

Tragende Gründe

zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Voretigen Neparvovec (Luxturna) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung.....	12
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	13
2.4	Therapiekosten	14
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf	18

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Für zugelassene Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes besteht gemäß § 35a Abs. 1b SGB V die Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V. Die ärztliche Behandlung mit einem solchen Arzneimittel unterliegt nicht der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach den §§ 135, 137c oder 137h.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die

Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

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

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

Voretigen Neparvovec zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen. Bei Voretigen Neparvovec handelt es sich um eine Gentherapie im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2022 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G22-09) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerFO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Voretigen Neparvovec nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Voretigen Neparovec (Luxturna) gemäß Fachinformation

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

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

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Voretigen Neparovec wie folgt bewertet:

Für erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen RPE65-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Grundlage der Nutzenbewertung ist die randomisierte, kontrollierte, multizentrische, offene Phase-III-Zulassungsstudie 301 zur Untersuchung von Voretigen Neparovec im Vergleich zu beobachtendem Abwarten sowie die nicht randomisierte, unkontrollierte, multizentrische Beobachtungsstudie LTFU, welche die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Voretigen Neparovec bei Patientinnen und Patienten untersucht, die zuvor an der Vorgängerstudie 301 teilgenommen haben.

In die Studie 301 wurden 31 Patientinnen und Patienten (Interventionsgruppe N=21, Kontrollgruppe N=10; entspricht der ITT-Population) ausschließlich mit bestätigter Diagnose einer Leberschen kongenitalen Amaurose (LCA) aufgrund von Mutationen im RPE65-Gen eingeschlossen. In der Studie war der Einschluss von Patientinnen und Patienten ab ≥ 3 Jahren vorgesehen. Die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten je $1,5 \times 10^{11}$ Vektorgenom Voretigen Neparovec als gentherapeutische Intervention in Form einer subretinalen Injektion unter Anästhesie; nach der Applikation ins erste Auge (Tag 0A; höchstens 90 Tage nach Baseline) erfolgte nicht-simultan innerhalb von 12 ± 6 Tagen die Injektion in das zweite Auge (Tag 0B). Ein Wechsel der Patientinnen und Patienten aus der Kontrollgruppe in den Interventionsarm war nach frühestens einem Jahr möglich. Die Beobachtungsdauer nach Injektion der Prüfmedikation ins zweite Auge betrug laut Studienprotokoll in beiden Gruppen 1 bis 1,5 Jahre. Die Patientinnen und Patienten konnten im Anschluss an die Studie 301 in der einarmigen Verlängerungsstudie LTFU bis zu 15 Jahre weiterbeobachtet werden. Die Randomisierung der Patientinnen und Patienten in Studie 301 erfolgte im Verhältnis 2:1 stratifiziert nach Alter (≥ 10 vs. < 10 Jahre) und Ergebnislevel des Mobilitätstests zum Screening mit dem schlechteren Auge (Bestehen bei ≥ 125 vs. < 125 Lux). Als primären Endpunkt erhob die Studie die Veränderung im Multi-Luminanz-Mobilitätstest (MLMT, „Mobilitätstest“), bilateral gemessen nach Jahr 1B (= Jahr 1 nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe) bzw. Jahr 1C (= Jahr 1 nach der Baseline der Kontrollgruppe) zwischen den Behandlungsgruppen.

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

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

Mortalität

In den Studien 301 und LTFU wurde die Mortalität im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse als Sicherheitsendpunkt erfasst. Während beider Studien wurden keine Todesfälle berichtet.

Morbidität

Funktionales Sehen mittels Multi-Luminanz-Mobilitätstest (MLMT)

Der Multi-Luminanz-Mobilitätstest (MLMT) dient der Messung von Veränderungen im funktionalen Sehen, insbesondere der Fähigkeit, unter verschiedenen Lichtverhältnissen sich in einem Hindernisparcours zu orientieren und selbstständig bewegen zu können. Der Test verwendet sieben standardisierte Beleuchtungsstärken von 1 Lux bis 400 Lux, die mit kalibrierten Lichtmessgeräten an fünf verschiedenen Positionen auf dem Hindernisparcours überprüft werden. Die Prüfer beurteilten das Ergebnislevel des Mobilitätstests anhand einer vordefinierten Kombination aus Geschwindigkeit und Präzision bei gegebener

Beleuchtungsstärke, die zwischen 1 Lux und 400 Lux liegen konnte. Maßgeblich für die Mobilität war die Beleuchtungsstärke, bei der die Patientin bzw. der Patient den Mobilitätstest in der entsprechenden Testsituation mit verdecktem/unverdecktem Auge noch bestehen konnte. Dieser Lux-Wert wurde dann für jede Testsituation in einen Mobilitätstest-Score zwischen 6 und -1 umgewandelt, wobei ein höherer Score einer besseren Mobilität entspricht.

Die Orientierungsfähigkeit bzw. Sehfunktion bei unterschiedlicher Umgebungsbeleuchtung wird als patientenrelevant angesehen. In der Studie 301 war die Analyse der Veränderung im MLMT-Mobilitätsscore für beide Augen (bilateral) zu Jahr 1B/C im Vergleich zu Baseline zwischen den Behandlungsgruppen als primärer Endpunkt definiert. Beim MLMT zeigt sich zu Jahr 1 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Voretigen Neparvovec gegenüber dem beobachtenden Abwarten. Unter Voretigen Neparvovec hat keine Patientin bzw. kein Patient den Test zu Jahr 1 schlechter abgeschnitten als zu Baseline.

Für das Dossier wurden *post hoc* der SMD nach Hedges'g berechnet; für den MLMT liegt dieser vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2, so dass für Voretigen Neparvovec gegenüber dem beobachtenden Abwarten ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil abgeleitet wird.

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential bei dem subjektiven Endpunkt als hoch angesehen. So kann die Kenntnis der Behandlungszuordnung die Durchführung des Tests durch die Patientin bzw. den Patienten beeinflusst haben. Ungeachtet dessen erfolgte die Bewertung des Tests verblindet, es wurden während der Studie qualitätssichernde Maßnahmen eingesetzt; auch erfolgte die Durchführung des Tests standardisiert. Es verbleiben des Weiteren Unsicherheiten u. a. bezüglich des erhöhten Anteils an prozedurbedingten Abweichungen in der Testdurchführung (Interventionsgruppe). Zudem konnte ein Deckeneffekt auf Grund der bereits zu Baseline hohen Werte im Mobilitätsscore beobachtet werden. Ungeachtet der genannten methodischen Limitationen liegt für den Endpunkt MLMT ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil für Voretigen Neparvovec gegenüber dem beobachtenden Abwarten vor.

In der LTFU-Studie wurden für den Endpunkt MLMT Änderungen zu Baseline berichtet. Die rein deskriptiven, nicht vergleichenden Daten für die Änderung zu Baseline liegen für die ursprüngliche Interventions- und Kontrollgruppe bis Jahr 5 in einer ähnlichen Größenordnung.

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

Zur Messung der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit wurde im Rahmen der beiden Studien der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit Schwellenwert-Test (full-field light sensitivity threshold test; FST) eingesetzt.

Hierbei handelt es sich um einen Test mit dem Ziel, die subjektive Lichtempfindlichkeit des gesamten Gesichtsfeldes, bei der die Testperson noch sehen kann, zu erfassen. Hierfür werden Patientinnen und Patienten unterschiedlichen Leuchtdichten (Helligkeiten) ausgesetzt, um so die Wahrnehmung der Patientinnen und Patienten im Hinblick auf die Leuchtdichte eines Lichtblitzes zu erfassen. Zur Durchführung wurde ein Ganzfeld-Elektroretinogramm (ERG) angewandt, mit dem die Leuchtdichte eines Lichtblitzes, den die Testperson noch sehen kann, erfasst wurde. Es wurden weiße, rote und blaue Lichtreize für jedes Auge einzeln getestet. Ein Algorithmus identifizierte die minimale Leuchtdichte (Helligkeit), bei der die Testperson zuverlässig Licht wahrnahm. Die Leuchtdichte wurde in einen logarithmischen Wert umgewandelt. Für \log_{10} (cd s/m²) entspricht ein negatives

Ergebnis einem niedrigeren Schwellenwert und damit einer verbesserten Lichtempfindlichkeit, was auf eine verbesserte Photorezeptorfunktion hinweist.

Aus methodischer Sicht wird angemerkt, dass die subjektiven Tests mehrmals gemessen werden konnten, bis akzeptable Reliabilitätswerte erreicht wurden. In der SOP sind Kriterien zur Reliabilitätsbewertung beschrieben, dennoch wird dieses Vorgehen in Anbetracht des offenen Studiendesigns kritisch gesehen. Die Entscheidung zur wiederholten Erhebung des Tests erfolgte somit nach subjektivem Ermessen des Untersuchers (in Abhängigkeit von der graphischen Beurteilung der Reliabilität). Zur abschließenden Bewertung des Verzerrungspotentials fehlen Angaben, wie häufig Messwiederholungen in den jeweiligen Behandlungsarmen stattfanden. Das Verzerrungspotential wird aufgrund des offenen Studiendesigns und der fehlenden Verblindung bei der Auswertung des FST als hoch angesehen. Nach Angabe des pharmazeutischen Unternehmers erfolgten die statistischen Analysen anhand der ITT-Population. Die Ursache der bei der Messung mit blauem und rotem Licht fehlenden Angaben (für drei Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe bzw. eine Patientin/einen Patienten in der Kontrollgruppe) ist unklar.

Die Lichtempfindlichkeit wird als patientenrelevant eingeschätzt. Für den FST zeigen sich in Studie 301 statistisch signifikante Effekte zugunsten von Voretigen Neparvovec gegenüber dem beobachtenden Abwarten für das weiße, blaue und rote Licht. Die Ergebnisse sind zudem für alle drei Lichtvarianten vergleichbar und bleiben über den gesamten Studienverlauf bis zu Jahr 1 nach Baseline konsistent. Die *post hoc* ausschließlich für den Test gemessen mit weißem Licht berechnete SMD nach Hedges' *g* liegt zudem vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2.

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

Sehschärfe mittels ETDRS/HOTV-Sehtafel

Die Sehschärfe wurde im Rahmen der Studien in Abhängigkeit der kognitiven Fähigkeiten des Kindes entweder mit der ETDRS-Sehtafel oder mit der HOTV-Sehtafel erfasst. Die ETDRS-Tafel wurde in Studie 301 bei 18 Personen der Interventionsgruppe sowie 8 Personen in der Kontrollgruppe angewandt. Die HOTV-Tafel wurde bei drei Personen der Interventionsgruppe und einer Person der Kontrollgruppe eingesetzt.

Bei der Sehschärfe handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt. Die Ergebnisse zu den a priori definierten Analysen, bei denen beide Sehtafeln (ETDRS-, HOTV-Tafel) zusammen ausgewertet wurden, waren zwischen den Behandlungsgruppen zu Jahr 1 nicht statistisch signifikant und sind über den gesamten Studienverlauf bis zu Jahr 1 nach Baseline konsistent. Es bleibt unklar, inwieweit beide Sehtafeln austauschbar sind, weshalb die Ergebnisse in der Aussagekraft eingeschränkt sind. Separate Analysen für beide Sehtafeln getrennt wurden nicht durchgeführt. Das Verzerrungspotential wird auf Grund des offenen Studiendesigns und der fehlenden Verblindung bei der Auswertung als hoch angesehen.

Zudem wurden für die Studie 301 im Dossier *post hoc* Responderanalysen für eine Verbesserung bzw. Verschlechterung von ≥ 10 bzw. ≥ 15 Buchstaben für beide Sehtafeln zusammen eingereicht. Zusätzlich wurden Analysen für eine Verbesserung um ≥ 10 bzw. 15 Buchstaben für beide Sehtafeln separat vorgelegt. Studien zur Übertragbarkeit der MID von ETDRS- zur HOTV-Sehtafel bzw. zur Untersuchung einer MID von ≥ 10 bzw. ≥ 15 Buchstaben

für die HOTV-Sehtafel wurden nicht vorgelegt. Aus diesen Gründen werden nur die Responderanalysen für die ETDRS-Sehtafel berücksichtigt. Es konnte in der Interventionsgruppe bei 29 % der Teilnehmenden eine Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben bzw. bei 19 % der Teilnehmenden um ≥ 15 Buchstaben abgeleitet werden, während dies bei keiner Person in der Kontrollgruppe der Fall war.

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

Gesichtsfeld gemessen mittels Perimetrie nach Goldmann und Humphrey

Zur Messung des Gesichtsfeldes wurden in der Studie 301 sowohl statische (nach Humphrey) als auch kinetische Untersuchungsmethoden (nach Goldmann) eingesetzt. Bei beiden Perimetrieverfahren handelt es sich um in der klinischen Praxis weit verbreitete Methoden zur Messung des Gesichtsfeldes. Die Goldman-Perimetrie erfasst das gesamte Gesichtsfeld, während die Humphrey-Perimetrie sich auf bestimmte Regionen im Gesichtsfeld fokussiert. Eine Ausdehnung des Gesichtsfelddefektes bzw. Gesichtsfeldeinschränkungen werden als patientenrelevant erachtet.

Bei der hier eingesetzten statischen Untersuchungsmethode nach Humphrey befinden sich die Reize an einer festgelegten Position in dem zu untersuchenden Gesichtsfeld und die Lichtintensität der Reize wird variiert. Bei der kinetischen Untersuchungsmethode nach Goldmann bleibt dagegen die Intensität konstant und die Reize sind beweglich. Sie werden von außerhalb der Gesichtsfeldgrenze in das vermutete Gesichtsfeld hineinbewegt und der Ort der erstmaligen Wahrnehmung wird dokumentiert. Für beide perimetrische Methoden kamen jeweils unterschiedliche Stimuli zum Einsatz.

Aus methodischer Sicht wird kritisch angemerkt, dass konkrete Angaben zur Häufigkeit der Durchführung von subjektiven Tests sowie zur Wiederholbarkeit der Messung zu Baseline nicht vorliegen. Auch wurde das statistische Analyseverfahren erst post-hoc im Studienbericht bzw. Modul 4 beschrieben. Zur abschließenden Bewertung des Verzerrungspotentials fehlen Angaben, wie häufig Messwiederholungen in den jeweiligen Behandlungsarmen stattfanden. Das Verzerrungspotential wird aufgrund des offenen Studiendesigns und der fehlenden Verblindung bei der Auswertung beider Methoden der Perimetrie als hoch angesehen.

Da die Prüfmedikation in eine bestimmte Region (Makula) des Auges appliziert wird, wurden bei der Humphrey-Perimetrie Unterschiede in der Funktion in dieser Region vor und nach Applikation der Prüfmedikation untersucht. Da eine Applikation in der Fovea-Region vermieden werden sollte, wurde ebenfalls eine Untersuchung in dieser Region vorgenommen. Im Dossier wurden die Ergebnisse gemittelt über beide Augen für die Lichtempfindlichkeitsgrenze in der Einheit Dezibel für den Bereich Makula und Fovea angegeben. Für die Perimetrie nach Humphrey konnte im Bereich der Makula ein statistisch signifikantes Ergebnis für den durchschnittlichen Makulagrenzwert zugunsten von Voretigen Neparvovec gezeigt werden. Auch die *post hoc* berechnete SMD nach Hedges' g lag vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Im Bereich der Fovea konnte kein statistisch signifikanter Unterschied abgeleitet werden.

Im Rahmen der Goldmann-Perimetrie wurden die Stimuli V4e (Größe: 64 mm², Leuchtdichte: 315 cd/m²) und III4e (Größe: 4 mm², Leuchtdichte: 315 cd/m²) verwendet. In der Studie war vorgesehen, für beide Stimuli gemeinsam Daten zu Baseline zu erheben. Bei den Folgevisiten wurde der Test mit dem Stimulus III4e (1/16 kleinere Fläche als der Stimulus V4e) begonnen. Wenn dieser geeignet war, wurde der Test mit diesem Stimulus durchgeführt und Stimulus V4e nicht verwendet. Aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen und Patienten (jeweils <70%) in der Interventionsgruppe (n=11) und der Kontrollgruppe (n=5) wird auf die Darstellung der Ergebnisse für den Stimulus V4e verzichtet. In der Studie 301 zeigte sich für die Goldmann-Perimetrie für den Gesamtscore des Stimulus III4e ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Voretigen Neparvovec.

Insgesamt konnten für beide Methoden der Perimetrie in der Studie 301 statistisch signifikante Effekte zugunsten von Voretigen Neparvovec gegenüber dem beobachtenden Abwarten gezeigt werden, die auf Basis von Hedges' g-Auswertungen als klinisch relevant eingeschätzt werden.

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

Lebensqualität

Visual Function Questionnaire

In den Studien 301 und LTFU wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des Visual Function Questionnaire erhoben. Es handelt sich dabei um ein in Orientierung an den validierten krankheitsspezifischen Lebensqualitätsfragebogen NEI VFQ-25 entwickeltes Instrument. So unterscheiden sich die Fragen der beiden Fragebögen erheblich in ihrer Formulierung; auch wurden Antwortoptionen und die Struktur des Fragebogens gegenüber dem NEI VFQ-25 geändert. Der pharmazeutische Unternehmer legte ausschließlich Validierungsstudien für den NEI VFQ-25 vor. Aufgrund der erheblichen Unterschiede erscheint weder eine Übertragbarkeit der psychometrischen Eigenschaften, noch der MID vom NEI VFQ-25 auf den hier neu entwickelten *Visual Function Questionnaire* möglich. Die Auswertungen können im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

Nebenwirkungen

UE, SUE, Abbruch wegen UE

SUE und schwere UE traten in Studie 301 nur in der Interventionsgruppe auf. Weder die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, noch die der Patientinnen und Patienten mit schweren UE, SUE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE unterscheidet sich in Studie 301 statistisch signifikant zwischen einer Behandlung mit Voretigen Neparvovec gegenüber dem beobachtenden Abwarten. Insgesamt liegen bei den Gesamtraten keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

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

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

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

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

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

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

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

Gesamtbewertung / Fazit

Zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen RPE65-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen, liegen auf Basis der pivotalen Phase-III-RCT 301 Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. Auch liegen aus der einarmigen Verlängerungsstudie LTFU Ergebnisse zu langfristigen Wirksamkeits- und Sicherheitseffekten von Voretigen Neparvovec bis Jahr 5 nach Behandlung des zweiten Auges vor.

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

In der Kategorie der Morbidität sind im Rahmen der Studie 301 für die patientenrelevanten Endpunkte MLMT (funktionales Sehen/Orientierung), FST (Lichtempfindlichkeit) sowie Perimetrie (Gesichtsfeld) statistisch signifikante, klinisch relevante Vorteile zugunsten von Voretigen Neparvovec vorhanden; eine statistisch signifikante Veränderung der Sehschärfe konnte für Voretigen Neparvovec gegenüber dem beobachtenden Abwarten nicht gezeigt werden. In der Verlängerungsstudie LTFU konnte für die Endpunkte MLMT, FST, Sehschärfe und Perimetrie bei den deskriptiven, nicht vergleichenden Auswertungen bis Jahr 5 in beiden ursprünglichen Behandlungsgruppen eine Verbesserung der Werte im Vergleich zu Baseline beobachtet werden.

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

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

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

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

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

Aussagekraft der Nachweise

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der randomisierten, kontrollierten, multizentrischen, offenen Phase-III-Zulassungsstudie 301, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Voretigen Neparvovec gegenüber dem beobachtenden Abwarten untersuchte. Des Weiteren wurden die Ergebnisse der laufenden einarmigen Verlängerungsstudie LTFU berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird für beide Studien auf Studienebene als hoch eingestuft. Neben dem offenen (und im Fall der LTFU einarmigen) Studiendesign kann die fehlende Verblindung bei der Durchführung und Auswertung der Endpunkte insbesondere bei subjektiven Endpunkten zu einer Verzerrung der Ergebnisse beitragen. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für alle mit subjektiven Tests erhobene Endpunkte als hoch eingestuft. Dies betrifft insbesondere die patientenrelevanten Endpunkte Lichtempfindlichkeit (mittels FST), Gesichtsfeld (mittels Perimetrie) sowie den Endpunkt Sehschärfe (mittels ETDRS/HOTV-Sehtafel). Insbesondere für den FST erfolgte die Wiederholung des Tests nicht nach systematischen Vorgaben, sondern subjektiv nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des

Prüfarztes. Für die Endpunkte FST und Perimetrie verbleiben erhebliche Unsicherheiten bezüglich der Operationalisierung, insbesondere zur Wiederholbarkeit der subjektiven Tests. Darüber hinaus bleibt auch der mögliche Einfluss der natürlichen Entwicklung der Kinder und Jugendlichen auf die Durchführung der Tests unklar.

Auf Basis der Studie 301 kann zur Nachhaltigkeit der Effekte keine Aussage getroffen werden. Die Aussagekraft der Verlängerungsstudie LTFU ist u. a. aufgrund des einarmigen Studiendesigns sowie aufgrund methodischer Limitationen eingeschränkt.

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

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

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

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

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

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

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen RPE65-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen“.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der pivotalen, zulassungsbegründenden Phase-III-RCT 301 vor, die vergleichende Aussagen für Voretigen Neparvovec gegenüber dem beobachtenden Abwarten ermöglichen. Auch liegen aus der einarmigen Verlängerungsstudie LTFU Ergebnisse bis Jahr 5 nach Behandlung des zweiten Auges vor.

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

Die Aussagekraft der beiden vorgelegten Studien wird als limitiert eingeordnet. Dies ist u. a. begründet durch das jeweilige Studiendesign sowie die vorhandenen Unsicherheiten in Bezug auf die zur Erfassung der Morbidität eingesetzten subjektiven Tests und deren Wiederholbarkeit.

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

In der Gesamtschau wird zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen RPE65-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Voretigen Neparvovec gegenüber dem beobachtenden Abwarten abgeleitet.

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

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

Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier der Erstbewertung von Voretigen Neparvovec aus dem Jahr 2019 zugrunde gelegt. Die Zahlen basieren auf Prävalenzdaten von Patientinnen und Patienten mit Leberscher kongenitaler Amaurose (LCA) und Retinitis pigmentosa (RP), jeweils mit biallelischen RPE65-Mutationen; es ergibt sich unter Berücksichtigung der niedrigsten und höchsten Prävalenz eine Spanne aus dem minimalen und maximalen Anteil von 188 bis 655 Patientinnen und Patienten (im Mittel 355 Patientinnen und Patienten). In einem nächsten Schritt findet der minimale und maximale Anteil behandelbarer Patientinnen und Patienten Berücksichtigung; die resultierende Patientenpopulation von ca. 100 bis 530 Patientinnen und Patienten ergibt sich aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet, das auf diejenigen Patientinnen und Patienten mit „ausreichend lebensfähigen Netzhautzellen“ einschränkt. Die Berechnung des Umfangs der Zielpopulation liegt in der Gesamtschau in einer plausiblen Größenordnung, ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Ungeachtet dessen ist anzumerken, dass die beschriebenen Unsicherheiten gegenüber den Unsicherheiten, die aus den neueren, mit aktuellem Dossier vorgelegten Zahlen resultieren, als insgesamt geringer eingeschätzt werden.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

Die Kriterien für Behandlungseinrichtungen sollten Folgendes umfassen:

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

2.4 Therapiekosten

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

Luxturna ist zur einmaligen Verabreichung in ein Auge vorgesehen². Das Arzneimittel wird nach einer Vitrektomie als subretinale Injektion jeweils als Einzeldosis von $1,5 \times 10^{11}$ Vektorgenome (Vg) in jedes Auge verabreicht, wobei die Behandlung beider Augen an unterschiedlichen Tagen innerhalb eines kurzen Zeitintervalls von mindestens 6 Tagen erfolgt.

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

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

Kosten:

Voretigen Neparvovec ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur als Klinikpackung abgegeben². Der Wirkstoff unterliegt demnach derzeit nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach § 130 bzw. § 130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der Klinikpackung zzgl. 19 % Mehrwertsteuer zu Grunde gelegt.

Des Weiteren fallen für die laut Fachinformation empfohlene prä- und postoperative immunmodulatorische Behandlung mit Prednison Kosten an.

² Es wird von einer stationären Anwendung ausgegangen.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)	Mehrwertsteuer (19 %)	Kosten des Arzneimittels
Zu bewertendes Arzneimittel				
Voretigen Neparovec	1 PLI	295 000 €	56 050 €	351 050 €
Abkürzungen: PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung				

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Die Applikation von Voretigen Neparovec erfolgt durch eine subretinale Injektion nach vorangegangener Vitrektomie. Der Eingriff wird derzeit stationär in spezialisierten Zentren vorgenommen. Für die im Vorfeld der Verabreichung von Voretigen Neparovec zu erfolgende Pars-plana-Vitrektomie werden die stationären Kosten angegeben. Berechnungsgrundlage bildet die Bewertungsrelation der DRG C15Z (0,68) multipliziert mit dem Bundesbasisfallwert 2022 (3 833,07 €). Des Weiteren wird der Pflegeerlös in den stationären Kosten berücksichtigt. Dieser berechnet sich aus der mittleren Verweildauer der DRG C15Z (3,4 Tage) multipliziert mit dem Pflegeentgeltwert § 15 Abs. 2a KHEntgG (seit Juli 2022: 200 €) und der Pflegeerlösbewertungsrelation (0,7628).

Laut Fachinformation wird eine prä- und postoperative immunmodulatorische Behandlung mit Prednison empfohlen, die nachfolgend für Kinder und Erwachsene abgebildet wird. Die Einleitung des immunmodulatorischen Behandlungsplans wird 3 Tage vor Verabreichung von Voretigen Neparovec in das erste Auge empfohlen; dieser sollte für das zweite Auge dem gleichen Behandlungsschema folgen und anstelle des Behandlungsplans für das erste Auge treten.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht eines Erwachsenen von 77,0 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“, angenommen³. Für Kinder ergibt sich entsprechend ein Durchschnittsgewicht von 36,79 kg (<1 Jahre bis <18

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

Jahre). Es wird eine Spanne aus der minimalen (6 Tage zwischen den Verabreichungen in beiden Augen) und maximalen (>16 Tage zwischen den Verabreichungen in beiden Augen) Dauer des Regimes, in Abhängigkeit des Zeitintervalls zwischen der Verabreichung von Voretigen Neparvovec in das erste und zweite Auge der Berechnung zu Grunde gelegt. Im Ergebnis ergeben sich für die zeitlich begrenzte immunmodulatorische Behandlung mit Prednison unter Berücksichtigung der genannten Spannen unabhängig von Alter und Behandlungsregime die gleichen Kosten (für je eine Packung à 50 Tabletten).

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Prä- und postoperative immunmodulatorische Behandlung mit Prednison ⁴	50 TAB	20,87 €	1,77 €	0,76 €	18,34 €
Abkürzungen: TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2022

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

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

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

⁴ Festbetrag

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

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

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

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Juli 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 8. August 2022 statt.

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

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

⁵ Die Kosten der subretinalen Injektion basieren auf einer stationären Behandlung und einer Abrechnung über DRG-Code C15Z, der eine Pars-plana-Vitrektomie einschließt.

⁶ Abgebildet sind die Kosten für einen stationären Eingriff.

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

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

Berlin, den 15. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken