Neparvovec und der Kontrollgruppe gezeigt werden.

Das Sicherheitsprofil von Voretigen Neparvovec ist mit den Ergebnissen der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit in der Kontrollgruppe vergleichbar. Zwischen beiden Gruppen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der UE, der UE vom Grad 3/4 und der SUE. Lediglich bei der Darstellung der UE nach SOC und PT zeigte Voretigen Neparvovec bezüglich des milden, vorübergehenden unerwünschten Ereignisses einer Leukozytose eine statistisch signifikante Unterlegenheit im Vergleich zur Kontrollgruppe. Eine vorübergehend auftretende Leukozytose ist als Reaktion auf die Gabe von Kortikosteroiden zu erwarten. Sie ist nicht symptomatisch und wird durch einen Laborparameter gemessen. Zudem wurde weder die Therapie im Interventionsarm noch das Beobachten im Kontrollarm wegen eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen. Die Ergebnisse der Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit zeigen somit, dass Voretigen Neparvovec ein gut kontrollierbares Sicherheitsprofil aufweist.

Eine zusammenfassende Darstellung der Bewertung des Zusatznutzens findet sich in der nachfolgenden Tabelle.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Voretigen Neparvovec auf Endpunktebene mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
Tod	Es sind keine Todesfälle aufgetreten	=
<b>Morbidität</b>		
Verbesserung um $\geq 1$ Punkt im Mobilitätstest-Score für beide Augen	RR = 2,26 [1,14; 7,56] 0,006	+++
Mittlere Veränderung in der Vollfeld- Lichtempfindlichkeit bei Weißlicht gemittelt über beide Augen	SMD = -1,52 [-2,41; -0,63] < 0,001	++
Verbesserung um > 3 dB in der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey- Perimetrie, Makula)	RR = 7,62 [1,53; 233,47] 0,001	+++
Verbesserung um > 3 dB in der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Fovea)	RR = 3,10 [1,03; 28,75] 0,054	+
Verschlechterung um > 5 dB in der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Makula)	RR = n/a 1,000	=
Verschlechterung um > 5 dB in der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Fovea)	RR = n/a 0,533	=

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mittlere Veränderung im peripheren Gesichtsfeld (Goldmann-Perimetrie, III4e)	SMD = 1,27 [0,41; 2,12] 0,006	+++
Verbesserung um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben in der Sehschärfe (Abnahme LogMAR um $\geq 0,2$ Einheiten), gemittelt über beide Augen	RR = n/a 0,032	+
Verbesserung um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben in der Sehschärfe (Abnahme LogMAR um $\geq 0,3$ Einheiten), gemittelt über beide Augen	RR = n/a 0,147	=
Verschlechterung um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben in der Sehschärfe (Zunahme LogMAR um $\geq 0,2$ Einheiten), gemittelt über beide Augen	RR = n/a 1,000	=
Verschlechterung um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben in der Sehschärfe (Zunahme LogMAR um $\geq 0,3$ Einheiten), gemittelt über beide Augen	RR = n/a 1,000	=
<b>Auf Sehfähigkeit bezogene Lebensqualität</b>		
Verbesserung um $\geq 4$ Punkte im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten	RR = n/a 0,277	=
<b>Sicherheit und Verträglichkeit</b>		
UE	RR = n/a 1,000	=
UE vom Grad 3/4	RR = 2,48 [0,80; 24,37] 0,130	=
SUE	RR = n/a 1,000	=
UE, das zum Therapieabbruch führte	Es gab keine Therapieabbrecher aufgrund von UE	=
<p>Zur Beurteilung der Signifikanz wird das KI betrachtet, der p-Wert wird unterstützend dargestellt, insbesondere in den Fällen, in dem das RR nicht berechnet werden konnte.</p> <p>+++ : Erheblicher Zusatznutzen gegenüber der Kontrollgruppe          ++ : Beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der Kontrollgruppe          + : Geringer Zusatznutzen gegenüber der Kontrollgruppe          = : Kein Zusatznutzen nachweisbar</p> <p>dB: Dezibel; ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study; KI: Konfidenzintervall;          LogMAR: Logarithmus des MAR; MAR: Minimum Angle of Resolution; n/a: nicht anwendbar;          RR: Relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UE: unerwünschte Ereignisse.</p>		

Der Zusatznutzen von Voretigen Neparvovec in der 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, ergibt sich aus der Verbesserung der sehbedingten

Mobilität, der Verbesserung der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit, der Verbesserung des Gesichtsfeldes und der Verbesserung in der Sehschärfe. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung dieses seltenen Leidens, ist der Zusatznutzen von Voretigen Neparvovec gegenüber der Kontrollgruppe damit für alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet mit hoher Aussagesicherheit als **erheblich** einzustufen.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d.h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Voretigen Neparvovec in der 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, auf Grundlage der besten vorhandenen Evidenz hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit zu beurteilen.

Voretigen Neparvovec hat seit dem 02. April 2012 den Status als Medikament zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel zur Behandlung von LCA (EU/3/12/981) (EMA 2012b) und seit dem 28. Juli 2015 zur Behandlung von RP (EU/3/15/1518) (EMA 2015). Mit Datum vom 22.11.2018 wurde der Orphan Drug Status von Voretigen Neparvovec als Medikament 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, durch das COMP bestätigt (EMA 2018).

Somit gilt der medizinische Zusatznutzen von Voretigen Neparvovec gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt. Ein Nachweis des Zusatznutzens gegenüber einer ZVT ist daher gemäß Verfo des G-BA nicht erforderlich.

Zum Nachweis des Ausmaßes eines Zusatznutzens, der über das gesetzlich vorgesehene Maß eines Orphan Drug Status hinausgeht, verwendet die Novartis Pharma GmbH die im Beratungsgespräch beim G-BA am 25.10.2018 eingeholte ZVT: Beobachtendes Abwarten (G-BA 2018b).

Gemäß den Vorgaben des G-BA betreffend Format, Gliederung sowie der einzureichenden Unterlagen im Rahmen der Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung sind in Modul 4 eines Nutzendossiers für ein Orphan Drug nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3. vom pharmazeutischen Unternehmer auszufüllen. Der G-BA stellt dem pharmazeutischen Hersteller jedoch frei, auch darüber hinaus Angaben in allen Abschnitten zu machen, sofern dies nach Ermessen des Herstellers der strukturierten Darstellung der Ergebnisse zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens dient. Die Novartis Pharma GmbH hat diese Möglichkeit aufgegriffen.

Die Bewertung erfolgte auf Basis patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität (Tod), Morbidität (Mobilitätstest, Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test, Gesichtsfeldtest und Sehschärfetest), auf die Sehfähigkeit bezogene Lebensqualität (Fragebogen zur visuellen Lebensqualität) sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Die Operationalisierungen der Endpunkte und Angaben zur Patientenrelevanz und Validität erfolgen in Abschnitt 4.2.5.2.

Die vorliegende Evidenz wird nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin systematisch zusammengestellt und auf ihre Aussagekraft hin bewertet. Die formulierte medizinische Fragestellung ist die Basis für die Ableitung der Ein- und Ausschlusskriterien für bewertungsrelevante Studien. Die in der Fragestellung enthaltenen Konkretisierungen zu Population, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkten, Studientypen und Dokumententyp werden im folgendem Abschnitt 4.2.2 detailliert dargestellt.

#### **4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung**

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.*

Entsprechend der Festlegung der ZVT und den Standards der evidenzbasierten Medizin wurden zur Definition der Kriterien für den Einschluss von Studien, die für die Nutzenbewertung von Voretigen Neparvovec relevant sind, folgende Aspekte berücksichtigt:

- Population
- Intervention
- Endpunkte
- Studientyp
- Dokumententyp

Die festgelegten Kriterien richten sich nach der oben formulierten Fragestellung zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Voretigen Neparvovec.

### **Population**

Voretigen Neparvovec ist gemäß Fachinformation 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, angezeigt (Novartis Pharma GmbH 2019). Wie in Modul 3.2 ausführlich dargelegt, ist die Mutation im *RPE65*-Gen definierend für die Pathogenese, das grundlegende Krankheitsbild und den Verlauf der Erkrankung.

### **Intervention**

Voretigen Neparvovec ist ein Gentransfer-Vektor, der das Kapsid eines Adeno-assoziierten viralen Vektors vom Serotyp 2 (AAV2) als Transportvehikel für die cDNA des humanen retinalen Pigmentepithel-spezifischen 65 kDa-Protein (hRPE65) in die Retina verwendet. 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 kurzen Zeitintervalls, das jedoch mindestens sechs Tage betragen muss. Auf das Dosierungsregime wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 genauer eingegangen.

### **Endpunkte**

Als Zielgrößen zum Nachweis des Zusatznutzens sollen patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden, die nach der Verfo des G-BA den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zuzuordnen sind. Für das vorliegende Dossier werden daher folgende Endpunkte definiert:

### Mortalität

- Tod

### Morbidität

- Multi-Luminanz-Mobilitätstest
- Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test
- Gesichtsfeldtest
- Sehschärfetest

### Auf Sehfähigkeit bezogene Lebensqualität

- Fragebogen zur visuellen Lebensqualität

### Sicherheit und Verträglichkeit (therapiebedingte Morbidität)

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- $UE \geq \text{Grad } 3/4$
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- UE, die zum Therapieabbruch führten

Die Sicherheitsendpunkte UE und SUE werden jeweils nach Gesamtzahl sowie nach SOC und PT gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA-Kodierung) ausgewertet.

Auf die Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität der entsprechenden Endpunkte wird in Abschnitt 4.2.5.2 näher eingegangen.

### Studientyp

Für die Beantwortung der oben formulierten Fragestellung ist eine Bewertung anhand von RCTs möglich und praktisch durchführbar. Da sie die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, sollen – soweit möglich – ausschließlich RCTs in die Nutzenbewertung einbezogen werden (BMG 2017; IQWiG 2017).

### Dokumententyp

Studien, für die weder eine Volltextpublikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar sind, werden aus der Bewertung ausgeschlossen, da bei Fehlen umfassender Informationen Verzerrungspotenzial und Ergebnissicherheit der Studie nicht bewertet werden können. Ausgeschlossen werden außerdem Sekundärpublikationen, die über die in den Studienberichten/Originalpublikationen dargestellten Daten hinaus keine neuen Informationen enthalten, sowie Übersichtsarbeiten und andere Publikationen, die unsystematisch Ergebnisse anderer Studien berichten, kommentieren oder zusammenfassen.

### Zusammenfassende Übersicht

Eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Nutzenbewertung ist in Tabelle 4-4 dargestellt.

Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen

Einschlusskriterien		
E1	Population	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
E2	Intervention	Voretigen Neparvovec (Luxturna®)
E3	Vergleichstherapie	Beobachtendes Abwarten
E4	Patientenrelevante Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit
E5	Studientypen	RCT
E6	Publikationstyp	Studienbericht oder Vollpublikation (Letztere sollten den CONSORT-Kriterien genügen, um eine Einschätzung der Qualität der Studie und der Ergebnisse zu ermöglichen)
Ausschlusskriterien		
A1	Population	Andere Population
A2	Intervention	Andere Intervention
A3	Vergleichstherapie	Andere Vergleichstherapien
A4	Patientenrelevante Endpunkte	Ausschließlich andere als die genannten patientenrelevanten Endpunkte
A5	Studientypen	Andere als der genannte Studientyp
A6	Publikationstyp	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere als die genannten Publikationstypen</li> <li>• Doppelpublikationen ohne wesentliche Zusatzinformationen werden ausgeschlossen</li> </ul>
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: Randomized Controlled Trial, <i>RPE65</i> : Retinales Pigmentepithel 65 kDa Protein-Gen		

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Die bibliografische Literaturrecherche zielte darauf ab, alle Publikationen zu Voretigen Neparvovec im

Indikationsbereich „Erwachsene und pädiatrische Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen *RPE65*-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen“ zu erfassen.

Für jede Datenbank wurde eine eigene adaptierte Suchstrategie verwendet. Die vollständigen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Suche wurde dabei so sensitiv wie möglich gehalten.

In den Datenbanken EMBASE und MEDLINE wurde mit Hilfe des validierten Filters nach Wong et al. (Wong et al. 2006) eine Einschränkung hinsichtlich randomisierter kontrollierter Studien vorgenommen. Die Suche wurde am 15.03.2019 durchgeführt.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die Recherche erfolgte in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Suchportal. Um die Sensitivität der Suche so hoch wie möglich zu halten, wurden die Suchbegriffe auf „Voretigen Neparvovec“ und Synonyme des Wirkstoffnamens beschränkt. Einschränkungen der Recherchestrategien auf die Indikation oder die Studienphase wurden nicht vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien und die vollständigen Rechercheergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Die Recherche wurde am 15.03.2019 durchgeführt.

#### **4.2.3.4 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Die Liste der Treffer wurde zunächst auf Basis von Titel und Abstract und auf Grundlage der prädefinierten Selektionskriterien (siehe Tabelle 4-4) von zwei Reviewern unabhängig voneinander bewertet. Publikationen, die eines der Ausschlusskriterien erfüllten, wurden ausgeschlossen.

Die Volltexte der potentiell relevanten Studien wurden ebenfalls anhand der prädefinierten Kriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Etwaige Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden diskutiert und im Konsens gelöst.

#### **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

#### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studie sowohl unter allgemeinen (endpunktübergreifenden) als auch endpunktspezifischen Aspekten beurteilt. Dazu wurde

vornehmlich der Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) sowie das Studienprotokoll und verfügbare Volltextpublikationen herangezogen. Details zum Verzerrungspotenzial sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die eingesetzte Methodik weicht nicht von der durch den G-BA oben beschriebenen Methodik ab.

#### **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

##### **4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studie erfolgte anhand der durch das CONSORT-Statement vorgegebenen Standards. Ausführliche Informationen zu den Items 2b bis 14 wurden dem Studienprotokoll bzw. dem Studienbericht entnommen und sind zusammen mit der Darstellung des Patientenflusses (Flow-Chart) in Anhang 4-E dokumentiert.

##### **4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse

---

<sup>1</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>2</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>3</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

### **Patientencharakteristika**

Im Abschnitt 4.3.1.2.1 sind die Patientencharakteristika der Studienpopulation der für die Bewertung relevanten Studie AAV2-hRPE65v2-301 (nachfolgend bezeichnet als Studie 301) dargestellt:

- Alter
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Ethnische Zugehörigkeit (Kaukasier, Asiaten, Indianer oder Alaskaner, Schwarze oder Afroamerikaner)
- Ethnizität (nicht spanisch oder lateinamerikanisch, spanisch oder lateinamerikanisch)
- Herkunftsland (Vereinigte Staaten, Niederlande, Belgien, Kanada, Indien, Italien, Mexiko)

### **Endpunkte**

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden gemäß VerfO des G-BA Ergebnisse bezüglich patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen (G-BA 2018a). In die Nutzenbewertung sollen patientenrelevante Endpunkte eingeschlossen werden, die dazu geeignet sind, Aussagen „hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ zu treffen (BMG 2017).

Das vorliegende Dossier stellt in erster Linie die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte dar, die diese Voraussetzung erfüllen. Deren Patientenrelevanz wird nachfolgend ausgeführt.

## **Mortalität**

Die Mortalität wurde im vorliegenden Dossier mittels des Endpunkts Tod gemessen. In der Studie 301 traten keine Todesfälle auf. Bei dem Verlust des Sehvermögens aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen *RPE65*-Mutationen beruht, handelt es sich um eine nicht lebensbedrohliche Indikation.

## **Morbidität**

### ***Multi-Luminanz-Mobilitätstest***

Die Mobilität eines Patienten, die entscheidend durch die Größe des Gesichtsfeldes und die Lichtempfindlichkeit beeinflusst wird, wurde anhand eines Mobilitätstests gemessen und entsprechend der Veränderung im Mobilitätstest-Score ein Jahr nach der Behandlung mit Voretigen Neparvovec im Vergleich zur Baseline ausgewertet. Für die Durchführung des Mobilitätstests wurden mit Hilfe des Einsatzes von dreidimensionalen Hindernissen mit hohem Kontrast zum Boden und zu den Stirnwänden, mit Farbunterschieden sowie mit Positionierung in unterschiedlichen Höhen, zwölf Hindernisparcours mit vergleichbarem Schwierigkeitsgrad entwickelt. Nach einer 40-minütigen Gewöhnungsphase der Augen an die Dunkelheit musste jeder Patient zuerst mit dem ersten Auge, dann mit dem zweiten Auge und zuletzt mit beiden Augen unter mindestens zwei unterschiedlichen Lichtverhältnissen einen Hindernisparcours durchlaufen (insgesamt mindestens sechs Durchläufe). Jeder Durchlauf wurde dabei auf Video aufgezeichnet. Die Beleuchtungsstärken wurden entsprechend dem jeweiligen Gesichtsfeld und der Lichtempfindlichkeit und somit der Krankheitsschwere des Patienten gewählt, wobei mit einer geringen Beleuchtungsstärke begonnen wurde. Eine randomisierte Auswahl der Hindernisparcours für jede Augen- und Lichtkombination vor der Studienvisite sollte sicherstellen, dass der Lerneffekt minimiert wird. Die aufgezeichneten Videos zu den Mobilitätstests wurden von unabhängigen, sowohl in der spezifischen Durchführung des Mobilitätstests als auch in der allgemeinen Orientierung und Mobilität geschulten Prüfern ausgewertet, ohne Zugang zu Informationen der Gruppenzuteilung oder zu anderen Testergebnissen der retinalen / visuellen Funktion eines Patienten. Die Prüfer beurteilten das Ergebnislevel des Mobilitätstests dabei anhand einer vordefinierten Kombination aus Geschwindigkeit und Präzision bei gegebener Beleuchtungsstärke, die zwischen 1 Lux und 400 Lux liegen konnte. Maßgeblich für die Mobilität war die Beleuchtungsstärke, bei der der Patient den Mobilitätstest noch bestehen konnte. Dieser Lux-Wert wurde dann in einen Mobilitätstest-Score zwischen 6 und -1 umgewandelt, wobei ein höherer Score einer besseren Mobilität entspricht (Tabelle 4-5) (Spark Therapeutics 2017). Im Allgemeinen kann die Klassifizierung der Navigationsfähigkeit unter gewissen Lichtverhältnissen in drei Kategorien erfolgen: verbessert (Veränderung im Mobilitätstest-Score  $\geq 1$ ), gleichbleibend (keine Veränderung im Mobilitätstest-Score) oder verschlechtert (Veränderung im Mobilitätstest-Score  $\leq -1$ ) (Spark Therapeutics 2017). Eine Verbesserung im Mobilitätstest-Score um  $\geq 1$  Punkt wird dabei als klinisch relevant eingestuft (Spark Therapeutics 2015a, 2017). Für die Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung wurde somit die Anzahl der Patienten erfasst, die zu Jahr 1 eine Verbesserung um  $\geq 1$  Punkt im Mobilitätstest-Score im Vergleich zur Baseline erreicht hatten. Zusätzlich wurde die mittlere Veränderung im Mobilitätstest-Score zu Jahr 1 im Vergleich zur Baseline berechnet. Ausgewertet wurden dabei die Ergebnisse über beide

Augen. Aufgrund der vielen möglichen Scores wird hierbei die Veränderung im Mobilitätstest-Score als kontinuierlich angesehen.

Tabelle 4-5: Multi-Luminanz-Mobilitätstest – Score code

Lux	1	4	10	50	125	250	400	> 400
Score code	6	5	4	3	2	1	0	-1
Quelle: Spark Therapeutics 2017								

Tabelle 4-6: Multi-Luminanz-Mobilitätstest – Leuchtdichte

Lux	Leuchtdichte (cd/m <sup>2</sup> )	Entsprechende Umgebung
1	0,32 Mesopisches Sehen	Mondlose Sommernacht; Innenraum-Nachtbeleuchtung
4	1,3 Mesopisches Sehen	Wolkenlose Sommernacht mit Halbmond; Parkplatz bei Nacht
10	3,2 Mesopisches Sehen	60 min nach Sonnenuntergang in städtischer Umgebung; Bushaltestelle bei Nacht
50	15,9 Photopisches Sehen	Außenbereich eines Bahnhofs bei Nacht; schwach beleuchtetes Treppenhaus
125	39,8 Photopisches Sehen	30 min vor einem wolkenlosen Sonnenaufgang; Innenraum eines Einkaufszentrums, Zuges oder Busses bei Nacht
250	79,6 Photopisches Sehen	Innenraum eines Aufzuges, Büroflurs oder einer Bibliothek
400	127,3 Photopisches Sehen	Büroräume
cd/m <sup>2</sup> : Candela pro Quadratmeter; min: Minuten		
Quelle: Chung et al. 2018		

Die für den Mobilitätstest verwendeten Beleuchtungsstärken entsprechen der Beleuchtung in alltäglichen Situationen, wie beispielsweise dem Gang durch ein Bürogebäude, dem Überqueren einer Straße in der Abenddämmerung oder dem Suchen von Gegenständen in einem schwach beleuchteten Raum (Tabelle 4-6). Die Fähigkeit, solche teils einfachen alltäglichen Situationen selbstständig zu meistern, hat einen entscheidenden Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten (Chung et al. 2018). Eine Verbesserung der Mobilität und der damit einhergehenden Fähigkeit, sich im alltäglichen Leben zurechtzufinden, ist für den Patienten direkt wahrnehmbar und somit patientenrelevant.

Es wurde eine Validierungsstudie, mit 29 normalsichtigen und 31 sehbeeinträchtigten Teilnehmern durchgeführt mit dem Ziel, die Messeigenschaften des Mobilitätstests zu beschreiben und seine hohe Reliabilität, Konstruktvalidität und Inhaltsvalidität zu bewerten sowie die Fähigkeit, Veränderungen im Laufe der Zeit zu erkennen (Änderungssensitivität) und zu beurteilen. Alle erforderlichen Eigenschaften konnten anhand der Validierungsstudie gezeigt werden (Chung et al. 2018). Im Allgemeinen wurde die Lichtempfindlichkeit und die Sehfunktion bei unterschiedlicher Umgebungsbeleuchtung als patientenrelevanter Endpunkt der Kategorie Morbidität vom G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 25.10.2018 bestätigt (G-BA 2018b).

Im Folgenden werden Videoaufzeichnungen einer Patientin zu Baseline und zu Jahr 1 gezeigt:



Es ist eindrucksvoll zu sehen, dass die Patientin den Hindernisparcours nach der Behandlung mit Voretigen Neparvovec ohne größere Probleme durchlaufen konnte. Zusätzlich visualisieren die Videoaufzeichnungen insbesondere auch die Sensitivität und Eignung des Mobilitätstests zur Darstellung von Veränderungen bzw. Unterschieden in Bezug auf die alltagsrelevante Sehfähigkeit der Patienten.

#### ***Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test***

Die Vollfeld-Lichtempfindlichkeit der Patienten wurde anhand des Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Tests beurteilt. Dieser Test misst die Lichtempfindlichkeit des gesamten Gesichtsfeldes, indem die Leuchtdichte eines Lichtblitzes erfasst wird, bei der ein Patient diesen noch sieht. Nach einer 40-minütigen Gewöhnungsphase der Augen an die Dunkelheit wurde der Test an Patienten mit geweiteten Pupillen durchgeführt. Der Patient sitzt dazu vor einem Ganzfeld-Elektroretinogramm (ERG), in dem die Lichtblitze erzeugt werden. Die Lichtempfindlichkeit jedes Auges wird separat gemessen, indem jeweils ein Auge (und dann das andere) mit einer Augenklappe abgedeckt wird. Ein Ton wird zum Zeitpunkt des Lichtblitzes und zu anderen Zeitpunkten während des Tests erzeugt. Der Patient drückt parallel zum erzeugten Ton einen Knopf, wenn er einen Lichtblitz sieht und einen anderen Knopf, wenn er keinen Lichtblitz sieht. Die Lichtblitze variieren in der Leuchtdichte (bis zu 80 dB Differenz), die zufällig generiert wird. Aus diesen Daten berechnet ein Algorithmus die minimale Leuchtdichte (für jedes Auge), bei der der Patient den entsprechenden Lichtblitz zuverlässig wahrgenommen hat (Spark Therapeutics 2017). Da das menschliche Auge zwischen Dämmerung und hellem Sonnenschein bis zu 10,5 Zehnerpotenzen an Leuchtdichte überbrücken kann, ist es üblich, die ermittelte Leuchtdichte in einen logarithmischen Wert ( $\log_{10}(\text{cd s/m}^2)$ ) umzuwandeln (Weber-Fechner-Gesetz). Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse (logarithmische Werte) der Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Tests mit Weißlicht gemittelt über beide Augen dargestellt. Für die Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung wurde die mittlere Veränderung im Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert zu Jahr 1 im Vergleich zur Baseline berechnet.

Wie bereits erläutert, hängt die Fähigkeit, sich in alltäglichen Situationen zurechtzufinden, ganz entscheidend von der Lichtempfindlichkeit des Patienten ab. Insbesondere die Situationen, in denen schlechte Lichtverhältnisse vorherrschen - seien es Aktivitäten in der Abenddämmerung oder in schlecht beleuchteten Räumen - können bei einer verbesserten Lichtempfindlichkeit überhaupt erst oder besser gemeistert werden. Eine Verbesserung der Lichtempfindlichkeit ist somit direkt vom Patienten wahrnehmbar und damit patientenrelevant.

Der Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test wurde entwickelt, um das Sehvermögen von Patienten mit beispielsweise schweren Netzhautdegenerationen zu quantifizieren (Roman et al. 2005). Im Allgemeinen wurde die Lichtempfindlichkeit als patientenrelevanter Endpunkt der Kategorie Morbidität vom G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 25.10.2018 bestätigt (G-BA 2018b).

### ***Gesichtsfeldtest***

Die kinetische Perimetrie von Goldmann (Goldmann-Perimetrie) ist das klassische Verfahren zur Vermessung des peripheren Gesichtsfeldes. Unter Gesichtsfeld versteht man den Teil des Raumes, der optisch wahrgenommen wird, während das Auge einen festen Punkt fixiert. Der bei der Vermessung des peripheren Gesichtsfeldes verwendete Goldmann-Perimeter ist eine hohle Halbkugel mit einem 30 cm Radius und einer fixierten Hintergrundbeleuchtung, vor der sich der Patient platziert (Talib et al. 2018). Im Perimeter wird ein Licht erzeugt, das auf die Innenseite der hohlen Halbkugel als visueller Stimulus projiziert wird und sich vom äußeren Rand der Halbkugel in die Mitte bewegt. Sowohl die Hintergrundbeleuchtung als auch die Größe und Lichtintensität des Stimulus können variiert werden (Spark Therapeutics 2017). Der Patient drückt einen Knopf, wenn der Stimulus das erste Mal erscheint oder wenn der Stimulus verschwindet und wiedererscheint. Das Ansprechen des Patienten auf einen speziellen visuellen Stimulus wird genutzt, um die Grenzen des Gesichtsfeldes für diesen Stimulus festzulegen. Die auf der Halbkugel gewonnenen Messwerte werden in Form eines Isopters (Linie der optischen Wahrnehmung von Punkten bei gleicher visueller Empfindlichkeit) auf eine ebene Fläche projiziert. Diese ebene Fläche bildet grafisch das Gesichtsfeld ab (azimutale Abbildung, siehe Abbildung 4-1) und ist in 24 Meridiane eingeteilt. Für jeden Meridian wird die Gradzahl der ermittelten Grenzen des Gesichtsfeldes bestimmt und schließlich die Gesamtsumme ermittelt (sum total score), gemittelt über beide Augen (Talib et al. 2018). Für die Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung mit Voretigen Neparvovec wurde die mittlere Veränderung in der Gesamtsumme der Stimuli V4e (Größe: 64 mm<sup>2</sup>, Leuchtdichte: 315 cd/m<sup>2</sup>) und III4e (Größe: 4 mm<sup>2</sup>, Leuchtdichte: 315 cd/m<sup>2</sup>) zu Jahr 1 im Vergleich zur Baseline berechnet (Spark Therapeutics 2017; Talib et al. 2018). Ausgewertet wurden dabei die Ergebnisse gemittelt über beide Augen.



Wie bereits erläutert, hängt die Fähigkeit, sich in alltäglichen Situationen zurechtzufinden, ganz entscheidend von der Größe des Gesichtsfeldes des Patienten ab. Beispielsweise in Situationen, bei denen eine schnelle Reaktion erforderlich ist, wie beim Überqueren einer Straße, kann ein großes Gesichtsfeld lebensrettend sein. Eine Verbesserung in diesen Endpunkten ist somit direkt vom Patienten wahrnehmbar und damit als patientenrelevant einzustufen. Dies wurde auch vom G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 25.10.2018 bestätigt (G-BA 2018b).

Sowohl die kinetische Perimetrie von Goldmann zur Bewertung des peripheren Gesichtsfeldes (Bainbridge et al. 2015; Bennett et al. 2016; Pierrache et al. 2016; Talib et al. 2017) als auch die statische Perimetrie von Humphrey für die Vermessung bestimmter Areale des Gesichtsfeldes sind weit verbreitete Methoden (Sayo et al. 2017; Elichev et al. 2018; Jaumandreu et al. 2018). Eine Verschlechterung der Lichtempfindlichkeitsgrenze um  $> 5$  dB sowie eine Verbesserung der Lichtempfindlichkeitsgrenze um  $> 3$  dB sind mit einer klinisch relevanten Änderung der auf Sehfähigkeit bezogenen Lebensqualität assoziiert (Patino et al. 2011). Diese Änderungen können daher als klinisch relevante Änderungen gewertet werden.

### ***Sehschärfetest***

Messungen der Sehschärfe, oder der bestkorrigierten Sehschärfe, werden zur Dokumentation jeglicher Veränderungen des zentralen (fovealen) Sehens durchgeführt. Im Fokus der Messung des zentralen Sehens steht in der Studie 301 die Fähigkeit Sehzeichen (auch Optotypen genannt) zu erkennen. In der vorliegenden Studie 301 finden die Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Tafeln und der altersangepasste HOTV-Test Anwendung. Auf den ETDRS-Tafeln sind verschieden große schwarze Buchstaben auf weißem Hintergrund abgebildet. Die Buchstaben stehen in Reihen von fünf Buchstaben und werden von Reihe zu Reihe um einen festgelegten Anteil kleiner, mit einem geringeren Abstand zueinander als die vorherige Reihe. Der Patient platziert sich in einem vorab definierten Abstand und muss die Buchstaben ablesen. Am Reihenrand sind die jeweiligen Sehschärfen notiert. Veränderungen der Sehschärfe zeigen sich in „gewonnenen“ oder „verlorenen“ Buchstaben. Definitionsgemäß ist die Sehschärfe eine dimensionslose Zahl und stellt den Kehrwert des minimalen Auflösungswinkels (minimum angle of resolution, MAR) dar, bei dem zwei Sehzeichen noch als getrennt wahrgenommen werden. Der minimale Auflösungswinkel wird in der Einheit Winkelminute gemessen, wobei die Auflösung von  $1'$  (einer Winkelminute) einer Auflösung von etwa 1,5 mm bei 5 m Abstand entspricht. Die Sehschärfe wurde für den Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe in den Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels umgerechnet (logMAR). Ein abnehmender logMAR-Wert ist somit mit einer besseren Sehschärfe gleichzusetzen. Eine Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  und  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben (Abnahme LogMAR um  $\geq 0,2$  und  $\geq 0,3$ ) wird dabei von der European Medicines Agency (EMA) als klinisch relevant eingestuft (EMA 2012a). Die Studienteilnehmer mussten sich an verschiedenen Tagen wiederholten Tests unterziehen, um konsistente Messungen für den Sehschärfetest zu erhalten. Im Rahmen klinischer Studien ist die Erhebung der bestkorrigierten Sehschärfe mittels ETDRS-Tafeln der von den Zulassungsbehörden allgemein anerkannte Standard. Beim HOTV-Test werden die Buchstaben H, O, T, V verwendet, die um eine vertikale Achse zentriert sind und somit auch von Kindern leichter identifiziert werden

können. Für die Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung mit Voretigen Neparvovec wurde die Anzahl der Patienten erfasst, die zu Jahr 1 eine Verbesserung um  $\geq 10$  und  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben (Abnahme LogMAR um  $\geq 0,2$  und  $\geq 0,3$ ) im Vergleich zur Baseline erreicht hatten. Außerdem wurde die Anzahl der Patienten erfasst, die zu Jahr 1 eine Verschlechterung um  $\geq 10$  und  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben (Zunahme LogMAR um  $\geq 0,2$  und  $\geq 0,3$ ) im Vergleich zur Baseline aufzeigten. Zusätzlich wurde die mittlere Veränderung in der Sehschärfe zu Jahr 1 im Vergleich zur Baseline berechnet. Ausgewertet wurden dabei die Ergebnisse gemittelt über beide Augen.

Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben (Abnahme LogMAR um  $\geq 0,2$ ), was einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 2$  Zeilen entspricht, ist ein in Studien gebräuchlicher Verlaufsparameter, der durch den Patienten direkt wahrgenommen wird und somit direkt die Veränderung des Gesundheitszustandes widerspiegelt (EMA 2012a). Für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 10$  und  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben sowie eine Verschlechterung um  $\geq 10$  und  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert liegt ein patientenrelevanter therapeutischer Behandlungseffekt im Sinne einer Verbesserung des Gesundheitszustandes nach Kapitel 5, § 3 Absatz 1 VerFO des G-BA vor. Dies wurde auch vom G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 25.10.2018 sowie in anderen Nutzenbewertungsverfahren bestätigt (G-BA 2015, 2018b). In Studien konnte ein genereller Zusammenhang zwischen der Sehschärfe und der auf Sehfähigkeit bezogenen Lebensqualität gezeigt werden (Katta et al. 2018; Roh et al. 2018).

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität handelt es sich um einen in der VerFO des G-BA als patientenrelevant eingestuften Endpunkt (G-BA 2018a), da sie direkt die Auswirkungen der Erkrankung auf das Befinden des Patienten und seinen Alltag widerspiegelt. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. die auf Sehfähigkeit bezogene Lebensqualität wurde in der eingeschlossenen Studie 301 anhand des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität beurteilt.

### ***Fragebogen zur visuellen Lebensqualität***

Die Messung der auf Sehfähigkeit bezogenen Lebensqualität erfolgte in der Studie 301 mit Hilfe des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, der relevant für Sehdefizite aufgrund von Mutationen im Gen *RPE65* ist. Dieser patientenberichtete Endpunkt bestand aus 25 Fragen zu Aktivitäten des täglichen Lebens, die von der Sehkraft abhängen oder eine visuelle Komponente einschließen. Patienten und ihr Elternteil / Erziehungsberechtigter (falls jünger als 18 Jahre) wurden gebeten, den Fragebogen auszufüllen und den wahrgenommenen Schwierigkeitsgrad dieser alltäglichen Aktivitäten auf einer numerischen Skala von 0 bis 10 zu bewerten, wobei 0 den höchsten Schwierigkeitsgrad darstellt. Der Mittelwert der gegebenen Antworten ergab dabei den Score für jeden Patienten. Für die Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung mit Voretigen Neparvovec wurde die Anzahl der Patienten erfasst, die zu Jahr 1 eine Verbesserung im berechneten Score um  $\geq 4$  Punkte im Vergleich zur Baseline erreicht hatten. Zusätzlich wurde die mittlere Veränderung im berechneten Score zu Jahr 1 im Vergleich zur Baseline berechnet (Spark Therapeutics 2017).

Der für die vorliegende Studie neu entwickelte Fragebogen zur visuellen Lebensqualität orientiert sich an dem validierten Fragebogen National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25 (NEI VFQ-25). Speziell wurde dabei der Fokus auf Sektion 2 „Difficulties with Activities“ gelegt. Der Fragebogen VFQ-25 ist einer der wichtigsten Fragebögen zur Erfassung der auf Sehfähigkeit bezogenen Lebensqualität. Es handelt sich hierbei um einen psychodiagnostischen Fragebogen, der vom National Eye Institute (USA) entwickelt wurde. Er erfüllt die Kriterien für Objektivität, Reliabilität, Inhaltsvalidität und Konstruktvalidität (Mangione 1998; Revicki et al. 2010) und ist derzeit das meistverwendete (29 % aller ophthalmologischen Studien, bei denen Lebensqualität gemessen wurde) und am besten validierte psychometrische Instrument (Finger et al. 2008; Orr et al. 2011). Eine Verbesserung im berechneten Score um  $\geq 4$  Punkte im Vergleich zur Baseline gilt als klinisch relevant (Submacular Surgery Trials Research Group 2007). Die Neuentwicklung des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität - orientiert am VFQ-25 - erfolgte in der Studie 301, da die Fragen des VFQ-25 auch Themen adressieren, die lediglich für erwachsene Patienten relevant sind, wie zum Beispiel die Arbeitsfähigkeit oder das Autofahren. Da aber in die Studie auch Kinder eingeschlossen wurden, war eine altersbezogene Anpassung des validierten Fragebogens VFQ-25 notwendig. Die Unterschiede zum neu entwickelten Fragebogen liegen vor allem darin, dass es keine Unterteilung in die drei Abschnitte „General Health and Vision“, „Difficulties with Activities“ und „Responses to Vision Problems“ gibt. Außerdem unterscheiden sich die Skalen der Beantwortungsmöglichkeiten, sodass es im VFQ-25 fünf bzw. sechs Antwortmöglichkeiten gibt. Im Fragebogen zur visuellen Lebensqualität beziehen sich alle Fragen auf Schwierigkeiten in Alltagssituationen, für deren Beantwortung eine einheitliche Skala von null bis zehn herangezogen wird. Der validierte Fragebogen VFQ-25 sowie der neu entwickelte, am VFQ-25 orientierte Fragebogen zur visuellen Lebensqualität sind im Anhang 4-G und Anhang 4-H dargestellt (RAND Health 2000; Spark Therapeutics 2011).

Im Rahmen von drei Studien zum VFQ-25, die jeweils aus Populationen mit verschiedenen Augenerkrankungen (eingeschlossen waren je 600 bis 1.015 Patienten) bestand, wurde eine klinisch relevante Änderung der Sehschärfe um 10 bzw. 15 Buchstaben mit einer Änderung des Gesamt-Score um 2,3 bis 6 Punkte assoziiert (Submacular Surgery Trials Research Group 2007; Suñer et al. 2009; Gillespie et al. 2014). Basierend auf diesen Ergebnissen kann eine Verbesserung im berechneten Score im VFQ-25 um  $\geq 4$  Punkte im Vergleich zur Baseline als klinisch relevant gewertet werden. Dieser Schwellenwert kann auch für den neu entwickelten Fragebogen zur visuellen Lebensqualität herangezogen werden, da sich dieser am VFQ-25 orientiert.

### **Sicherheit und Verträglichkeit (therapiebedingte Morbidität)**

Unerwünschte Ereignisse haben einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten und sind damit als Endpunkt unmittelbar patientenrelevant. Sie reflektieren vor allem in Form der therapieassoziierten UE die Verträglichkeit der Therapie (therapiebedingte Morbidität), wobei Klassifikation, Schwere und Häufigkeit der Ereignisse Kriterien zur Differenzierung darstellen. Ergänzend zu den Wirksamkeitsendpunkten dient die Dokumentation von UE der Nutzen-Risiko-Bewertung. Die Erfassung der UE in der für die

Bewertung relevanten Studie 301 erfolgte gemäß den International Conference on Harmonization (ICH) Richtlinien für Good Clinical Practice (GCP).

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde die Gesamtrate der UE, der UE vom Grad  $\geq 3$  oder 4, der SUE und der UE, die zum Therapieabbruch führten, betrachtet. Zusätzlich wurden die UE und SUE nach einzelnen SOC und PT gemäß MedDRA-Kodierung ausgewertet.

### **Statistische Methoden**

Das vorliegende Dossier enthält die Ergebnisse zur Analyse der oben beschriebenen Endpunkte aus der randomisierten kontrollierten, multizentrischen Studie 301. Diese werden durch entsprechende Effektschätzer, korrespondierende 95 %-Konfidenzintervalle (KI) und p-Werte geeigneter zweiseitiger statistischer Tests beschrieben. Hierbei wird für alle durchgeführten Tests ein Signifikanzniveau von 0,05 verwendet. Es wurde keine Adjustierung des Signifikanzniveaus vorgenommen. Demnach gelten Ergebnisse mit einem p-Wert  $< 0,050$  als statistisch signifikant.

Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte zur Morbidität und zur auf Sehfähigkeit bezogenen Lebensqualität wurden auf der Grundlage der Intention-to-treat (ITT) Population gemäß dem ITT-Prinzip durchgeführt. Die ITT-Population umfasst dabei alle Patienten, die randomisiert wurden. Die Analysen zu Sicherheit und Verträglichkeit basierten auf der Safety-Population. Die Safety-Population umfasst alle randomisierten Patienten der Interventionsgruppe, die eine Injektion in beide Augen erhalten haben, und alle Patienten der Kontrollgruppe, die aus der Studie nicht ausgeschieden sind oder nicht ausscheiden mussten, bevor der Patient selbst, ein Elternteil, der Hauptprüfer oder die medizinische Aufsicht die zugewiesene Behandlung kannte.

Obwohl die Randomisierung im Verhältnis 2:1 in Interventions- und Kontrollgruppe in Form einer Block-Randomisierung, stratifiziert nach Alter der Patienten ( $\geq 10$  Jahre versus  $< 10$  Jahre) und Ergebnislevel des Mobilitätstests (bestehen bei  $\geq 125$  Lux versus  $< 125$  Lux) erfolgte, wurden die statistischen Analysen nicht stratifiziert durchgeführt. Stratifizierte bzw. adjustierte Analysen wurden aufgrund der insgesamt geringen Patientenzahl (31 Patienten) und damit verbundenen möglichen Konvergenzproblemen bei der Planung der Studie als nicht informativ erachtet.

Für den Vergleich der Interventions- und Kontrollgruppe bei binären Endpunkten wurden zu Jahr 1 das Odds Ratio (OR), das Relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) mit jeweils zugehörigem 95 %-KI und p-Wert dargestellt. Hierbei sind die Resultate der Effektschätzer hinsichtlich der Effektrichtung je nach Endpunkt unterschiedlich zu interpretieren. Bei den Endpunkten mit der Analyse einer Verbesserung um einen bestimmten Schwellenwert zu Jahr 1 im Vergleich zur Baseline zeigt das RR mit einem Wert  $> 1$  eine Überlegenheit für Voretigen Neparvovec an. Bei Endpunkten mit der Analyse einer Verschlechterung um einen bestimmten Schwellenwert zu Jahr 1 im Vergleich zur Baseline sowie bei den Endpunkten zu Sicherheit und Verträglichkeit lässt sich aus einem Effektschätzer  $< 1$  eine Überlegenheit für Patienten der Interventionsgruppe ableiten. Für die Endpunkte zur Morbidität und zur auf Sehfähigkeit bezogenen Lebensqualität wurde für die Bestimmung des OR ein logistisches

Regressionsmodell verwendet. Das RR und die RD wurden mittels Vierfeldertafel berechnet. Die dazugehörigen 95 %-KI wurden mittels exakter Methode bestimmt. Für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit wurde für die Bestimmung des OR, des RR und der RD eine Vierfeldertafel verwendet. Auch hier erfolgte die Berechnung der dazugehörigen 95 %-KI mittels exakter Methode. Für den Vergleich der Interventions- und Kontrollgruppe wurde bei allen binären Endpunkten der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 durchgeführt. Patienten mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder imputiert.

Zusätzlich wurde bei allen stetigen Endpunkten für den Vergleich der Interventions- und Kontrollgruppe die Differenz in den mittleren Veränderungen zu Jahr 1 im Vergleich zur Baseline mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert ausgewertet. Für den Vergleich der mittleren Veränderungen im Mobilitätstest-Score zu Jahr 1 im Vergleich zur Baseline wurde ein nicht-parametrischer Permutationstest basierend auf einer Wilcoxon-Rangsumme als beobachtende Teststatistik und eine exakte Methode für den entsprechenden p-Wert verwendet. Das 95 %-KI wurde mit einem gemischten Modell bestimmt, welches Terme für die Behandlung und die Studienvisite einschließt. Für den Vergleich der mittleren Veränderung in der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit und der Sehschärfe wurde ein Mixed Model Repeated Measures (MMRM), welches Terme für die Behandlung, die Studienvisite und deren Interaktion einschließt, herangezogen. Das zugehörige 95 %-KI wurde mit Hilfe des Modells berechnet. Für den Vergleich der mittleren Veränderungen im Gesichtsfeld und im Gesamt-Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität wurde die Wilcoxon-Rangsumme als beobachtende Teststatistik mit zugehörigem p-Wert verwendet. Das 95 %-KI wurde mit einem gemischten Modell bestimmt, welches Terme für die Behandlung und die Studienvisite einschließt. Die für die Berechnung der mittleren Veränderungen herangezogenen Modelle unterscheiden sich lediglich in den Imputationsmethoden. Die genaue Herangehensweise bei den statistischen Auswertungen sowie die jeweiligen Imputationsmethoden finden sich im statistischen Analyseplan (SAP) (IQVIA 2018a).

Für alle Endpunkte mit validiertem klinisch relevantem Schwellenwert wurden die Ergebnisse des RR mit dem dazugehörigen 95 %-KI für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Endpunkte ohne validierten klinischen Schwellenwert wurden anhand der SMD nach Hedges und Olkin (Hedges et al. 1988) und dem dazugehörigen 95 %-KI beurteilt. Ein Effekt kann als klinisch relevant eingestuft werden, wenn das 95 %-KI, bei positiven Werten, vollständig oberhalb einer Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt. Dies entspricht einer verschobenen Nullhypothese gegen einen erstmals von Cohen (Cohen 1988) heuristisch als klein eingeschätzten Effekt. Irrelevante Effekte gegenüber dieser heuristischen Schwelle können so, bei Vorliegen eines statistisch signifikanten Effekts, mit der Sicherheit des 95 %-KI ausgeschlossen werden. Da es sich bei Hedges' g um ein rein verteilungsbasiertes Effektmaß handelt, bestehen allerdings einige Limitationen bei der Anwendung dieser Methodik. So erfolgt die Bewertung der klinischen Relevanz lediglich durch die Beurteilung des Verhältnisses der Größe des zugrundeliegenden Effekts gegenüber dessen Varianz. Die klinische Relevanz wird also weder an kritischen externen krankheitsbezogenen Ereignissen gemessen, noch wird sie von Patienten selbst als relevant eingeschätzt. Zudem stellt die Orientierung an dieser von Cohen relativ willkürlich gewählten Schwelle erhöhte

Anforderungen an die statistische Power, für die durchgeführte Studien meist nicht ausgelegt sind. Dennoch wurden, wo erforderlich, die Analyse zur SMD in Form von Hedges' g durchgeführt, da diese Methodik und die Orientierung an den von Cohen festgelegten Schwellenwerten zwischenzeitlich ein gebräuchliches Vorgehen im Verfahren zur frühen Nutzenbewertung geworden sind.

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z.B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>4</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese

<sup>4</sup> DerSimonian R, Laird N. *Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

<sup>5</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. *Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*

<sup>6</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. *Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

#### **4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen**

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

#### **4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Gemäß den Vorgaben des G-BA betreffend Format, Gliederung sowie der einzureichenden Unterlagen im Rahmen der Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung, sind in Modul 4 eines Nutzendossiers für ein Orphan Drug nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3. vom pharmazeutischen Unternehmer auszufüllen (siehe Abschnitt 4.2.1). Darüber hinaus ist die Durchführung von Subgruppenanalysen aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmern (N=31) nicht informativ.

#### **4.2.5.6 Indirekte Vergleiche**

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d.h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-

---

<sup>7</sup> Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

Comparison(MTC)-Meta-Analysen<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</sup>.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

---

<sup>8</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>9</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>10</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

<sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

<sup>12</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glennon AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulasungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
NCT00999609 (Studie 301): A Safety and Efficacy Study in Subjects with Leber Congenital Amaurosis (LCA) Using Adeno-Associated Viral Vector to Deliver the Gene for Human RPE65 to the Retinal Pigment Epithelium (RPE)	ja	ja	abgeschlossen	32 Monate	Interventionsarm: Voretigen Neparvovec (Luxturna®), 1.5E11 vector genome (Vg) AAV2-hRPE65v2 Kontrollarm: Keine Therapie (beobachtendes Abwarten)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-7 entspricht zum Zeitpunkt 18.03.2019 dem aktuellen Stand der Informationen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Es wurden keine weiteren RCT mit Voretigen Neparvovec (Luxturna®) identifiziert	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht

relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

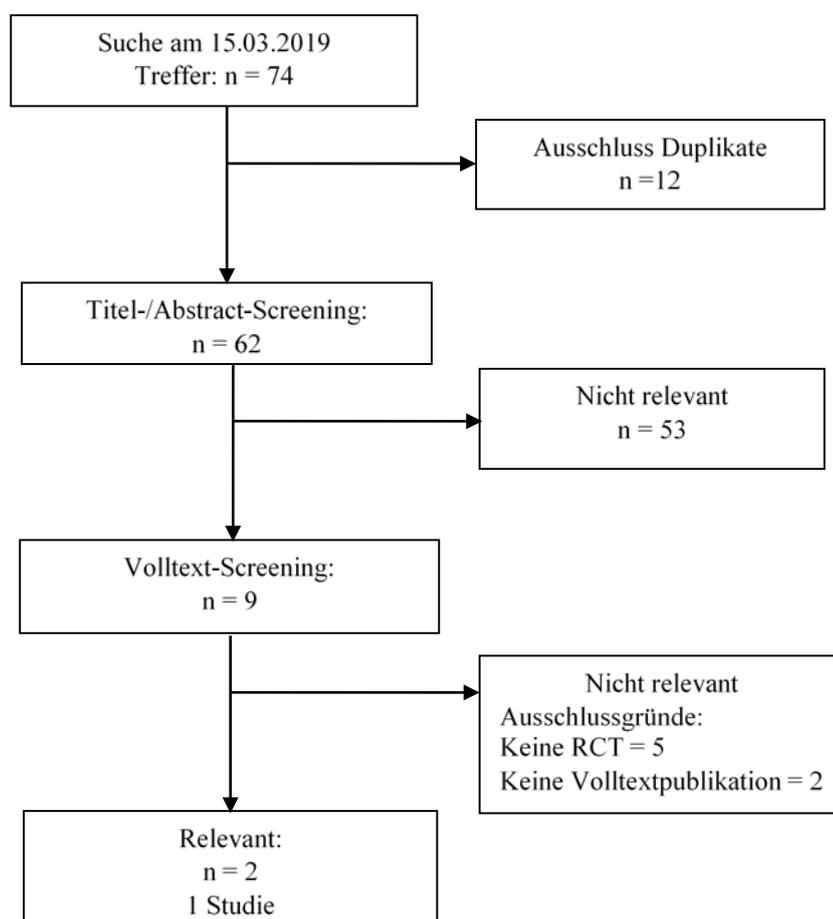


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der bibliografischen Literaturrecherche am 15. März 2019 wurden insgesamt 74 Treffer identifiziert, davon 36 in der Datenbank MEDLINE, 17 in EMBASE und 21 im COCHRANE Central Register of Controlled Trials. Nach Bereinigung der Treffer um Duplikate verblieben für

die Erstselektion 62 Treffer. In Übereinstimmung beider Reviewer wurden nach der Durchsicht von Titel und Abstract 53 Literaturstellen ausgeschlossen. Bei den verbleibenden neun Literaturstellen wurden nach Sichtung der Volltexte sieben ausgeschlossen (siehe Anhang 4-C). Folglich wurde von beiden Reviewern zwei der Literaturstellen für die Beantwortung der Fragestellung als relevant erachtet. Beide Publikationen beziehen sich auf die für die Bewertung relevante Studie 301 (Department of Error 2017; Russell et al. 2017).

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
Studie 301	Clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.gov 2009) European Union Clinical Trials Register (EU Clinical Trails Register 2016)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Tabelle 4-9 bildet den Studienstatus zum 15. März 2019 ab.

#### 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Studie 301	ja	ja	nein	ja (Spark Therapeutics 2017)	ja (ClinicalTrials.gov 2009; EU Clinical Trails Register 2016)	ja (Russell et al. 2017)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

#### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studie 301	Randomisierte, kontrollierte, Open-Label Phase-III-Studie	Erwachsene und Kinder ( $\geq 3$ Jahre) mit Leber kongenitaler Amaurose aufgrund von biallelischen Mutationen im Gen <i>RPE65</i>	<u>Voretigen Neparvovec (Luxturna®)</u> : N=21  <u>Beobachtendes Abwarten*</u> : N=10	<u>Open-Label Behandlungsphase:</u> Diese Studie umfasste bilaterale, subretinale Injektionen mit Voretigen Neparvovec (Luxturna®) (einmalig pro Auge)  <u>Nachbeobachtung:</u> Ein bis 1,5 Jahre nach Injektion in das zweite Auge	Zwei Studienzentren in den Vereinigten Staaten (Philadelphia und Iowa)  <u>Beginn:</u> 15. November 2012 (erster Patient, erste Visite)  <u>Ende:</u> 06. April 2015 (letzter Patient, letzte Visite); 16. Juli 2015 (Datenauswertung)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Mobilitätstest mit beiden Augen  <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test - Mobilitätstest mit dem ersten behandelten Auge - Sehschärfetest <u>Weitere Endpunkte</u> - Gesichtsfeldtest - Fragebogen zur visuellen Lebensqualität - Pupillenreflexetest - Kontrastempfindlichkeit - Orientierungs- und Mobilitätsbewertung <u>Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit</u>
* Beobachtendes Abwarten bis Jahr 1 nach Baseline, danach bekam die Kontrollgruppe ebenfalls Voretigen Neparvovec, falls die Einschlusskriterien erfüllt waren <i>RPE65</i> : Retinales Pigmentepithel 65 kDa Protein-Gen						

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	Vergleichsintervention	ggf. weitere Spalten mit <i>Behandlungscharakteristika</i> z. B. <i>Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Studie 301	<p>Nicht-simultane Injektionen von je <math>1,5 \times 10^{11}</math> Vg Voretigen Neparvovec (Luxturna®) mit einem Gesamtvolumen von 300 µl, in den subretinalen Bereich beider Augen</p> <p>Die sequentielle subretinale Injektion sollte innerhalb von 18 Tagen erfolgen.</p>	<p>Beobachtendes Abwarten für einen Zeitraum von mindestens einem Jahr nach Baseline</p> <p>Nach einer Seh- und Netzhautfunktionsanalyse, einschließlich eines Mobilitätstests nach einem Jahr, erhalten die Patienten eine nicht-simultane Injektion von <math>1,5 \times 10^{11}</math> Vg Voretigen Neparvovec (Luxturna®) in jedes Auge (ebenfalls innerhalb von 18 Tagen), sofern sie noch alle Einschlusskriterien erfüllen.</p>	<p><u>Vorbehandlung:</u> Zur ersten Injektion von Voretigen Neparvovec (Luxturna®):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednison zur oralen Anwendung: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1 mg/kg/Tag (max. 40 mg/Tag) für 7 Tage ab dem 3. Tag vor der ersten Injektion</li> <li>○ 0,5 mg/kg/Tag (max. 20 mg/Tag) für weitere 5 Tage</li> <li>○ 0,5 mg/kg/QOD (max. 20 mg/Tag) bis 3 Tage vor der zweiten Injektion</li> </ul> </li> </ul> <p>Zur zweiten Injektion von Voretigen Neparvovec (Luxturna®):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednison zur oralen Anwendung: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1 mg/kg/Tag (max. 40 mg/Tag) für 7 Tage ab dem 3. Tag vor der zweiten Injektion</li> <li>○ 0,5 mg/kg/Tag (max. 20 mg/Tag) bis 8 Tage nach der zweiten Injektion</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Untersagte Begleitmedikation (Begleittherapien bei Komorbiditäten sind in der Studie nicht erfasst)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Studienwirkstoffe als Voretigen Neparvovec (Luxturna®)</li> <li>• Hochdosiertes Vitamin A (&gt; 7.500 Retinol-Äquivalente oder &gt; 3.300 IU am Tag)</li> <li>• Tretinoinhaltige Hautcreme (z. B. Retin-A®)</li> <li>• Isotretinoin</li> <li>• Viagra® (Sildenafil) oder ähnliche Substanzen zur Behandlung der erektilen Dysfunktion</li> <li>• Hydroxychloroquin, Chloroquin, Thioridazin oder ähnliche retinotoxische Substanzen</li> </ul>
<p>IU: International Uni; kg: Kilogramm; max.: maximal; mg: Milligramm; µl: Mikroliter; QOD: Every other day (alle zwei Tage); Vg: Vector genomes (Vektorgenome)</p>			

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristika	Interventions- gruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=10)	Gesamt (N=31)
<b>Alter bei Randomisierung, in Jahren</b>			
Mittelwert (SD)	14,7 (11,8)	15,9 (9,5)	15,1 (10,9)
Median	11	14	11
Minimum; Maximum	4; 44	4; 31	4; 44
<b>Männlich / Weiblich, n (%)</b>	9 / 12 (43,0 / 57,0)	4 / 6 (40,0 / 60,0)	13 / 18 (42,0 / 58,0)
<b>Ethnische Zugehörigkeit, n (%)</b>			
Kaukasier	14 (67,0)	7 (70,0)	21 (68,0)
Asiaten	3 (14,0)	2 (20,0)	5 (16,0)
Indianer oder Alaskaner	2 (10,0)	1 (10,0)	3 (10,0)
Schwarz oder Afroamerikaner	2 (10,0)	0	2 (6,0)
<b>Ethnizität, n (%)</b>			
Nicht spanisch oder lateinamerikanisch	16 (76,0)	9 (90,0)	25 (81,0)
Spanisch oder lateinamerikanisch	5 (24,0)	1 (10,0)	6 (19,0)
<b>Herkunftsland, n (%)</b>			
Vereinigte Staaten	17 (81,0)	6 (60,0)	23 (74,0)
Niederlande	1 (5,0)	2 (20,0)	3 (10,0)
Belgien	0	1 (10,0)	1 (3,0)
Kanada	1 (5,0)	0	1 (3,0)
Indien	1 (5,0)	0	1 (3,0)
Italien	0	1 (10,0)	1 (3,0)
Mexiko	1 (5,0)	0	1 (3,0)
ITT: Intention-to-treat; n: Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Ausprägung; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; SD: standard deviation			

Tabelle 4-14: Prozedurbedingte Protokollabweichungen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristika	Interventionsgruppe (N=21)		Kontrollgruppe (N=10)		Gesamt
	Baseline	Jahr 1B/C	Baseline	Jahr 1B/C	
<b>Mobilitätstest (n)</b>	3	2	1	0	6
<b>Vollfeld- Lichtempfindlichkeits- Schwellenwert-Test (n)</b>	1	0	0	0	1
<b>Sehschärfetest (n)</b>	0	1	0	0	1
<b>Gesichtsfeldtest (n)</b>	0	0	0	1	1

Prozedurbedingte Protokollabweichungen waren in der Regel auf Abweichungen vom Verfahrenshandbuch und/oder der Prozedur bei der Durchführung der Seh- und Netzhautfunktionstests und nicht auf Abweichungen vom klinischen Protokoll zurückzuführen.

ITT: Intention-to-treat; Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; n: Anzahl der Protokollabweichungen; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Voretigen Neparvovec in der 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, wurde die Studie 301 herangezogen.

Studie 301 ist eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische Open-Label Phase-III-Studie mit Voretigen Neparvovec (Interventionsgruppe) als subretinale Gentherapie im Vergleich zur aktuellen Behandlungsoption, die aufgrund fehlender Alternativen beobachtendes Abwarten vorsieht (Kontrollgruppe), bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von drei Jahren oder älter mit einem Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen *RPE65*-Mutationen und deren Diagnose in Form von LCA oder RP beruht.

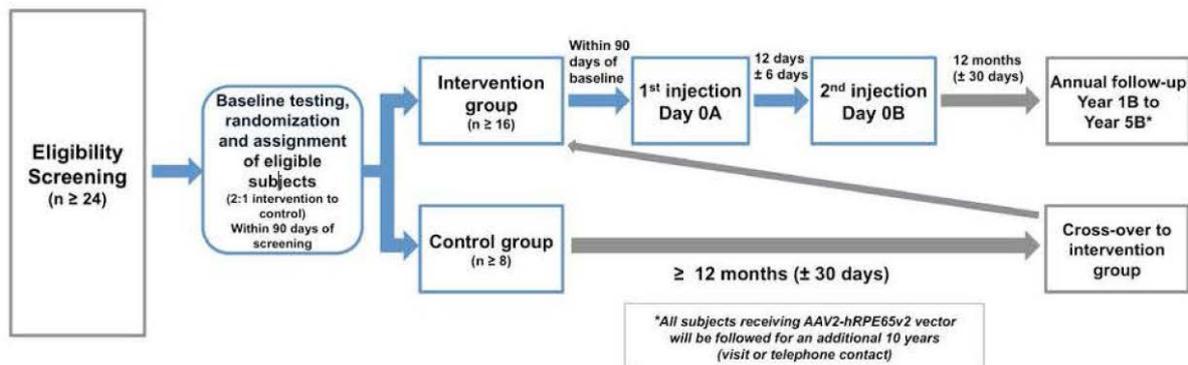


Abbildung 4-3: Design der Phase-III-Studie AAV2-hRPE65v2-301

Quelle: Spark Therapeutics 2017

Ein Studieneinschluss wurde zunächst für mindestens 24 Patienten geplant. Nach dem Screening und der Bestätigung der Studienteilnahme erfolgte die Randomisierung. Im Rahmen der Studie war geplant, zusätzlich mindestens 10 % oder zusätzlich mindestens drei Patienten zu randomisieren (zwei in die Interventions- und einen in die Kontrollgruppe) falls Patienten nicht für die Bewertung der Wirksamkeit nach einem Jahr herangezogen werden konnten. Die Rekrutierung endete als mindestens 18 Patienten die Injektion in das zweite Auge erhalten hatten und mindestens neun Patienten in die Kontrollgruppe randomisiert wurden.

Zu den Einschlusskriterien zählten unter anderem, dass die Sehschärfe schlechter als 20 / 60 (beide Augen) und / oder ein Gesichtsfeld kleiner als 20° in jedem Meridian (beide Augen), gemessen mit beispielsweise III4e Isopter, sein musste. Außerdem wurden nur Patienten eingeschlossen, die ausreichend lebensfähige Netzhautzellen, zumindest durch Optische Kohärenztomographie (OCT) und meist zusätzlich mit Ophthalmoskopie bestimmt, aufwiesen. Dabei musste das Vorhandensein eines Bereiches der Netzhaut innerhalb des hinteren Pols von > 100 µm Dicke, sichtbar durch OCT, oder das Vorhandensein eines Bereiches von ≥ 3 Papillendurchmessers der Netzhaut ohne Atrophie oder Pigmentdegeneration innerhalb des hinteren Pols oder das Vorhandensein eines verbleibenden Gesichtsfeldes innerhalb von 30° der Fixation, gemessen mit beispielsweise III4e Isopter, nachgewiesen werden. Die genannten Grenzen wurden auf Grundlage der Erfahrung der Klinikärzte so gewählt, dass zum einen die Patienten mit vollständig atrophierter Netzhaut, welche von einer Therapie mit Voretigen Neparvovec nicht profitieren würden, ausgeschlossen wurden und zum anderen die Patienten, die nur über wenige lebensfähige Netzhautzellen verfügten, dennoch für die Therapie geeignet waren.

Insgesamt wurden letztlich 31 Patienten eingeschlossen und in einem Verhältnis von 2:1 in Form einer Block-Randomisierung in Interventions- oder Kontrollgruppe randomisiert, stratifiziert nach Alter der Patienten (≥ 10 Jahre versus < 10 Jahre) sowie Ergebnislevel des Mobilitätstests (bestehen bei ≥ 125 Lux versus < 125 Lux) zu Baseline. Innerhalb jedes Stratum regelten randomisierte Blöcke (Blockgröße von drei) die Zuteilung in die Behandlungsgruppe. In die Interventionsgruppe wurden 21 und in die Kontrollgruppe wurden

10 Patienten eingeschlossen. Alle Patienten in der Interventionsgruppe, mit Ausnahme eines Patienten, erhielten die ursprünglich zugewiesene Studienmedikation. Dieser Patient wurde nach der Randomisierung aber vor Verabreichung der Studienmedikation vom Prüfer ausgeschlossen, da die optische Kohärenztomographie zu Baseline eine nahezu vollständige Abwesenheit der Photorezeptorschicht im Bereich der Makula zeigte. Die Verabreichung der vorgeschriebenen Steroide stellte für diesen Patienten zudem ein erhöhtes Risiko an Tuberkulose zu erkranken dar, da er in einem Gebiet mit endemischer Tuberkulose wohnhaft war und Prednison zu den prädisponierenden Faktoren für eine Tuberkulose zählt. Außerdem wurde ein Patient in die Kontrollgruppe randomisiert, der jedoch seine Einwilligung vor Verabreichung der Therapie zurückzog. Den Patienten selbst, dem Hauptprüfer und der medizinischen Aufsicht war die randomisierte Zuweisung in die entsprechende Behandlungsgruppe zum Zeitpunkt des Studienabbruchs unbekannt. Die verbliebenen 29 Patienten beendeten die Studie ordnungsgemäß. Der Patientenfluss ist in Anhang 4-E mittels CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

In der Interventionsgruppe erhielten die Patienten Voretigen Neparvovec in einer Dosierung von  $1,5 \times 10^{11}$  Vg mit einem Gesamtvolumen von 300 µl pro Auge. Dabei fanden die einzelnen Eingriffe an getrennten Tagen statt, die mindestens sechs Tage und nicht mehr als 18 Tage auseinanderlagen. Die Dosierung von Voretigen Neparvovec entsprach damit den Vorgaben in der Fachinformation (Novartis Pharma GmbH 2019). Bei zwei Patienten wurde eine Dosisreduktion der ersten Injektion (rechtes Auge) auf  $1,0 \times 10^{11}$  Vg (200 µl) bzw.  $1,25 \times 10^{11}$  Vg (250 µl) vorgenommen. Der Grund lag darin, dass bei der Injektion der ersten 100 µl bzw. 50 µl keine subretinale Blase beobachtet werden konnte, sodass eine zweite Injektionsstelle für die restlichen 200 µl bzw. 250 µl erforderlich war. Im Vorfeld der Verabreichung von Voretigen Neparvovec erhielten die Patienten eine systemische Vorbehandlung mit oralen Kortikosteroiden. Drei Tage vor dem ersten Eingriff betrug die Anfangsdosis 1 mg/kg/Tag Prednison für sieben Tage (maximal 40 mg/Tag, unabhängig vom Gewicht). Gefolgt von 0,5 mg/kg/Tag Prednison für weitere fünf Tage (maximal 20 mg/Tag, unabhängig vom Gewicht). Danach wurde die Dosis bis drei Tage vor der zweiten Verabreichung von Voretigen Neparvovec auf 0,5 mg/kg/QOD (maximal 20 mg/QOD, unabhängig vom Gewicht) reduziert. Dementsprechend fand eine systemische Vorbehandlung zwischen minimal 18 Tagen und maximal 30 Tagen statt, je nach Zeitpunkt der zweiten Verabreichung der Studienmedikation. Ziel dieser verwendeten Vorbehandlung ist es, die durch die Viruslast ausgelöste Immunantwort zu reduzieren. Die Durchführung einer Scheinoperation in der Kontrollgruppe wurde aus ethischen Gründen und aufgrund der systemischen Vorbehandlung mit oralen Kortikosteroiden, die mit den üblichen Risiken verbunden gewesen wäre, abgelehnt, insbesondere angesichts der Einbeziehung von pädiatrischen Studienteilnehmern. Die Kontrollgruppe erhielt keine Injektion von Voretigen Neparvovec für einen Zeitraum von mindestens einem Jahr nach Baseline. Nach Seh- und Netzhautfunktionstests, einschließlich des Mobilitätstests nach einem Jahr, erhielten die Patienten der Kontrollgruppe ebenfalls nicht-simultane Injektionen von  $1,5 \times 10^{11}$  Vg Voretigen Neparvovec in jedes Auge (ebenfalls innerhalb von 18 Tagen mit einem Mindestabstand von sechs Tagen ( $12 \pm 6$  Tage) zwischen den Injektionen), sofern sie noch alle Einschlusskriterien erfüllten.

Die Studiendauer der einzelnen Patienten lag, auch durch den konsekutiven Einschluss, somit zwischen einem Jahr und einem Jahr und vier Monaten ab Baseline bis Jahr 1B (ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges) in der Interventionsgruppe und bis Jahr 1C (ein Jahr nach Baseline) in der Kontrollgruppe. Die für die Bewertung der Wirksamkeit relevante Beobachtungsdauer in der Interventionsgruppe und in der Kontrollgruppe sowie die damit einhergehenden Zeitpunkte zur Durchführung der entsprechenden Untersuchungen waren für die Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe gleich.

Der primäre Endpunkt der Studie 301 war ein Mobilitätstest. Für die Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung wurde die Veränderung im Mobilitätstest-Score zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline berechnet. Zu den sekundären Endpunkten zählten der Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test, der monokulare Mobilitätstest (erstes behandeltes Auge) und der Sehschärfetest. Außerdem wurden der Gesichtsfeldtest, der Pupillenreflexetest, die Kontrastempfindlichkeit und der Fragebogen zur visuellen Lebensqualität zur Bewertung der Wirksamkeit herangezogen. Auch hier wurden dazu die Ergebnisse zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline berechnet. Nur für die Durchführung der Tests waren sowohl in der Interventionsgruppe als auch in der Kontrollgruppe keinerlei Hilfsmittel (Gehstock, Sehhilfe, etc.) erlaubt. Außerhalb der Testsituationen und in Alltag war beiden Gruppen die Verwendung dieser Hilfsmittel erlaubt. Zur Beurteilung des Sicherheitsprofils von Voretigen Neparvovec wurden Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit analysiert.

Die Patientencharakteristika waren zu Studienbeginn in den beiden Gruppen ausgeglichen und damit vergleichbar (siehe Tabelle 4-13). Die gesamte Studienpopulation bestand aus einem etwas höheren Frauenanteil (58 %) im Vergleich zum Männeranteil (42 %). Die Patienten waren zu 68 % kaukasischer Abstammung. Zum Zeitpunkt der Randomisierung betrug das Alter der Patienten im Mittel 15,1 Jahre mit einer Spanne von vier bis 44 Jahre.

In der Studie gab es bezüglich der im vorliegenden Dossier zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte (Mobilitätstest, Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test, Sehschärfetest und Gesichtsfeldtest) insgesamt neun Protokollabweichungen. Die prozedurbedingten Protokollabweichungen waren in der Regel auf Abweichungen vom Verfahrenshandbuch und/oder der Prozedur bei der Durchführung der Seh- und Netzhautfunktionstests und nicht auf Abweichungen vom klinischen Protokoll zurückzuführen. Die meisten Abweichungen traten bei der Durchführung des Mobilitätstests auf. Gründe hierfür waren, dass der Test für bestimmte Beleuchtungsstärken nur mit dem linken und dem rechten Auge, aber nicht mit beiden Augen durchgeführt wurde. Weitere Gründe waren die Doppelung eines Tests sowie die mangelnde Verwertbarkeit einer Videoaufzeichnung. In diesen Fällen wurde der Test wiederholt.

Zur Auswertung der Endpunkte wurden die Veränderungen nach Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline kalkuliert, nachdem alle relevanten Untersuchungen durchgeführt wurden (database lock 16. 07. 2015). Zwischenanalysen waren nicht geplant oder durchgeführt.

### Relevanz der Studie 301 für die vorliegende Nutzenbewertung

Die Studie 301 entspricht den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für Studien, die für die Nutzenbewertung von Voretigen Neparvovec herangezogen werden.

Die Ergebnisse können uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung (über 68 %) eingeschlossen wurden und die medizinischen Versorgungsstandards in den Vereinigten Staaten, in denen die Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Die Interventionstherapie in der Studie 301 ist Voretigen Neparvovec in der Dosierung  $1,5 \times 10^{11}$  Vg mit einem Gesamtvolumen von 300 µl pro Auge als subretinale Injektion und entspricht daher der im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation eingesetzten Dosierung und Anwendungsart.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studie 301	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Es handelt sich um eine randomisierte Phase-III-Studie, die in Übereinstimmung mit den Leitlinien nach ICH GCP und der Deklaration von Helsinki durchgeführt wurde. Die Studie wurde als Open-Label Studie geplant. Die Durchführung einer Scheinoperation in der Kontrollgruppe wurde aus ethischen Gründen und aufgrund der systemischen Vorbehandlung mit oralen Kortikosteroiden, die mit den üblichen Risiken verbunden gewesen wäre, abgelehnt, insbesondere angesichts der Einbeziehung von pädiatrischen Studienteilnehmern. Aus diesem Grund waren die Patienten der beiden Gruppen und die behandelnden Personen nicht verblindet. Die Randomisierung wurde adäquat durchgeführt und die Gruppenzuteilung

erfolgte zufällig durch ein unabhängiges Datenmanagementunternehmen, sodass die Prüfer und Studienteilnehmer erst bei der Untersuchung zu Baseline über die geplante Zuteilung erfahren haben. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 und war stratifiziert nach Alter der Patienten ( $\geq 10$  Jahre oder  $< 10$  Jahre) und Ergebnislevel des Mobilitätstests ( $\geq 125$  Lux oder  $< 125$  Lux) zum Zeitpunkt des Screenings. Innerhalb jedes Stratum regelten randomisierte Blöcke (Blockgröße von drei) die Zuteilung zur Behandlungsgruppe. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan (SAP) definiert waren oder gemäß VerFO des G-BA berichtet wurden (z. B. die Berechnung der Effektmaße für den Vergleich der Gruppen). Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Analysen erfolgten auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie 301 daher als „niedrig“ eingestuft, siehe Tabelle 4-59 in Anhang 4-E für eine detaillierte Beschreibung der Studienmethodik und Anhang 4-F für eine ausführliche Bewertung des Verzerrungspotenzials.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mobilitätstest	Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test	Gesichtsfeldtest	Sehschärfetest	Fragebogen zur visuellen Funktion	Sicherheit und Verträglichkeit
Studie 301	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Im Folgenden werden der Mobilitätstest, der Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test, der Gesichtsfeldtest, der Sehschärfetest, die auf Sehfähigkeit bezogene Lebensqualität, gemessen mit dem Fragebogen zur visuellen Lebensqualität, sowie die Sicherheit und Verträglichkeit von Voretigen Neparvovec untersucht und die Ergebnisse dargelegt.

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

##### 4.3.1.3.1.1 Mortalität (Todesfälle)

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-17: Operationalisierung der Mortalität (Todesfälle)

Studie	Operationalisierung
Studie 301	<p>Informationen zu Todesfällen wurden im Rahmen der (S)UE Dokumentation erhoben. Die Untersuchungen zur Sicherheit und Verträglichkeit bestanden aus dem Erfassen aller UE und SUE. Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite mittels Befragung oder Bericht des Patienten, mittels körperlicher Beobachtung oder Untersuchung, oder mittels Labor- oder anderer diagnostischer Tests durch den unverblindeten Prüfarzt erfasst. UE wurden mit MedDRA kodiert.</p> <p><u>Hauptanalyse</u></p> <p>Für die Bewertung der Todesfälle wurden die Inzidenzraten berechnet. Für den Vergleich der beiden Gruppen wurde das OR, das RR und die RD mittels Vierfeldertafel berechnet. Die dazugehörigen 95 %-KI wurden mittels exakter Methode bestimmt. Für den Vergleich der Interventions- und Kontrollgruppe wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 durchgeführt.</p>
<p>KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität (Todesfälle) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 301	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie 301 wurde als Open-Label Studie durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. Im Folgenden wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität (Todesfälle) beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität (Todesfälle) wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich der Ergebnisse dieses Endpunkts auch bei einem Open-Label Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Arzt nicht zu erwarten ist. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen keine sonstigen

Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Mortalität als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

In der Studie 301 traten keine Todesfälle auf, weder in der Interventionsgruppe noch in der Kontrollgruppe.

#### 4.3.1.3.1.2 Multi-Luminanz-Mobilitätstest – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-19: Operationalisierung des Multi-Luminanz-Mobilitätstests

Studie	Operationalisierung
Studie 301	<p>Die Mobilität eines Patienten, die entscheidend durch die Größe des Gesichtsfeldes und die Lichtempfindlichkeit beeinflusst wird, wurde anhand eines Mobilitätstests gemessen und entsprechend der Veränderung im Mobilitätstest-Score ein Jahr nach der Behandlung mit Voretigen Neparvovec (Luxturna®) im Vergleich zur Baseline ausgewertet. Die zu den Studienvisiten aufgezeichneten Videos zu den Mobilitätstests wurden von unabhängigen und geschulten Prüfern ausgewertet, ohne Zugang zu Informationen der Gruppenzuteilung oder zu anderen Testergebnissen der retinalen / visuellen Funktion eines Patienten. Die gegenüber der Behandlung verblindeten Prüfer beurteilten das Ergebnislevel des Mobilitätstests dabei anhand einer vordefinierten Kombination aus Geschwindigkeit und Präzision bei gegebener Beleuchtungsstärke, die zwischen 1 Lux und 400 Lux liegen konnte. Maßgeblich für die Mobilitätsbeurteilung war die Beleuchtungsstärke, bei der der Patient den Mobilitätstest noch bestehen konnte. Dieser Lux-Wert wurde in einen Mobilitätstest-Score zwischen 6 und -1 umgewandelt, wobei ein höherer Score einer besseren Mobilität entspricht.</p> <p><u>Hauptanalyse</u></p> <p>Ausgewertet wurde die Veränderung im Mobilitätstest-Score für beide Augen zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline. Für die Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung wurde die Anzahl der Patienten erfasst, die zu Jahr 1B/C eine Verbesserung um <math>\geq 1</math> Punkt im Mobilitätstest-Score im Vergleich zur Baseline erreicht hatten. Für den Vergleich der beiden Gruppen wurde das OR, das RR und die RD mit den dazugehörigen 95 %-KI berechnet. Das OR wurde dabei mittels eines logistischen Regressionsmodells, das RR und die RD mittels Vierfeldertafel berechnet. Die dazugehörigen 95 %-KI wurden mittels exakter Methode bestimmt. Für den Vergleich der Interventions- und Kontrollgruppe wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 durchgeführt. Die Ergebnisse werden im vorliegenden Dossier für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Zusätzlich wurde für den Vergleich der beiden Gruppen die Differenz der beobachteten mittleren Veränderungen im Mobilitätstest-Score zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline berechnet. Das 95 %-KI wurde mit einem gemischten Modell bestimmt, welches Terme für die Behandlung und die Studienvisite einschließt. Außerdem wurde ein Wilcoxon-Rangsummen-Test mit exaktem p-Wert und ein darauf basierender Permutationstest verwendet.</p> <p>Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Multi-Luminanz-Mobilitätstest in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie 301 wurde als Open-Label Studie durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. Im Folgenden wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Multi-Luminanz-Mobilitätstest beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig eingestuft, da die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts Mobilitätstest auch bei einem Open-Label Studiendesign durch den Endpunkterheber nicht zu erwarten ist. Der Endpunkt Mobilitätstest wurde von verblindeten, unabhängigen Prüfern ausgewertet. Die Gestaltung des Hindernisparcours wurde zufällig nach jedem Test anhand von zwölf standardisierten Vorlagen neu gewählt, um den Einfluss eines möglichen Lerneffektes zu minimieren. Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschloss. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Mobilitätstest als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

### **Hauptanalyse**

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den patientenrelevanten Mobilitätstest mit beiden Augen dargestellt. Die Ergebnisse der Verbesserung um  $\geq 1$  Punkt im Mobilitätstest-Score für beide Augen zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline werden im vorliegenden Dossier für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-21: Verbesserung um  $\geq 1$  Punkt im Mobilitätstest-Score für beide Augen zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=10)
<b>Verbesserung um <math>\geq 1</math> Punkt im Mobilitätstest-Score für beide Augen</b>		
Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)	19 (90,5)	4 (40,0)
OR [95 %-KI] <sup>a</sup>	14,25 [1,57; 173,77]	
RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	2,26 [1,14; 7,56]	
RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	0,50 [0,12; 0,79]	
p-Wert <sup>c</sup>	0,006	
a: Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, das KI wurde mittels exakter Methode berechnet		
b: Es wurde die Vierfeldertafel verwendet, das KI wurde mittels exakter Methode berechnet		
c: Es wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet		
Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder Imputation		
Analysepopulation: ITT-Population		
ITT: Intention-to-treat; Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko		
Quelle: IQVIA 2018b		

Unter Voretigen Neparvovec wurde eine klinisch relevante Verbesserung um  $\geq 1$  Punkt im Mobilitätstest-Score für beide Augen zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline signifikant häufiger erreicht als in der Kontrollgruppe. In der Interventionsgruppe war der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 1$  Punkt im Mobilitätstest-Score mehr als doppelt so hoch als in der Kontrollgruppe und lag bei 90,5 %. Der Anteil in der Kontrollgruppe lag lediglich bei 40,0 %. Damit konnte bezüglich der Verbesserung um  $\geq 1$  Punkt im Mobilitätstest-Score für beide Augen zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline eine statistisch signifikante Überlegenheit (RR = 2,26, 95 %-KI [1,14; 7,56], p-Wert 0,006) von Voretigen Neparvovec gegenüber der Kontrollgruppe gezeigt werden (Tabelle 4-21).

Tabelle 4-22: Mittlere Veränderung im Mobilitätstest-Score für beide Augen zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 301	Behandlungsgruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=10)
<b>Mittlere Veränderung im Mobilitätstest-Score für beide Augen (in Punkten)</b>		
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Baseline	21	10
Mittelwert zu Baseline (SD)	3,10 (1,67)	2,90 (1,60)
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Jahr 1B/C für die mittlere Veränderung zur Baseline	21	10
Mittlere Veränderung zur Baseline (SD) <sup>a</sup>	1,76 (1,09)	0,20 (1,03)
Differenz der mittleren Veränderungen [95 %-KI] <sup>a</sup>	1,56 [0,72; 2,41]	
Exakter p-Wert <sup>b</sup>	0,002	
Permutation p-Wert <sup>c</sup>	0,002	
<p>a: Es wurde die Differenz der beobachteten mittleren Veränderungen zur Baseline berechnet. Für die Berechnung des 95 %-KI wurde ein gemischtes Modell verwendet, welches Terme für die Behandlung und die Studienvsiste einschließt</p> <p>b: Es wurde ein Wilcoxon-Rangsummen-Test mit exaktem p-Wert verwendet</p> <p>c: Es wurde ein Permutationstest basierend auf einem Wilcoxon-Rangsummen-Test verwendet</p> <p>Angewandte Methode für fehlende Werte: siehe SAP (Spark Therapeutics 2015b)</p> <p>Analysepopulation: ITT-Population</p> <p>ITT: Intention-to-treat; Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; SAP: statistischer Analyseplan; SD: standard deviation</p> <p>Quelle: IQVIA 2018b / Spark Therapeutics 2017, Tabelle 11.11</p>		

In Bezug auf die mittlere Veränderung im Mobilitätstest-Score für beide Augen zu Jahr 1B/C zeigten die Patienten unter der Behandlung mit Voretigen Neparvovec ebenfalls eine statistisch signifikante Überlegenheit im Vergleich zur Kontrollgruppe. Unter Voretigen Neparvovec war die mittlere Veränderung im Mobilitätstest-Score ein Jahr nach der Behandlung des zweiten Auges im Vergleich zur Baseline (1,76 Punkte) höher als in der Kontrollgruppe (0,20 Punkte). Dies resultierte in der statistisch signifikanten Differenz der mittleren Veränderungen von 1,56 Punkten (95 %-KI [0,72; 2,41], p-Wert 0,002) (Tabelle 4-22).

Im Folgenden werden Videoaufzeichnungen einer Patientin zu Baseline und zu Jahr 1 gezeigt:



Es ist eindrucksvoll zu sehen, dass die Patientin den Hindernisparcours nach der Behandlung mit Voretigen Neparvovec ohne größere Probleme durchlaufen konnte. Zusätzlich visualisieren die Videoaufzeichnungen insbesondere auch die Sensitivität und Eignung des Mobilitätstests zur Darstellung von Veränderungen bzw. Unterschieden in Bezug auf die alltagsrelevante Sehfähigkeit der Patienten.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

Die Ergebnisse können uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung (über 68 %) eingeschlossen wurden und die medizinischen Versorgungsstandards in den Vereinigten Staaten, in denen die Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.1.3.1.3 Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test – RCT**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Tests

Studie	Operationalisierung
Studie 301	<p>Die Vollfeld-Lichtempfindlichkeit der Patienten wurde anhand des Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Tests bewertet. Dieser Test misst die Lichtempfindlichkeit über das gesamte Gesichtsfeld, indem die Leuchtdichte eines Lichtblitzes erfasst wird, bei der ein Patient diesen noch sieht. Die Lichtblitze variierten in der Leuchtdichte (bis zu 80dB Differenz), die zufällig generiert wird. Aus diesen Daten berechnete ein Algorithmus die minimale Leuchtdichte (für jedes Auge), bei der der Patient den entsprechenden Lichtblitz zuverlässig wahrgenommen hat. Die ermittelte Leuchtdichte wurde in einen logarithmischen Wert (<math>\log_{10}(\text{cd s/m}^2)</math>) umgewandelt. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse (logarithmische Werte) der Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Tests mit Weißlicht dargestellt.</p> <p><u>Hauptanalyse</u></p> <p>Ausgewertet wurde die mittlere Veränderung in der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit, gemittelt über beide Augen, gemessen in <math>\log_{10}(\text{cd s/m}^2)</math>, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline. Für die Analyse wurde ein MMRM verwendet, welches Terme für die Behandlung, die Studiervisite und deren Interaktion einschließt. Für den Vergleich der beiden Gruppen wurde die Differenz der mittleren Veränderungen zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline und das zugehörige 95 %-KI mit Hilfe des Modells berechnet. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wurde außerdem die SMD mit dem dazugehörigen 95 %-KI nach Hedges und Olkin berechnet (Hedges et al. 1988).</p>
<p><math>\text{cd s/m}^2</math>: Candela-Sekunde pro Quadratmeter; dB: Dezibel; Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; log: Logarithmus; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 301	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 301 wurde als Open-Label Studie durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. Im Folgenden wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test beschrieben.

Das Verzerrungspotential wird als hoch eingestuft, da der Endpunkterheber nicht verblindet war und die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts bei einem Open-Label Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Endpunkterheber nicht ausgeschlossen werden kann. Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test als hoch eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

### **Hauptanalyse**

Im Folgenden werden die Ergebnisse für mittlere Veränderung in der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit, gemittelt über beide Augen zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline dargestellt. Die Ergebnisse werden im vorliegenden Dossier für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-25: Mittlere Veränderung in der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit bei Weißlicht, gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline

<b>Studie 301</b>	<b>Interventionsgruppe (N=21)</b>	<b>Kontrollgruppe (N=10)</b>
<b>Mittlere Veränderung in der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit bei Weißlicht gemittelt über beide Augen (in log<sub>10</sub>(cd s/m<sup>2</sup>))</b>		
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Baseline	20	9
Mittelwert zu Baseline (SE) <sup>a</sup>	-1,29 (0,09)	-1,65 (0,14)
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Jahr 1B/C für die mittlere Veränderung zur Baseline	19	9
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE) <sup>a</sup>	-2,08 (0,29)	0,04 (0,44)
Differenz der mittleren Veränderungen [95 %-KI] <sup>a</sup>	-2,11 [-3,19; -1,04]	
p-Wert <sup>a</sup>	< 0,001	
SMD [95 %-KI] <sup>b</sup>	-1,52 [-2,41; -0,63]	

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=10)
<p>a: Es wurde ein MMRM verwendet, welches Terme für die Behandlung, die Studienvisite und deren Interaktion einschließt</p> <p>b: Die SMD wurde nach nach Hedges und Olkin berechnet (Hedges et al. 1988)</p> <p>Angewandte Methode für fehlende Werte: MMRM Analysepopulation: ITT-Population</p> <p>cd s/m2: Candela-Sekunde pro Quadratmeter; ITT: Intention-to-treat; Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; SE: standard error; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz</p> <p>Quelle: IQVIA 2018b / Spark Therapeutics 2017, Tabelle 11.17</p>		

Bezüglich des über beide Augen gemittelten Wertes der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit bei Weißlicht zeigte Voretigen Neparvovec im Vergleich zur Kontrollgruppe zu Jahr 1B/C eine statistisch signifikante Überlegenheit. Es zeigte sich für die Interventionsgruppe zu Jahr 1B eine mittlere Veränderung von -2,08. Der für beide Augen gemittelte Vollfeld-Lichtempfindlichkeitswert der Kontrollgruppe zu Jahr 1C blieb hingegen mit 0,04 fast unverändert. Daraus resultierte die statistisch signifikante Differenz der mittleren Veränderungen von -2,11 (95 %-KI [-3,19; -1,04]), mit einem p-Wert von < 0,001. Die klinische Relevanz dieses Unterschieds wurde anhand der SMD (-1,52, 95 %-KI [-2,41; -0,63]) in Form von Hedges' g bewertet. Das 95 %-KI lag hier vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2, was auf einen relevanten Effekt schließen lässt (Tabelle 4-25).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

Die Ergebnisse können uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung (über 68 %) eingeschlossen wurden und die medizinischen Versorgungsstandards in den Vereinigten Staaten, in denen die Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.4 Gesichtsfeldtest (Goldmann- / Humphrey-Perimetrie) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Gesichtsfeldtests

Studie	Operationalisierung
Studie 301	<p>Das periphere Gesichtsfeld wurde anhand der kinetischen Perimetrie von Goldmann (Goldmann-Perimetrie) ausgewertet. Der bei der Vermessung des peripheren Gesichtsfeldes verwendete Goldmann-Perimeter ist eine hohle Halbkugel mit einem 30 cm Radius und einer fixierten Hintergrundbeleuchtung vor der sich der Patient platziert. Im Perimeter wird ein Licht erzeugt, das auf die Innenseite der hohlen Halbkugel als visueller Stimulus projiziert wird und sich vom äußeren Rand der Halbkugel in die Mitte bewegt. Sowohl die Hintergrundbeleuchtung als auch die Größe und Lichtintensität des Stimulus kann variiert werden. Der Patient drückt einen Knopf, wenn der Stimulus das erste Mal erscheint oder wenn der Stimulus verschwindet und wiedererscheint. Das Ansprechen des Patienten auf einen speziellen visuellen Stimulus wird genutzt, um die Grenzen des Gesichtsfeldes für diesen Stimulus festzulegen. Die auf der Halbkugel gewonnenen Messwerte werden in Form eines Isopters (Linie der optischen Wahrnehmung von Punkten bei gleicher Lichtempfindlichkeitsgrenze) auf eine ebene Fläche projiziert. Diese ebene Fläche bildet grafisch das Gesichtsfeld ab (azimutale Abbildung) und ist in 24 Meridiane eingeteilt. Für jeden Meridian wird die Gradzahl der ermittelten Grenzen des Gesichtsfeldes bestimmt und schließlich die Gesamtsumme (sum total score) ermittelt, gemittelt über beide Augen. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der Goldmann-Perimetrie mit Stimulus III4e (Größe: 4 mm<sup>2</sup>, Leuchtdichte: 315 cd/m<sup>2</sup>) und Stimulus V4e (Größe: 64 mm<sup>2</sup>, Leuchtdichte: 315 cd/m<sup>2</sup>) dargestellt.</p> <p>Bestimmte Areale des Gesichtsfeldes wurden anhand der statischen Perimetrie von Humphrey (Humphrey-Perimetrie) ausgewertet. Der Aufbau des bei der Vermessung bestimmter Areale des Gesichtsfeldes verwendete Humphrey-Perimeters entspricht dem des Goldmann-Perimeters. Der Unterschied im Verfahren besteht darin, dass bei der statischen Perimetrie ein statisches Licht in unterschiedlichen Bereichen der Innenseite der hohlen Halbkugel als visueller Stimulus computergesteuert erscheint. Die Hintergrundbeleuchtung bleibt dabei konstant, während der statische Stimulus in der Lichtintensität, gesteuert von einem Computeralgorithmus, variiert wird. Der Patient drückt einen Knopf, wenn der Stimulus wahrgenommen wird, während die entsprechende Leuchtdichte notiert wird. In der statischen Perimetrie werden die ermittelten Schwellenwerte für die Lichtempfindlichkeitsgrenze in der Einheit dB, gemittelt über beide Augen, angegeben. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der Humphrey-Perimetrie im Bereich der Makula und der Fovea dargestellt.</p> <p><u>Hauptanalyse</u></p> <p>Ausgewertet wurde die Veränderung im Gesichtsfeld, gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline. Für die Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung wurde die Anzahl der Patienten erfasst, die zu Jahr 1B/C eine Verbesserung um &gt; 3 dB und eine Verschlechterung um &gt; 5 dB im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze im Bereich der Makula und Fovea, gemessen über die Humphrey-Perimetrie, erreicht hatten. Für den Vergleich der beiden Gruppen wurde das OR, das RR und die RD mit den dazugehörigen 95 %-KI berechnet. Das OR wurde dabei mittels eines logistischen Regressionsmodells, das RR und die RD mittels Vierfeldertafel berechnet. Die dazugehörigen 95 %-KI wurden mittels exakter Methode bestimmt. Für den Vergleich der Interventions- und Kontrollgruppe wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 durchgeführt. Die Ergebnisse werden im vorliegenden Dossier für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p>

Zusätzlich wurde die mittlere Veränderung des Gesichtsfeldes, gemessen mittels Goldmann-Perimetrie mit Stimulus III4e sowie Humphrey-Perimetrie im Bereich der Makula und Fovea, gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline bestimmt. Für den Vergleich der beiden Gruppen wurde die Differenz der beobachteten mittleren Veränderungen zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline berechnet. Das 95 %-KI wurde mit einem gemischten Modell bestimmt, welches Terme für die Behandlung und die Studienvsiste einschließt. Außerdem wurde ein Wilcoxon-Rangsummen-Test mit exaktem p-Wert verwendet. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wurde für die Auswertung der Goldmann-Perimetrie mit Stimulus III4e zusätzlich die SMD mit dem dazugehörigen 95 %-KI nach Hedges und Olkin berechnet (Hedges et al. 1988). Dieses Ergebnis wird ebenfalls für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Ergänzende Analyse

Ergänzend wurde die mittlere Veränderung des Gesichtsfeldes, gemessen mittels Goldmann-Perimetrie mit Stimulus V4e, gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline ausgewertet. Die Auswertung erfolgte dabei analog zur Methode der Hauptanalyse.

cd/m<sup>2</sup>: Candela pro Quadratmeter; cm: Zentimeter; dB: Dezibel; Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; mm<sup>2</sup>: Quadratmillimeter; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Gesichtsfeldtest in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 301	niedrig	nein	ja/nein *	ja	ja	hoch

\* Bei der Auswertung der Humphrey-Perimetrie wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Bei der Auswertung der Goldmann-Perimetrie wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt. In die Analyse wurden nur Patienten eingeschlossen, für die zu Jahr 1B/C ein Wert für die Veränderung zur Baseline vorlag.

ITT: Intention-to-treat; Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie 301 wurde als Open-Label Studie durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. Im Folgenden wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Gesichtsfeldtest (Goldmann- / Humphrey-Perimetrie) beschrieben.

Das Verzerrungspotential wird als hoch eingestuft, da der Endpunkterheber nicht verblindet war und die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts bei einem Open-Label Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Endpunkterheber nicht ausgeschlossen werden kann. Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Analyse der Humphrey-Perimetrie erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Analyse der Goldmann-Perimetrie erfolgte auf Basis der Patienten, für die zu Jahr 1B/C ein Wert für die Veränderung zur Baseline vorlag. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesichtsfeldtest als hoch eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

### **Hauptanalyse**

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die patientenrelevanten Gesichtsfeldtests (Humphrey-Perimetrie im Bereich der Makula und Fovea, Goldmann-Perimetrie mit Stimulus III4e), gemittelt über beide Augen, dargestellt. Die Ergebnisse der Verbesserung um > 3 dB und der Verschlechterung um > 5 dB im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze im Bereich der Makula und Fovea, gemessen über die Humphrey-Perimetrie, sowie das Ergebnis der mittleren Veränderung im peripheren Gesichtsfeld, gemessen über die Goldmann-Perimetrie mit Stimulus III4e, werden im vorliegenden Dossier für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-28: Verbesserung um > 3 dB und Verschlechterung um > 5 dB im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Makula und Fovea), gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=10)
<b>Verbesserung um &gt; 3 dB im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Makula)</b>		
Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)	16 (76,2)	1 (10,0)
OR [95 %-KI] <sup>a</sup>	28,80 [2,53; 1337,94]	
RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	7,62 [1,53; 233,47]	
RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	0,66 [0,26; 0,88]	
p-Wert <sup>c</sup>	0,001	

<b>Studie 301</b>	<b>Interventionsgruppe (N=21)</b>	<b>Kontrollgruppe (N=10)</b>
<b>Verbesserung um &gt; 3 dB im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Fovea)</b>		
Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)	13 (61,9)	2 (20,0)
OR [95 %-KI] <sup>a</sup>	6,50 [0,90; 73,26]	
RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	3,10 [1,03; 28,75]	
RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	0,42 [0,03; 0,69]	
p-Wert <sup>c</sup>	0,054	
<b>Verschlechterung um &gt; 5 dB im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Makula)</b>		
Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)	1 (4,8)	0 (0,0)
OR [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/a	
RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	n/a	
RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	0,05 [-0,27; 0,24]	
p-Wert <sup>c</sup>	1,000	
<b>Verschlechterung um &gt; 5 dB im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Fovea)</b>		
Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)	3 (14,3)	0 (0,0)
OR [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/a	
RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	n/a	
RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	0,14 [-0,18; 0,36]	
p-Wert <sup>c</sup>	0,533	
<p>a: Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, das KI wurde mittels exakter Methode berechnet  b: Es wurde die Vierfeldertafel verwendet, das KI wurde mittels exakter Methode berechnet  c: Es wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet</p> <p>Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder Imputation  Analysepopulation: ITT-Population</p> <p>dB: Dezibel; ITT: Intention-to-treat; Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall;  N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; n/a: nicht anwendbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz;  RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: IQVIA 2018b</p>		

In der Interventionsgruppe wurde im Bereich der Makula eine klinisch relevante Verbesserung um >3 dB im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze, gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline signifikant häufiger erreicht als in der Kontrollgruppe. Unter Voretigen Neparvovec lag der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um > 3 dB im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze bei 76,2 %. In der Kontrollgruppe lag der Anteil lediglich bei 10,0 %. Damit konnte bezüglich der Verbesserung um > 3 dB im

Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze, gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline eine statistisch signifikante Überlegenheit (RR=7,62, 95 %-KI [1,53; 233,47]) von Voretigen Neparvovec gegenüber der Kontrollgruppe gezeigt werden (Tabelle 4-28).

Bei der Analyse der Anzahl der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung um > 3 dB im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze, gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline konnte im Bereich der Fovea ebenfalls eine statistisch signifikante Überlegenheit von Voretigen Neparvovec gegenüber der Kontrollgruppe erreicht werden (RR=3,10, 95 %-KI [1,03; 28,75]). Der Anteil in der Interventionsgruppe (61,9 %) war mehr als dreimal höher als in der Kontrollgruppe (20,0 %) (Tabelle 4-28).

Bei der Analyse der Verschlechterung um > 5 dB im Schwellenwert der Lichtunterschiedsempfindlichkeit im Bereich der Makula und Fovea, gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-28).

Tabelle 4-29: Mittlere Veränderung im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Makula und Fovea) und im peripheren Gesichtsfeld (Goldmann-Perimetrie, Stimulus III4e), gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=10)
<b>Mittlere Veränderung im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Makula) (in dB)</b>		
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Baseline	20	10
Mittelwert zu Baseline (SD)	16,12 (5,52)	14,42 (7,98)
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Jahr 1B/C für die mittlere Veränderung zur Baseline	19	9
Mittlere Veränderung zur Baseline (SD) <sup>a</sup>	7,66 (6,23)	-0,19 (1,68)
Differenz der mittleren Veränderungen [95 %-KI] <sup>a</sup>	7,85 [3,47; 12,23]	
p-Wert <sup>b</sup>	< 0,001	
<b>Mittlere Veränderung im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Fovea) (in dB)</b>		
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Baseline	20	10
Mittelwert zu Baseline (SD)	22,40 (6,81)	17,55 (8,93)
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Jahr 1B/C für die mittlere Veränderung zur Baseline	19	9
Mittlere Veränderung zur Baseline (SD) <sup>a</sup>	2,37 (9,68)	2,33 (5,29)

<b>Studie 301</b>	<b>Interventionsgruppe (N=21)</b>	<b>Kontrollgruppe (N=10)</b>
Differenz der mittleren Veränderungen [95 %-KI] <sup>a</sup>	0,04 [-7,10; 7,17]	
p-Wert <sup>b</sup>	0,176	
<b>Mittlere Veränderung im peripheren Gesichtsfeld (Goldmann-Perimetrie, III4e) (in Grad)</b>		
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Baseline	20	10
Mittelwert zu Baseline (SD)	332,85 (413,29)	427,05 (371,97)
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Jahr 1B/C für die mittlere Veränderung zur Baseline	19	9
Mittlere Veränderung zur Baseline (SD) <sup>a</sup>	302,08 (289,57)	-76,67 (258,74)
Differenz der mittleren Veränderungen [95 %-KI] <sup>a</sup>	378,75 [145,48; 612,01]	
p-Wert <sup>b</sup>	0,006	
SMD [95 %-KI] <sup>c</sup>	1,27 [0,41; 2,12]	
<p>a: Es wurde die Differenz der beobachteten mittleren Veränderungen zur Baseline berechnet. Für die Berechnung des 95 %-KI wurde ein gemischtes Modell verwendet, welches Terme für die Behandlung und die Studiervisite einschließt</p> <p>b: Es wurde ein Wilcoxon-Rangsummen-Test mit exaktem p-Wert verwendet</p> <p>c: Die SMD wurde nach nach Hedges und Olkin berechnet (Hedges et al. 1988)</p> <p>Angewandte Methode für fehlende Werte: keine Imputation</p> <p>dB: Dezibel; ITT: Intention-to-treat; Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz</p> <p>Quelle: IQVIA 2018b / Spark Therapeutics 2017, Tabelle 14.2.8.1</p>		

Auch bei der Analyse der mittleren Veränderungen im Gesichtsfeld lagen zur Responderanalyse konsistente Ergebnisse vor. In Bezug auf die Makula zeigten die Ergebnisse der Humphrey-Perimetrie eine statistisch signifikante Überlegenheit von Voretigen Neparvovec im Vergleich zur Kontrollgruppe. Ein Jahr nach der Verabreichung von Voretigen Neparvovec lag die mittlere Verbesserung des Schwellenwertes für die Lichtempfindlichkeitsgrenze in diesem Areal bei 7,66 dB in der Interventionsgruppe. In der Kontrollgruppe gab es zu Jahr 1C eine mittlere Verschlechterung in der Lichtempfindlichkeitsgrenze um 0,19 dB. Daraus resultierte die statistisch signifikante Differenz der mittleren Veränderungen von 7,85 dB (95 %-KI [3,47; 12,23]) mit einem p-Wert von < 0,001 (Tabelle 4-29).

In Bezug auf die Fovea konnte ein vergleichbarer Effekt von Voretigen Neparvovec gegenüber der Kontrollgruppe in dem Ergebnis der Humphrey-Perimetrie gezeigt werden. Ein Jahr nach der Verabreichung von Voretigen Neparvovec lag die mittlere Veränderung des Schwellenwertes für die Lichtempfindlichkeitsgrenze in diesem Areal bei 2,37 dB in der Interventionsgruppe. In der Kontrollgruppe lag die Veränderung bei 2,33 dB. Daraus resultierte

die Differenz der mittleren Veränderungen von 0,04 dB (95 %-KI [-7,10; 7,17]) mit einem p-Wert von 0,176 (Tabelle 4-29).

In Bezug auf die über beide Augen gemittelte Gesamtsumme der Gradzahlen der 24 Meridiane, gemessen mittels der Goldmann-Perimetrie unter Verwendung des Stimulus III4e, zeigte Voretigen Neparvovec eine statistisch signifikante Überlegenheit im Vergleich zur Kontrollgruppe. Nach der Verabreichung von Voretigen Neparvovec und der Messung zu Jahr 1B zeigte sich in der Interventionsgruppe eine mittlere Veränderung von mehr als 300°. Die für beide Augen gemittelte Gesamtsumme der Gradzahlen der Kontrollgruppe zu Jahr 1C verschlechterte sich hingegen um mehr als 75°. Daraus resultierte die Differenz der mittleren Veränderungen von 378,75° (95 %-KI [145,48; 612,01]) mit einem p-Wert von 0,006. Die klinische Relevanz dieses Unterschieds wurde anhand der SMD (1,27, 95 %-KI [0,41; 2,12]) in Form von Hedges' g bewertet. Das 95 %-KI lag hier vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, was auf einen relevanten Effekt schließen lässt (Tabelle 4-29).

### **Ergänzende Analyse**

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die patientenrelevante Goldmann-Perimetrie unter Verwendung des Stimulus V4e, gemittelt über beide Augen, dargestellt. Dieser Test wurde nur bei Patienten durchgeführt, die bei der Goldmann-Perimetrie den Stimulus III4e zu Baseline nicht erkennen konnten. Aufgrund der daraus resultierenden geringeren Anzahl auszuwertender Patienten, kann eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Daher werden diese Ergebnisse im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-30: Mittlere Veränderung im peripheren Gesichtsfeld (Goldmann-Perimetrie, Stimulus V4e), gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie 301</b>	<b>Interventionsgruppe (N=21)</b>	<b>Kontrollgruppe (N=10)</b>
<b>Mittlere Veränderung im peripheren Gesichtsfeld (Goldmann-Perimetrie, V4e) (in Grad)</b>		
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Baseline	20	10
Mittelwert zu Baseline (SD)	888,65 (487,81)	788,15 (482,87)
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Jahr 1B/C für die mittlere Veränderung zur Baseline	10	5
Mittlere Veränderung zur Baseline (SD) <sup>a</sup>	78,80 (156,87)	-7,20 (341,39)
Differenz der mittleren Veränderungen [95 %-KI] <sup>a</sup>	86,00 [-186,14; 358,14]	
p-Wert <sup>b</sup>	0,668	

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=10)
<p>a: Es wurde die Differenz der beobachteten mittleren Veränderungen zur Baseline berechnet. Für die Berechnung des 95 %-KI wurde ein gemischtes Modell verwendet, welches Terme für die Behandlung und die Studiervisite einschließt</p> <p>b: Es wurde ein Wilcoxon-Rangsummen-Test mit exaktem p-Wert verwendet</p> <p>Angewandte Methode für fehlende Werte: keine Imputation</p> <p>ITT: Intention-to-treat; Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; SD: standard deviation</p> <p>Quelle: IQVIA 2018b / Spark Therapeutics 2017, Tabellen 14.2.8.1</p>		

Die ergänzende Analyse der Veränderung im Gesichtsfeld, gemessen mittels der Goldmann-Perimetrie unter Verwendung des Stimulus V4e, ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied von Voretigen Neparvovec im Vergleich zur Kontrollgruppe und somit ein konsistentes Ergebnis zur Hauptanalyse. Zu Jahr 1B zeigte sich eine mittlere Veränderung von 78,80° in der Interventionsgruppe und von -7,20° in der Kontrollgruppe. Daraus resultierte kein statistisch signifikanter Unterschied von Voretigen Neparvovec gegenüber der Kontrollgruppe (Tabelle 4-30).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

Die Ergebnisse können uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung (über 68 %) eingeschlossen wurden und die medizinischen Versorgungsstandards in den Vereinigten Staaten, in denen die Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.5 Sehschärfetest – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Sehschärfetests

Studie	Operationalisierung
Studie 301	<p>Die Sehschärfe wurde anhand des Sehschärfetests ausgewertet. Messungen der Sehschärfe, oder der bestkorrigierten Sehschärfe, werden zur Dokumentation jeglicher Veränderungen des zentralen (fovealen) Sehens durchgeführt. Im Fokus der Messung des zentralen Sehens steht die Fähigkeit, Sehzeichen (auch Optotypen genannt) zu erkennen. In der vorliegenden Studie 301 finden die ETDRS-Tafeln und der altersangepasste HOTV-Test Anwendung. Auf den ETDRS-Tafeln sind verschieden große schwarze Buchstaben auf weißem Hintergrund abgebildet. Die Buchstaben stehen in Reihen von fünf Buchstaben und werden von Reihe zu Reihe um einen festgelegten Anteil kleiner, mit einem geringeren Abstand zueinander als die vorherige Reihe. Der Patient platziert sich in einem gewissen Abstand und muss die Buchstaben vorlesen. Am Reihenrand sind die jeweiligen Sehschärfen notiert. Veränderungen der Sehschärfe zeigen sich in „gewonnenen“ oder „verlorenen“ Buchstaben. Definitionsgemäß ist die Sehschärfe eine dimensionslose Zahl und stellt den Kehrwert des Minimum Angle of Resolution (MAR) dar, bei dem zwei Sehzeichen noch als getrennt wahrgenommen werden. Der MAR wird in der Einheit Winkelminute gemessen, wobei die Auflösung von 1' (einer Winkelminute) einer Auflösung von etwa 1,5 mm bei 5 m Abstand entspricht. Die Sehschärfe wurde für den Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe in den Logarithmus des MAR umgerechnet (LogMAR). Ein abnehmender LogMAR-Wert ist somit mit einer besseren Sehschärfe gleichzusetzen. Die Studienteilnehmer mussten sich an verschiedenen Tagen wiederholten Tests unterziehen, um konsistente Messungen für den Sehschärfetest zu erhalten. Beim HOTV-Test werden die Buchstaben H, O, T, V verwendet, die um eine vertikale Achse zentriert sind und somit auch von Kindern leichter identifiziert werden können.</p> <p><u>Hauptanalyse</u></p> <p>Ausgewertet wurde die Veränderung in der Sehschärfe, gemittelt über beide Augen, gemessen in LogMAR, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline. Für die Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung wurde die Anzahl der Patienten erfasst, die zu Jahr 1B/C eine Verbesserung um <math>\geq 10</math> und <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben (Abnahme LogMAR um <math>\geq 0,2</math> und <math>\geq 0,3</math> Einheiten) und eine Verschlechterung um <math>\geq 10</math> und <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben in der Sehschärfe (Zunahme LogMAR um <math>\geq 0,2</math> und <math>\geq 0,3</math> Einheiten) im Vergleich zur Baseline erreicht hatten. Für den Vergleich der beiden Gruppen wurde das OR, das RR und die RD mit den dazugehörigen 95 %-KI berechnet. Das OR wurde dabei mittels eines logistischen Regressionsmodells, das RR und die RD mittels Vierfeldertafel berechnet. Die dazugehörigen 95 %-KI wurden mittels exakter Methode bestimmt. Für den Vergleich der Interventions- und Kontrollgruppe wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 durchgeführt. Die Ergebnisse werden im vorliegenden Dossier für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Zusätzlich wurde die mittlere Veränderung in der Sehschärfe, gemittelt über beide Augen, gemessen in logMAR, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline ausgewertet. Für die Analyse wurde ein MMRM verwendet, welches Terme für die Behandlung, die Studienvsiste und deren Interaktion einschließt. Für den Vergleich der beiden Gruppen wurde die Differenz der mittleren Veränderungen zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline und das zugehörige 95 %-KI mit Hilfe des Modells berechnet.</p>
<p>ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study; Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe;  KI: Konfidenzintervall; LogMAR: Logarithmus des MAR; MAR: Minimum Angle of Resolution;  MMRM: Mixed Model Repeated Measures, OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Sehschärfetest in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 301	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 301 wurde als Open-Label Studie durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. Im Folgenden wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Sehschärfetest beschrieben.

Das Verzerrungspotential wird als hoch eingestuft, da der Endpunkterheber nicht verblindet war und die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts bei einem Open-Label Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Endpunkterheber nicht ausgeschlossen werden kann. Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschloss. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Sehschärfetest als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

### Hauptanalyse

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den patientenrelevanten Sehschärfetest, gemittelt über beide Augen, dargestellt. Die Ergebnisse der Verbesserung um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben in der Sehschärfe (Abnahme LogMAR um  $\geq 0,2$  Einheiten) zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline werden im vorliegenden Dossier für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-33: Verbesserung um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben in der Sehschärfe (Abnahme LogMAR um  $\geq 0,2$  Einheiten), gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie 301</b>	<b>Interventionsgruppe (N=21)</b>	<b>Kontrollgruppe (N=10)</b>
<b>Verbesserung um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben in der Sehschärfe (Abnahme LogMAR um <math>\geq 0,2</math> Einheiten), gemittelt über beide Augen</b>		
Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)	8 (38,1)	0 (0,0)
OR [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/a	
RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	n/a	
RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	0,38 [0,03; 0,62]	
p-Wert <sup>c</sup>	0,032	
<b>Verbesserung um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben in der Sehschärfe (Abnahme LogMAR um <math>\geq 0,3</math> Einheiten), gemittelt über beide Augen</b>		
Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)	5 (23,8)	0 (0,0)
OR [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/a	
RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	n/a	
RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	0,24 [-0,11; 0,47]	
p-Wert <sup>c</sup>	0,147	
<b>Verschlechterung um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben in der Sehschärfe (Zunahme LogMAR um <math>\geq 0,2</math> Einheiten), gemittelt über beide Augen</b>		
Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)	1 (4,8)	0 (0,0)
OR [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/a	
RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	n/a	
RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	0,05 [-0,27; 0,24]	
p-Wert <sup>c</sup>	1,000	
<b>Verschlechterung um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben in der Sehschärfe (Zunahme LogMAR um <math>\geq 0,3</math> Einheiten), gemittelt über beide Augen</b>		
Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)	1 (4,8)	0 (0,0)
OR [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/a	
RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	n/a	
RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	0,05 [-0,27; 0,24]	
p-Wert <sup>c</sup>	1,000	

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=10)
a: Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, das KI wurde mittels exakter Methode berechnet b: Es wurde die Vierfeldertafel verwendet, das KI wurde mittels exakter Methode berechnet c: Es wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet		
Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder Imputation Analysepopulation: ITT-Population		
ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study; ITT: Intention-to-treat; Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; LogMAR: Logarithmus des MAR; MAR: Minimum Angle of Resolution; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; n/a: nicht anwendbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko		
Quelle: IQVIA 2018b		

Bezüglich der Sehschärfe konnte unter der Behandlung mit Voretigen Neparvovec eine klinisch relevante Verbesserung um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben (Abnahme LogMAR um  $\geq 0,2$  Einheiten), gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline statistisch signifikant häufiger erreicht werden als in der Kontrollgruppe. Bei 38,1 % der Patienten in der Interventionsgruppe konnte eine Verbesserung um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben in der Sehschärfe festgestellt werden. In der Kontrollgruppe gab es hingegen keinen Patienten, der diese Verbesserung erreicht hatte. Damit konnte bezüglich der Verbesserung um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben (Abnahme LogMAR um  $\geq 0,2$  Einheiten), gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline eine statistisch signifikante Überlegenheit ( $p$ -Wert 0,032) von Voretigen Neparvovec gegenüber der Kontrollgruppe gezeigt werden. In Hinsicht auf eine Verbesserung um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben sowie eine Verschlechterung um  $\geq 10$  und  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben konnte zwischen den Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (Tabelle 4-33).

Tabelle 4-34: Mittlere Veränderung in der Sehschärfe, gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=10)
<b>Mittlere Veränderung in der Sehschärfe, gemittelt über beide Augen (in LogMAR)</b>		
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Baseline	21	9
Mittelwert zu Baseline (SE) <sup>a</sup>	1,18 (0,14)	1,29 (0,21)
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Jahr 1B/C für die mittlere Veränderung zur Baseline	20	9
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE) <sup>a</sup>	-0,16 (0,07)	0,01 (0,10)
Differenz der mittleren Veränderungen [95 %-KI] <sup>a</sup>	-0,16 [-0,41; 0,08]	
p-Wert <sup>a</sup>	0,175	

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=10)
<p>a: Es wurde ein MMRM verwendet, welches Terme für die Behandlung, die Studienvisite und deren Interaktion einschließt</p> <p>Angewandte Methode für fehlende Werte: MMRM Analysepopulation: ITT-Population</p> <p>ITT: Intention-to-treat; Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; LogMAR: Logarithmus des MAR; MAR: Minimum Angle of Resolution; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; SE: standard error</p> <p>Quelle: IQVIA 2018b / Spark Therapeutics 2017, Tabelle 11.17</p>		

Bezüglich des über beide Augen gemittelten Wertes der Sehschärfe zeigte Voretigen Neparvovec im Vergleich zur Kontrollgruppe keinen statistisch signifikanten Unterschied (Tabelle 4-34).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

Die Ergebnisse können uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung (über 68 %) eingeschlossen wurden und die medizinischen Versorgungsstandards in den Vereinigten Staaten, in denen die Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.1.3.1.6 Fragebogen zur visuellen Lebensqualität – RCT**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
Studie 301	<p>Die Messung der auf Sehfähigkeit bezogenen Lebensqualität erfolgte mit Hilfe des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität. Dieser patientenberichtete Endpunkt bestand aus 25 Fragen zu Aktivitäten des täglichen Lebens, die von der Sehkraft abhängen oder eine visuelle Komponente einschließen. Patienten und - falls erforderlich - ihr Elternteil / Erziehungsberechtigter, wurden gebeten, den Fragebogen auszufüllen und den wahrgenommenen Schwierigkeitsgrad dieser alltäglichen Aktivitäten auf einer numerischen Skala von 0 bis 10, wobei 0 den höchsten Schwierigkeitsgrad darstellt, zu bewerten. Der Mittelwert der gegebenen Antworten ergab dabei den Score für jeden Patienten. Bei Patienten über 18 Jahre hat nur der Patient selbst den Fragebogen ausgefüllt. Beim Fragebogen zur visuellen Lebensqualität handelt es sich um einen neu erstellten Fragebogen, der sich am VFQ-25 orientiert.</p> <p><u>Hauptanalyse</u></p> <p>Ausgewertet wurde die Veränderung im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline. Für die Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung wurde die Anzahl der Patienten erfasst, die zu Jahr 1B/C eine Verbesserung um <math>\geq 4</math> Punkte erreicht hatten. Für den Vergleich der beiden Gruppen wurde das OR, das RR und die RD mit den dazugehörigen 95 %-KI berechnet. Das OR wurde dabei mittels eines logistischen Regressionsmodells, das RR und die RD mittels Vierfeldertafel berechnet. Die dazugehörigen 95 %-KI wurden mittels exakter Methode bestimmt. Für den Vergleich der Interventions- und Kontrollgruppe wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 durchgeführt. Die Ergebnisse werden im vorliegenden Dossier für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Zusätzlich wurde die mittlere Veränderung im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline ausgewertet. Für den Vergleich der beiden Gruppen wurde die Differenz der beobachteten mittleren Veränderungen zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline berechnet. Das 95 %-KI wurde mit einem gemischten Modell bestimmt, welches Terme für die Behandlung und die Studienvisite einschließt. Außerdem wurde ein Wilcoxon-Rangsummen-Test mit exaktem p-Wert verwendet.</p> <p><u>Ergänzende Analyse</u></p> <p>Ergänzend wurde die Veränderung im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Elternteil / Erziehungsberechtigten, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline ausgewertet. Die Auswertung erfolgte dabei analog zu den Methoden der Hauptanalyse.</p>
<p>Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VFQ-25: Visual Function Questionnaire 25</p>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Fragebogen zur visuellen Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 301	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie 301 wurde als Open-Label Studie durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. Im Folgenden wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Fragebogen zur visuellen Lebensqualität beschrieben.

Das Verzerrungspotential wird als hoch eingestuft, da der Endpunkterheber, der Patient bzw. der Elternteil, nicht verblindet war und die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts bei einem Open-Label Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Patienten bzw. den Elternteil nicht ausgeschlossen werden kann. Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Fragebogen zur visuellen Lebensqualität als hoch eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

### **Hauptanalyse**

Im Folgenden werden die Rücklaufquoten (Tabelle 4-37) und die Ergebnisse des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten, dargestellt (Tabelle 4-38). Die Ergebnisse der Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität werden im vorliegenden Dossier für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-37: Rücklaufquoten des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten, zu Jahr 1B/C mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=10)
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Jahr 1B/C (%)	20 (95,3)	9 (90,0)
ITT: Intention-to-treat; Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population;		
Quelle: IQVIA 2018b		

Tabelle 4-38: Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=10)
<b>Verbesserung um <math>\geq 4</math> Punkte im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten</b>		
Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)	4 (19,0)	0 (0,0)
OR [95 %-KI] <sup>a</sup>		n/a
RR [95 %-KI] <sup>b</sup>		n/a
RD [95 %-KI] <sup>b</sup>		0,19 [-0,13; 0,42]
p-Wert <sup>c</sup>		0,277
a: Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, das KI wurde mittels exakter Methode berechnet b: Es wurde die Vierfeldertafel verwendet, das KI wurde mittels exakter Methode berechnet c: Es wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet		
Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder Imputation Analysepopulation: ITT-Population		
ITT: Intention-to-treat; Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; n/a: nicht anwendbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko		
Quelle: IQVIA 2018b		

Unter Voretigen Neparvovec wurde eine klinisch relevante Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline numerisch häufiger erreicht als in der Kontrollgruppe. In der Interventionsgruppe lag der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte bei 19,0 %. Der Anteil in der Kontrollgruppe lag hingegen bei 0,0 %. Damit konnte bezüglich der Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline kein statistisch signifikanter Unterschied (p-Wert 0,277) zwischen den Gruppen gezeigt werden (Tabelle 4-38).

Tabelle 4-39: Mittlere Veränderung im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=10)
<b>Mittlere Veränderung im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten (in Punkten)</b>		
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Baseline	21	9
Mittelwert zu Baseline (SD)	4,40 (1,38)	4,93 (1,46)
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Jahr 1B/C für die mittlere Veränderung zur Baseline	20	9
Mittlere Veränderung zur Baseline (SD) <sup>a</sup>	2,56 (1,82)	0,12 (1,36)
Differenz der mittleren Veränderungen [95 %-KI] <sup>a</sup>	2,44 [1,04; 3,83]	
p-Wert <sup>b</sup>	< 0,001	
<p>a: Es wurde die Differenz der beobachteten mittleren Veränderungen zur Baseline berechnet. Für die Berechnung des 95 %-KI wurde ein gemischtes Modell verwendet, welches Terme für die Behandlung und die Studienvisite einschließt</p> <p>b: Es wurde ein Wilcoxon-Rangsummen-Test mit exaktem p-Wert verwendet</p> <p>Angewandte Methode für fehlende Werte: keine Imputation</p> <p>ITT: Intention-to-treat; Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population, SD: standard deviation</p> <p>Quelle: IQVIA 2018b / Spark Therapeutics 2017, Tabelle 14.2.7.1</p>		

Im vom Patienten ausgefüllten Fragebogen zur visuellen Lebensqualität zeigte Voretigen Neparvovec gegenüber der Kontrollgruppe eine statistisch signifikante Überlegenheit in der mittleren Veränderung des Scores zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline. Nach der Verabreichung von Voretigen Neparvovec zeigte sich in der Interventionsgruppe zu Jahr 1B eine mittlere Veränderung von 2,56 Punkten. Der mittlere Score in der Kontrollgruppe zu Jahr 1C veränderte sich lediglich um 0,12 Punkte. Daraus resultierte die klinisch relevante und statistisch signifikante Differenz der mittleren Veränderungen von 2,44 Punkten (95 %-KI [1,04; 3,83]) mit einem p-Wert von < 0,001 (Tabelle 4-39).

### ***Ergänzende Analyse***

Im Folgenden werden die Rücklaufquoten und die Ergebnisse für den Fragebogen zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Elternteil / Erziehungsberechtigten, dargestellt. Diese Ergebnisse werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-40: Rücklaufquoten des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Elternteil / Erziehungsberechtigten, zu Jahr 1B/C mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=10)
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Jahr 1B/C (%)	15 (71,4)	5 (50,0)
ITT: Intention-to-treat; Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population;		
Quelle: IQVIA 2018b		

Tabelle 4-41: Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Elternteil / Erziehungsberechtigten, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=10)
<b>Verbesserung um <math>\geq 4</math> Punkte im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Elternteil / Erziehungsberechtigten</b>		
Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)	6 (28,6)	0 (0,0)
OR [95 %-KI] <sup>a</sup>		n/a
RR [95 %-KI] <sup>b</sup>		n/a
RD [95 %-KI] <sup>b</sup>		0,29 [-0,04; 0,52]
p-Wert <sup>c</sup>		0,141
a: Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, das KI wurde mittels exakter Methode berechnet		
b: Es wurde die Vierfeldertafel verwendet, das KI wurde mittels exakter Methode berechnet		
c: Es wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet		
Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder Imputation		
Analysepopulation: ITT-Population		
ITT: Intention-to-treat; Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; n/a: nicht anwendbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko		
Quelle: IQVIA 2018b		

Auch bei der Auswertung des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Elternteil / Erziehungsberechtigten, wurde in der Interventionsgruppe eine Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte im Score des Fragebogens zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline numerisch häufiger erreicht als in der Kontrollgruppe. Unter Voretigen Neparvovec lag der Anteil bei 28,6 %. Der Anteil in der Kontrollgruppe lag bei 0,0 %. Damit konnte bezüglich der Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Elternteil / Erziehungsberechtigten, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline kein statistisch signifikanter Unterschied (p-Wert 0,141) zwischen den Gruppen gezeigt werden (Tabelle 4-41).

Tabelle 4-42: Mittlere Veränderung im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Elternteil / Erziehungsberechtigten, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=10)
<b>Mittlere Veränderung im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Elternteil / Erziehungsberechtigten (in Punkten)</b>		
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Baseline	15	5
Mittelwert zu Baseline (SD)	3,62 (1,31)	3,26 (1,69)
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Jahr 1B/C für die mittlere Veränderung zur Baseline	15	5
Mittlere Veränderung zur Baseline (SD)	3,87 (1,95)	-0,18 (1,34)
Differenz der mittleren Veränderungen [95 %-KI] <sup>a</sup>	4,05 [2,07; 6,03]	
p-Wert <sup>b</sup>	0,002	
<p>a: Es wurde die Differenz der beobachteten mittleren Veränderungen zur Baseline berechnet. Für die Berechnung des 95 %-KI wurde ein gemischtes Modell verwendet, welches Terme für die Behandlung und die Studiervisite einschließt</p> <p>b: Es wurde ein Wilcoxon-Rangsummen-Test mit exaktem p-Wert verwendet</p> <p>Angewandte Methode für fehlende Werte: keine Imputation</p> <p>ITT: Intention-to-treat; Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population, SD: standard deviation; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p> <p>Quelle: IQVIA 2018b / Spark Therapeutics 2017, Tabelle 14.2.7.1</p>		

In Bezug auf die mittlere Veränderung im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Elternteil / Erziehungsberechtigten, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline, ergab sich ebenfalls eine statistisch signifikante Überlegenheit von Voretigen Neparvovec im Vergleich zur Kontrollgruppe und somit ein konsistentes Ergebnis zur Hauptanalyse. Zu Jahr 1B zeigte sich eine mittlere Veränderung von 3,87 Punkten in der Interventionsgruppe und zu Jahr 1C sogar eine Veränderung um -0,18 Punkte in der Kontrollgruppe. Daraus resultierte eine statistisch signifikante Überlegenheit von Voretigen Neparvovec gegenüber der Kontrollgruppe von 4,05 Punkten (95 %-KI [2,07; 6,03]) mit einem p-Wert von 0,002 (Tabelle 4-42).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

Die Ergebnisse können uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung (über 68 %) eingeschlossen wurden und die medizinischen Versorgungsstandards in den Vereinigten Staaten, in denen die Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.7 Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-43: Operationalisierung der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
Studie 301	<p>UE wurden zu jeder Studienvisite durch Befragung oder durch den Bericht eines Patienten, durch Beobachtung und / oder durch körperliche Untersuchungen erfasst. Dabei wurden die UE als mild, moderat, schwer (Grad 3), lebensbedrohlich (Grad 4) oder mit Todesfolge beschrieben. Ein SUE war definiert als jedes UE, das zum Tod, zu einem lebensbedrohlichen Ereignis (das den Patienten unmittelbarer Lebensgefahr aussetzt), zu einem stationären Krankenhausaufenthalt oder verlängerten Krankenhausaufenthalt, zu einer anhaltenden oder signifikanten Unfähigkeit oder erheblichen Beeinträchtigung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen zu erfüllen oder zu einer angeborenen Anomalie oder zu einem Geburtsfehler führt.</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden folgende Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE</li> <li>• UE vom Grad 3/4</li> <li>• SUE</li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führten</li> </ul> <p>Die Sicherheitsendpunkte werden jeweils nach Gesamtzahl ausgewertet. Es erfolgt ebenfalls eine Darstellung der (S)UE nach SOC und PT gemäß MedDRA-Kodierung.</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse wurden von der medizinischen Aufsicht und dem DSMB überprüft. SUE wurden der medizinischen Aufsicht (und ggf. dem IRB) unverzüglich nach Bekanntwerden des Ereignisses gemeldet. Der Sponsor informierte auch die zuständigen Bundesaufsichtsbehörden. Alle SUE wurden beobachtet bis sie entweder nicht mehr auftraten oder stabil waren.</p> <p><u>Hauptanalyse</u></p> <p>Für die Bewertung der UE wurden die Inzidenzraten berechnet. Für den Vergleich der beiden Gruppen wurde das OR, das RR und die RD mittels Vierfeldertafel berechnet. Die dazugehörigen 95 %-KI wurden mittels exakter Methode bestimmt. Für den Vergleich der Interventions- und Kontrollgruppe wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 durchgeführt.</p>

DSMB: Data and Safety Monitoring Board; IRB: Institutional Review Board; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 301	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch/niedrig*
*Das Verzerrungspotenzial wurde für den Endpunkt SUE als niedrig und für die Endpunkte UE, UE vom Grad 3/4 und UE, die zum Therapieabbruch führten als hoch eingestuft						
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie 301 wurde als Open-Label Studie durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. Im Folgenden wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial wird für die Endpunkte UE, UE vom Grad 3/4 und UE, die zum Therapieabbruch führten, als hoch eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich der Ergebnisse dieser Endpunkte bei einem Open-Label Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Arzt nicht ausgeschlossen werden kann. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SUE wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich der Ergebnisse dieses Endpunktes auch bei einem Open-Label Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patienten, noch durch den Arzt zu erwarten ist. Die Analyse erfolgte auf Basis der Safety-Population. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

### Hauptanalyse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit dargestellt. Diese Ergebnisse werden im vorliegenden Dossier für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-45: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 301	Interventionsgruppe (N=20)	Kontrollgruppe (N=9)
<b>Unerwünschtes Ereignis (UE)</b>		
Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)	20 (100,0)	9 (100,0)
OR [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/a	
RR [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/a	
RD [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/a	
p-Wert <sup>b</sup>	1,000	
<b>UE vom Grad 3/4</b>		
Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)	11 (55,0)	2 (22,2)
OR [95 %-KI] <sup>a</sup>	4,28 [0,57; 49,76]	
RR [95 %-KI] <sup>a</sup>	2,48 [0,80; 24,37]	
RD [95 %-KI] <sup>a</sup>	0,33 [-0,11; 0,63]	
p-Wert <sup>b</sup>	0,130	
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>		
Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)	2 (10,0)	0 (0,0)
OR [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/a	
RR [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/a	
RD [95 %-KI] <sup>a</sup>	0,10 [-0,25; 0,32]	
p-Wert <sup>b</sup>	1,000	
<b>UE, die zum Therapieabbruch führten</b>		
Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
OR [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/a	
RR [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/a	
RD [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/a	
p-Wert <sup>b</sup>	1,000	

Studie 301	Interventionsgruppe (N=20)	Kontrollgruppe (N=9)
a: Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, das KI wurde mittels exakter Methode berechnet b: Es wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet		
Analysepopulation: Safety-Population		
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Safety-Population; n/a: nicht anwendbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		
Quelle: IQVIA 2018b		

Zwischen beiden Gruppen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der UE, der UE vom Grad 3/4 und der SUE. Außerdem wurde die Therapie in beiden Gruppen nicht wegen eines UE abgebrochen Tabelle 4-45.

Eine ausführliche Darstellung der UE und der SUE inklusive Effektschätzer erfolgt in Anhang 4-G. Mit Ausnahme des milden, kontrollierbaren UE einer Leukozytose – hier lag der Anteil der Patienten bei 45 % in der Interventionsgruppe und bei 0 % in der Kontrollgruppe (p-Wert 0,027) – gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Eine vorübergehend auftretende Leukozytose wurde als Reaktion auf die Gabe von Kortikosteroiden erwartet – die Leukozytose ist nicht symptomatisch und wird durch einen Laborparameter gemessen. Die Gabe von Kortikosteroiden erfolgt regelhaft, um das Risiko für unerwünschte Immunreaktionen zu senken.

Die Ergebnisse der Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit zeigen, dass Voretigen Neparvovec ein gut kontrollierbares Sicherheitsprofil aufweist.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

Die Ergebnisse können uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung (über 68 %) eingeschlossen wurden und die medizinischen Versorgungsstandards in den Vereinigten Staaten, in denen die Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Gemäß den Vorgaben des G-BA betreffend Format, Gliederung sowie der einzureichenden Unterlagen im Rahmen der Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung sind in Modul 4 eines Nutzendossiers für ein Orphan Drug nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 vom pharmazeutischen Unternehmer auszufüllen (siehe 4.2.1). Darüber hinaus ist die Durchführung von Subgruppenanalysen aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmern (N=31) nicht informativ.

#### 4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

Der medizinische Zusatznutzen von Voretigen Neparvovec im Vergleich zur aktuellen Behandlungsoption, die aufgrund fehlender Alternativen beobachtendes Abwarten vorsieht (Kontrollgruppe) (G-BA 2018b), wurde auf Basis der Studie 301 bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf

nachgewiesenen biallelischen *RPE65*-Mutationen bei LCA oder RP beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen, geprüft.

Für die im Dossier betrachteten patientenrelevanten Endpunkte ergeben sich folgende Ergebnisse:

### **Mortalität**

In der Studie 301 traten in beiden Gruppen keine Todesfälle auf.

### **Morbidität**

Die Morbidität wurde anhand der Ergebnisse des Mobilitätstests, des Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Tests, der Gesichtsfeldtests und des Sehschärfetests bewertet. Anhand des mit beiden Augen durchgeführten Mobilitätstests wurde die sehbedingte Mobilität eines Patienten, die entscheidend durch die Größe des Gesichtsfeldes und die Lichtempfindlichkeit beeinflusst wird, gemessen. Das selbstständige Meistern alltäglicher Situationen, die von der sehbedingten Mobilität abhängen, wie zum Beispiel der Gang durch ein Bürogebäude oder das Überqueren einer Straße in der Abenddämmerung, konnte unter Voretigen Neparvovec signifikant verbessert werden. Dies zeigte sich in der Messung der sehbedingten Mobilität erhobenen Mobilitätstest-Score zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline. In der Interventionsgruppe wurde eine klinisch relevante Verbesserung um  $\geq 1$  Punkt signifikant häufiger erreicht als in der Kontrollgruppe, was auf eine statistisch signifikante Überlegenheit von Voretigen Neparvovec schließen lässt. Die Vollfeld-Lichtempfindlichkeit eines Patienten wurde anhand des Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Tests gemessen. Das Zurechtfinden in alltäglichen Situationen, das ganz entscheidend von der Lichtempfindlichkeit eines Patienten abhängt, wie zum Beispiel das Zurechtfinden bei schlechten Lichtverhältnissen, konnte unter Voretigen Neparvovec signifikant verbessert werden. Die Gegenüberstellung der dazu ausgewerteten mittleren Veränderungen in der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline wies eine statistisch signifikante Überlegenheit von Voretigen Neparvovec gegenüber der Kontrollgruppe auf. Die klinische Relevanz des Unterschieds konnte anhand der SMD in Form von Hedges'  $g$  gezeigt werden. Das periphere Gesichtsfeld eines Patienten wurde anhand der Goldmann-Perimetrie gemessen. Das Zurechtfinden in alltäglichen Situationen, das entscheidend von der Größe des peripheren Gesichtsfeldes abhängt, wie zum Beispiel das Überqueren einer Straße, konnte ebenfalls unter Voretigen Neparvovec signifikant verbessert werden. Dies zeigte sich in der Gegenüberstellung der mittleren Veränderungen im peripheren Gesichtsfeld zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline. Die Interventionsgruppe war diesbezüglich der Kontrollgruppe signifikant überlegen. Die klinische Relevanz dieses Unterschieds konnte ebenfalls anhand der SMD in Form von Hedges'  $g$  gezeigt werden. Doch nicht nur in Bezug auf das periphere Gesichtsfeld konnte unter Voretigen Neparvovec eine Überlegenheit aufgezeigt werden. Auch bei der statischen Humphrey-Perimetrie, die die Lichtempfindlichkeitsgrenze bestimmter Areale des Gesichtsfeldes misst, konnte eine Verbesserung zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline festgestellt werden. Dies zeigte sich im Vergleich der Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um  $> 3$  dB im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze im Bereich der Makula und der Fovea. In der Interventionsgruppe wurde diese klinisch relevante Verbesserung

signifikant häufiger erreicht als in der Kontrollgruppe, was auf eine statistisch signifikante Überlegenheit von Voretigen Neparvovec schließen lässt. In Bezug auf eine Verschlechterung um  $> 5$  dB im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze im Bereich der Makula und der Fovea konnte zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Anhand des Sehschärfetests wurde die Sehschärfe eines Patienten ausgewertet. Unter Voretigen Neparvovec konnte hier zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline ebenfalls eine statistisch signifikante Veränderung gezeigt werden. In der Interventionsgruppe wurde eine Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben (Abnahme LogMAR um  $\geq 0,2$  Einheiten) signifikant häufiger erreicht als in der Kontrollgruppe, was auf eine statistisch signifikante Überlegenheit von Voretigen Neparvovec schließen lässt. Diese klinisch relevante Verbesserung wird durch den Patienten direkt wahrgenommen und spiegelt somit direkt die Veränderung des Gesundheitszustandes wider. In Hinsicht auf die Verbesserung um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben sowie die Verschlechterung um  $\geq 15$  und  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben konnte zwischen den Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

### Auf Sehfähigkeit bezogene Lebensqualität

Die auf Sehfähigkeit bezogene Lebensqualität wurde anhand des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, der vom Patienten selbst ausgefüllt wurde, bewertet. Bezüglich einer klinisch relevanten Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte im Score des Fragebogens konnte zwischen den Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden.

### Sicherheit und Verträglichkeit

Das Sicherheitsprofil von Voretigen Neparvovec ist mit den Ergebnissen der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit in der Kontrollgruppe vergleichbar. Zwischen beiden Gruppen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Kategorien UE, UE vom Grad 3/4 und SUE. Außerdem wurde die Therapie in beiden Gruppen nicht wegen eines UE abgebrochen. Lediglich bei der Darstellung der UE nach SOC und PT zeigte Voretigen Neparvovec bezüglich des milden, vorübergehenden UE einer Leukozytose eine statistisch signifikante Unterlegenheit im Vergleich zur Kontrollgruppe. Eine vorübergehend auftretende Leukozytose ist als Reaktion auf die Gabe von Kortikosteroiden zu erwarten. Sie ist nicht symptomatisch und wird durch einen Laborparameter gemessen. Zudem wurde weder die Therapie im Interventionsarm noch das Beobachten im Kontrollarm wegen eines UE abgebrochen. Die Ergebnisse der Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit zeigen somit, dass Voretigen Neparvovec ein gut kontrollierbares Sicherheitsprofil aufweist.

Tabelle 4-46: Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
<b>Mortalität</b>	
Tod	Es sind keine Todesfälle aufgetreten

<b>Endpunktkategorie</b> Endpunkt	<b>Effektschätzer [95 %-KI]</b> <b>p-Wert</b>
<b>Morbidität</b>	
Verbesserung um $\geq 1$ Punkt im Mobilitätstest-Score für beide Augen	RR = 2,26 [1,14; 7,56] 0,006
Mittlere Veränderung in der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit bei Weißlicht gemittelt über beide Augen	SMD = -1,52 [-2,41; -0,63] < 0,001
Verbesserung um > 3 dB in der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Makula)	RR = 7,62 [1,53; 233,47] 0,001
Verbesserung um > 3 dB in der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Fovea)	RR = 3,10 [1,03; 28,75] 0,054
Verschlechterung um > 5 dB in der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Makula)	RR = n/a 1,000
Verschlechterung um > 5 dB in der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Fovea)	RR = n/a 0,533
Mittlere Veränderung im peripheren Gesichtsfeld (Goldmann-Perimetrie, III4e)	SMD = 1,27 [0,41; 2,12] 0,006
Verbesserung um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben in der Sehschärfe (Abnahme LogMAR um $\geq 0,2$ Einheiten), gemittelt über beide Augen	RR = n/a 0,032
Verbesserung um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben in der Sehschärfe (Abnahme LogMAR um $\geq 0,3$ Einheiten), gemittelt über beide Augen	RR = n/a 0,147
Verschlechterung um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben in der Sehschärfe (Zunahme LogMAR um $\geq 0,2$ Einheiten), gemittelt über beide Augen	RR = n/a 1,000
Verschlechterung um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben in der Sehschärfe (Zunahme LogMAR um $\geq 0,3$ Einheiten), gemittelt über beide Augen	RR = n/a 1,000
<b>Auf Sehfähigkeit bezogene Lebensqualität</b>	
Verbesserung um $\geq 4$ Punkte im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten	RR = n/a 0,277
<b>Sicherheit und Verträglichkeit</b>	
UE	RR = n/a 1,000
UE vom Grad 3/4	RR = 2,48 [0,80; 24,37] 0,130
SUE	RR = n/a 1,000
UE, das zum Therapieabbruch führte	Es gab keine Therapieabbrecher aufgrund von UE

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
dB: Dezibel; ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study; KI: Konfidenzintervall; LogMAR: Logarithmus des MAR; MAR: Minimum Angle of Resolution; n/a: nicht anwendbar; RR: Relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis	

Insgesamt zeigt sich eine klinisch relevante und statistisch signifikante Überlegenheit unter Voretigen Neparvovec bezüglich der Verbesserung im Mobilitätstest-Score, in der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit, im Gesichtsfeld und in der Sehschärfe. Bezüglich Sicherheit und Verträglichkeit zeigte sich unter Voretigen Neparvovec ein gut kontrollierbares Sicherheitsprofil.

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt*

**analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-47: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-48: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.3.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-52: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien**

**4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-53: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-54: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.3.*

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.3.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Nicht zutreffend.

### 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

#### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Voretigen Neparvovec hat seit dem 02. April 2012 den Status als Medikament zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel zur Behandlung von LCA (EU/3/12/981) (EMA 2012b) und seit dem 28. Juli 2015 zur Behandlung von RP (EU/3/15/1518) (EMA 2015). Mit Datum vom 22.11.2018 wurde der Orphan Drug Status von Voretigen Neparvovec als Medikament 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, durch das COMP bestätigt (EMA 2018).

Somit gilt der medizinische Zusatznutzen von Voretigen Neparvovec laut § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt. Ein Nachweis des Zusatznutzens gegenüber einer ZVT ist daher gemäß VerfO des G-BA nicht erforderlich.

Zum Nachweis des Ausmaßes eines Zusatznutzens, der über das gesetzlich vorgesehene Maß eines Orphan Drug Status hinausgeht, verwendet die Novartis Pharma GmbH die im Beratungsgespräch beim G-BA am 25.10.2018 eingeholte zweckmäßige Vergleichstherapie: Beobachtendes Abwarten.

#### Evidenzstufe

Die Studie 301 entspricht nach der in der VerfO des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib und ist damit für die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens geeignet.

## **Studienqualität**

Auf Studienebene ist das Verzerrungspotenzial als niedrig einzustufen. Es handelt sich um eine randomisierte Phase-III-Studie, die in Übereinstimmung mit den Leitlinien nach ICH GCP und der Deklaration von Helsinki durchgeführt wurde. Die Studie wurde als Open-Label Studie geplant. Die Durchführung einer Scheinoperation in der Kontrollgruppe wurde aus ethischen Gründen und aufgrund der systemischen Vorbehandlung mit oralen Kortikosteroiden, die mit den üblichen Risiken verbunden gewesen wäre, abgelehnt, insbesondere angesichts der Einbeziehung von pädiatrischen Studienteilnehmern. Aus diesem Grund waren die Patienten der beiden Gruppen und die behandelnden Personen nicht verblindet. Die Randomisierung wurde adäquat durchgeführt und die Gruppenzuteilung erfolgte zufällig durch ein unabhängiges Datenmanagementunternehmen, sodass die Prüfer und Studienteilnehmer erst bei der Untersuchung zu Baseline die geplante Zuteilung erfahren haben. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 und war stratifiziert nach Alter der Patienten ( $\geq 10$  Jahre oder  $< 10$  Jahre) und Ergebnislevel des Mobilitätstests ( $\geq 125$  Lux oder  $< 125$  Lux) zum Zeitpunkt des Screenings. Innerhalb jedes Stratum regelten randomisierte Blöcke (Blockgröße von drei) die Zuteilung zur Behandlungsgruppe. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan (SAP) definiert waren oder gemäß VerFO des G-BA berichtet wurden (z. B. die Berechnung der Effektmaße für den Vergleich der Gruppen). Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Analysen erfolgten auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt.

## **Validität der Endpunkte**

Wie ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2 diskutiert, sind alle in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte in den herangezogenen Operationalisierungen unmittelbar patientenrelevant. Die Erfassung der entsprechenden Zielgrößen erfolgte mit Hilfe validierter Erhebungsinstrumente bzw. standardisierter Messverfahren.

Insgesamt ist die Validität der herangezogenen Endpunkte als „hoch“ einzustufen.

## **Weitere endpunktspezifische Aspekte**

Neben allgemeinen, endpunktübergreifenden Aspekten können auch endpunktspezifische Unsicherheiten zur Einschränkung der Ergebnissicherheit führen. Für die abschließende Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde deshalb zusätzlich das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene berücksichtigt. Da ein niedriges Verzerrungspotenzial keine Herabstufung der Ergebnissicherheit bedingt, werden im Folgenden ausschließlich Endpunkte betrachtet, bei denen das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft wurde und ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vorlag.

## ***Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test***

Bei der Durchführung des Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Tests kann eine Verzerrung der Ergebnisse nicht vollständig ausgeschlossen werden, da es sich bei der Studie 301 um eine Open-Label Studie handelt und der Endpunkterheber nicht verblindet war. Allerdings sind sowohl Richtung als auch Größe des beobachteten Effekts mit dem des Mobilitätstest, der ein niedriges Verzerrungspotenzial aufweist, weitestgehend identisch. Der

Mobilitätstest wiederum steht im direkten Zusammenhang mit der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit. Unter Berücksichtigung der hohen Konsistenz der Ergebnisse sowie der Größe des beobachteten Effekts ist die Bewertung des Zusatznutzens für den Endpunkt Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test auf Grundlage der erbrachten Nachweise somit mit hoher Ergebnissicherheit möglich.

### ***Gesichtsfeldtest***

Auch bei der Durchführung des Gesichtsfeldtests kann aufgrund des Open-Label Studiendesigns und der damit einhergehenden unverblindeten Erhebung des Endpunkts ein relevantes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden. Auch hier sind sowohl Richtung als auch Größe des beobachteten Effekts mit dem des Mobilitätstests, der ein niedriges Verzerrungspotenzial aufweist, weitestgehend identisch. Unter Berücksichtigung der hohen Konsistenz der Ergebnisse sowie der Größe des beobachteten Effekts ist die Bewertung des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesichtsfeldtest auf Grundlage der erbrachten Nachweise somit mit hoher Ergebnissicherheit möglich.

### ***Fragebogen zur visuellen Funktion***

Bei der Durchführung des Fragebogens zur visuellen Funktion ist der Endpunkterheber der Patient selbst und / oder ein Elternteil / Erziehungsberechtigter. Aufgrund des Open-Label Studiendesigns kann eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Doch auch hier sind sowohl Richtung als auch Größe des beobachteten Effekts mit dem des Mobilitätstests, der ein niedriges Verzerrungspotenzial aufweist, weitestgehend identisch. Der Mobilitätstest wiederum steht im direkten Zusammenhang mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Unter Berücksichtigung der hohen Konsistenz der Ergebnisse sowie der Größe des beobachteten Effekts ist die Bewertung des Zusatznutzens für den Endpunkt Fragebogen zur visuellen Funktion auf Grundlage der erbrachten Nachweise somit mit hoher Ergebnissicherheit möglich.

### **Verfügbare Evidenz**

Die bibliografische, systematische Literaturrecherche (Stand 16.12.2018), eine umfassende Recherche in Studienregistern (Stand 17.12.2018) und die ausführliche Sichtung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Stand 17.12.2018) stellen sicher, dass in die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens alle verfügbare Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien eingegangen ist.

### **Fazit**

Unter Berücksichtigung der hohen Evidenzstufe und der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise zur Abschätzung des Zusatznutzens von Voretigen Neparvovec im Vergleich zur Kontrollgruppe im vorliegenden Anwendungsgebiet als „hoch“ einzustufen. Insgesamt ist eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens auf Grundlage der erbrachten Nachweise deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Im Folgenden wird der medizinische Zusatznutzen von Voretigen Neparvovec, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, bewertet. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens beruht auf den gemäß der AM-NutzenV festgelegten Kategorien (G-BA 2018a). Dabei wird für jeden Endpunkt das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der Kriterien der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades des entsprechenden Ereignisses hergeleitet. Abschließend erfolgt die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Voretigen Neparvovec im Vergleich zur aktuellen Behandlungsoption, die aufgrund fehlender Therapiealternativen beobachtendes Abwarten vorsieht (Kontrollgruppe) (G-BA 2018b).

Die Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten, kontrollierten Open-Label Phase-III-Studie 301, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Voretigen Neparvovec bei Patienten der Zielpopulation gegenüber der Kontrollgruppe ohne Behandlung für mindestens ein Jahr nach Baseline evaluiert wurden. Aufgrund der hohen Evidenzstufe (Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“ einzustufen. Eine valide Beurteilung des Zusatznutzens ist deshalb mit

hoher Ergebnissicherheit möglich. Die Ergebnisse können uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung (über 68 %) eingeschlossen wurden und die medizinischen Versorgungsstandards in den Vereinigten Staaten, in denen die Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

Aufgrund der erbrachten Nachweise begründet sich der Zusatznutzen von Voretigen Neparvovec gegenüber der Kontrollgruppe im Hinblick auf die Nutzenkategorien Morbidität, auf Sehfähigkeit bezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit dabei wie folgt:

### **Mortalität**

In der Studie 301 traten weder in der Interventionsgruppe noch in der Kontrollgruppe Todesfälle auf.

### **Morbidität**

Voretigen Neparvovec ist der Kontrollgruppe hinsichtlich der Verbesserung der Morbidität klinisch relevant und statistisch signifikant überlegen. Dies zeigte sich im zur Messung der sehbedingten Mobilität erhobenen **Mobilitätstest-Score**. In der Interventionsgruppe wurde eine klinisch relevante Verbesserung um  $\geq 1$  Punkt signifikant häufiger erreicht als in der Kontrollgruppe. Außerdem zeigte die Gegenüberstellung der ausgewerteten mittleren Veränderungen in der **Vollfeld-Lichtempfindlichkeit** eine klinisch relevante und statistisch signifikante Überlegenheit von Voretigen Neparvovec gegenüber der Kontrollgruppe. Bezüglich der Gegenüberstellung der mittleren Veränderungen im **peripheren Gesichtsfeld** (Goldmann-Perimetrie, III4e) konnte ebenfalls die klinisch relevante und statistisch signifikante Überlegenheit gezeigt werden. Auch bei der Untersuchung **bestimmter Areale des Gesichtsfeldes** (Humphrey-Perimetrie) konnte eine Verbesserung festgestellt werden. Dies zeigte sich im Vergleich der Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um  $> 3$  dB im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze im Bereich der Makula und Fovea. In der Interventionsgruppe wurde diese klinisch relevante Verbesserung signifikant häufiger erreicht als in der Kontrollgruppe. Darüber hinaus konnte unter Voretigen Neparvovec ebenfalls eine statistisch signifikante Verbesserung in der **Sehschärfe** gezeigt werden. In der Interventionsgruppe wurde eine klinisch relevante Verbesserung um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben (Abnahme LogMAR um  $\geq 0,2$  Einheiten) signifikant häufiger erreicht als in der Kontrollgruppe.

Zusammenfassend ergibt sich aus den Ergebnissen zur Morbidität ein erheblicher Zusatznutzen, den der G-BA als eine „nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierlevanten Nutzens (...)“ definiert (G-BA 2018a).

### **Auf Sehfähigkeit bezogene Lebensqualität**

Bezüglich der auf die Sehfähigkeit bezogenen Lebensqualität konnte aufgrund der geringen Patientenzahl kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Voretigen Neparvovec und der Kontrollgruppe gezeigt werden.

## Sicherheit und Verträglichkeit

Das Sicherheitsprofil von Voretigen Neparvovec ist mit den Ergebnissen der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit in der Kontrollgruppe vergleichbar. Zwischen beiden Gruppen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der UE, der UE vom Grad 3/4 und der SUE. Außerdem wurde die Therapie in beiden Gruppen nicht wegen eines UE abgebrochen. Lediglich bei der Darstellung der UE nach SOC und PT zeigte Voretigen Neparvovec bezüglich des milden, vorübergehenden UE einer Leukozytose eine statistisch signifikante Unterlegenheit im Vergleich zur Kontrollgruppe. Eine vorübergehend auftretende Leukozytose ist als Reaktion auf die Gabe von Kortikosteroiden zu erwarten. Sie ist nicht symptomatisch und wird durch einen Laborparameter gemessen. Zudem wurde weder die Therapie im Interventionsarm noch das Beobachten im Kontrollarm wegen eines UE abgebrochen. Die Ergebnisse der Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit zeigen somit, dass Voretigen Neparvovec ein gut kontrollierbares Sicherheitsprofil aufweist.

Eine zusammenfassende Darstellung der Bewertung des Zusatznutzens findet sich in der nachfolgenden Tabelle 4-56.

Tabelle 4-56: Ausmaß des Zusatznutzens von Voretigen Neparvovec auf Endpunktebene mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
Tod	Es sind keine Todesfälle aufgetreten	=
<b>Morbidität</b>		
Verbesserung um $\geq 1$ Punkt im Mobilitätstest-Score für beide Augen	RR = 2,26 [1,14; 7,56] 0,006	+++
Mittlere Veränderung in der Vollfeld- Lichtempfindlichkeit bei Weißlicht gemittelt über beide Augen	SMD = -1,52 [-2,41; -0,63] < 0,001	++
Verbesserung um > 3 dB in der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Makula)	RR = 7,62 [1,53; 233,47] 0,001	+++
Verbesserung um > 3 dB in der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Fovea)	RR = 3,10 [1,03; 28,75] 0,054	+
Verschlechterung um > 5 dB in der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Makula)	RR = n/a 1,000	=
Verschlechterung um > 5 dB in der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Fovea)	RR = n/a 0,533	=
Mittlere Veränderung im peripheren Gesichtsfeld (Goldmann-Perimetrie, III4e)	SMD = 1,27 [0,41; 2,12] 0,006	+++

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Verbesserung um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben in der Sehschärfe (Abnahme LogMAR um $\geq 0,2$ Einheiten), gemittelt über beide Augen	RR = n/a 0,032	+
Verbesserung um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben in der Sehschärfe (Abnahme LogMAR um $\geq 0,3$ Einheiten), gemittelt über beide Augen	RR = n/a 0,147	=
Verschlechterung um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben in der Sehschärfe (Zunahme LogMAR um $\geq 0,2$ Einheiten), gemittelt über beide Augen	RR = n/a 1,000	=
Verschlechterung um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben in der Sehschärfe (Zunahme LogMAR um $\geq 0,3$ Einheiten), gemittelt über beide Augen	RR = n/a 1,000	=
<b>Auf Sehfähigkeit bezogene Lebensqualität</b>		
Verbesserung um $\geq 4$ Punkte im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten	RR = n/a 0,277	=
<b>Sicherheit und Verträglichkeit</b>		
UE	RR = n/a 1,000	=
UE vom Grad 3/4	RR = 2,48 [0,80; 24,37] 0,130	=
SUE	RR = n/a 1,000	=
UE, das zum Therapieabbruch führte	Es gab keine Therapieabbrecher aufgrund von UE	=
<p>Zur Beurteilung der Signifikanz wird das KI betrachtet, der p-Wert wird unterstützend dargestellt, insbesondere in den Fällen, in dem das RR nicht berechnet werden konnte.</p> <p>+++ : Erheblicher Zusatznutzen gegenüber der Kontrollgruppe  ++ : Beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der Kontrollgruppe  + : Geringer Zusatznutzen gegenüber der Kontrollgruppe  =: Kein Zusatznutzen nachweisbar</p> <p>dB: Dezibel; ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study; KI: Konfidenzintervall;  LogMAR: Logarithmus des MAR; MAR: Minimum Angle of Resolution; n/a: nicht anwendbar;  RR: Relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UE: unerwünschte Ereignisse.</p>		

## Zusammenfassung

Der Zusatznutzen von Voretigen Neparvovec in der 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, ergibt sich aus der Verbesserung der sehbedingten Mobilität, der Verbesserung der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit, der Verbesserung des Gesichtsfeldes und der Verbesserung in der Sehschärfe. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung dieser seltenen Leiden, ist der Zusatznutzen von Voretigen Neparvovec gegenüber der Kontrollgruppe damit für alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet mit hoher Aussagesicherheit als **erheblich** einzustufen.

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-57: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
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	Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach*

*denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

#### **4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge)..*

Tabelle 4-58: Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien und Untersuchungen

Studie / Untersuchung	Studienbezeichnung und Quellen
Studie 301	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienbericht (Spark Therapeutics 2017)</li> <li>• Publikation (Russell et al. 2017)</li> <li>• Studienregistereinträge (ClinicalTrials.gov 2009; EU Clinical Trails Register 2016)</li> </ul>

#### 4.7 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte*

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bainbridge J. W. B., Mehat M. S., Sundaram V., Robbie S. J., Barker S. E., Ripamonti C., Georgiadis A., Mowat F. M., Beattie S. G., Gardner P. J., Feathers K. L., Luong V. A., Yzer S., Balaggan K., Viswanathan A., Ravel T. J. L. de, Casteels I., Holder G. E., Tyler N., Fitzke F. W., Weleber R. G., Nardini M., Moore A. T., Thompson D. A., Petersen-Jones S. M., Michaelides M., van den Born L. I., Stockman A., Smith A. J., Rubin G. und Ali, Robin R. 2015. *Long-term effect of gene therapy on Leber's congenital amaurosis*. The New England journal of medicine 372 (20), S. 1887–1897.
2. Bennett J., Wellman J., Marshall K. A., McCague S., Ashtari M., DiStefano-Pappas J., Elci O. U., Chung D. C., Sun J., Wright J. F., Cross D. R., Aravand P., Cyckowski L. L., Bennicelli J. L., Mingozzi F., Auricchio A., Pierce E. A., Ruggiero J., Leroy B. P., Simonelli F., High K. A. und Maguire, Albert M. 2016. *Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by RPE65 mutations: a follow-on phase 1 trial*. The Lancet 388 (10045), S. 661–672.
3. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2017. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - Am-NutzenV)*. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>, abgerufen am: 09.01.2019.
4. Chung D. C., McCague S., Yu Z.-F., Thill S., DiStefano-Pappas J., Bennett J., Cross D., Marshall K., Wellman J. und High, Katherine A. 2018. *Novel mobility test to assess functional vision in patients with inherited retinal dystrophies*. Clinical & experimental ophthalmology 46 (3), S. 247–259.
5. ClinicalTrials.gov 2009. *Safety and Efficacy Study in Subjects With Leber Congenital Amaurosis*. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00999609?term=NCT00999609&rank=1>, abgerufen am: 09.01.2019.
6. Cohen J. 1988. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Elsevier Science, Burlington.
7. Department of Error 2017. *Department of Error*. The Lancet 390 (10112), S. 2548.
8. Elichev V. P., Ermolaev A. P., Antonov A. A., Grigoryan G. L. und Kosova, D. V. 2018. *New visual field testing possibilities (a preliminary report)*. Vestnik oftalmologii (RUSSIAN ANNALS OF OPHTHALMOLOGY) 134 (2), S. 66–72.
9. EU Clinical Trails Register 2016. *A Safety and Efficacy Study in Subjects with Leber Congenital Amaurosis (LCA) Using Adeno-Associated Viral Vector to Deliver the Gene for Human RPE65 to the Retinal Pigment Epithelium (RPE) [AAV2-hRPE65v2-301]*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002109-20/3rd>, abgerufen am: 09.01.2019.
10. European Medicines Agency (EMA) 2012a. *EU Regulatory Workshop – Ophthalmology – Summary and Report*. Verfügbar unter:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2012/09/WC500131815.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/09/WC500131815.pdf), abgerufen am: 09.01.2019.

11. European Medicines Agency (EMA) 2012b. *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.
12. 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.
13. 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.
14. Finger R. P., Fleckenstein M., Holz F. G. und Scholl, Hendrik P. N. 2008. *Quality of life in age-related macular degeneration: a review of available vision-specific psychometric tools*. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 17 (4), S. 559–574.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Aflibercept (neues Anwendungsgebiet)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3145/2015-03-05\\_Aflibercept\\_nAWG\\_2014-09-15-D-137\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3145/2015-03-05_Aflibercept_nAWG_2014-09-15-D-137_TrG.pdf), abgerufen am: 09.01.2019.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018a. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. In der Fassung vom 18. Dezember 2008, in Kraft getreten am 08. 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: 09.01.2019.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018b. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-184. Brief*.
18. Gillespie B. W., Musch D. C., Niziol L. M. und Janz, Nancy K. 2014. *Estimating minimally important differences for two vision-specific quality of life measures*. *Investigative ophthalmology & visual science* 55 (7), S. 4206–4212.
19. Hedges L. V., Olkin I. und Wasserman, Stanley 1988. *Statistical Methods for Meta-Analysis*. *Journal of Educational Statistics* 13 (1), S. 75.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. *Allgemeine Methoden: Version 5.0 vom 10.07.2017*. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>, abgerufen am: 09.01.2019.

21. IQVIA 2018a. *Statistical Analysis Plan: Voretigene Neparvovec Efficacy and Safety. Data on file.*
22. IQVIA 2018b. *Zusatzanalysen. Data on file.*
23. Jaumandreu L., Muñoz-Negrete F. J., Oblanca N. und Rebolleda, Gema 2018. *Mapping the Structure-Function Relationship in Glaucoma and Healthy Patients Measured with Spectralis OCT and Humphrey Perimetry.* Journal of Ophthalmology 2018 (Article ID 1345409), S. 1–12.
24. Katta M., Udani P., Heemraz B. S., Lee C. N., Hammond C. J. und Mahroo, Omar A. 2018. *Exploring correlations between change in visual acuity following routine cataract surgery and improvement in quality of life assessed with the Glasgow Benefit Inventory.* Eye (London, England) 32 (9), S. 1549–1550.
25. Mangione C. M. 1998. *Psychometric Properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ).* Archives of Ophthalmology 116 (11), S. 1496.
26. Novartis Pharma GmbH 2019. *Fachinformation Luxturna®: Stand Januar 2019.* Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 21.02.2019.
27. Orr P., Rentz A. M., Margolis M. K., Revicki D. A., Dolan C. M., Colman S., Fine J. T. und Bressler, Neil M. 2011. *Validation of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) in age-related macular degeneration.* Investigative ophthalmology & visual science 52 (6), S. 3354–3359.
28. Patino C. M., Varma R., Azen S. P., Conti D. V., Nichol M. B., McKean-Cowdin R. und Los Angeles Latino Eye Study Group 2011. *The impact of change in visual field on health-related quality of life the los angeles latino eye study.* Ophthalmology 118 (7), S. 1310–1317.
29. Pierrache L. H. M., Hartel B. P., van Wijk E., Meester-Smoor M. A., Cremers F. P. M., Baere E. de, Zaeytijd J. de, van Schooneveld M. J., Cremers C. W. R. J., Dagnelie G., Hoyng C. B., Bergen A. A., Leroy B. P., Pennings R. J. E., van den Born L. I. und Klaver, Caroline C. W. 2016. *Visual Prognosis in USH2A-Associated Retinitis Pigmentosa Is Worse for Patients with Usher Syndrome Type IIa Than for Those with Nonsyndromic Retinitis Pigmentosa.* Ophthalmology 123 (5), S. 1151–1160.
30. RAND Health 2000. *Visual Functioning Questionnaire - 25 (VFQ-25).* Verfügbar unter: [https://www.rand.org/content/dam/rand/www/external/health/surveys\\_tools/vfq/vfq25survey\\_selfadmin.pdf](https://www.rand.org/content/dam/rand/www/external/health/surveys_tools/vfq/vfq25survey_selfadmin.pdf), abgerufen am: 09.01.2019.
31. Revicki D. A., Rentz A. M., Harnam N., Thomas V. S. und Lanzetta, Paolo 2010. *Reliability and validity of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 in patients with age-related macular degeneration.* Investigative ophthalmology & visual science 51 (2), S. 712–717.
32. Roh M., Selivanova A., Shin H. J., Miller J. W. und Jackson, Mary Lou 2018. *Visual acuity and contrast sensitivity are two important factors affecting vision-related quality of life in advanced age-related macular degeneration.* PLoS ONE 13 (5), S. e0196481.
33. Roman A. J., Schwartz S. B., Aleman T. S., Cideciyan A. V., Chico J. D., Windsor E. A. M., Gardner L. M., Ying G.-s., Smilko E. E., Maguire M. G. und Jacobson, Samuel G. 2005. *Quantifying rod photoreceptor-mediated vision in retinal degenerations: dark-adapted thresholds as outcome measures.* Experimental eye research 80 (2), S. 259–272.

34. Russell S., Bennett J., Wellman J. A., Chung D. C., Yu Z.-F., Tillman A., Wittes J., Pappas J., Elci O., McCague S., Cross D., Marshall K. A., Walshire J., Kehoe T. L., Reichert H., Davis M., Raffini L., George L. A., Hudson F. P., Dingfield L., Zhu X., Haller J. A., Sohn E. H., Mahajan V. B., Pfeifer W., Weckmann M., Johnson C., Gewaily D., Drack A., Stone E., Wachtel K., Simonelli F., Leroy B. P., Wright J. F., High K. A. und Maguire, Albert M. 2017. *Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial*. The Lancet 390 (10097), S. 849–860.
35. Sayo A., Ueno S., Kominami T., Nishida K., Inooka D., Nakanishi A., Yasuda S., Okado S., Takahashi K., Matsui S. und Terasaki, Hiroko 2017. *Longitudinal study of visual field changes determined by Humphrey Field Analyzer 10-2 in patients with Retinitis Pigmentosa*. Scientific Reports 7 (1), S. 16383.
36. Spark Therapeutics 2011. *Fragebogen zur visuellen Lebensqualität VISUAL FUNCTION QUESTIONNAIRE - Version 1: dated April 8, 2011. Data on file*.
37. Spark Therapeutics 2015a. *Mobility Test Validation Study: single-center observational study comparing the performance of normal-sighted and visually-impaired subjects on standardized obstacle courses* Study Code: MTVS. *Data on file*.
38. Spark Therapeutics 2015b. *Statistical Analysis Plan: A Safety and Efficacy Study in Subjects with Leber Congenital Amaurosis (LCA) Using Adeno-Associated Viral Vector to Deliver the Gene for Human RPE65 to the Retinal Pigment Epithelium (RPE)* Protocol #AAV2-hRPE65v2-301. *Data on file*.
39. Spark Therapeutics 2017. *Clinical Study Report: A Safety and Efficacy Study in Subjects with Leber Congenital Amaurosis (LCA) Using Adeno-Associated Viral Vector to Deliver the Gene for Human RPE65 to the Retinal Pigment Epithelium (RPE) AAV2-hRPE65v2-301 – AMENDMENT 002, EU. Data on file*.
40. Submacular Surgery Trials Research Group 2007. *Evaluation of minimum clinically meaningful changes in scores on the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ) SST Report Number 19*. Ophthalmic Epidemiology 14 (4), S. 205–215.
41. Suñer I. J., Kokame G. T., Yu E., Ward J., Dolan C. und Bressler, Neil M. 2009. *Responsiveness of NEI VFQ-25 to changes in visual acuity in neovascular AMD: validation studies from two phase 3 clinical trials*. Investigative ophthalmology & visual science 50 (8), S. 3629–3635.
42. Talib M., Dagnelie G. und Boon, Camiel J. F. 2018. *Recording and Analysis of Goldmann Kinetic Visual Fields*. Retinal Gene Therapy 1715 (n.a.), S. 327–338.
43. Talib M., van Schooneveld M. J., van Genderen M. M., Wijnholds J., Florijn R. J., Brink J. B. ten, Schalij-Delfos N. E., Dagnelie G., Cremers F. P. M., Wolterbeek R., Fiocco M., Thiadens A. A., Hoyng C. B., Klaver C. C., Bergen A. A. und Boon, Camiel J. F. 2017. *Genotypic and Phenotypic Characteristics of CRB1-Associated Retinal Dystrophies: A Long-Term Follow-up Study*. Ophthalmology 124 (6), S. 884–895.
44. Wong S. S.L., Wilszynski N. L. und Haynes, R. Brian 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE\**. Journal of the Medical Library Association 94 (4), S. 451–455.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

<sup>17</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Datenbankname</b>	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	15.03.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to present (March 15, 2019)	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Erweitert um den Suchbegriff "randomised" im Freitext	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp voretigene neparvovec/	0
2	voretigen*.mp.	11
3	neparvovec*.mp.	11
4	luxturna*.mp.	11
5	1646819-03-5.rn.	0
6	or/1-5	16
7	(rpe65 or (rpe adj "65")).mp.	750
8	6 or 7	759
9	randomized controlled trial.pt.	477874
10	(randomized or randomised).mp.	810114
11	placebo.mp.	202524
12	or/9-11	866410
13	8 and 12	6
14	limit 6 to yr="2018"	14
15	7 and (gene\$1 or genetic).mp. and (transfer or therapy).mp.	232
16	limit 15 to yr="2018"	21
17	13 or 14 or 16	36

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	15.03.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2019 March 14	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp voretigene neparvovec/	64
2	voretigen*.mp.	68
3	neparvovec*.mp.	68
4	luxturna*.mp.	29
5	1646819-03-5.rn.	62
6	or/1-5	75
7	(rpe65 or (rpe adj "65")).mp.	1179
8	6 or 7	1223
9	random*.tw.	1381287
10	placebo*.mp.	426613
11	double-blind*.tw.	195058
12	or/9-11	1626270
13	8 and 12	17

<b>Datenbankname</b>	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	15.03.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1991— February 2019	
<b>Suchfilter</b>	Keine Filter angewendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp voretigene neparvovec/	0
2	voretigen*.mp.	9
3	neparvovec*.mp.	9
4	luxturna*.mp.	0
5	1646819-03-5.rn.	0
6	or/1-5	9
7	(rpe65 or rpe adj 65)).mp.	21
8	6 or 7	21

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht durchgeführt.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht durchgeführt.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht durchgeführt.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	15.03.2019
<b>Suchstrategie</b>	voretigene OR neparvovec OR AAV2-hRPE65v2 OR rpe65
<b>Treffer</b>	18

<b>Studienregister</b>	clinicaltrialsregister.eu
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">http://www.clinicaltrialsregister.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	15.03.2019
<b>Suchstrategie</b>	voretigene OR neparvovec OR rpe65
<b>Treffer</b>	7

<b>Studienregister</b>	WHO ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.who.int/trialsearch">http://www.who.int/trialsearch</a>
<b>Datum der Suche</b>	15.03.2019
<b>Suchstrategie</b>	(rpe65 AND lca OR rpe65 AND retinitis OR rpe65 AND amaurosis OR rpe65 AND retinal) OR voretigene
<b>Treffer</b>	26 records for 20 trials found

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund	
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>	
<b>Datum der Suche</b>	15.03.2019	
<b>Suchstrategie</b>	voretigen? ODER neparvovec? ODER rpe65	Im Feld: Active substance Im Feld: Active substance Im Feld: Textfelder
<b>Treffer</b>	2	

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht durchgeführt.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht durchgeführt.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht durchgeführt.

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel****Keine RCT**

1. A Nagiel. Gene therapy for RPE65-mediated retinal dystrophies. *Survey of Ophthalmology*, 63(3), 445 (2018)
2. A. Iannaccone, M.A. Zarbin. A new era in medical therapy for retinal degenerative disease? *The Lancet*, 384(9953), 1482 (2014)
3. Anonymous. Voretigene neparovec-rzyl (Luxturna) for inherited retinal dystrophy. *Medical Letter on Drugs & Therapeutics*, 60(1543), 53 (2018)
4. H Ameri. Prospect of retinal gene therapy following commercialization of voretigene neparovec-rzyl for retinal dystrophy mediated by RPE65 mutation. *Journal of Current Ophthalmology*, 30(1), 1 (2018)
5. H Lee, A Lotery. Gene therapy for RPE65-mediated inherited retinal dystrophy completes phase 3. *The Lancet*, 390, 823 (2017)

**Keine Volltextpublikation**

6. Den Born L. Van, S. Russell, J. Bennett, D. Chung, A.M. Maguire. Three-year update for the phase 3 voretigene neparovec study in biallelic RPE65 mutation-associated inherited retinal disease. *Acta Ophthalmologica*, 96(Supplement 260), 28 (2018)
7. NCT00999609. Safety and Efficacy Study in Subjects With Leber Congenital Amaurosis A Safety and Efficacy Study in Subjects With Leber Congenital Amaurosis (LCA) Using Adeno-Associated Viral Vector to Deliver the Gene for Human RPE65 to the Retinal Pigment Epithelium (RPE) <https://clinicaltrials.gov/show/nct00999609>. (2009)

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht durchgeführt.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht durchgeführt.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht durchgeführt.

**Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)**

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

**Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

In den Studienregistern wurden insgesamt 53 Studien identifiziert. Davon wurden 26 als Duplikate ausgeschlossen.

**Keine RCT**

1. A Patient Registry Study for Patients Treated With Voretigene Neparvovec. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03597399> (2018/07/24/)
2. Clinical Gene Therapy Protocol for the Treatment of Retinal Dystrophy Caused by Defects in RPE65. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01496040> (2011/12/21/)
3. Clinical Trial of Gene Therapy for Leber Congenital Amaurosis Caused by RPE65 Mutations. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00821340> (2009/01/13/)
4. Clinical Trial of Gene Therapy for the Treatment of Leber Congenital Amaurosis (LCA). <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781480> (2016/05/24/)
5. Genetic Study of Patients Suffering From Congenital Amaurosis of Leber or From an Early Severe Retinal Dystrophy. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00422721> (2007/01/17/)
6. Long-Term Follow-Up Gene Therapy Study for Leber Congenital Amaurosis OPTIRPE65 (Retinal Dystrophy Associated With Defects in RPE65). <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02946879> (2016/10/27/)
7. Long-term Follow-up Study in Subjects Who Received Voretigene Neparvovec-rzyl (AAV2-hRPE65v2). <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602820> (2018/07/27/)
8. Natural History Study in Inherited Retinal Disease Subjects Caused by Mutations in RPE65 or LRAT. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575430> (2015/10/14/)
9. Natural History Study of Patients With Leber Congenital Amaurosis Associated With Mutations in RPE65. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02714816> (2016/03/22/)

10. Oral QLT091001 in Retinitis Pigmentosa (RP) Subjects With an Autosomal Dominant Mutation in Retinal Pigment Epithelial 65 Protein (RPE65).  
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01543906> (2012/03/05/)
11. Phase 1 Follow-on Study of AAV2-hRPE65v2 Vector in Subjects With Leber Congenital Amaurosis (LCA) 2. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01208389> (2010/09/24/)
12. Phase 1/2 Safety and Efficacy Study of AAV-RPE65 Vector to Treat Leber Congenital Amaurosis. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00749957> (2008/09/10/)
13. Phase I Trial of Gene Vector to Patients With Retinal Disease Due to RPE65 Mutations. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00481546> (2007/06/01/)
14. Repeated Treatments of QLT091001 in Subjects With Leber Congenital Amaurosis or Retinitis Pigmentosa (Extension of Study RET IRD 01).  
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01521793> (2012/01/31/)
15. Safety Study in Subjects With Leber Congenital Amaurosis.  
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00516477> (2007/08/15/)
16. Safety Study of RPE65 Gene Therapy to Treat Leber Congenital Amaurosis.  
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00643747> (2008/03/26/)
17. Safety/Proof of Concept Study of Oral QLT091001 in Subjects With Leber Congenital Amaurosis (LCA) or Retinitis Pigmentosa (RP) Due to Retinal Pigment Epithelial 65 Protein (RPE65) or Lecithin:Retinol Acyltransferase (LRAT) Mutations .  
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01014052> (2009/11/16/)
18. AN OPEN-LABEL DOSE ESCALATION STUDY OF AN ADENO-ASSOCIATED VIRUS VECTOR (AAV2/2-hRPE65p-hRPE65) FOR GENE THERAPY OF SEVERE EARLY-ONSET RETINAL DEGENERATION. [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2006-001571-37](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001571-37) (2006/12/14/)
19. An Open-Label Study to Evaluate the Effects of Repeated Treatments of Oral QLT091001 on Safety and Vision Outcome in Subjects with Leber Congenital Amaurosis (LCA) or Retinitis Pigmentosa (RP) Due .. . [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-004214-42](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004214-42) (2012/09/03/)
20. An Open-label, Multi-centre, Phase I/II Dose Escalation Trial of an Adeno-Associated Virus Vector (AAV2/5-OPTIRPE65) for Gene Therapy of Adults and Children with Retinal Dystrophy associated with D... . [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-003418-25](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003418-25) (2016/03/29/)
21. Long term follow-up study of participants following an open label, multi-centre, Phase I/II

dose escalation trial of an adeno-associated virus vector (AAV2/5-OPTIRPE65) for gene therapy of adults a... . [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-000898-20](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000898-20) (2016/10/04/)

22. THOR - Tübingen Choroideremia gene therapy trial open label Phase 2 clinical trial using an adeno-associated viral vector (AAV2) encoding Rab-escort protein 1 (REP1) . [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-005004-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005004-21) (2015/12/23/)

#### **Intervention ist nicht relevant oder wurde nicht adäquat angewendet**

23. A Study of the Efficacy and Safety of QLT091001 in Subjects with Inherited Retinal Disease (IRD) Caused by Mutation in Retinal Pigment Epithelium Protein 65 (RPE65) or Lecithin:Retinol Acyltransferase... [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-005393-22](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005393-22) (2016/11/03/)

24. Comparing different dosing regimens of Avastin® in the treatment of wet age-related macular degeneration. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN95654194> (2009/09/22/)

25. TANDEM - A randomised controlled trial of standard and low dose Avastin for wet macular degeneration. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014280-38-GB> (2010/08/03/)

#### **Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht durchgeführt.

#### **Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht durchgeführt.

#### **Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht durchgeführt.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-59 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-59 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-59 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 301

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäres Studienziel:</u> Untersuchung, ob die nicht-simultane, bilaterale subretinale Verabreichung von AAV2-hRPE65v2 (Voretigene Neparvovec (Luxturna<sup>®</sup>)) die Navigationsfähigkeit (gemessen anhand von Mobilitätstests) bei Erwachsenen und Kindern, im Alter von drei Jahren oder älter, mit LCA aufgrund einer biallelischen Mutationen im Gen <i>RPE65</i> verbessert.</p> <p><u>Sekundäres Studienziel:</u> Fortlaufende Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von AAV2-hRPE65v2.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Es handelte sich um eine randomisierte, kontrollierte Open-Label Phase-III-Studie mit genterapeutischer Intervention in Form von subretinaler Verabreichung von AAV2-hRPE65v2.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 in Form einer Block-Randomisierung, stratifiziert nach Alter der Patienten (<math>\geq 10</math> Jahre versus <math>&lt; 10</math> Jahre) und Ergebnislevel des Mobilitätstests (bestehen bei <math>\geq 125</math> Lux versus <math>&lt; 125</math> Lux).</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das Studienprotokoll wurde zwischen Version 1 (19. Oktober 2009) und Version 6 (20. August 2013) insgesamt fünfmal geändert. Version 5 war die erste Version, die in der Klinik implementiert wurde, da die beiden Studienzentren im November 2012 und Januar 2013 erst eröffnet wurden.</p> <p><u>Protokoll Version 5 vom 10. Oktober 2012:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurden Änderungen bei der Patientenrekrutierung vorgenommen, sodass 10 % oder drei Patienten zusätzlich aufgenommen werden konnten (zwei in der Interventionsgruppe, einer in der Kontrollgruppe), um vollständige Daten zur Wirksamkeit von mindestens 24 Patienten nach einem Jahr zu erhalten.</li> <li>• Administrative Änderungen hinsichtlich der Kennzeichnung von Blut-, Urin- und Tränenproben wurden vorgenommen.</li> </ul> <p><u>Protokoll Version 6 vom 20. August 2013:</u></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frühere Studienunterlagen setzten die Grenze bei mindestens 27 auswertbaren Patienten, die im Verhältnis 2:1 randomisiert werden sollten, für den Fall, dass einer der 24 Patienten, die in der Studie und den Analysen beschrieben waren, nicht für die Bewertung der Wirksamkeit nach einem Jahr verfügbar ist. Obwohl die Patientenrekrutierung endete, wenn mindestens 18 Patienten der Interventionsgruppe und neun Patienten der Kontrollgruppe eine Injektion in das zweite Auge erhalten haben, kann es erforderlich sein, bis zu vier weitere geeignete Patienten (oder bis zu 31 auswertbare Patienten) mittels den vier Stratifizierungsfaktoren zu randomisieren.</li> <li>• Falls ein Patient aufgrund einer Kontraindikation innerhalb eines festgelegten Zeitraums von 18 Tagen nach der ersten Injektion nur einseitig behandelt werden konnte, wurde ein zusätzlicher Patient aufgenommen. Dieser ersetzt jedoch nicht den einseitig behandelten Patienten in der Interventionsgruppe, sondern wird ebenfalls randomisiert. Diese zusätzliche Aufnahme von Patienten sollte nicht öfter als zweimal im Laufe der Studie stattfinden. Die Daten von unilateral behandelten Patienten aus dem ersten Jahr der Nachbehandlung wurden in die Wirksamkeitsanalyse miteinbezogen.</li> <li>• Das Einschlusskriterium, das die Grenze für die Sehschärfe und / oder das Gesichtsfeld beschreibt, wurde aktualisiert, um zu verdeutlichen, dass die Sehschärfe beider Augen schlechter als 20 / 60 und / oder das Gesichtsfeld beider Augen weniger als 20° in jedem Meridian sein muss.</li> <li>• Es wurden unabhängige, verblindete Prüfer geschult, um die Navigationsfähigkeit der Patienten im Mobilitätstest bewerten zu können. Der Vergleich der Leistung eines Patienten zu Baseline erfolgte separat davon, im Rahmen der Datenanalyse.</li> <li>• Verdeutlichung der Formulierung, dass intraokulare Flüssigkeit, die normalerweise aus dem Auge entfernt wird, nach dem Ermessen des Chirurgen aufbewahrt werden kann. Diese Flüssigkeitsprobe ist nicht Bestandteil der im Protokoll definierten Analysen und ist möglicherweise nicht von allen Patienten verfügbar. Die Studienteilnehmer wurden dennoch gefragt, ob sie mit der möglichen zukünftigen Nutzung dieser Proben einverstanden sind.</li> <li>• Administrative Änderungen umfassen: Änderung des Sponsors zu Spark Therapeutics; Aktualisierungen bezüglich der Phase-I-Studie; Aktualisierung des SAPs; das Volumen der Blutentnahme wurde korrigiert, Referenzen zu verbesserten Behandlungsoptionen von LCA wurden aktualisiert.</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bereitschaft zur Einhaltung des Protokolls und der Langzeit-Nachbeobachtung (long-term follow-up, LTFU), belegt durch schriftliche Einwilligung oder Zustimmung der Eltern und Zustimmung des Patienten (sofern möglich).</li> <li>2. Patienten mit der Diagnose LCA aufgrund von Mutationen im Gen <i>RPE65</i>; Durchführung oder Bestätigung der Molekulardiagnostik erfolgte durch ein CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988)-zertifiziertes Labor.</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>3. Alter der Patienten drei Jahre oder älter.</p> <p>4. Sehschärfe schlechter als 20 / 60 (beide Augen) und / oder ein Gesichtsfeld kleiner als 20° in jedem Meridian (beide Augen), gemessen mit beispielsweise III4e Isopter.</p> <p>5. Ausreichend lebensfähige Netzhautzellen, bestimmt durch nicht-invasive Methoden wie OCT und / oder Ophthalmoskopie. Folgendes muss der Patient erfüllen: 1) Vorhandensein eines Bereiches der Netzhaut innerhalb des hinteren Pols von &gt; 100 µm Dicke sichtbar durch OCT oder 2) ≥ 3 Papillendurchmesser der Netzhaut ohne Atrophie oder Pigmentdegeneration innerhalb des hinteren Pols oder 3) ein verbleibendes Gesichtsfeld innerhalb von 30° der Fixation, gemessen mit III4e Isopter oder gleichwertigem.</p> <p>6. Die Patienten müssen auswertbar für den Mobilitätstest (Primärer Endpunkt) sein, um für die Studie geeignet zu sein. Auswertbar wird wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Fähigkeit den Mobilitätstest in dem in der Studie untersuchten Bereich der Beleuchtungsstärke zu absolvieren. Die einzelnen Patienten müssen einen Präzisionswert von ≤ 1 bei einem Mobilitätstest zum Zeitpunkt des Screenings von 400 Lux oder weniger erreichen. Patienten mit einem Präzisionswert von &gt; 1 bei allen Mobilitätstests zum Zeitpunkt des Screenings, oder die die Teilnahme verweigern, sind von der Studienteilnahme ausgeschlossen.</li> <li>• Die Patienten dürfen den Mobilitätstest zum Zeitpunkt des Screenings bei einer Beleuchtungsstärke von 1 Lux nicht bestehen, um für die Studie geeignet zu sein; Patienten, die einen oder mehrere Mobilitätstests zum Zeitpunkt des Screenings bei 1 Lux bestehen, sind von der Studienteilnahme ausgeschlossen.</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patient ist nicht in der Lage oder nicht gewillt die Anforderungen der Studie zu erfüllen, was auch den Erhalt von bilateralen, subretinalen Injektionen des Vektors beinhaltet.</li> <li>2. Jede vorherige Teilnahme an einer Studie, bei der ein gentherapeutischer Vektor verabreicht wurde.</li> <li>3. Teilnahme an einer klinischen Studie mit einem Prüfpräparat in den vergangenen sechs Monaten.</li> <li>4. Verwendung von Retinoid-Verbindungen oder Vorläufersubstanzen, die möglicherweise mit der biochemischen Aktivität des Enzyms RPE65 interagieren; Patienten, die die Verwendung dieser Verbindungen für 18 Monate einstellen, konnten zur Studienteilnahme berechtigt werden.</li> <li>5. Vorangegangene intraokulare Operation innerhalb von sechs Monaten.</li> <li>6. Bekannte Empfindlichkeiten gegenüber Medikamente, die in der perioperativen Phase verwendet werden sollen.</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>7. Vorerkrankungen des Auges oder erschwerende systemische Erkrankungen, die die geplante Operation nicht zulassen, oder die Interpretation der Studie beeinträchtigen würden. Zu den erschwerenden systemischen Erkrankungen gehören solche, bei denen die Krankheit an sich oder die Behandlung der Erkrankung die Funktion des Auges verändern kann. Beispiele sind Malignome, deren Behandlung die Funktion des zentralen Nervensystems beeinflussen kann (z. B.: Strahlenbehandlung der Augenhöhle; Leukämie mit Beteiligung des Zentralen Nervensystems / Sehnervs). Patienten mit Diabetes oder Sichelzellerkrankung werden ausgeschlossen, wenn sie eine fortgeschrittene Retinopathie (z. B. Makulaödem oder proliferative Veränderung) haben. Patienten mit einer Immunschwäche (erworben oder angeboren) werden ebenfalls ausgeschlossen, da es eine Anfälligkeit für opportunistische Infektionen geben kann.</p> <p>8. Patientinnen im gebärfähigem Alter, die schwanger sind oder nicht bereit sind, eine sichere Empfängnisverhütung für bis zu vier Monate nach Verabreichung des Vektors anzuwenden.</p> <p>9. Patienten, die nicht in der Lage sind einen Mobilitätstest aus anderen Gründen als schlechtem Sehen durchzuführen, einschließlich körperlicher und geistiger Einschränkungen.</p> <p>10. Jede andere Gegebenheit, die es dem potentiellen Patienten nicht erlaubt eine Nachbeobachtungsuntersuchung im Laufe der Studie zu beenden, oder die, nach Ansicht des Prüfers, den potentiellen Studienteilnehmer für die Studie ungeeignet macht.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Zwei Studienzentren in den USA haben Patienten in die Studie eingeschlossen.</p> <p>Studienzentren mit Anzahl der Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Children's Hospital of Philadelphia (CHOP), N=19</li> <li>• University of Iowa (Iowa), N=12</li> </ul>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Interventionsgruppe (N=21):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht-simultane Injektionen von 1.5E11 Vg AAV2-hRPE65v2 mit einem Gesamtvolumen von 300 µl, in den subretinalen Bereichen jedes Auges; die sequentielle subretinale Injektion sollte innerhalb von 18 Tagen erfolgen.</li> </ul> <p>Zur 1. Verabreichung von AAV2-hRPE65v2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednison zur oralen Anwendung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 mg/kg/Tag (max. 40 mg/Tag) für 7 Tage ab dem 3. Tag vor der ersten Injektion</li> <li>• 0,5 mg/kg/Tag (max. 20 mg/Tag) für weitere 5 Tage</li> <li>• 0,5 mg/kg/QOD (jeden zweiten Tag) (max. 20 mg/Tag) bis 3 Tage vor der zweiten Injektion</li> </ul> </li> </ul> <p>Zur 2. Verabreichung von AAV2-hRPE65v2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednison zur oralen Anwendung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 mg/kg/Tag (max. 40 mg/Tag) für 7 Tage ab dem 3. Tag vor der zweiten Injektion</li> <li>• 0,5 mg/kg/Tag (max. 20 mg/Tag) bis 8 Tage nach der zweiten Injektion</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Kontrollgruppe (N = 10):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Verabreichung von AAV2-hRPE65v2 für einen Zeitraum von mindestens einem Jahr nach Baseline. Nach einer Seh- und Netzhautfunktionsanalyse, einschließlich eines Mobilitätstests nach einem Jahr, erhalten die Patienten eine nicht-simultane Injektion von 1.5E11 Vg AAV2-hRPE65v2 in jedes Auge (ebenfalls innerhalb von 18 Tagen), sofern sie noch alle Einschlusskriterien erfüllen.</li> </ul> <p><u>Angaben zur Verabreichung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AAV2-hRPE65v2 wurde in 1 ml Aliquots in 1,5 ml Kryoröhrchen als Suspension mit einer Konzentration von etwa 5E12 Vg/ml bereitgestellt. Das Produkt wurde in sterilem Wasser mit 180 mM Natriumchlorid, 10 mM Natriumphosphat und 0,001 % Lutrol F68<sup>®</sup> (auch bekannt als Pluronic F68 und Poloxamer 188), pH 7,3, hergestellt. Der Hilfsstoff wurde als 4,5 ml Aliquots in 5 ml Kryoröhrchen bereitgestellt. AAV2-hRPE65v2 wurde bei -60°C oder kälter gelagert.</li> <li>AAV2-hRPE65v2 wurde mit einer handelsüblichen Kanüle für subretinale Injektionen verabreicht. Jedes einzelne Injektionsinstrument bestand aus einer Bausch and Lomb Storz<sup>®</sup> Retinalkanüle, die mit einer 1 ml BD (Becton Dickinson)-Spritze (REF 309628) über ein Schlauch (Eagle Fluid Tubing Extension Kit; REF 169-30L-6) verbunden ist.</li> </ul>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p><b>Mobilitätstest:</b> Veränderung im Mobilitätstest-Score (bilateral, Durchführung mit beiden Augen) nach Jahr 1B (Jahr 1 in der Interventionsgruppe nach 2. Injektion) oder Jahr 1C (Jahr 1 in der Kontrollgruppe nach Baseline) im Vergleich zur Baseline:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mobilitätstests in den früheren Phase-I-Studien stützen die Rationale für die Durchführung von diesen Tests, die visuell abhängige Aktivität des täglichen Lebens darstellen; zusätzlich wurde von November 2011 bis September 2014 eine simultane Studie zur inhaltlichen und Konstruktvalidität von Mobilitätstests durchgeführt.</li> <li>Die Navigationsfähigkeit unter unterschiedlichen Lichtverhältnissen hängt von der Größe des Gesichtsfelds und der Lichtempfindlichkeit ab, beides Funktionen, die speziell von der Art der Netzhautdegeneration, die bei Patienten mit Mutationen im Gen <i>RPE65</i> auftritt, betroffen sind.</li> <li>Eine Verbesserung der Navigationsfähigkeit ist auf den ersten Blick klinisch relevant; der Einsatz von Mobilitätstests als primärer Wirksamkeitsendpunkt umgeht Ersatzmarker für gutes Sehen und zeigt einen direkten klinischen Nutzen.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nach einer 40-minütigen Gewöhnungsphase der Augen an die Dunkelheit musste jeder Patient zuerst mit dem ersten Auge, dann mit dem zweiten Auge und zuletzt mit beiden Augen unter mindestens zwei unterschiedlichen Lichtverhältnissen einen Hindernisparcours durchlaufen (insgesamt mindestens sechs Mobilitätstests). Die Beleuchtungsstärken wurden so gewählt, dass sie Lichtverhältnisse widerspiegeln, die den Patienten im Alltag begegnen. Die Lichtempfindlichkeitsgrenze, bei der der Patient den Mobilitätstest noch bestand, wurde bei 1, 4, 10, 50, 125, 250 oder 400 Lux (ausgehend vom schwächsten zum hellsten) eingestuft.</li> <li>• Die Mobilitätstests wurden bei jeder Studienvisite gefilmt. Die Auswertung erfolgte von verblindeten, unabhängigen Prüfern, die sowohl in der spezifischen Durchführung des Mobilitätstests als auch in der allgemeinen Orientierungs- und Mobilitätsmessung geschult waren, anhand der Aufnahmen der Patienten zu Baseline und nach einem Jahr (Jahr 1B/C) ohne Zugang zur Informationen der Gruppeneinteilung oder zu anderen Testergebnissen der retinalen / visuellen Funktion eines Patienten.</li> <li>• Die Gestaltung des Hindernisparcours wurde zufällig nach jedem Test anhand von zwölf standardisierten Vorlagen neu gewählt, um den Einfluss eines möglichen Lerneffektes zu minimieren.</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <p><b>Vollfeld-Lichtempfindlichkeit Schwellenwert-Test:</b> Veränderung in der Lichtempfindlichkeit (Durchschnitt beider Augen) für weißes Licht nach einem Jahr (Jahr 1B/C) im Vergleich zur Baseline:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Misst die Lichtempfindlichkeit des gesamten Gesichtsfelds, indem die Leuchtdichte erfasst wird, bei der ein Patient den entsprechenden Lichtblitz noch sieht.</li> <li>• Der Test kann bei Patienten mit schlechter Sehschärfe, einem kleinen Gesichtsfeld und Nystagmus durchgeführt werden. Er ist ein subjektiver physiologischer Test der Netzhautfunktion, der für die Untersuchung des Sehdefizits von Patienten mit Sehstörungen aufgrund von Mutationen im Gen <i>RPE65</i> relevant ist.</li> <li>• Nach einer 40-minütigen Gewöhnungsphase der Augen an die Dunkelheit wurde der Test an Patienten mit geweiteten Pupillen durchgeführt; Patienten sitzen vor einem Ganzfeld-ERG in dem ein Lichtblitz erzeugt wird. Die Lichtempfindlichkeit von jedem Auge wird separat gemessen, indem das erste Auge und dann das zweite mit einer Augenklappe abgedeckt wird. Ein Ton wird zum Zeitpunkt des Lichtblitzes und zu anderen Zeitpunkten während des Tests erzeugt. Der Patient drückt parallel zum erzeugten Ton einen Knopf, wenn er einen Lichtblitz sieht und einen zweiten Knopf, wenn er keinen Lichtblitz sieht. Die Lichtblitze variieren in ihrer Leuchtdichte (in einem Bereich von ~80 dB Differenz), die zufällig generiert wird, außer zu Beginn des Tests, hier wird mit schwachen Lichtblitzen begonnen. Aus diesen Daten berechnet ein Algorithmus die minimale Leuchtdichte (für jedes Auge), bei der der Patient den entsprechenden Lichtblitz zuverlässig wahrgenommen hat.</li> <li>• Die Ergebnisse der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit Schwellenwert-Tests mit Weißlicht wurden für die Sekundäranalyse verwendet, aber auch chromatische Lichttests (rot und blau) wurden durchgeführt.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Monokularer Mobilitätstest:</b> Veränderung im Mobilitätstest-Score (unilateral, Durchführung mit dem Auge das zuerst behandelt wurde) nach einem Jahr (Jahr 1B/C) im Vergleich zur Baseline.</p> <p><b>Sehschärfetest:</b> Veränderung der Sehschärfe (Durchschnitt beider Augen) nach einem Jahr (Jahr 1B/C) im Vergleich zur Baseline:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Messungen der Sehschärfe, oder der bestkorrigierten Sehschärfe, werden zur Dokumentation jeglicher Veränderungen des peripheren Sehens durchgeführt.</li> <li>• Ausgewertet wird die Fähigkeit, standardisierte Bilder, dargestellt als Optotypen / Buchstaben, zu erkennen.</li> <li>• Diese Untersuchungen wurden unter anderem mit ETDRS-Tafeln und dem altersangepassten HOTV-Test durchgeführt; bei dem HOTV-Test werden die Buchstaben H, O, T, V, die auch von kleinen Kindern identifiziert werden können und die um eine vertikale Achse liegen, verwendet.</li> <li>• Die Sehschärfe wird zu Vergleichszwecken in einen Score, ausgedrückt als LogMAR, umgerechnet.</li> <li>• Möglicherweise mussten die Patienten sich an verschiedenen Tagen wiederholten Tests unterziehen, um konsistente Messungen zu Baseline zu erhalten.</li> <li>• Für die sekundäre Analyse wurden zudem LogMAR Messungen mit der Skala aus Holladay 2004 verwendet.</li> </ul> <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <p><b>Seh- und Netzhautfunktionstest:</b></p> <p>Es gibt wenige Tests zur Messungen der Veränderung der Seh- und Netzhautfunktion bei Patienten mit hochgradig eingeschränktem Sehvermögen wie bei Patienten mit Mutationen im Gen <i>RPE65</i>. Daher war es notwendig, spezifische Tests auf die Fähigkeiten des einzelnen Patienten, basierend auf Alter, Schwere des Nystagmus und verbleibender Sehfunktion, zuzuschneiden. Das spezifische Bewertungsparadigma, bezogen auf die Auswahl der Tests und dessen Durchführung (z. B. Einsetzen des Stimulus V4e oder III4e bei der kinetischen Perimetrie nach Goldmann), wurde individuell an die Patienten angepasst, abhängig von ihren individuellen Zielen, dem Grad der Sehfunktion, dem Grad des Verständnisses der Durchführungen, der Ausprägung des Nystagmus und der Kooperationsfähigkeit und Geduld bei längeren Testsitzungen. Das Studiendesign basierte auf dem Vergleich der Seh- und Netzhautfunktion nach einem Jahr (Jahr 1B/C) im Vergleich zur Baseline. Möglicherweise mussten die Patienten sich an verschiedenen Tagen wiederholten Tests unterziehen, um konsistente Messungen zu Baseline zu erhalten.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pupillenreflextest:</b> Die Bewertung des Pupillenreflexes ist ein objektiver physiologischer Test der Netzhautfunktion, die relevant für das Sehdefizit von Patienten mit Krankheiten aufgrund von Mutationen im Gen <i>RPE65</i> ist. Die Pupillometrie ermittelt die Verbesserung der Netzhautfunktion; die Kontrolle der Verengung der Pupillen hängt von einem Signal ab, das von der Netzhaut an das Gehirn und zurück an den Irisschließmuskel des Auges weitergeleitet wird. Der Pupillenreflextest dokumentiert den Grad der Verengung beider Pupillen in Abhängigkeit von der Exposition, erst des einen und dann des anderen Auges, gegenüber Licht unterschiedlicher Intensität. Die Verbesserung wurde durch eine ansteigende Amplitude in der Verengung im Vergleich zur Baseline ermittelt. Veränderungen in der Geschwindigkeit der Verengung wurde sekundär gemessen.</li> <li>• <b>Gesichtsfeldtests:</b> Gesichtsfeldtests wurden eingesetzt, um die Veränderung in der Funktion verschiedener Areale der Netzhaut zu messen; dazu wurde die kinetische Perimetrie nach Goldmann und die statische Perimetrie nach Humphrey eingesetzt. Postoperative Gesichtsfeldtests wurden einen Monat nach der Operation das erste Mal durchgeführt, sofern die kognitive und Kooperationsfähigkeit des Patienten es erlaubten.</li> <li>• <b>Kontrastempfindlichkeit:</b> Ein Test bezüglich der Kontrastempfindlichkeit wurde eingesetzt, um zu messen inwieweit ein Patient Objekte mit unterschiedlichem Kontrast erkennen kann.</li> <li>• <b>Orientierungs- und Mobilitätsmessungen:</b> Eine Bewertung der Leistung im Alltag wurde für jeden Patienten zu Baseline und nach einem Jahr durchgeführt; diese Untersuchungen, die unter der direkten Aufsicht von geschulten Personen in Orientierungs- und Mobilitätsmessungen durchgeführt und ausgewertet wurden, fanden möglichst im Wohnumfeld des Patienten statt.</li> <li>• <b>Patientenberichteter Endpunkt:</b> Die Prüfer entwickelten außerdem einen Fragebogen zur visuellen Lebensqualität, die relevant für das Sehdefizit aufgrund von Mutationen im Gen <i>RPE65</i> ist. Dieser patientenberichtete Endpunkt bestand aus 25 Fragen zu Aktivitäten des täglichen Lebens, die von der Sehkraft abhängen oder eine visuelle Komponente einschließen. Patienten und ihr Elternteil oder Ehrziehungsberechtigter, falls erforderlich, wurden gebeten Antworten bezüglich des wahrgenommenen Schwierigkeitsgrades dieser alltäglichen Aktivitäten zu geben.</li> </ul> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Patienten nahmen an der Untersuchung zu Baseline teil.</li> <li>• Patienten der Interventionsgruppe erhielten innerhalb von 90 Tagen nach Baseline die nicht-simultane Injektion von AAV2-hRPE65v2 (A: erste Injektion, B: zweite Injektion); Erhebungszeitpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tag 0A/B: erste / zweite Verabreichung des Vektors</li> <li>• Tag 1A/B und 3A/B: wiederholte Untersuchungen</li> <li>• Tag 14B, 30B, 90B, 180B und Jahr 1B-15B: nach der zweiten Injektion (Tag 0B)</li> </ul> </li> <li>• Patienten der Kontrollgruppe erhielten bis zum Zeitpunkt Jahr 1C keine Injektion, dann Cross-over zur Interventionsgruppe, wenn möglich; Erhebungszeitpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tag 30C, 90C, 180C und Jahr 1C nach Baseline</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Befragung oder Bericht des Patienten.</li> <li>• Beobachtung und / oder körperliche Untersuchung.</li> <li>• Ergebnisse von Labortests oder anderen diagnostischen Tests.</li> <li>• Die UE sollten als mild, moderat, schwer, lebensbedrohlich oder mit Todesfolge beschrieben werden.</li> <li>• Der Prüfer sollte anhand der folgenden Kriterien seine Meinung über das Verhältnis der einzelnen UE zur Studienmedikation dokumentieren: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenhang ist unwahrscheinlich</li> <li>• Zusammenhang ist möglich</li> <li>• Zusammenhang ist wahrscheinlich</li> </ul> </li> <li>• Alle UE sollten von der medizinischen Aufsicht und dem DSMB überprüft werden.</li> <li>• Ein SUE war definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das zu einem der folgenden Resultate führt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod</li> <li>• einem lebensbedrohlichen Ereignis (das den Patienten unmittelbarer Lebensgefahr aussetzt)</li> <li>• einem stationären Krankenhausaufenthalt oder verlängerten Krankenhausaufenthalt</li> <li>• einer anhaltenden oder signifikanten Unfähigkeit oder erheblichen Beeinträchtigung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen zu erfüllen</li> <li>• eine angeborene Anomalie / Geburtsfehler</li> </ul> </li> <li>• Alle SUE wurden der medizinischen Aufsicht (und ggf. dem IRB) vom Prüfer oder Verantwortlichen unverzüglich nach Bekanntwerden des Ereignisses gemeldet. Der Sponsor informierte auch die zuständigen Bundesaufsichtsbehörden. Alle SUE wurden beobachtet bis sie entweder nicht mehr auftraten oder stabil waren.</li> <li>• UE wurden während der Durchführung der Studie laufend erhoben und bewertet. Die Patienten wurden bei jeder Studienvisite gefragt, ob seit dem letzten Besuch UE aufgetreten sind.</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die ursprünglich geplante Analyse des primären Endpunkts (Mobilitätstest), sollte anhand der Veränderung im Mobilitätstest-Summenscore für das rechte Auge, das linke Auge und beide Augen gemessen werden, wie im Protokoll und im ursprünglichen SAP beschrieben. Nach Unterstützung der EMA bei der Erstellung des Protokolls am 29. Juli 2013 wurde eine zweite Version des SAP erstellt (10. März 2014; eingereicht zu Investigational new drug (IND) 13408 am 12. März 2014) und insofern geändert, dass der primäre Endpunkt nur den Mobilitätstest beider Augen umfasst. Die bilaterale Testbedingung spiegelt den geplanten Nutzen und die realen Bedingungen wider, die in den meisten Fällen von der Funktion beider Augen abhängen, ohne jedes Auge zweimal zu zählen.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Während Gesprächen im Juni 2015, empfahl die Food and Drug Administration (FDA), dass der Sponsor einen co-primären Endpunkt in Betracht zieht, der die Veränderung des Mobilitätstest-Scores, des zuerst behandelten Auges der Interventionsgruppe, mit dem Score des ersten Auges von Patienten der Kontrollgruppe, vergleicht. Der monokulare Mobilitätstest des zuerst behandelten Auges wurde als ein sekundärer Endpunkt aufgenommen.</li> <li>• Zusätzlich wurde implementiert, dass die Tests der sekundären Endpunkte hierarchisch durchgeführt werden (1. Vollfeld-Lichtempfindlichkeit Schwellenwert-Test, 2. Monokularer Mobilitätstest, 3. Sehschärfetest), um eine strikte Kontrolle der Typ-I-Fehlerrate in den drei sekundären Analysen zu gewährleisten.</li> <li>• Im Rahmen der Änderungen im SAP wurde der Pupillenreflextest aufgrund von Schwierigkeiten mit zuverlässigen, quantitativen und unabhängigen Analysen, als ein explorativer Endpunkt deklariert.</li> </ul>
7	Fallzahl	<p><u>Geplante Rekrutierungszahl:</u> N ≥ 27 (Interventionsgruppe N ≥ 18; Kontrollgruppe N ≥ 9)</p> <p><u>Zahl der tatsächlich rekrutierten Patienten:</u> N = 31 (Interventionsgruppe N = 21; Kontrollgruppe N = 10)</p>
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Da es sich um eine extrem seltene Erkrankung (ultra-orphan disease) handelt, steht nur eine kleine Anzahl von Patienten für eine Phase-III-Studie zur Verfügung. Die Studie sollte ein möglichst breites Patientenspektrum einschließen, da es wichtig ist zu verstehen, wie sich AAV2-hRPE65v2 auf das gesamte Krankheitsspektrum auswirkt. Daher war es für den Sponsor wichtig eine große Altersspanne, einschließlich Kinder aufzunehmen, trotz der zu erwartenden Schwierigkeit, die subjektive Sehfunktion bei sehr kleinen Kindern zuverlässig zu messen.</li> <li>• Eine weitere Herausforderung bei sehr kleinen Zielpopulationen und damit bei sehr kleinen klinischen Studien, ist die Maximierung der Effizienz der Studie.</li> <li>• Bei Erkrankungen mit einer sehr kleinen Zielpopulation, können die Entwickler der Studie den Stichprobenumfang nicht erhöhen und müssen daher Methoden zur Erhöhung der Genauigkeit jeder Messung in Betracht ziehen.</li> <li>• Erfahrungen mit Phase-I-Studien zu AAV2-hRPE65v2 deuten darauf hin, dass mindestens 50 % der Patienten eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Navigationsfähigkeit ein Jahr nach der gentherapeutischen Intervention zeigen würden (gemessen durch Mobilitätstests).</li> <li>• Es sollten mindestens 27 Patienten mit nachgewiesenen Mutationen im Gen <i>RPE65</i>, im Alter von drei Jahren oder älter, von den Studienzentren CHOP oder Iowa rekrutiert werden.</li> <li>• Die Studiendurchführung und Analysen wurden für insgesamt 24 Patienten mit bilateraler Eignung beschrieben; die Studie sah jedoch vor, mindestens weitere 10 % oder drei Patienten zu randomisieren (zwei in der Interventionsgruppe, einer in der Kontrollgruppe), falls einer der Patienten nicht für die Bewertung der Wirksamkeit nach einem Jahr verfügbar ist.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Patientenrekrutierung endete, wenn mindestens 18 Patienten die Injektion in das zweite Auge erhalten hatten und mindestens neun Patienten in die Kontrollgruppe aufgenommen wurden.</li> <li>Das führte dazu, dass eine Randomisierung weiterer vier geeigneter Patienten, auf Basis der vier Stratifizierungsfaktoren, notwendig war.</li> </ul>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Zwischenanalyse geplant oder durchgeführt.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Studie war eine Open-Label Studie, bei der die Patienten in Interventions- oder Kontrollgruppe randomisiert wurden.</li> <li>Die Randomisierung in die beiden Gruppen wurde von einem unabhängigen Datenmanagementunternehmen durchgeführt, sodass die Prüfer und Studienteilnehmer erst bei der Untersuchung zu Baseline über die geplante Zuteilung erfahren haben.</li> </ul>
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 und war stratifiziert nach Alter der Patienten beim Screening (<math>\geq 10</math> Jahre oder <math>&lt; 10</math> Jahre) und Ergebnislevel des Mobilitätstests (<math>\geq 125</math> Lux oder <math>&lt; 125</math> Lux) zum Zeitpunkt des Screenings.</li> <li>Innerhalb jedes Stratums regelten randomisierte Blöcke (Blockgröße von 3) die Zuteilung zur Behandlungsgruppe.</li> </ul>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<ul style="list-style-type: none"> <li>Es handelte sich um eine Open-Label Studie, bei der die Patienten im Verhältnis 2:1 in Interventions- oder Kontrollgruppe randomisiert wurden.</li> <li>Prüfer und Studienteilnehmer haben erst bei der Untersuchung zu Baseline über die geplante Zuteilung in Interventions- und Kontrollgruppe erfahren.</li> <li>Jeder randomisierte Patient erhielt eine Patienten-ID.</li> </ul>
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Zuteilung der Patienten wurde von einem unabhängigen Datenmanagementunternehmen durchgeführt.</li> <li>Die Aufnahme der Patienten erfolgte durch die beiden Studienzentren in Philadelphia und Iowa.</li> </ul>
<b>11</b>	Verblindung	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) Nein (die Patienten waren nicht verblindet)</p> <p>b) Nein (diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, waren nicht verblindet)</p> <p>c) Ja (Bewertung der primären Zielgröße), Nein (Bewertung der anderen Zielgrößen)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Studie wurde als Open-Label Studie geplant, die Durchführung einer Scheinoperation in der Kontrollgruppe wurde aus ethischen Gründen und aufgrund der systemischen Vorbehandlung mit oralen Kortikosteroiden, die mit den üblichen Risiken verbunden gewesen wäre, abgelehnt, insbesondere angesichts der Einbeziehung von pädiatrischen Studienteilnehmern.</li> <li>• Prüfer, die unabhängig vom Sponsor und den klinischen Studienteams waren, sollten den primären Endpunkt (Mobilitätstest) bewerten und analysieren, nachdem sie eine Schulung in der spezifischen Durchführung des Mobilitätstests als auch in der allgemeinen Orientierungs- und Mobilitätsmessung halten hatten. Diese Prüfer erhielten wöchentlich kodierte Videos mit den Mobilitätstests; sie erhielten keine Informationen über die Patienten, den Untersuchungsplan, die Behandlungsgruppe, die Ergebnisse anderer Seh- und Netzhautfunktionsanalysen oder Angaben zur Art der klinischen Studie.</li> </ul>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Analysepopulationen:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ITT (Intention-to-treat)-Population: umfasst alle randomisierten Patienten.</li> <li>2. mITT (modified ITT)-Population: umfasst alle randomisierten Patienten, die nicht ausschieden oder nicht ausscheiden mussten bevor der Patient selbst, ein Elternteil, der Hauptprüfer (Principal Investigator) oder die medizinische Aufsicht (Medical Monitor) die zugewiesene Behandlung kannte.</li> <li>3. PP (Per Protocol)-Population: umfasst alle ITT-Patienten, die 1) alle Einschluss- und Ausschlusskriterien erfüllten; und 2) nicht ausschieden oder ausscheiden mussten bevor der Patient selbst, ein Elternteil, der Hauptprüfer oder die medizinische Aufsicht die zugewiesene Behandlung kannte. In der Interventionsgruppe wurden die Patienten, die nur eine Injektion erhalten hatten, ausgeschlossen.</li> <li>4. Safety-Population: umfasst alle Patienten der Interventionsgruppe, die eine Injektion in eines der beiden Augen erhalten hatten und alle Patienten der Kontrollgruppe, die nicht ausschieden oder ausscheiden mussten bevor der Patient selbst, ein Elternteil, der Hauptprüfer oder die medizinische Aufsicht die zugewiesene Behandlung kannte.</li> </ol> <p>In dieser Studie waren die mITT- und Safety-Population identisch.</p> <p><u>Statistische Methoden zur Bewertung der Endpunkte:</u></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle gesammelten Daten wurden gelistet und deskriptiv für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst.</li> <li>• Kategoriale Variablen wurden mittels Häufigkeiten und Prozentangaben zusammengefasst.</li> <li>• Kontinuierliche Daten wurden mittels Anzahl der Patienten, Mittelwert, Median, SD oder SE, relevanter Perzentile und minimaler und maximaler Werte zusammengefasst.</li> <li>• Alle Ergebnisse wurden mit der Computersoftware SAS<sup>®</sup> (Version 9.4 oder höher) oder R berechnet.</li> <li>• Die Auflistungen der Studiendaten wurden von Westat bereitgestellt.</li> <li>• Statistische Analysen, inklusive Analysetabellen, Grafiken, und Auflistungen zu Wirksamkeit und Sicherheit wurden von Statistics Collaborative, Inc. (SCI) bereitgestellt.</li> <li>• Der primäre Endpunkt wurde mit einer zweiseitigen Typ-I-Fehlerrate von 0,05 getestet.</li> <li>• Die drei sekundären Endpunkte wurden hierarchisch getestet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn die Veränderung im Mobilitätstest-Score statistisch signifikant war, wurde die Veränderung im Vollfeld-Lichtempfindlichkeit Schwellenwert mit einer zweiseitigen Typ-I-Fehlerrate von 0,05 getestet.</li> <li>• Wenn die Veränderung im Vollfeld-Lichtempfindlichkeit Schwellenwert statistisch signifikant war, wurde die Veränderung im monokularen Mobilitätstest-Score mit einer zweiseitigen Typ-I-Fehlerrate von 0,05 getestet.</li> <li>• Wenn die Veränderung im monokularen Mobilitätstest-Score statistisch signifikant war, wurde die Veränderung in der Sehschärfe mit einer zweiseitigen Typ-I-Fehlerrate von 0,05 getestet.</li> </ul> </li> <li>• <b>Primärer Endpunkt (Mobilitätstest):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausgewertet wurde die Veränderung im Mobilitätstest-Score (bilateral) nach einem Jahr (Jahr 1B/C) im Vergleich zur Baseline.</li> <li>• Für die Analyse wurde ein nicht-parametrischer Permutationstest basierend auf einem Wilcoxon-Rangsummen-Test mit exaktem p-Wert verwendet.</li> <li>• Für die Berechnung der Teststatistik des Wilcoxon Rangsummen-Tests wurde der durchschnittliche Rang verwendet, wenn die Beobachtungen den gleichen Wert hatten (d.h. gebunden waren).</li> <li>• Für den Permutationstest wurden alle möglichen Permutationen herangezogen.</li> </ul> </li> <li>• <b>Sekundäre Endpunkte (Vollfeld-Lichtempfindlichkeit Schwellenwert-Test, Monokularer Mobilitätstest, Sehschärfetest):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Monokularer Mobilitätstest:</b> Ausgewertet wurde die Veränderung im Mobilitätstest-Score (unilateral) nach einem Jahr (Jahr 1B/C) im Vergleich zur Baseline. Der Monokulare Mobilitätstest wurde analog zum primären Endpunkt ausgewertet.</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Vollfeld-Lichtempfindlichkeit Schwellenwert-Test und Sehschärfetest:</b> Ausgewertet wurde die Veränderung nach einem Jahr (Jahr 1B/C) im Vergleich zur Baseline. Für die Analyse wurde ein generalisiertes lineares Modell mit wiederholten Messungen verwendet, mit Studienmonat als fixen Effekt. Die mittlere Veränderung nach Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline und das zugehörige 95 %-KI wurden mit Hilfe des Modells berechnet.</li> <li>• <b>Weitere Endpunkte (Pupillenreflextest, Gesichtsfeldtests, Kontrastempfindlichkeit, Orientierungs- und Mobilitätsmessungen, Patientenberichteter Endpunkt)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deskriptiv ausgewertet wurde die Veränderung nach einem Jahr (Jahr 1B/C) im Vergleich zur Baseline.</li> </ul> </li> <li>• <b>Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE wurden auf Basis einzelner SOC und PT gemäß MedDRA-Kodierung (Version 14.0) ausgewertet.</li> <li>• UE wurden pro Patient erfasst.</li> <li>• Die Datenauflistungen aus dem Case Report Form (CRF) beinhalten alle gesammelten Daten.</li> <li>• Für die Interventionsgruppe wurden die behandlungsbedingten UE (Treatment emergent adverse events, TEAE) zu oder nach der ersten Injektion oder vor der ersten Injektion, mit verschlechtertem Schweregrad nach der ersten Injektion, erfasst.</li> <li>• Für die Kontrollgruppe gab es ähnliche Regelungen in Bezug auf den ersten Tag der Auswertung zu Baseline.</li> <li>• Es wurden TEAE bis 30 Tage nach Studienabbruch erfasst mit dem Datum des ersten Auftretens und dem Datum an dem es nicht mehr auftrat, mit der Ernsthaftigkeit, der Schwere, dem Grad (falls zutreffend), dem Bezug zur Studienmedikation und der Art der Verabreichung, den Maßnahmen und dem Ergebnis.</li> <li>• Es wurden Laborparameter pro Zeitpunkt, Patient und Behandlungsgruppe erfasst.</li> <li>• Werte und Veränderungen zur Baseline zu jedem protokollspezifischen Zeitpunkt wurden aufgeführt.</li> <li>• Im Rahmen der regelmäßigen Sicherheitsüberwachung traf sich ein unabhängiges DSMB, um die Sicherheit zu besprechen und halbjährlich die Daten der Zwischenprüfungen während der Studie zu überprüfen.</li> </ul> </li> </ul>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Supportive Analysen</u></p> <p>Es wurden supportive Analysen für den Mobilitätstest (primärer Endpunkt) durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zeit für das Durchlaufen des Hindernisparcours:</b> Bei der Durchführung eines Mobilitätstests wurde die Zeit für das Durchlaufen des Hindernisparcours, die Anzahl der Hindernisse, die der Patient nicht überwinden konnte und die Häufigkeit mit der der Patient vom Hindernisparcours abkam, erfasst. Ausgewertet wurde die Veränderung in der Zeit für das Durchlaufen des Hindernisparcours nach einem Jahr (Jahr 1B/C) im Vergleich zur Baseline. Für die Analyse wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) mit der Behandlungsgruppe als Kovariate verwendet.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mobilitätstest durchgeführt auf individuellen Hindernisparcours:</b> Um die quantitativen Effekte der Gestaltung eines Hindernisparcours zu untersuchen, wurde als supportive Analyse eine ANOVA modelliert, die das Alter (kategorisiert in zwei oder drei Kategorien) und Gestaltung als fester Effekte und den Patienten als zufälligen Effekt einschließt.</li> <li>• <b>Mobilitätstest-Summenscore:</b> Der Mobilitätstest-Summenscore berechnet die Summe der Veränderung für das rechte Auge, das linke Auge und beide Augen.</li> </ul> <p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurden Sensitivitätsanalysen für den Mobilitätstest (primärer Endpunkt) durchgeführt, hierfür wurden die Veränderungen im Mobilitätstest-Scores für die mITT- und PP-Populationen ausgewertet.</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Anzahl der randomisierten Patienten Interventionsgruppe: N=21 Kontrollgruppe: N=10 b) Anzahl der tatsächlich behandelten Patienten Interventionsgruppe: N=20 Kontrollgruppe: N=9 c) Anzahl der bei der Analyse berücksichtigten Patienten Interventionsgruppe: N=21 Kontrollgruppe: N=10
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	1. Interventionsgruppe: Frühzeitiges Ausscheiden aus der Studie: 1 von 21 (4,8 %) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entscheidung des Arztes (n=1)</li> </ul> 2. Kontrollgruppe: Frühzeitiges Ausscheiden aus der Studie: 1 von 10 (10 %) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entscheidung des Patienten (n=1)</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Der erste Patient wurde am 15. November 2012 in die Studie aufgenommen.</li> <li>• Der letzte Besuch eines Patienten war am 06. April 2015.</li> <li>• Der Datenschnitt war am 16. Juli 2015.</li> <li>• Die Interventionsgruppe hatte von Jahr 1B - Jahr 5B jährliche Nachbeobachtungsuntersuchungen. Die Nachbeobachtung läuft für alle Patienten, die den AAV2-hRPE65v2 Vektor verabreicht bekommen haben, für 10 Jahre weiter (Visiten oder Telefonkontakt).</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse Jahr 1B/C zeigten für den primären Endpunkt (Veränderung im Mobilitätstest-Score) einen signifikanten Behandlungseffekt auf.</li> <li>Das Langzeit-Nachbeobachtung läuft noch vom 2. bis zum 15. Jahr (Jahr 2B-Jahr 15B) weiter. Dabei erfolgte / erfolgt die Langzeit-Nachbeobachtung in den ersten fünf Jahren per Studienvisite und danach per Telefonkontakt.</li> </ul>
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

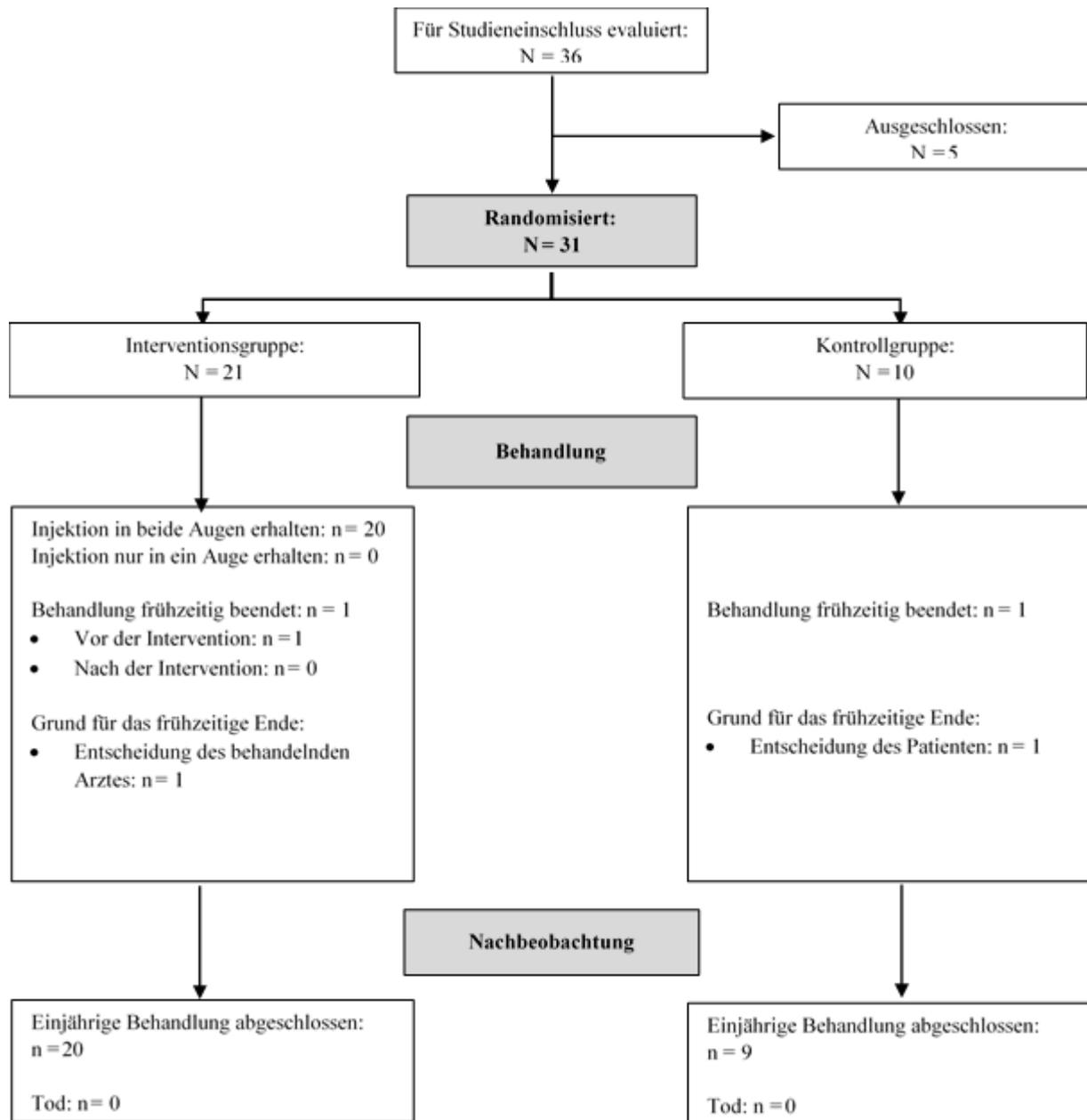


Abbildung 4-4: Flow-Chart der Studie 301

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-60 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 301

**Studie:** AAV2-hRPE65v2-301

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report AAV2-hRPE65v2-301	CSR Studie 301

**A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie wurde randomisiert durchgeführt.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 in Form einer Block-Randomisierung (Blocklänge 3), stratifiziert nach Alter der Patienten ( $\geq 10$  Jahre versus  $< 10$  Jahre) und Ergebnislevel des Mobilitätstests (bestehen bei  $\geq 125$  Lux versus  $< 125$  Lux).

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung in die beiden Gruppen erfolgte zufällig durch ein unabhängiges Datenmanagementunternehmen; Prüfer und Studienteilnehmer haben erst nach der Untersuchung zu Baseline über die geplante Zuteilung erfahren.

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich um eine Open-Label Studie handelt, waren die Patienten der beiden Gruppen nicht verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich um eine Open-Label Studie handelt, waren die behandelnden Personen nicht verblindet.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle im Protokoll spezifizierten Endpunkte wurden im CSR berichtet.

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine randomisierte Phase-III-Studie, die in Übereinstimmung mit den Leitlinien nach ICH GCP und der Deklaration von Helsinki durchgeführt wurde. Die Studie wurde als Open-Label Studie geplant. Die Durchführung einer Scheinoperation in der Kontrollgruppe wurde aus ethischen Gründen und aufgrund der systemischen Vorbehandlung mit oralen Kortikosteroiden, die mit den üblichen Risiken verbunden gewesen wäre, abgelehnt, insbesondere angesichts der Einbeziehung von pädiatrischen Studienteilnehmern. Aus diesem Grund waren die Patienten der beiden Gruppen und die behandelnden Personen nicht verblindet. Die Randomisierung wurde adäquat durchgeführt und die Gruppenzuteilung erfolgte zufällig durch ein unabhängiges Datenmanagementunternehmen, sodass die Prüfer und Studienteilnehmer erst bei der Untersuchung zu Baseline über die geplante Zuteilung erfahren haben. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 und war stratifiziert nach Alter der Patienten ( $\geq 10$  Jahre oder  $< 10$  Jahre) und Ergebnislevel des Mobilitätstests ( $\geq 125$  Lux oder  $< 125$  Lux) zum Zeitpunkt des Screenings. Innerhalb jedes Stratum regelten randomisierte Blöcke (Blockgröße von drei) die Zuteilung zur Behandlungsgruppe. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan (SAP) definiert waren oder gemäß VerFO des G-BA berichtet wurden (z. B. die Berechnung der Effektmaße für den Vergleich der Gruppen). Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Analysen erfolgten auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt.

---

## B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

### Endpunkt: Mortalität

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Für die Auswertung wurde die Safety-Population berücksichtigt. Diese schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden und die eine Injektion in beide Augen erhalten haben (Interventionsgruppe) oder aus der Studie nicht ausgeschieden sind oder nicht ausscheiden mussten bevor der Patient selbst, ein Elternteil, der Hauptprüfer oder die medizinische Aufsicht die zugewiesene Behandlung kannte (Kontrollgruppe). Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

---

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine sonstigen (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität (Todesfälle) wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich der Ergebnisse dieses Endpunkts auch bei einem Open-Label Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Arzt nicht zu erwarten ist. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Mortalität als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Multi-Luminanz-Mobilitätstest****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Der Mobilitätstest wurde von verblindeten, unabhängigen Prüfern, die in der spezifischen Durchführung des Mobilitätstests geschult waren, ausgewertet, ohne Zugang zur Informationen der Gruppenzuteilung oder zu anderen Testergebnissen der retinalen / visuellen Funktion eines Patienten.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Für die Auswertung wurde die Intention-to-treat (ITT)-Population berücksichtigt. Diese schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine sonstigen (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig eingestuft, da die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts Mobilitätstest auch bei einem Open-Label Studiendesign durch den Endpunkterheber nicht zu erwarten ist. Der Endpunkt Mobilitätstest wurde von verblindeten, unabhängigen Prüfern ausgewertet. Die Gestaltung des Hindernisparcours wurde zufällig nach jedem Test anhand von zwölf standardisierten Vorlagen neu gewählt, um den Einfluss eines möglichen Lerneffektes zu minimieren. Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschloss. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Mobilitätstest als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Für die Auswertung wurde die ITT-Population berücksichtigt. Diese schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine sonstigen (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotential wird als hoch eingestuft, da der Endpunkterheber nicht verblindet war und die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts bei einem Open-Label Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Endpunkterheber nicht ausgeschlossen werden kann. Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschloss. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test als hoch eingestuft.

---

#### Endpunkt: Gesichtsfeldtest (Goldmann-/Humphrey-Perimetrie)

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

---

##### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Auswertung der Humphrey-Perimetrie wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Bei der Auswertung der Goldmann-Perimetrie wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt. In die Analyse wurden nur Patienten eingeschlossen, für die zu Jahr 1B/C ein Wert für die Veränderung zur Baseline vorlag.

---

##### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine sonstigen (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotential wird als hoch eingestuft, da der Endpunkterheber nicht verblindet war und die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts bei einem Open-Label Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Endpunkterheber nicht ausgeschlossen werden kann. Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Analyse der Humphrey-Perimetrie erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschloss. Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Analyse der Goldmann-Perimetrie erfolgte auf Basis der Patienten, für die zu Jahr 1B/C ein Wert für die Veränderung zur Baseline vorlag. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesichtsfeldtest als hoch eingestuft.

---

#### Endpunkt: Sehschärfetest

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

---

##### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Für die Auswertung wurde die ITT-Population berücksichtigt. Diese schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

---

##### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine sonstigen (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotential wird als hoch eingestuft, da der Endpunkterheber nicht verblindet war und die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts bei einem Open-Label Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Endpunkterheber nicht ausgeschlossen werden kann. Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschloss. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Sehschärfetest als hoch eingestuft.

---

#### Endpunkt: Fragebogen zur visuellen Funktion

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Bei diesem subjektiv erhobenen Endpunkt ist der Endpunkterheber der Patient / Elternteil. Da die Patienten / Elternteile in der Studie nicht verblindet waren, liegt keine verblindete Endpunkterhebung bezüglich des Fragebogens zur visuellen Funktion vor.

---

##### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Für die Auswertung wurden alle Patienten mit Werten zu Baseline und einem Folgewert der ITT-Population berücksichtigt. Der Anteil berücksichtigter Patienten lag über 95 %.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine sonstigen (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotential wird als hoch eingestuft, da der Endpunkterheber, der Patient bzw. der Elternteil, nicht verblindet war und die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts bei einem Open-Label Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Patienten bzw. den Elternteil nicht ausgeschlossen werden kann. Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschloss. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Fragebogen zur visuellen Lebensqualität als hoch eingestuft.

---

**Sicherheit und Verträglichkeit****Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Für die Auswertung wurde die Safety-Population berücksichtigt. Diese schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden und die eine Injektion in beide Augen erhalten haben (Interventionsgruppe) oder aus der Studie nicht ausgeschieden sind oder nicht ausscheiden mussten bevor der Patient selbst, ein Elternteil, der Hauptprüfer oder die medizinische Aufsicht die zugewiesene Behandlung kannte

---

(Kontrollgruppe). Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine sonstigen (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotential wird als hoch eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts bei einem Open-Label Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Patienten und den Arzt nicht ausgeschlossen werden kann. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Safety-Population. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts UE als hoch eingestuft.

---

### Endpunkt: UE vom Grad $\geq 3/4$

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde die Safety-Population berücksichtigt. Diese schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden und die eine Injektion in beide Augen erhalten haben (Interventionsgruppe) oder aus der Studie nicht ausgeschieden sind oder nicht ausscheiden mussten bevor der Patient selbst, ein Elternteil, der Hauptprüfer oder die medizinische Aufsicht die zugewiesene Behandlung kannte (Kontrollgruppe). Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine sonstigen (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotential wird als hoch eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts bei einem Open-Label Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Patienten und den Arzt nicht ausgeschlossen werden kann. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Safety-Population. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts UE vom Grad  $\geq 3/4$  als hoch eingestuft.

---

### Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Für die Auswertung wurde die Safety-Population berücksichtigt. Diese schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden und die eine Injektion in beide Augen erhalten haben (Interventionsgruppe) oder aus der Studie nicht ausgeschieden sind oder nicht ausscheiden mussten bevor der Patient selbst, ein Elternteil, der Hauptprüfer oder die medizinische Aufsicht die zugewiesene Behandlung kannte (Kontrollgruppe). Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine sonstigen (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotential wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts auch bei einem Open-Label Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patienten, noch durch den Arzt zu erwarten ist. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Safety-Population. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts SUE als niedrig eingestuft.

---

### Endpunkt: UE, die zum Therapieabbruch führten

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Für die Auswertung wurde die Safety-Population berücksichtigt. Diese schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden und die eine Injektion in beide Augen erhalten haben (Interventionsgruppe) oder aus der Studie nicht ausgeschieden sind oder nicht ausscheiden mussten bevor der Patient selbst, ein Elternteil, der Hauptprüfer oder die medizinische Aufsicht die zugewiesene Behandlung kannte (Kontrollgruppe). Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine sonstigen (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotential wird als hoch eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts bei einem Open-Label Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Patienten und den Arzt nicht ausgeschlossen werden kann. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Safety-Population. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts UE, die zum Therapieabbruch führten, als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Tod****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Für die Auswertung wurde die Safety-Population berücksichtigt. Diese schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden und die eine Injektion in beide Augen erhalten haben (Interventionsgruppe) oder aus der Studie nicht ausgeschieden sind oder nicht ausscheiden mussten bevor der Patient selbst, ein Elternteil, der Hauptprüfer oder die medizinische Aufsicht die zugewiesene Behandlung kannte (Kontrollgruppe). Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine sonstigen (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotential wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts auch bei einem Open-Label Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Arzt zu erwarten ist. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Safety-Population. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Tod als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Spezifische UE (nach SOC/PT)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Für die Auswertung wurde die Safety-Population berücksichtigt. Diese schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden und die eine Injektion in beide Augen erhalten haben (Interventionsgruppe) oder aus der Studie nicht ausgeschieden sind oder nicht ausscheiden mussten bevor der Patient selbst, ein Elternteil, der Hauptprüfer oder die medizinische Aufsicht die zugewiesene Behandlung kannte (Kontrollgruppe). Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag unter 7 % (ein Patient pro Behandlungsgruppe). Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

---

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine sonstigen (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotential wird als hoch eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts bei einem Open-Label Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Patienten und den Arzt nicht ausgeschlossen werden kann. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Safety-Population. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Spezifische UE (nach SOC/PT) als hoch eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*  
*Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### **Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

## Anhang 4-G: Visual Functioning Questionnaire – 25

PB/SA

### National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire - 25 (VFQ-25)

version 2000

(SELF-ADMINISTERED FORMAT)

January 2000

RAND hereby grants permission to use the "National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire 25 (VFQ-25) July 1996, in accordance with the following conditions which shall be assumed by all to have been agreed to as a consequence of accepting and using this document:

1. Changes to the NEI VFQ-25 - July 1996 may be made without the written permission of RAND. However, all such changes shall be clearly identified as having been made by the recipient.
2. The user of this NEI VFQ-25 - July 1996 accepts full responsibility, and agrees to hold RAND harmless, for the accuracy of any translations of the NEI VFQ-25 Test Version - July 1996 into another language and for any errors, omissions, misinterpretations, or consequences thereof.
3. The user of this NEI VFQ-25 - July 1996 accepts full responsibility, and agrees to hold RAND harmless, for any consequences resulting from the use of the NEI VFQ-25.
4. The user of the NEI VFQ-25 - July 1996 will provide a credit line when printing and distributing this document or in publications of results or analyses based on this instrument acknowledging that it was developed at RAND under the sponsorship of the National Eye Institute.
5. No further written permission is needed for use of this NEI VFQ-25 - July 1996.

7/29/96

- 1 -

**version 2000**

The following is a survey with statements about problems which involve your vision or feelings that you have about your vision condition. After each question please choose the response that best describes your situation.

Please answer all the questions as if you were wearing your glasses or contact lenses (if any).

Please take as much time as you need to answer each question. All your answers are confidential. In order for this survey to improve our knowledge about vision problems and how they affect your quality of life, your answers must be as accurate as possible. Remember, if you wear glasses or contact lenses, please answer all of the following questions as though you were wearing them.

**INSTRUCTIONS:**

1. In general we would like to have people try to complete these forms on their own. If you find that you need assistance, please feel free to ask the project staff and they will assist you.
2. Please answer every question (unless you are asked to skip questions because they don't apply to you).
3. Answer the questions by circling the appropriate number.
4. If you are unsure of how to answer a question, please give the best answer you can and make a comment in the left margin.
5. Please complete the questionnaire before leaving the center and give it to a member of the project staff. Do not take it home.
6. If you have any questions, please feel free to ask a member of the project staff, and they will be glad to help you.

**STATEMENT OF CONFIDENTIALITY:**

All information that would permit identification of any person who completed this questionnaire will be regarded as strictly confidential. Such information will be used only for the purposes of this study and will not be disclosed or released for any other purposes without prior consent, except as required by law.

- 2 -

version 2000

3. How much of the time do you worry about your eyesight?*(Circle One)*

- None of the time..... 1  
 A little of the time..... 2  
 Some of the time ..... 3  
 Most of the time ..... 4  
 All of the time? ..... 5

4. How much pain or discomfort have you had in and around your eyes (for example, burning, itching, or aching)? Would you say it is:*(Circle One)*

- None ..... 1  
 Mild ..... 2  
 Moderate ..... 3  
 Severe, or ..... 4  
 Very severe? ..... 5

## PART 2 - DIFFICULTY WITH ACTIVITIES

The next questions are about how much difficulty, if any, you have doing certain activities wearing your glasses or contact lenses if you use them for that activity.

5. How much difficulty do you have reading ordinary print in newspapers? Would you say you have:*(Circle One)*

- No difficulty at all..... 1  
 A little difficulty ..... 2  
 Moderate difficulty ..... 3  
 Extreme difficulty..... 4  
 Stopped doing this because of your eyesight .... 5  
 Stopped doing this for other reasons or not interested in doing this ..... 6

- 3 -

version 2000

6. How much difficulty do you have doing work or hobbies that require you to see well up close, such as cooking, sewing, fixing things around the house, or using hand tools? Would you say:

(Circle One)

- No difficulty at all..... 1  
A little difficulty ..... 2  
Moderate difficulty ..... 3  
Extreme difficulty..... 4  
Stopped doing this because of your eyesight .... 5  
Stopped doing this for other reasons or not  
interested in doing this ..... 6

7. Because of your eyesight, how much difficulty do you have finding something on a crowded shelf?

(Circle One)

- No difficulty at all..... 1  
A little difficulty ..... 2  
Moderate difficulty ..... 3  
Extreme difficulty..... 4  
Stopped doing this because of your eyesight .... 5  
Stopped doing this for other reasons or not  
interested in doing this ..... 6

8. How much difficulty do you have reading street signs or the names of stores?

(Circle One)

- No difficulty at all..... 1  
A little difficulty ..... 2  
Moderate difficulty ..... 3  
Extreme difficulty..... 4  
Stopped doing this because of your eyesight .... 5  
Stopped doing this for other reasons or not  
interested in doing this ..... 6

- 4 -

version 2000

9. Because of your eyesight, how much difficulty do you have going down steps, stairs, or curbs in dim light or at night?

(Circle One)

- No difficulty at all..... 1  
A little difficulty ..... 2  
Moderate difficulty ..... 3  
Extreme difficulty..... 4  
Stopped doing this because of your eyesight .... 5  
Stopped doing this for other reasons or not  
interested in doing this ..... 6

10. Because of your eyesight, how much difficulty do you have noticing objects off to the side while you are walking along?

(Circle One)

- No difficulty at all..... 1  
A little difficulty ..... 2  
Moderate difficulty ..... 3  
Extreme difficulty..... 4  
Stopped doing this because of your eyesight .... 5  
Stopped doing this for other reasons or not  
interested in doing this ..... 6

11. Because of your eyesight, how much difficulty do you have seeing how people react to things you say?

(Circle One)

- No difficulty at all..... 1  
A little difficulty ..... 2  
Moderate difficulty ..... 3  
Extreme difficulty..... 4  
Stopped doing this because of your eyesight .... 5  
Stopped doing this for other reasons or not  
interested in doing this ..... 6

12. Because of your eyesight, how much difficulty do you have picking out and matching your own clothes?

(Circle One)

- No difficulty at all..... 1  
A little difficulty ..... 2  
Moderate difficulty ..... 3  
Extreme difficulty..... 4  
Stopped doing this because of your eyesight .... 5  
Stopped doing this for other reasons or not  
interested in doing this ..... 6

13. Because of your eyesight, how much difficulty do you have visiting with people in their homes, at parties, or in restaurants ?

(Circle One)

- No difficulty at all..... 1  
A little difficulty ..... 2  
Moderate difficulty ..... 3  
Extreme difficulty..... 4  
Stopped doing this because of your eyesight .... 5  
Stopped doing this for other reasons or not  
interested in doing this ..... 6

14. Because of your eyesight, how much difficulty do you have going out to see movies, plays, or sports events?

(Circle One)

- No difficulty at all..... 1  
A little difficulty ..... 2  
Moderate difficulty ..... 3  
Extreme difficulty..... 4  
Stopped doing this because of your eyesight .... 5  
Stopped doing this for other reasons or not  
interested in doing this ..... 6

- 6 -

version 2000

**15. Are you currently driving, at least once in a while?***(Circle One)*Yes ..... 1 *Skip To Q 15c*

No ..... 2

**15a. IF NO: Have you never driven a car or have you given up driving?***(Circle One)*Never drove ..... 1 *Skip To Part 3, Q 17*

Gave up..... 2

**15b. IF YOU GAVE UP DRIVING: Was that mainly because of your eyesight, mainly for some other reason, or because of both your eyesight and other reasons?***(Circle One)*Mainly eyesight ..... 1 *Skip To Part 3, Q 17*Mainly other reasons ..... 2 *Skip To Part 3, Q 17*Both eyesight and other reasons ... 3 *Skip To Part 3, Q 17***15c. IF CURRENTLY DRIVING: How much difficulty do you have driving during the daytime in familiar places? Would you say you have:***(Circle One)*

No difficulty at all ..... 1

A little difficulty ..... 2

Moderate difficulty ..... 3

Extreme difficulty ..... 4

- 7 -

version 2000

16. How much difficulty do you have driving at night? Would you say you have:

(Circle One)

- No difficulty at all..... 1
- A little difficulty..... 2
- Moderate difficulty..... 3
- Extreme difficulty..... 4
- Have you stopped doing this because  
of your eyesight..... 5
- Have you stopped doing this for other  
reasons or are you not interested in  
doing this ..... 6

16A. How much difficulty do you have driving in difficult conditions, such as in bad weather, during rush hour, on the freeway, or in city traffic? Would you say you have:

(Circle One)

- No difficulty at all..... 1
- A little difficulty..... 2
- Moderate difficulty..... 3
- Extreme difficulty..... 4
- Have you stopped doing this because  
of your eyesight..... 5
- Have you stopped doing this for other  
reasons or are you not interested in  
doing this ..... 6

- 8 -

version 2000

## PART 3: RESPONSES TO VISION PROBLEMS

The next questions are about how things you do may be affected by your vision. For each one, please circle the number to indicate whether for you the statement is true for you all, most, some, a little, or none of the time.

READ CATEGORIES:	<i>(Circle One On Each Line)</i>				
	All of the time	Most of the time	Some of the time	A little of the time	None of the time
17. <u>Do you accomplish less than you would like because of your vision?</u>	1	2	3	4	5
18. <u>Are you limited in how long you can work or do other activities because of your vision? .....</u>	1	2	3	4	5
19. <u>How much does pain or discomfort in or around your eyes, for example, burning, itching, or aching, keep you from doing what you'd like to be doing? Would you say:</u>	1	2	3	4	5

- 9 -

version 2000

For each of the following statements, please circle the number to indicate whether for you the statement is definitely true, mostly true, mostly false, or definitely false for you or you are not sure.

(Circle One On Each Line)

	Definitely True	Mostly True	Not Sure	Mostly False	Definitely False
20. I <u>stay home most of the time</u> because of my eyesight.....	1	2	3	4	5
21. I feel <u>frustrated</u> a lot of the time because of my eyesight.....	1	2	3	4	5
22. I have <u>much less control</u> over what I do, because of my eyesight. ....	1	2	3	4	5
23. Because of my eyesight, I have to <u>rely too much on what other people tell me..</u>	1	2	3	4	5
24. I need a lot of help from others because of my eyesight.....	1	2	3	4	5
25. I worry about <u>doing things that will embarrass myself or others</u> , because of my eyesight.....	1	2	3	4	5

## Appendix of Optional Additional Questions

### SUBSCALE: GENERAL HEALTH

- A1. How would you rate your overall health, on a scale where zero is as bad as death and 10 is best possible health?

(Circle One)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Worst Best

### SUBSCALE: GENERAL VISION

- A2. How would you rate your eyesight now (with glasses or contact lens on, if you wear them), on a scale of from 0 to 10, where zero means the worst possible eyesight, as bad or worse than being blind, and 10 means the best possible eyesight?

(Circle One)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Worst Best

### SUBSCALE: NEAR VISION

- A3. Wearing glasses, how much difficulty do you have reading the small print in a telephone book, on a medicine bottle, or on legal forms?  
Would you say:

(Circle One)

No difficulty at all..... 1  
A little difficulty ..... 2  
Moderate difficulty ..... 3  
Extreme difficulty ..... 4  
Stopped doing this because of your eyesight .... 5  
Stopped doing this for other reasons or not  
interested in doing this ..... 6

**A4. Because of your eyesight, how much difficulty do you have figuring out whether bills you receive are accurate?**

(Circle One)

- No difficulty at all ..... 1  
A little difficulty ..... 2  
Moderate difficulty ..... 3  
Extreme difficulty ..... 4  
Stopped doing this because of your eyesight .... 5  
Stopped doing this for other reasons or not  
interested in doing this ..... 6

**A5. Because of your eyesight, how much difficulty do you have doing things like shaving, styling your hair, or putting on makeup?**

(Circle One)

- No difficulty at all ..... 1  
A little difficulty ..... 2  
Moderate difficulty ..... 3  
Extreme difficulty ..... 4  
Stopped doing this because of your eyesight .... 5  
Stopped doing this for other reasons or not  
interested in doing this ..... 6

SUBSCALE: DISTANCE VISION

**A6. Because of your eyesight, how much difficulty do you have recognizing people you know from across a room?**

(Circle One)

- No difficulty at all ..... 1  
A little difficulty ..... 2  
Moderate difficulty ..... 3  
Extreme difficulty ..... 4  
Stopped doing this because of your eyesight .... 5  
Stopped doing this for other reasons or not  
interested in doing this ..... 6

- A7. Because of your eyesight, how much difficulty do you have taking part in active sports or other outdoor activities that you enjoy (like golf, bowling, jogging, or walking)?**

(Circle One)

- No difficulty at all..... 1  
A little difficulty ..... 2  
Moderate difficulty ..... 3  
Extreme difficulty ..... 4  
Stopped doing this because of your eyesight .... 5  
Stopped doing this for other reasons or not  
interested in doing this ..... 6

- A8. Because of your eyesight, how much difficulty do you have seeing and enjoying programs on TV?**

(Circle One)

- No difficulty at all..... 1  
A little difficulty ..... 2  
Moderate difficulty ..... 3  
Extreme difficulty ..... 4  
Stopped doing this because of your eyesight .... 5  
Stopped doing this for other reasons or not  
interested in doing this ..... 6

SUBSCALE: SOCIAL FUNCTION

- A9. Because of your eyesight, how much difficulty do you have entertaining friends and family in your home?**

(Circle One)

- No difficulty at all..... 1  
A little difficulty ..... 2  
Moderate difficulty ..... 3  
Extreme difficulty ..... 4  
Stopped doing this because of your eyesight .... 5  
Stopped doing this for other reasons or not

interested in doing this ..... 6

SUBSCALE: DRIVING

**A10.** [This item, “driving in difficult conditions”, has been included as part of the base set of 25 items as item 16a.]

SUBSCALE: ROLE LIMITATIONS

**A11.** The next questions are about things you may do because of your vision. For each item, please circle the number to indicate whether for you this is true for you all, most, some, a little, or none of the time.

*(Circle One On Each Line)*

	All of the time	Most of the time	Some of the time	A little of the time	None of the time
a. <u>Do you have more help from others because of your vision? .....</u>	1	2	3	4	5
b. <u>Are you limited in the kinds of things you can do because of your vision?</u>	1	2	3	4	5

- 14 -

version 2000

SUBSCALES: WELL-BEING/DISTRESS (#A12) and DEPENDENCY (#A13)

The next questions are about how you deal with your vision. For each statement, please circle the number to indicate whether for you it is definitely true, mostly true, mostly false, or definitely false for you or you don't know.

(Circle One On Each Line)

	Definitely True	Mostly True	Not Sure	Mostly False	Definitely False
A12. I am often <u>irritable</u> because of my eyesight.....	1	2	3	4	5
A13. I <u>don't go out of my home alone</u> , because of my eyesight.....	1	2	3	4	5

**Anhang 4-H: Fragebogen zur visuellen Lebensqualität**

Version 1: dated April 8, 2011

## VISUAL FUNCTION QUESTIONNAIRE

1. When using your vision alone and in good light, do you make mistakes when dressing (e.g. mismatched socks, wrong outfit, confusing left vs. right shoe)?

<u>Always</u>	<u>Sometimes</u>	<u>Never</u>	Not Answered
0 1 2 3	4 5 6 7 8	9 10	

2. When using your vision alone, do you make mistakes when using the bathroom or bathing (e.g., unable to locate bottles, bathroom fixtures)?

<u>Always</u>	<u>Sometimes</u>	<u>Never</u>	Not Answered
0 1 2 3	4 5 6 7 8	9 10	

3. Can you read lighted dials or lights on electronic equipment (for example, LED lights on clocks, cellular phones, radios, or hand-held video games)?

<u>Never</u>	<u>Sometimes</u>	<u>Always</u>	Not Answered
0 1 2 3	4 5 6 7 8	9 10	

4. Using your vision alone, can you locate doorknobs and handles without first passing your hand over them?

<u>Never</u>	<u>Sometimes</u>	<u>Always</u>	Not Answered
0 1 2 3	4 5 6 7 8	9 10	

5. If your things are moved from their normal spots, can you find them quickly using your vision alone?

<u>Never</u>	<u>Sometimes</u>	<u>Always</u>	Not Answered
0 1 2 3	4 5 6 7 8	9 10	

6. Can you walk in unfamiliar outdoor places by yourself without help (e.g. canes, guides) at dusk?

<u>Never</u>	<u>Sometimes</u>	<u>Always</u>	Not Answered
0 1 2 3	4 5 6 7 8	9 10	

7. In your home or school environment, if someone accidentally leaves a cabinet door, a gate, a locker door, or some other moveable object in a new position, are you likely to bump into it?

<u>Always</u>	<u>Sometimes</u>	<u>Never</u>	Not Answered
0 1 2 3	4 5 6 7 8	9 10	

8. Do you need assistance such as a guide or a cane to walk confidently in new places?

<u>Always</u>	<u>Sometimes</u>	<u>Never</u>	Not Answered
0 1 2 3	4 5 6 7 8	9 10	

Version 1: dated April 8, 2011

18. Using your vision (only), can you find your plate, fork and spoon in a restaurant that is dimly lit?

<u>Never</u>		<u>Sometimes</u>		<u>Always</u>	Not Answered					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

19. Can you read labels on cans/food products/medicine bottles?

<u>Never</u>		<u>Sometimes</u>		<u>Always</u>	Not Answered					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

20. Using your vision (only), do you have difficulty judging whether someone is male or female?

<u>Always</u>		<u>Sometimes</u>		<u>Never</u>	Not Answered					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

21. Using your vision (only), do you have trouble determining the expression (happy, sad, neutral) on unfamiliar faces?

<u>Always</u>		<u>Sometimes</u>		<u>Never</u>	Not Answered					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

22. Do you have trouble identifying simple shapes (circle, rectangle, square)?

<u>Always</u>		<u>Sometimes</u>		<u>Never</u>	Not Answered					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

23. Do you have difficulty seeing which direction hands on a clock (non-digital) are facing?

<u>Always</u>		<u>Sometimes</u>		<u>Never</u>	Not Answered					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

24. Do you put things down in specific places so that you can find them by feel/touch?

<u>Always</u>		<u>Sometimes</u>		<u>Never</u>	Not Answered					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

25. Can you read street signs or signage in buildings (such as STOP and EXIT signs)?

<u>Never</u>		<u>Sometimes</u>		<u>Always</u>	Not Answered					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Version 1: dated April 8, 2011

9. Can you recognize people first by vision alone (rather than by some other means, for example the sound of their voice or the way they walk)?

<u>Never</u>	<u>Sometimes</u>	<u>Always</u>	Not Answered
0 1 2 3	4 5 6 7 8	9 10	

10. In unfamiliar surroundings, how often do you run into things by mistake (e.g. stub your toe, hit your shoulder, trip)?

<u>Always</u>	<u>Sometimes</u>	<u>Never</u>	Not Answered
0 1 2 3	4 5 6 7 8	9 10	

11. In familiar surroundings, how often do you get lost or disoriented, even briefly?

<u>Always</u>	<u>Sometimes</u>	<u>Never</u>	Not Answered
0 1 2 3	4 5 6 7 8	9 10	

12. Are there activities that make you uncomfortable or nervous because of the way your vision is?

<u>Always</u>	<u>Sometimes</u>	<u>Never</u>	Not Answered
0 1 2 3	4 5 6 7 8	9 10	

13. Can you find a new bus stop (e.g. school bus or public transportation) by yourself?

<u>Never</u>	<u>Sometimes</u>	<u>Always</u>	Not Answered
0 1 2 3	4 5 6 7 8	9 10	

14. Do you hesitate before using stairs or getting onto an escalator or going through a revolving door by yourself because of difficulty seeing?

<u>Always</u>	<u>Sometimes</u>	<u>Never</u>	Not Answered
0 1 2 3	4 5 6 7 8	9 10	

15. Can you read normal print books or see details in pictures without magnifiers or computer/television screens?

<u>Never</u>	<u>Sometimes</u>	<u>Always</u>	Not Answered
0 1 2 3	4 5 6 7 8	9 10	

16. If you are walking around a familiar place, such as your home, do you overshoot objects or run into things if they have been moved from their usual spot?

<u>Always</u>	<u>Sometimes</u>	<u>Never</u>	Not Answered
0 1 2 3	4 5 6 7 8	9 10	

17. Can you see a movie in a theater or a planetarium show?

<u>Never</u>	<u>Sometimes</u>	<u>Always</u>	Not Answered
0 1 2 3	4 5 6 7 8	9 10	

Version 1: dated April 8, 2011

#### Visual Function Questionnaire: Standard Operating Procedure

Subjects are asked to respond about the previous month's activities.

NOTE: The answers to this questionnaire are arranged so that the individual will receive the lowest scores for each question (i.e., "0") if their vision is bad. The person assisting the individual in completing the questionnaire should note that in some answers, "Always" is listed on the left (score=0; question #1, for example) and for others it is on the right (score=10; question #3, for example). In other words, the answers are content-driven.

#### Administering the Test:

- Both the subject and the person accompanying the subject (parent/guardian, spouse, etc.) will respond to the questions, where possible.
- Evaluations will be done separately and the responses of both the subject and the person accompanying the subject (parent/guardian, spouse, etc.) will be recorded.
- For those unable to read the questionnaire, the questionnaire will be read aloud.
- The questions will be read without inflections (i.e. as close to monotone as possible) in order to reduce the possibility of influencing responses. The questions may also be recorded and played by the person administering the test.
- An interpreter will be present if necessary.
- There is no set time constraint for responding to the questions, though the test must be completed by the end of the given study visit.
- Any question left unanswered will be marked as "not answered"; however, subjects will be encouraged to provide a response for each question.

---

#### Analysis of test results:

- The answers to the questionnaire are arranged so that the lowest score possible (i.e. poorest vision) is a "0" and the highest score possible (i.e. best vision) is 10.
- A raw score, or not answered, will be recorded for each of the 25 questions.
- The average of all of the numerical responses will be reported as the final score.
- The subject score and the caretaker score (where available) will be followed individually, i.e. not averaged, over time.

**Anhang 4-I: Darstellung (S)UE nach SOC und PT**

Tabelle 4-61: UE nach SOC und PT - aus Studie 301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 301	Interventionsgruppe (N=20) n (%)	Kontrollgruppe (N=9) n (%)	p-Wert <sup>c</sup>	OR [95 %-KI] <sup>a</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	9 (45,0)	0 (0,0)	0,0270			0,45 [0,04; 0,69]
Leukozytose	9 (45,0)	0 (0,0)	0,0270			0,45 [0,04; 0,69]
<b>Herzerkrankungen</b>	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Tachykardie	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
<b>Augenerkrankungen</b>	10 (50,0)	1 (11,1)	0,0959	8,00 [0,76; 389,72]	4,50 [0,95; 124,40]	0,39 [-0,03; 0,66]
Katarakt	3 (15,0)	0 (0,0)	0,5320			0,15 [-0,20; 0,38]
Konjunktivale Zysten	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Augenentzündungen	2 (10,0)	0 (0,0)	1,0000			0,10 [-0,25; 0,32]
Augenreizung	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Augenschmerz	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Augenjuckreiz	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Augenschwellung	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Fremdkörpergefühl in den Augen	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Iritis	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Makuladegeneration	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Makulaloch	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Makulopathie	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Photopsie	0 (0,0)	1 (11,1)	0,3103	0,00 [0,00; 8,55]	0,00 [0,00; 6,46]	-0,11 [-0,48; 0,09]
Pseudopapilloödem	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]

Studie 301	Interventionsgruppe (N=20) n (%)	Kontrollgruppe (N=9) n (%)	p-Wert <sup>c</sup>	OR [95 %-KI] <sup>a</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>
Netzhautblutung	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Netzhautriss	2 (10,0)	0 (0,0)	1,0000			0,10 [-0,25; 0,32]
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	12 (60,0)	3 (33,3)	0,2451	3,00 [0,45; 23,28]	1,80 [0,76; 9,21]	0,27 [-0,15; 0,60]
Abdominale Distension	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Oberbauchbeschwerden	2 (10,0)	0 (0,0)	1,0000			0,10 [-0,25; 0,32]
Unregelmäßiger Stuhlgang	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Verstopfung	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Diarrhoe	2 (10,0)	1 (11,1)	1,0000	0,89 [0,04; 58,92]	0,90 [0,08; 24,37]	-0,01 [-0,38; 0,24]
Gastritis	0 (0,0)	1 (11,1)	0,3103	0,00 [0,00; 8,55]	0,00 [0,00; 6,46]	-0,11 [-0,48; 0,09]
Refluxerkrankung	0 (0,0)	1 (11,1)	0,3103	0,00 [0,00; 8,55]	0,00 [0,00; 6,46]	-0,11 [-0,48; 0,09]
Lippenschmerz	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Übelkeit	6 (30,0)	1 (11,1)	0,3816	3,43 [0,31; 177,09]	2,70 [0,48; 69,99]	0,19 [-0,21; 0,47]
Erbrechen	8 (40,0)	2 (22,2)	0,4311	2,33 [0,31; 27,92]	1,80 [0,54; 14,86]	0,18 [-0,23; 0,49]
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	10 (50,0)	1 (11,1)	0,0959	8,00 [0,76; 389,72]	4,50 [0,95; 124,40]	0,39 [-0,03; 0,66]
Reaktionen auf das Arzneimittel	2 (10,0)	0 (0,0)	1,0000			0,10 [-0,25; 0,32]
Brustschmerz	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Schüttelfrost	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Gesichtsschmerz	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Fatigue	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Schmerz	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]

Studie 301	Interventionsgruppe (N=20) n (%)	Kontrollgruppe (N=9) n (%)	p-Wert <sup>c</sup>	OR [95 %-KI] <sup>a</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>
Fieber	7 (35,0)	1 (11,1)	0,3715	4,31 [0,40; 217,99]	3,15 [0,60; 82,84]	0,24 [-0,17; 0,52]
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	0 (0,0)	1 (11,1)	0,3103	0,00 [0,00; 8,55]	0,00 [0,00; 6,46]	-0,11 [-0,48; 0,09]
Saisonal bedingte Allergie	0 (0,0)	1 (11,1)	0,3103	0,00 [0,00; 8,55]	0,00 [0,00; 6,46]	-0,11 [-0,48; 0,09]
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	11 (55,0)	4 (44,4)	0,6999	1,53 [0,24; 10,13]	1,24 [0,57; 6,56]	0,11 [-0,29; 0,48]
Virale Bindehautentzündung	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Ohrinfektion	1 (5,0)	1 (11,1)	0,5320	0,42 [0,01; 37,15]	0,45 [0,01; 14,86]	-0,06 [-0,42; 0,18]
Infektion der unteren Atemwege	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Nasopharyngitis	7 (35,0)	2 (22,2)	0,6749	1,88 [0,25; 22,95]	1,58 [0,46; 14,86]	0,13 [-0,27; 0,44]
Streptokokken-Pharyngitis	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Sinusitis	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Infektion der oberen Atemwege	2 (10,0)	3 (33,3)	0,2872	0,22 [0,02; 2,58]	0,30 [0,03; 1,65]	-0,23 [-0,60; 0,09]
<b>Verletzung; Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	5 (25,0)	2 (22,2)	1,0000	1,17 [0,14; 15,06]	1,13 [0,26; 7,34]	0,03 [-0,37; 0,34]
Tierbiss	2 (10,0)	0 (0,0)	1,0000			0,10 [-0,25; 0,32]
Knöchelbruch	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Exkoration	0 (0,0)	1 (11,1)	0,3103	0,00 [0,00; 8,55]	0,00 [0,00; 6,46]	-0,11 [-0,48; 0,09]
Augenverletzung	0 (0,0)	1 (11,1)	0,3103	0,00 [0,00; 8,55]	0,00 [0,00; 6,46]	-0,11 [-0,48; 0,09]
Fussbruch	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Allgemeine Verspannung	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Schnittwunde	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Muskelverspannung	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]

Studie 301	Interventionsgruppe (N=20) n (%)	Kontrollgruppe (N=9) n (%)	p-Wert <sup>c</sup>	OR [95 %-KI] <sup>a</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>
<b>Untersuchungen</b>	7 (35,0)	1 (11,1)	0,3715	4,31 [0,40; 217,99]	3,15 [0,60; 82,84]	0,24 [-0,17; 0,52]
Erhöhter alkalischer Phosphatasewert im Blut	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Erhöhter Cholesteringehalt im Blut	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Erhöhter Blutdruck	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Elektrokardiogramm T-Wellenumkehrung	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Erhöhter Augeninnendruck	4 (20,0)	0 (0,0)	0,2800			0,20 [-0,15; 0,44]
Gewichtsabnahme	0 (0,0)	1 (11,1)	0,3103	0,00 [0,00; 8,55]	0,00 [0,00; 6,46]	-0,11 [-0,48; 0,09]
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	2 (10,0)	0 (0,0)	1,0000			0,10 [-0,25; 0,32]
Hyperkaliämie	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Hypoglykämie	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	1 (5,0)	1 (11,1)	0,5320	0,42 [0,01; 37,15]	0,45 [0,01; 14,86]	-0,06 [-0,42; 0,18]
Rückenschmerzen	0 (0,0)	1 (11,1)	0,3103	0,00 [0,00; 8,55]	0,00 [0,00; 6,46]	-0,11 [-0,48; 0,09]
Muskuloskelettale Schmerzen	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Nackenschmerzen	0 (0,0)	1 (11,1)	0,3103	0,00 [0,00; 8,55]	0,00 [0,00; 6,46]	-0,11 [-0,48; 0,09]
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Orales Fibrom	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	10 (50,0)	3 (33,3)	0,4543	2,00 [0,31; 15,56]	1,50 [0,60; 6,61]	0,17 [-0,25; 0,51]
Krampf	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Schwindel	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Kopfschmerzen	7 (35,0)	2 (22,2)	0,6749	1,88 [0,25; 22,95]	1,58 [0,46; 14,86]	0,13 [-0,27; 0,44]

Studie 301	Interventionsgruppe (N=20) n (%)	Kontrollgruppe (N=9) n (%)	p-Wert <sup>c</sup>	OR [95 %-KI] <sup>a</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>
Migräne	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Presyncope	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Syncope	0 (0,0)	1 (11,1)	0,3103	0,00 [0,00; 8,55]	0,00 [0,00; 6,46]	-0,11 [-0,48; 0,09]
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	2 (10,0)	1 (11,1)	1,0000	0,89 [0,04; 58,92]	0,90 [0,08; 24,37]	-0,01 [-0,38; 0,24]
Angst	0 (0,0)	1 (11,1)	0,3103	0,00 [0,00; 8,55]	0,00 [0,00; 6,46]	-0,11 [-0,48; 0,09]
Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitäts-Syndrom	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Angst vor dem Erbrechen	0 (0,0)	1 (11,1)	0,3103	0,00 [0,00; 8,55]	0,00 [0,00; 6,46]	-0,11 [-0,48; 0,09]
Schlaflosigkeit	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	3 (15,0)	1 (11,1)	1,0000	1,41 [0,09; 83,25]	1,35 [0,15; 34,78]	0,04 [-0,35; 0,30]
Hämaturie	3 (15,0)	1 (11,1)	1,0000	1,41 [0,09; 83,25]	1,35 [0,15; 34,78]	0,04 [-0,35; 0,30]
Urinanomalie	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	3 (15,0)	0 (0,0)	0,5320			0,15 [-0,20; 0,38]
Menstruationsschmerzen	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Gebärmutterblutung außerhalb des Menstruationszykluses	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Unregelmäßige Menstruation	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	10 (50,0)	5 (55,6)	1,0000	0,80 [0,12; 5,07]	0,90 [0,43; 2,49]	-0,06 [-0,43; 0,35]
Husten	6 (30,0)	1 (11,1)	0,3816	3,43 [0,31; 177,09]	2,70 [0,48; 69,99]	0,19 [-0,21; 0,47]
Atemnot	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Nasenbluten	2 (10,0)	0 (0,0)	1,0000			0,10 [-0,25; 0,32]

Studie 301	Interventionsgruppe (N=20) n (%)	Kontrollgruppe (N=9) n (%)	p-Wert <sup>c</sup>	OR [95 %-KI] <sup>a</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>
Verstopfte Nase	2 (10,0)	0 (0,0)	1,0000			0,10 [-0,25; 0,32]
Oropharyngeal Schmerz	6 (30,0)	4 (44,4)	0,6749	0,54 [0,08; 3,80]	0,68 [0,23; 2,46]	-0,14 [-0,53; 0,23]
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	2 (10,0)	1 (11,1)	1,0000	0,89 [0,04; 58,92]	0,90 [0,08; 24,37]	-0,01 [-0,38; 0,24]
Akne	0 (0,0)	1 (11,1)	0,3103	0,00 [0,00; 8,55]	0,00 [0,00; 6,46]	-0,11 [-0,48; 0,09]
Ekzem	0 (0,0)	1 (11,1)	0,3103	0,00 [0,00; 8,55]	0,00 [0,00; 6,46]	-0,11 [-0,48; 0,09]
Hautausschlag	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
Gesichtsschwellung	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
<b>Gefässerkrankungen</b>	1 (5,0)	1 (11,1)	0,5320	0,42 [0,01; 37,15]	0,45 [0,01; 14,86]	-0,06 [-0,42; 0,18]
Bluthochdruck	1 (5,0)	1 (11,1)	0,5320	0,42 [0,01; 37,15]	0,45 [0,01; 14,86]	-0,06 [-0,42; 0,18]
<p>a: Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, das KI wurde mittels exakter Methode berechnet  b: Es wurde die Vierfeldertafel verwendet, das KI wurde mittels exakter Methode berechnet  c: Es wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet</p> <p>Analysepopulation: Safety-Population</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Safety-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; SOC: system organ class; PT: preferred term</p>						

Tabelle 4-62: SUE nach SOC und PT - aus Studie 301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 301	Interventionsgruppe (N=20) n (%)	Kontrollgruppe (N=9) n (%)	p-Wert <sup>c</sup>	OR [95 %-KI] <sup>a</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	10 (50,0)	1 (11,1)	0,0959	8,00 [0,76; 389,72]	4,50 [0,95; 124,40]	0,39 [-0,03; 0,66]
Reaktionen auf das Arzneimittel	2 (10,0)	0 (0,0)	1,0000			0,10 [-0,25; 0,32]
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	10 (50,0)	3 (33,3)	0,4543	2,00 [0,31; 15,56]	1,50 [0,60; 6,61]	0,17 [-0,25; 0,51]

Studie 301	Inter- ventions- gruppe (N=20) n (%)	Kontroll- gruppe (N=9) n (%)	p-Wert <sup>c</sup>	OR [95 %-KI] <sup>a</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>
Krampf	1 (5,0)	0 (0,0)	1,0000			0,05 [-0,29; 0,25]
<p>a: Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, das KI wurde mittels exakter Methode berechnet  b: Es wurde die Vierfeldertafel verwendet, das KI wurde mittels exakter Methode berechnet  c: Es wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet</p> <p>Analysepopulation: Safety-Population</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Safety-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOC: system organ class; PT: preferred term</p>						