

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Voretigen Neparvovec (Neubewertung nach Fristablauf:
Erbliche Netzhautdystrophie)

Vom 15. September 2022

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

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

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

Voretigen Neparvovec

Beschluss vom: 15. September 2022
In Kraft getreten am: 15. September 2022
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. November 2018):

Luxturna wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen RPE65-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen.

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Voretigen Neparvovec ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patientinnen bzw. Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Voretigen Neparvovec:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

Mortalität

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

Morbidität

Studie 301 Endpunkt	Voretigen Neparvovec				Beobachtendes Abwarten				Intervention vs. Kontrolle
	N ^b Base- line	Score Base- line	Score Jahr 1B ^c	Ände- rung zu Base- line	N ^b Base- line	Score Base- line	Score Jahr 1C ^c	Ände- rung zu Base- line	Änderung ^d [95 %-KI] exakter p- Wert ^e
	(N Jahr 1)	MW (SD) <i>Me- dian (min; max)</i>	MW (SD)	MW (SD) <i>Me- dian (min; max)</i>	(N Jahr 1)	MW (SD) <i>Me- dian (min; max)</i>	MW (SD)	MW (SD) <i>Me- dian (min; max)</i>	
Multi-Luminanz-Mobilitätstest (MLMT) (ITT-Population)									
Veränderung im MLMT-Score ^f für beide Augen (bilateral)	21 (21)	3,1 (1,7) <i>k.A.</i>	5,2 (1,7)	1,8 (1,1) 2 (0; 4)	10 (10)	2,9 (1,6) <i>k.A.</i>	3,6 (1,4)	0,2 (1,0) 0 (-1; 2)	1,6 [0,7; 2,4]; 0,001 ^g SMD ^x nach Hedges' g: 1,50 [0,66; 2,34]

Studie 301 Endpunkt	Voretigen Neparvovec				Beobachtendes Abwarten				Intervention vs. Kontrolle
	N Base- line	Score Base- line	Score Jahr 1	Ände- rung zu Base- line	N Base- line	Score Base- line	Score Jahr 1	Ände- rung zu Base- line	Mittlere Änderung ^h [95 %-KI] p-Wert
	(N Jahr 1)	MW (SE)	MW (SE)	MW (SE)	(N Jahr 1)	MW (SE)	MW (SE)	MW (SE)	
Vollfeld-Lichtempfindlichkeit-Schwellenwert-Test (FST)^{i,j} (ITT-Population)									
Weißes Licht (log10(cd *s/m ²)) ^k	20 ⁱ (19)	-1,3 (0,1)	-3,4 (0,3)	-2,1 (0,3)	9 ^j (9)	-1,7 (0,1)	-1,6 (0,4)	0,04 (0,4)	-2,1 [-3,2; -1,0]; <0,001 SMD ^l nach Hedges' g: -1,52 [-2,41; -0,63]

Studie 301 Endpunkt	Voretigen Neparvovec				Beobachtendes Abwarten				Intervention vs. Kontrolle
	N Base- line	Score Base- line	Score Jahr 1	Ände- rung zu Base- line	N Base- line	Score Base- line	Score Jahr 1	Ände- rung zu Base- line	Mittlere Änderung ^h [95 %-KI] p-Wert
	(N Jahr 1)	MW (SE)	MW (SE)	MW (SE)	(N Jahr 1)	MW (SE)	MW (SE)	MW (SE)	
Blaues Licht (log10(cd *s/m ²))	20 ^m (17 ⁿ)	-1,6 (0,1)	-3,6 (0,3)	-2,0 (0,3)	9 ^m (9 ⁿ)	-2,0 (0,2)	-1,9 (0,4)	0,1 (0,5)	-2,1 [-3,3; -0,9]; 0,001
Rotes Licht (log10(cd *s/m ²))	20 ^m (17 ⁿ)	-1,2 (0,1)	-2,5 (0,2)	-1,3 (0,2)	9 ^m (9 ⁿ)	-1,7 (0,2)	-1,5 (0,3)	0,2 (0,2)	-1,5 [-2,1; -0,9]; <0,001
Sehschärfe^o (logMAR) (ITT-Population)									
ETDRS-/ HOTV- Sehtafel	21 (20)	1,2 (0,1)	1,0 (0,2)	-0,2 (0,1)	10 (9)	1,3 (0,2)	1,3 (0,3)	0,01 (0,1)	-0,2 [-0,4; 0,1] ^p ; Exakter p- Wert ^q : 0,1703

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

Studie 301 Endpunkt	Voretigen Neparvovec ^y		Beobachtendes Abwarten ^y		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^z p-Wert ^{aa}
Nebenwirkungen (zu Jahr 1 nach Baseline) (Sicherheitspopulation)					
UE	20	20 (100)	9	9 (100)	-
Schwere UE ^{ab}	20	3 (15,0)	9	0 (0,0)	k.A. ^{ac} ; 0,532
SUE	20	2 (10,0)	9	0 (0,0)	k.A. ^{ac} ; 1,000
UE, die zum Studienabbruch führten	20	0 (0,0)	9	0 (0,0)	n.b.

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

Studie 301 MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Voretigen Neparvovec ^y		Beobachtendes Abwarten ^y		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^z p-Wert ^{aa,ac}
Fieber	20	7 (35,0)	9	1 (11,1)	k.A. ^{ah}
Infektionen und parasitäre Erkrankungen^{al, aj}	20	11 (55,0)	9	4 (44,4)	1,24 [0,57; 6,56] 0,700 ^{ah}
Nasopharyngitis ^{ak}	20	7 (35,0)	9	2 (22,2)	k.A.
Infektion der oberen Atemwege	20	2 (10,0)	9	3 (33,3)	0,30 [0,03; 1,65] 0,287
Verletzung; Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	20	5 (25,0)	9	2 (22,2)	1,13 [0,26; 7,34] 1,000
Untersuchungen	20	7 (35,0)	9	1 (11,0)	3,15 [0,60; 82,84] 0,372
Erhöhter Augeninnendruck	20	4 (20,0)	9	0 (0,0)	k.A. 0,280
Erkrankungen des Nervensystems	20	10 (50,0)	9	3 (33,3)	1,50 [0,60; 6,61] 0,453
Kopfschmerzen ^{al}	20	7 (35,0)	9	2 (22,2)	k.A. ^{ah}
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	20	3 (15,0)	9	1 (11,1)	1,35 [0,15; 34,78] 1,000
Hämaturie	20	3 (15,0)	9	1 (11,1)	1,35 [0,15; 34,78] 1,000
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	20	3 (15,0)	9	0 (0,0)	k.A. 0,532
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums^{am}	20	10 (50,0)	9	5 (55,6)	0,90 [0,43; 2,49] 1,000 ^{ah}
Husten ^{an}	20	6 (30,0)	9	1 (11,0)	k.A. ^{ah}
Oropharyngealer Schmerz ^{ao}	20	6 (30,0)	9	4 (44,0)	k.A. ^{ah}

a: Erhebung erfolgte im Rahmen der Sicherheit.

b: Fehlende Werte zu Jahr 1 von Personen, die vor Applikation der Prüfmedikation ausgeschieden sind, wurden mit 0 imputiert.

c: Primärer Endpunkt.

d: Es wurde die Differenz der beobachteten mittleren Veränderungen zur Baseline berechnet. Für die Berechnung des 95%-KI wird seitens des pU ein gemischtes Modell verwendet, welches Terme für die Behandlung und die Studiervisite (bzw. gemäß externem SAP Zeit und Behandlung) einschließt. Konkrete Angaben zum statistischen Modell, beispielsweise zur Kovarianzstruktur, konnten nicht identifiziert werden.

e: Zur Untersuchung der Änderung zu Jahr 1 im Vergleich zu Baseline zwischen den Behandlungsgruppen wurde ein Wilcoxon-Rangsummen-Test mit exaktem zweiseitigem p-Wert verwendet.

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

g: Im Dossier wird ein p-Wert von 0,002 angegeben.

h: Die mittlere Änderung und der p-Wert wurden mit einem MMRM mit den Termen Behandlung, Studiervisite und Behandlung*Studiervisite gerechnet.

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

j: Je negativer der Wert, desto besser die Lichtempfindlichkeit.

k: Sekundärer Endpunkt.

l: SMD nach Hedges' g wurde für den Endpunkt FST mit weißem Licht post hoc für das Modul 4 berechnet.

m: Gemäß dem pU sollte die Analyse anhand der ITT-Population durchgeführt werden. Unklar bleibt, weshalb Daten für jeweils eine Person in beiden Behandlungsgruppen fehlen.

n: Angaben, weshalb Ergebnisse zu Jahr 1 von nur 17 Personen in der Interventions- bzw. 9 Personen in der Kontrollgruppe berichtet wurden, konnten nicht identifiziert werden.

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

p: Die mittlere Änderung und der p-Wert wurden mit einem MMRM mit den Termen Behandlung, Studiervisite und Behandlung*Studiervisite gerechnet.

q: Im Dossier wird ein p-Wert von 0,175 angegeben.

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

s: Es wurde die Differenz der beobachteten mittleren Veränderungen zur Baseline berechnet. Für die Berechnung des 95 %-KI wurde ein gemischtes Modell verwendet, welches Terme für die Behandlung und die Studiervisite einschließt.

t: Der zweiseitige p-Wert wurde post hoc mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet. Es wurden keine Imputationen für fehlende Werte durchgeführt.

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

v: Für eine Person in der Interventionsgruppe konnten zu Baseline für beide Perimetrie-Tests keine zuverlässigen Testergebnisse ermittelt werden.

w: Die SMD und Hedges' g wurde post hoc für das Dossier berechnet.

x: Die SMD wurde post hoc für das Dossier Modul 4 nach Hedges und Olkin berechnet.

y: Unterschiedlicher Beginn des Erhebungszeitraums zwischen beiden Gruppen: Die Erhebung begann in der Interventionsgruppe ab der ersten Injektion und in der Kontrollgruppe ab der Baseline-Untersuchung.

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

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

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

ac: Es wurden seitens des pU keine Effektschätzer berechnet.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Verwendete Abkürzungen:

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

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

Mortalität

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

Morbidität

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

Studie LTFU Endpunkt	Ursprüngliche Interventionsgruppe				Ursprüngliche Kontrollgruppe			
	N Base-line ^b	N Jahr 1 ^c	N Jahr 3 ^c	N Jahr 5 ^c	N Base-line ^b	N Jahr 1 ^c	N Jahr 3 ^c	N Jahr 5 ^c
	Score Base-line ^b	Score Jahr 1 ^c	Score Jahr 3 ^c	Score Jahr 5 ^c	Score Base-line ^b	Score Jahr 1 ^c	Score Jahr 3 ^c	Score Jahr 5 ^c
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
Vollfeld-Lichtempfindlichkeit-Schwellenwert-Test (FST)^{g,i} (mITT-Population)								
Weißes Licht (log10(cd *s/m ²))	19 -1,3 (0,4)	20 -3,4 (1,5)	20 -3,3 (1,3)	18 -3,2 (1,3)	9 -1,6 ^h (0,5) ^h	9 -4,5 (1,5)	8 -4,5 (1,2)	7 -4,1 (1,3)
Weißes Licht Änderung (Visite - Baseline)	-	19 -2,1 (1,6)	19 -2,0 (1,4)	17 -2,0 (1,5)	-	9 -2,9 (1,5)	8 -2,9 (1,1)	7 -2,6 (1,2)
Blaues Licht (log10(cd *s/m ²))	19 -1,7 (1,6)	17 -3,7 (1,6)	19 -3,7 (1,5)	18 -3,7 (1,4)	9 -1,9 (0,4)	9 -4,9 (1,5)	8 -5,0 (1,2)	7 -4,6 (1,5)
Blaues Licht Änderung (Visite - Baseline)	-	17 -2,0 (1,8)	19 -2,1 (1,7)	17 -2,1 (1,6)	-	9 -3,0 (1,5)	8 -3,1 (1,1)	7 -2,8 (1,5)
Rotes Licht (log10(cd *s/m ²))	19 -1,3 (0,4)	17 -2,6 (0,9)	19 -2,6 (0,8)	18 -2,5 (0,8)	9 -1,5 (0,5)	9 -3,2 (0,8)	8 -3,3 (0,7)	7 -3,0 (0,8)
Rotes Licht Änderung (Visite - Baseline)	-	17 -1,3 (0,9)	19 -1,3 (0,8)	17 -1,3 (0,8)	-	9 -1,6 (1,0)	8 -1,8 (0,7)	7 -1,6 (0,8)
Sehschärfe^{i,j} (logMAR) (mITT-Population)								
ETDRS- und HOTV- Sehtafel, Holladay Off-Chart	20 1,1 (0,4)	20 1,0 (0,5)	20 1,0 (0,6)	18 1,1 (1,8)	9 1,0 ^k (0,3) ^k	9 0,9 (0,3)	8 0,9 (0,3)	7 0,8 (0,3)

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

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

Studie LTFU MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Ursprüngliche Interventionsgruppe ^q		Ursprüngliche Kontrollgruppe ^q			
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
					bis Jahr 1B	bis Jahr 5 ^w
UE^r mit einer Inzidenz ≥ 15 % in einem der Studienarme bis Jahr 1B^q bzw. Jahr 5^{q,w} (Sicherheitspopulation)						
Störungen des Blut- und lymphatischen Systems	20	9 (45,0)	9 (45,0)	9	2 (22,2)	2 (22,2)
Leukozytose	20	9 (45,0)	9 (45,0)	9	2 (22,2)	2 (22,2)

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

Studie LTFU MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Ursprüngliche Interventionsgruppe ^a			Ursprüngliche Kontrollgruppe ^a		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
		bis Jahr 1B	bis Jahr 5 ^w		bis Jahr 1B	bis Jahr 5 ^w
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	20	3 (15,0)	3 (15,0)	9	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	20	10 (50,0) ^z	10 (50,0)	9	4 (44,4)	4 (44,4)
Husten	20	6 (30,0)	6 (30,0)	9	2 (22,2)	2 (22,2)
Nasenschleimhautschwellung	20	2 (10,0)	2 (10,0)	9	2 (22,2)	2 (22,2)
Oropharyngealer Schmerz	20	6 (30,0)	6 (30,0)	9	1 (11,1)	1 (11,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	20	2 (10,0) ^{aa}	1 (5,0)	9	4 (44,4)	4 (44,4)

a: Erhebung erfolgte im Rahmen der Sicherheit.

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

c: Jahr x nach Behandlung des zweiten Auges.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

q: Im Modul 4 werden UE für den Zeitraum Injektion ins erste Auge bis Jahr 1B und Injektion ins erste Auge bis Jahr 5 (= Zeitpunkt der letzten Injektion + 1 825 Tage) angegeben. Jedoch konnten keine Angaben zu

(medianen) Beobachtungszeiten identifiziert werden. Für die ursprüngliche Interventionsgruppe betrug die mittlere Beobachtungszeit 406,6 Tage (SD: 20,4) zwischen Tag erster Injektion und Jahr 1 nach zweiter Injektion.

r: Gemäß SAP (22. Juni 2016) war in der LTFU-Studie eine vollständige Erhebung der UE nur bis Jahr 1B, jedoch nicht im Rahmen einer Langzeiterhebung für den gesamten Beobachtungszeitraum vorgesehen, ab Jahr 1B sollten im CRF nur bestimmte UE, nämlich SUE, UE, die möglicherweise oder wahrscheinlich in Verbindung mit der Administration des Prüfpräparats stehen, und neue oder sich verschlechternde UE in einer der 4 Kategorien (onkologische, hämatologische, neurologische Ereignisse und/oder Autoimmunerkrankungen) erfasst werden. Ab Studienprotokoll Version 2 (15. Juni 2018) wird nur angegeben, dass die Dokumentation von UE sich auf bestimmte UE fokussiert. Es bleibt unklar, inwieweit bzw. ab wann keine vollständige Erhebung der UE in der LTFU-Studie stattfand.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Verwendete Abkürzungen:

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

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

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

ca. 100 - 530 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Luxturna (Wirkstoff: Voretigen Neparvovec) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. August 2022):

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

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

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal (z. B. Netzhautchirurginnen bzw. -chirurgen und Pharmazeutinnen bzw. Pharmazeuten) und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zur Vorbereitung und Durchführung der intraokulären, subretinalen Anwendung von Voretigen Neparvovec in einem Operationsfeld unter Anästhesie. Die Patientenkarte ist in speziellen Formaten, einschließlich Großdruckformat und Audiodatei, zur Verfügung zu stellen.

Der Risikomanagement-Plan (RMP) sieht im Detail vor, dass das Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal relevante Informationen zur Zubereitung, Lagerung und Anwendung von Voretigen Neparvovec inklusive einer Beschreibung der Materialien sowie der subretinalen Verabreichung enthält.

Zur Minimierung von Sicherheitsrisiken im Zusammenhang mit der Behandlung mit Voretigen Neparvovec soll sichergestellt werden, dass Behandlungseinrichtungen, die die Voretigen Neparvovec-Behandlung vorbereiten und diese verabreichen, die von der EMA genehmigten und umzusetzenden Kriterien entsprechend des Risikomanagementplans erfüllen. Das in die Verabreichung involvierte Personal (d.h. vitreoretinale Chirurginnen bzw. Chirurgen und Apothekerinnen bzw. Apotheker) hat an einem obligatorischen Schulungsprogramm zur Anwendung von Voretigen Neparvovec teilgenommen, um die korrekte Anwendung von Voretigen Neparvovec zu gewährleisten und so die mit seiner Verabreichung und / oder dem Verabreichungsverfahren verbundenen Risiken (erhöhter Augeninnendruck, Netzhautriss, Makulaerkrankungen, Katarakt, intraokulare Entzündung und/oder Infektion im Zusammenhang mit dem Eingriff und der Netzhautablösung, Übertragung durch Dritte) zu minimieren.

Die Kriterien für Behandlungseinrichtungen sollten Folgendes umfassen:

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient (für beide Augen)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Voretigen Neparvovec	702 100 €
Vitrektomie inkl. subretinale Injektion	ca. 6 250,38 € ²
Prä- und postoperative immunmodulatorische Behandlung mit Prednison	18,34 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar ³

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

² Abgebildet sind die Kosten für einen stationären Eingriff.

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

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

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

Berlin, den 15. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken