

Amendment Teil 1



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Voretigen Neparvovec

Dossierbewertung vom 15. Juli 2019

Datum des Amendments: 12. September 2019

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	5
3 Liste der verwendeten Quellen.....	6
3.1 Tabellarische Übersicht der nachgereichten Daten des pU	6
4 Methodik	7
4.1 Operationalisierung der Endpunkte in der Studie 301	7
4.2 Verzerrungspotential auf Endpunktebene der Studie 301	14
4.3 Statistische Analyse der Studie 301.....	15
5 Ergebnisse.....	16
5.1 Morbidität.....	16
5.2 Sicherheit.....	21
6 Diskussion	24
Referenzen	27
Anhang	28

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten und im Dossier eingereichten Daten zur Studie 301	6
Tabelle 2:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität	7
Tabelle 3:	Verzerrungspotential der im Amendment berücksichtigten Endpunkte der Studie 301	14
Tabelle 4:	Ergebnisse zum Endpunkt FST: Jahr 1 im Vergleich zu Baseline	16
Tabelle 5:	Ergebnisse zum Endpunkt Sehschärfe für beide Sehtafeln (ETDRS, HOTV) zusammen: Jahr 1 im Vergleich zu Baseline.....	18
Tabelle 6:	Ergebnisse zur Gesichtsfeldmessung: Jahr 1 im Vergleich zu Baseline.....	19
Tabelle 7:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE zu Jahr 1 nach Baseline/Randomisierung in der Studie 301	21
Tabelle 8:	UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ und > 1 Ereignis in der Sicherheitspopulation in der Studie 301 innerhalb eines Jahres nach Baseline/Randomisierung	22
Tabelle 9:	Alle schweren UE in der Studie 301 innerhalb eines Jahres nach Baseline/Randomisierung.....	23
Tabelle 10:	UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ und > 1 Ereignis in der Sicherheitspopulation in der Studie 301 innerhalb eines Jahres nach Baseline/Randomisierung (inkl. Effektschätzer)	28

Abkürzungsverzeichnis

ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
FST	Vollfeld-Lichtempfindlichkeit-Schwellenwert-Test
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
mITT	modified Intention-to-Treat
MLMT	Multi-Luminanz-Mobilitätstest
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOP	Standard Operating Procedure
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1 Hintergrund

Verotigen 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. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: erwachsene und pädiatrische Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen RPE65-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 9. April 2019 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie 301 für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, offene Studie, bei der das Prüfpräparat im Vergleich zu beobachtendem Abwarten verglichen wurde. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 in Form einer Block-Randomisierung. Der primäre Endpunkt Änderungen im Multi-Luminanz-Mobilitätstest (MLMT) bilateral gemessen wurde zu Jahr 1 im Vergleich zu Baseline zwischen den Behandlungsgruppen erhoben. Die Personen der Kontrollgruppe konnten, sofern die Ein-/Ausschlussgründe erfüllt waren, nach Jahr 1 die Prüfmedikation erhalten.

Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juli 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 26. August 2019 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine zusammenfassende Darstellung und Bewertung der Operationalisierung bzw. der Ergebnisse der Studien 301 und LTFU/302 zu den Endpunkten MLMT, Lichtempfindlichkeit gemessen anhand des Vollfeld-Lichtempfindlichkeit-Schwellenwert-Tests (FST), Sehschärfe gemessen anhand der ETDRS-/HOTV-Sehtafel, Gesichtsfeld gemessen anhand der Perimetrie nach Goldmann bzw. Humphrey sowie Sicherheit anhand der neu vorgelegten Daten.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment Teil 1 werden die am 5. August 2019 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Unterlagen für die Studie 301 zur Operationalisierung der Endpunkte FST, Sehschärfe, Perimetrie nach Goldmann bzw. Humphrey sowie der nachgereichten Analysen zu standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMD) in Form von Hedges' g zu den Endpunkten MLMT und Perimetrie nach Humphrey sowie die Neuberechnung der unerwünschten Ereignisse (UE) ab Randomisierung für beide Behandlungsgruppen inklusive Effektschätzer dargestellt. Zusätzlich werden die mit dem Herstellerdossier eingereichten Analysen für die Endpunkte FST, Sehschärfe und Perimetrie nach Goldmann bzw. Humphrey dargestellt.

Die Ergebnisse der Verlängerungsstudie LTFU/302 für die Endpunkte MLMT, FST, Perimetrie nach Goldmann bzw. Humphrey, Sehschärfe und Sicherheit werden in Amendment Teil 2 dargestellt.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Voretigen Neparvovec wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme inklusive Standard Operating Procedure (SOP) und Manual Operating Procedure (MOP) des pU vom 5. August 2019 [3,5,6,7,8,9]
- Herstellerdossier [2]
- Studienbericht zur Studie 301 [4]
- Nutzenbewertung [1]

3.1 Tabellarische Übersicht der nachgereichten Daten des pU

Tabelle 1: Übersicht der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten und im Dossier eingereichten Daten zur Studie 301

Studie 301	Nachgereichte Daten aus dem Stellungnahmeverfahren vom 05.08.2019	Daten aus dem Dossier mit Verfahrensbeginn 15.04.2019 bzw. Nutzenbewertung vom 15.07.2019
Endpunktkategorie		
Morbidität	MLMT: <ul style="list-style-type: none"> • SMD in Form von Hedges' g Sehschärfe: <ul style="list-style-type: none"> • Altersangabe der Personen, bei denen die ETDRS- bzw. HOTV-Sehtafel eingesetzt wurde • Responderanalysen für MID = 10 für ETDRS- und HOTV-Sehtafel Perimetrie nach Goldmann: <ul style="list-style-type: none"> • SOP zur Operationalisierung Perimetrie nach Humphrey: <ul style="list-style-type: none"> • SOP zur Operationalisierung • SMD in Form von Hedges' g 	FST: <ul style="list-style-type: none"> • Darstellung der Ergebnisse zu Jahr 1 inklusive SMD in Form von Hedges' g (nur für weißes Licht vorgelegt) Sehschärfe: <ul style="list-style-type: none"> • Darstellung der Ergebnisse für beide Sehtafeln zusammen Perimetrie nach Humphrey: <ul style="list-style-type: none"> • Ergebnisse zu Jahr 1 nach Baseline Perimetrie nach Goldmann: <ul style="list-style-type: none"> • Ergebnisse zu Jahr 1 inklusive SMD in Form von Hedges' g
Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> • Neuberechnung aller UE sowie UE nach Schweregrad für beide Behandlungsgruppen ab Randomisierung inklusive Effektschätzer • Darstellung der Beobachtungszeiten 	

Abkürzungen: ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study; FST: Vollfeld-Lichtempfindlichkeit-Schwellenwert-Test; MID: Minimal Important Difference; MLMT: Multi-Luminanz-Mobilitätstest, SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOP: Standard Operating Procedure; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Die Responderanalysen zur Sehschärfe mittels HOTV und zur Perimetrie nach Humphrey werden aufgrund einer nicht validierten MID (Minimal Important Difference) nicht dargestellt (Details siehe Tabelle 2).

4 Methodik

4.1 Operationalisierung der Endpunkte in der Studie 301

Tabelle 2: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Morbidität	
Endpunkt	Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test (FST)
Operationalisierung	<p>Der FST (Full-field Light Sensitivity Threshold Test) hat das Ziel die subjektive Lichtempfindlichkeit des gesamten Gesichtsfeldes, bei der die Testperson noch sehen kann, zu erfassen.</p> <p>Folgende Informationen zur Operationalisierung lagen bereits zur Nutzenbewertung vor: Der pU stellt in Modul 4 als patientenrelevanten Endpunkt nur den sekundären Endpunkt dar, gemessen mit weißem Licht gemittelt auf beide Augen. Zusätzliche Analysen mit rotem und blauem Licht werden im Studienbericht dargestellt. [1]</p> <p>Zur Durchführung wurde ein Ganzfeld-Elektroretinogramm angewandt, mit dem die Leuchtdichte eines Lichtblitzes, den die Testperson noch sehen kann, erfasst wird. Die Augen wurden zunächst erweitert. Der Test startete nach einer 40-minütigen Eingewöhnungsphase an die Dunkelheit. Es wurde jedes Auge einzeln getestet, indem das kontralaterale Auge verdeckt wurde. Zu Beginn der Prüfung blinkte eine Lampe in der gesamten Kuppel, begleitet von einem Piepton. Jedes Mal, wenn ein Piepton ertönte, musste der Teilnehmende durch Drücken einer "Ja"- oder "Nein"-Taste angeben, ob das Licht gesehen wurde oder nicht. Die Lichtblitze wurden mit unterschiedlichen Intensitäten (bis zu 80 dB Differenz) fortgesetzt. Ein Algorithmus identifizierte die minimale Leuchtdichte (Helligkeit), bei der die Testperson zuverlässig Licht wahrnahm. Die Leuchtdichte wurde in einen logarithmischen Wert umgewandelt. Für $\log_{10}(\text{cd s/m}^2)$ entspricht ein negatives Ergebnis einem niedrigeren Schwellenwert und damit einer verbesserten Lichtempfindlichkeit, was auf eine verbesserte Photorezeptorfunktion hinweist. In der Phase-III-Studie wurden weiße, rote und blaue Lichtreize für jedes Auge einzeln getestet. Die Reihenfolge der Lichtintensität wurde durch Zufallsprinzip festgelegt. [1]</p> <p>Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahren hat der pU zusätzliche Informationen zur Operationalisierung im Form einer SOP (Version 3 vom 13.01.2014) nachgereicht. [7]</p> <p>Die Untersucherin / der Untersucher wurden gemäß GCP und der SOP geschult. Sowohl das Programm als auch die Untersucherin / der Untersucher konnten einen Wert für den Testdurchlauf ermitteln. [7]</p> <p>Der Test an beiden Augen sollte ungefähr 40 Minuten dauern. Er sollte zunächst viermal mit weißem Licht wiederholt werden und sofern ein Testergebnis von der Untersucherin / dem Untersucher als zuverlässig (in der SOP als reliabel definiert) eingestuft wurde, wurde der Test zweimal mit roten und blauem Licht durchgeführt. [7]</p> <p>Die Untersucherin / der Untersucher konnte weitere Tests veranlassen, sofern sie/er der Meinung war, dass die Patientin / der Patient in der Lage war ein besseres Testergebnis zu erzielen. Die Ermittlung eines finalen Scores wurde in der SOP beschrieben. Es wurde zusätzlich ein Score erhoben, der die Zuverlässigkeit der Messung bewerten sollte. Dieser konnte zwischen 0 und 4 liegen, wobei ein hoher Wert mit einer hohen Zuverlässigkeit assoziiert war. Es gingen nur Testergebnisse in die Auswertung ein, die einen Score > 0 zur Bewertung der Zuverlässigkeit des Messergebnisses aufwiesen. [7]</p> <p>Sowohl zu Baseline als auch zur Visite Jahr 1 war die Durchführung an zwei verschiedenen Tagen und zu den Visiten an Tag 30, 90, 180 an nur einem Tag möglich, wobei der Test jederzeit wiederholt werden konnte. [5]</p> <p>Für FST, gemessen mit weißem Licht, wurden post hoc im Dossier Modul 4 SMD in Form von Hedges' g berechnet.</p>

Morbidität	
	<p>Gesonderte Maßnahmen zur Durchführung bei Kindern waren nicht vorgesehen. Auch erfolgten die Durchführung und die Auswertung nicht verblindet.</p> <p>Eine Reihenfolge zur Durchführung der Funktionstests (u. a. FST, Perimetrie, Sehschärfe) war nicht vorgesehen.</p> <p>Erhebungszeitpunkte Baseline, Tage 30B/C, 90B/C und 180B/C sowie Jahr 1B/C. Die Auswertung erfolgte für den einzigen Datenschnitt vom 16.07.2015.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist überwiegend nachvollziehbar. Es wurden Informationen zur Schulung der Untersucherinnen/Untersucher, Überprüfung der Zuverlässigkeit der Messung und der konkreten Testdurchführung gemacht. Unterschiede in der Testdurchführung zwischen Kindern und Erwachsenen waren jedoch nicht vorgesehen. Kritisch anzumerken ist die unverblindete Durchführung und Bewertung der Testergebnisse durch die Untersucherin / den Untersucher bei offenem Studiendesign, zumal der Test abhängig von der Einschätzung durch die Untersucherin / den Untersucher wiederholt werden konnte. Version 3 des Dokuments wurde am 13.01.2014 erstellt, mehr als ein Jahr nachdem der erste Patient am 15.11.2012 in die Studie eingeschlossen wurde. Änderungen in den Versionen der SOP können nicht nachvollzogen werden, da hierzu keine Daten nachgereicht wurden.</p> <p>Validität Zur Bewertung der Validität sei auf die Nutzenbewertung zu Voretigen Neparvovec vom 15.07.2019 verwiesen. [1] Der pU hat im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens keine neuen Daten zur Validität vorgelegt.</p> <p>Patientenrelevanz Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der <u>Verlängerung des Überlebens</u>, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ Die Lichtempfindlichkeit ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz der Messung durch FST ist aufgrund der künstlichen Messsituation unklar.</p> <p>Zusammenfassung Die Ergebnisse der statistischen Analyse inklusive Hedges' g werden trotz der oben genannten Limitationen dargestellt. Es werden Angaben zur Schulung des Studienpersonals, das mit der Durchführung des Tests beauftragt war, als auch zur standardisierten Durchführung gemacht. In Anbetracht des offenen Studiendesigns wäre zumindest eine verblindete Auswertung der Testergebnisse wünschenswert. Angaben zu Validität und Änderungssensitivität insbesondere bei Einsatz des Instruments bei Kindern liegen seitens des pU weiterhin nicht vor.</p>
Endpunkt	Sehschärfe (ETDRS-, HOTV-Sehtafel)
Operationalisierung	<p>Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens hat der pU zusätzliche Informationen zur Operationalisierung im Form einer SOP (Version 3 vom 13.01.2014) nachgereicht.</p> <p>Gemäß der schriftlichen Stellungnahme des pU entsprach der Testaufbau dem der Empfehlung der Submacular Surgery Trials (SST) Kapitel 9.3 [10] mit entsprechender Standardbeleuchtung der verwendeten Lichtkästen, die ebenfalls in der SOP genannt wurde. [6]</p>

Morbidität

Es sollte die best-korrigierte Sehkraft untersucht werden. Der Test wurde im nicht-dilatierten Zustand durchgeführt. Es wurden abhängig von den kognitiven Fähigkeiten des Kindes die ETDRS- oder die HOTV-Sehtafel eingesetzt. Eine feste Alterseinstufung war nicht vorgesehen. Konnte das Kind den Test nicht mit der ETDRS-Sehtafel durchführen, wurde die HOTV-Sehtafel analog verwendet. Die entsprechende Sehtafel wurde im weiteren Studienverlauf angewandt. Falls bei einem Kind, bei dem die HOTV-Sehtafel ab Baseline verwendet wurde, im Studienverlauf die ETDRS-Sehtafel angewandt werden konnte, wurden beide Sehtafeln eingesetzt. Angaben, inwieweit die Auswertung dadurch beeinflusst wurde, konnten nicht identifiziert werden. [6]

Bei der Durchführung und Auswertung wurde nicht zwischen den Sehtafeln differenziert. Alle Teilnehmenden der Studie begannen den Test mit ihrer Sehtafel in einem Abstand von 4 m und reduzierten dann den Abstand auf 2 m. Sofern nicht mindestens 3 der 5 Optotypen (Sehzeichen) bei diesen Entfernungen erkannt werden konnten, wurde die Entfernung auf 0,5 m reduziert. Falls die Sehzeichen bei dieser Entfernung ebenfalls nicht erkannt werden konnten, wurde ein Test auf niedrige Sehschärfe durchgeführt. Sollte die Testperson auch hier das Sehzeichen nicht identifizieren können, wurde ein Test auf Handbewegung durchgeführt. Falls die Person diesen Test ebenfalls nicht bestehen konnte, wurde überprüft, ob Hell- und Dunkelunterschiede wahrgenommen werden konnten. [6]

Falls die Teilnehmenden den Test aus anderen Gründen als der Sehkraft nicht durchführen konnten, wurde der Test als nicht reliabel bzw. das Testergebnis als nicht zuverlässig eingestuft und nicht bewertet. Ein Score wurde berechnet, sofern die Patientin / der Patient mindestens drei Optotypen korrekt erkennen konnten. Falls die Person bei keiner Distanz mindestens 3 der 5 Optotypen erkennen konnte, wurde die Distanz verwendet, bei der ein Optotyp identifiziert werden konnte. [6]

Die ETDRS-Sehtafel ist aus 14 Sehzeichenreihen mit jeweils 5 Buchstaben aufgebaut (insgesamt 70 Buchstaben), wobei die Größe der Buchstaben mit jeder Reihe abnimmt (Abbildung 1). Die Sehschärfe wurde für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen in den Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels (logMAR) umgerechnet. Ein abnehmender logMAR-Wert ist somit mit einer besseren Sehschärfe gleichzusetzen. [1]

Beim HOTV-Test werden die Buchstaben H, O, T, V verwendet, die um eine vertikale Achse zentriert sind und somit auch von Kindern leichter identifiziert werden können. Es handelt sich dabei um Optotypen gleicher Lesbarkeit mit 5 Optotypen in gleicher Reihe. Die Größe der Buchstaben nimmt mit jeder Reihe ab. Die Sehschärfe kann ebenfalls in logMAR-Werte umgewandelt werden. [1]

In der SOP wird als Beispiel eine HOTV-Sehtafel beschrieben, bei der jeweils nur zwei Buchstaben pro Zeile aufgeführt werden (Abbildung 2) [6].

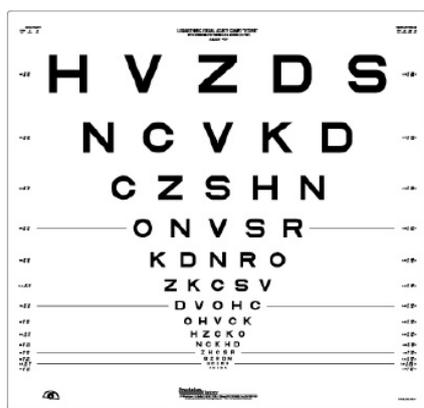


Abbildung 1: ETDRS-Sehtafel (Beispiel)



Abbildung 2: HOTV-Sehtafel (Beispiel)

Morbidität	
	<p>Der Test sollte zweimal an verschiedenen Tagen während der Baseline-Erhebung und der Visite nach einem Jahr durchgeführt werden. [6]</p> <p>Eine Reihenfolge zur Durchführung der Funktionstests (u. a. FST, Perimetrie, Sehschärfe) war nicht vorgesehen.</p> <p>Im Dossier wurden sowohl die Ergebnisse der statistischen Analyse als auch in Modul 4 post hoc berechnete Responderanalysen für die Sehschärfe mittels der ETDRS- und HOTV-Sehtafel zusammen ausgewertet und dargestellt. Eine Verbesserung der Sehschärfe ist laut pU definiert als die Zunahme um ≥ 10 und ≥ 15 ETDRS-Buchstaben (Abnahme logMAR um $\geq 0,2$ und $\geq 0,3$) [1]. In der schriftlichen Stellungnahme wurden zusätzlich Responderanalysen für eine Zunahme um mindestens 10 Buchstaben separat für beide Sehtafeln dargestellt. [3]</p> <p>Erhebungszeitpunkte Baseline, Tage 30B/C, 90B/C und 180B/C sowie Jahr 1B/C.</p> <p>Auswertung/Auswertepopulation Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population für den einzigen Datenschnitt vom 16.07.2015.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung des Endpunkts ist überwiegend nachvollziehbar. Es wurden Informationen zur Überprüfung der Zuverlässigkeit einer Messung und der konkreten Testdurchführung gemacht. Kritisch anzumerken ist die nicht verblindete Durchführung und Bewertung der Testergebnisse durch die Untersucherin / den Untersucher bei offenem Studiendesign. Als Beispiel für die HOTV-Sehtafel wurde eine Tafel mit jeweils 2 Optotypen pro Zeile eingesetzt, obwohl bei der Durchführung bzw. Auswertung gemäß der SOP nicht zwischen den beiden Sehtafeln unterschieden wurde. Version 3 des Dokuments wurde am 13.01.2014 erstellt, mehr als ein Jahr nachdem der erste Patient am 15.11.2012 in die Studie eingeschlossen wurde. Änderungen in den Versionen der SOP können nicht nachvollzogen werden, da hierzu keine Daten nachgereicht wurden.</p> <p>Validität Zur Bewertung der Validität und Patientenrelevanz siehe Nutzenbewertung zu Voretigen Neparvovec vom 15.07.2019 [1]. Neue Daten zur Validität bzw. MID wurden nicht vorgelegt. Es bleibt unklar, inwieweit beide Tafeln austauschbar sind und somit eine Auswertung zusammen als adäquat angesehen werden kann. Studien hierzu wurden seitens des pU nicht vorgelegt.</p> <p>Patientenrelevanz Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ Die Sehschärfe wird als unmittelbar patientenrelevant angesehen.</p> <p>Zusammenfassung Es werden Angaben zur Schulung des Studienpersonals, das mit der Durchführung des Tests beauftragt war, als auch zur standardisierten Durchführung gemacht. In Anbetracht des offenen Studiendesigns wäre zumindest eine verblindete Auswertung der Testergebnisse wünschenswert. Im Dossier wurden Ergebnisse für beide Sehtafeln zusammen inklusive Responderanalysen dargestellt. Trotz Unsicherheiten bezüglich der Austauschbarkeit der beiden</p>

Morbidität	
	<p>Sehtafeln, werden die Ergebnisse der statistischen Analyse für beide Sehtafeln zusammen dargestellt.</p> <p>Die ETDRS-Sehtafel inklusive einer MID von ≥ 10 bzw. ≥ 15 Buchstaben werden berücksichtigt. Informationen zu Einsatz bzw. Übertragbarkeit einer MID von ≥ 10 bzw. ≥ 15 Buchstaben auf die HOTV-Sehtafel wurden nicht vorgelegt, weshalb auf eine Darstellung der Responderanalysen für beide Sehtafeln zusammen und der separaten Darstellung für die HOTV-Sehtafel alleine verzichtet wird. Es werden die post hoc im Stellungnahmeverfahren eingereichten Responderanalysen für die ETDRS-Sehtafel dargestellt.</p>
Endpunkt	Perimetrie nach Goldmann bzw. Humphrey
Operationalisierung	<p>Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens hat der pU zusätzliche Informationen zur Operationalisierung im Form einer SOP (Humphrey-Perimetrie: Version 3 vom 13.01.2014, Goldmann-Perimetrie: Version 2 vom 13.01.2014) nachgereicht. [8,9]</p> <p>Zur Messung des Gesichtsfeldes wurden statische (nach Humphrey) und kinetische (nach Goldmann) Untersuchungsmethoden eingesetzt. Die Goldman-Perimetrie erfasst das gesamte Gesichtsfeld, während die Humphrey-Perimetrie sich auf bestimmte Regionen im Gesichtsfeld fokussiert [1].</p> <p>Gemäß des im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten MOP war die Durchführung von nur einem Perimetrie-Test ausreichend. Der Test sollte zu allen Visiten durchgeführt werden, wobei die Durchführung beider Perimetrie-Tests während der gesamten Studie zu bevorzugen war. Falls nur ein Perimetrie-Test in der Studie zur Anwendung kam, wurde der fehlende Test nicht als Protokollverletzung oder als fehlend angesehen. Angaben zu einem abweichenden Vorgehen bei der weiteren Auswertung konnten nicht identifiziert werden [5,8,9].</p> <p>Beide Tests sollten an nicht-dilatierten Augen und unter Ausgleich der Refraktion an beiden Augen durchgeführt. [8,9]</p> <p>Gemäß der schriftlichen Stellungnahme waren die Untersucherin / der Untersucher in der Durchführung der beiden Perimetrie-Arten hinsichtlich der SOP geschult [3]. Hinweise zur Schulung konnten in der SOP selbst nicht identifiziert werden.</p> <p>Perimetrie nach Goldmann</p> <p>Bei den kinetischen Untersuchungsmethoden nach Goldmann wird ein Ziellicht als visueller Reiz auf die Innenfläche einer Halbkugel projiziert. Die Intensität des Ziellichts bleibt konstant, das Ziellicht ist jedoch beweglich. Das Ziellicht wird von außerhalb der Gesichtsfeldgrenze in das vermutete Gesichtsfeld hineinbewegt und der Ort der erstmaligen Wahrnehmung wird dokumentiert. [1]</p> <p>Laut Herstellermodul M4 wurden die auf der Halbkugel gewonnenen Messwerte in Form eines Isopters (Linie der optischen Wahrnehmung von Punkten bei gleicher visueller Empfindlichkeit) auf eine ebene Fläche projiziert. Diese ebene Fläche bildet graphisch das Gesichtsfeld ab und ist in 24 Meridiane eingeteilt. Für jeden Meridian wird die Gradzahl der ermittelten Grenzen des Gesichtsfeldes bestimmt und schließlich die Gesamtsumme ermittelt. [1]</p> <p>Als Stimuli wurde der Stimulus V4e (Größe: 64 mm², Leuchtdichte: 315 cd/m²) und III4e (Größe: 4 mm², Leuchtdichte: 315 cd/m²) verwendet. Zu Baseline wurde zunächst mit beiden Stimuli gemessen. Bei den Folgevisiten wurde der Test mit dem Stimulus III4e (1/16 kleinere Fläche als der Stimulus V4e) begonnen. Wenn dieser geeignet war eindeutige bzw. zuverlässige Antworten zu produzieren, wurden weiterhin die Tests mit diesem Stimulus durchgeführt. Der Stimulus V4e wurde daraufhin nicht verwendet. [9]</p> <p>Die Zuverlässigkeit des Tests wurde durch die Untersucherin / den Untersucher bewertet. Als ein zuverlässiges Testergebnis war in der SOP definiert, wenn die Person den Teststimulus erkannte oder wenn die Person nicht in der Lage war, das Testobjekt zu sehen und es dadurch nicht möglich war, den Isopter zu definieren. Ein Testergebnis</p>

Morbidität	
	<p>galt als nicht zuverlässig, wenn die Person nicht in der Lage war den Test, aus anderen Gründen als der Sehkraft, durchzuführen [9].</p> <p>Perimetrie nach Humphrey Im Dossier wurde zur Perimetrie nach Humphrey aufgeführt, dass der Aufbau des Humphrey-Perimeters dem des Goldmann-Perimeters entspricht. Die Reize befanden sich an einer festgelegten Position in dem zu untersuchenden Gesichtsfeld und die Lichtintensität der Reize wurde durch einen Computeralgorithmus variiert. Die Testperson drückte einen Knopf, wenn der Stimulus wahrgenommen wurde, während die entsprechende Leuchtdichte notiert wurde. [1]</p> <p>Da die Prüfmedikation in eine bestimmte Region (Makula) des Auges appliziert wurde, wurden bei der Humphrey-Perimetrie Unterschiede in der Funktion in dieser Region vor und nach Applikation der Prüfmedikation untersucht. Die Applikation in die Fovea-Region sollte vermieden werden, weshalb ebenfalls eine Untersuchung in dieser Region vorgenommen wurde [1]. Es wurde zunächst der Test im Bereich der Fovea und anschließend im Bereich der Makula durchgeführt [8].</p> <p>Im Gegensatz zur Goldmann-Perimetrie wurde die Humphrey-Perimetrie automatisiert durchgeführt. Gemäß MOP wurde stets der Stimulus V verwendet. [5]</p> <p>Sofern die Person nicht in der Lage war den Test durchzuführen, aus Gründen, die nicht in Zusammenhang mit der Sehkraft standen, oder das Testergebnis als nicht zuverlässig angesehen werden konnte, wurde der Test nicht bewertet. Als ein nicht zuverlässiges Testergebnis wurde angesehen, wenn das zu verwendete Instrument für den Testdurchlauf Fehler dokumentierte (beispielsweise fehlende Reaktionsfähigkeit). [8]</p> <p>Im Dossier wurden die Ergebnisse gemittelt über beide Augen in der Einheit Dezibel (dB) für den Bereich Makula und Fovea angegeben [2].</p> <p>Eine Reihenfolge zur Durchführung der Funktionstests (u. a. FST, Perimetrie, Sehschärfe) war nicht vorgesehen. Angaben zu einer möglichen Anzahl an Wiederholungen des perimetrischen Tests, ähnlich wie bei den anderen Funktionstests (wie beispielsweise FST), konnten ebenfalls nicht identifiziert werden.</p> <p>MID In Modul 4 wurden Responderanalysen post hoc für die Humphrey-Perimetrie eingereicht. Für die Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung wurde die Anzahl der Personen erfasst, die zu Jahr 1B/C eine Verbesserung um > 3 dB und eine Verschlechterung um > 5 dB im Bereich der Makula und Fovea, gemessen über die Humphrey-Perimetrie, erreicht hatten. [2]</p> <p>In der schriftlichen Stellungnahme hat der pU zusätzlich für die Perimetrie nach Humphrey eine SMD und Hedges' g post hoc berechnet [3]. Im Dossier wurde bereits post hoc für die Perimetrie nach Goldmann für den Stimulus IIIIE SMD nach Hedges' g berechnet. [2]</p> <p>Erhebungszeitpunkte Baseline, Tage 30B/C, 90B/C und 180B/C sowie Jahr 1B/C.</p> <p>Auswertung/Auswertungspopulation Die Auswertung beider Endpunkte erfolgte auf Basis der ITT-Population für den Datenschnitt 16.07.2015.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung der Endpunkte ist zum Teil nachvollziehbar. Es wurden Informationen zur Überprüfung der Zuverlässigkeit einer Messung und der konkreten Testdurchführung gemacht.</p> <p>Kritisch anzumerken ist die nicht verblindete Durchführung und Bewertung der Testergebnisse bei beiden Perimetrie-Tests durch die Untersucherin / den Untersucher bei offenem Studiendesign.</p>

Morbidität	
	<p>Version 3 (Perimetrie nach Humphrey) und Version 2 (Perimetrie nach Goldmann) der beiden Dokumente wurden am 13.01.2014 erstellt, nachdem der erste Patient am 15.11.2012 in die Studie eingeschlossen wurde. Änderungen in den Versionen der SOP können nicht nachvollzogen werden, da hierzu keine Daten nachgereicht wurden.</p> <p>Validität</p> <p>Zur Bewertung der Validität und Patientenrelevanz siehe Nutzenbewertung zu Voretigen Neparvovec vom 15.07.2019. [1] Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurden keine neuen Studien zur Validität vorgelegt.</p> <p>Eine Kritik der methodischen Ableitung zur MID für die Perimetrie nach Humphrey findet sich in der Nutzenbewertung. Die klinische Relevanzschwelle wird als nicht ausreichend validiert eingeschätzt und die Ergebnisse nicht dargestellt.</p> <p>Patientenrelevanz</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Die Gesichtsfeldmessung ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz der Messung durch beide Perimetrie-Tests ist aufgrund der künstlichen Messsituation unklar.</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Es werden die Ergebnisse inklusive SMD und Hedges' g für die Perimetrie-Tests berücksichtigt. Die im Dossier eingereichten Analysen zur MID, definiert als eine Verbesserung um > 3 dB und eine Verschlechterung um > 5 dB, werden aufgrund der oben genannten Limitationen nicht dargestellt.</p> <p>Es werden Angaben zur standardisierten Durchführung der Tests in der SOP gemacht. In Anbetracht des offenen Studiendesigns wäre zumindest eine verblindete Auswertung der Testergebnisse wünschenswert. Angaben zur Änderungssensitivität liegen seitens des pU weiterhin nicht vor.</p>

Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; cd (s): Candela (-Sekunde); ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study; FST: Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test; GCP: Good Clinical Practice; ITT: Intention-to-Treat; logMAR: Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels; MID: Minimal Important Difference; MOP: Manual Operating Procedure; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOP: Standard Operating Procedure; Tag/Monat/Jahr xB: Tag/Monat/Jahr x nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Tag/Monat/Jahr xC: Tag/Monat/Jahr x nach Baseline in der Kontrollgruppe.

4.2 Verzerrungspotential auf Endpunktebene der Studie 301

Tabelle 3: Verzerrungspotential der im Amendment berücksichtigten Endpunkte der Studie 301

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Vollfeld-Lichtempfindlichkeit-Schwellenwert-Test (FST)	Nein ¹⁾	Nein ²⁾	Nein	Ja ³⁾	Hoch
Sehschärfe (ETDRS-, HOTV-Sehtafel)	Nein ¹⁾	Ja ⁴⁾	Nein	Ja ³⁾⁵⁾⁶⁾	Hoch
Perimetrie nach Goldmann	Nein ¹⁾	Ja ⁴⁾	Nein	Ja ³⁾⁷⁾	Hoch
Perimetrie nach Humphrey	Nein ¹⁾	Ja ⁴⁾	Nein	Ja ³⁾⁷⁾	Hoch
Sicherheit	Nein ¹⁾	Ja ⁸⁾	Nein	Ja ⁹⁾¹⁰⁾	Hoch

¹⁾ Offenes Studiendesign. Die Auswertung der Endpunkte erfolgte nicht verblindet.

²⁾ Gemäß pU war eine Analyse anhand der ITT-Population (Intervention: N = 21; Kontrolle: N = 10) für den Endpunkt FST gemessen mit rotem und blauem Licht vorgesehen. Zu Jahr 1 waren Daten von 17 bzw. 9 Personen in der Interventions- bzw. Kontrollgruppe vorhanden. Informationen, weshalb Ergebnisse von 3 bzw. einer Person in der Interventions- bzw. Kontrollgruppe nicht berichtet wurden, konnten nicht identifiziert werden.

³⁾ Version 3 (bzw. Version 2 bei der Perimetrie nach Goldmann) der SOP wurde am 13.01.2014 erstellt, nachdem der erste Patient am 15.11.2012 in die Studie eingeschlossen wurde. Änderungen in den SOP-Versionen können nicht nachvollzogen werden, da hierzu keine Daten nachgereicht wurden.

⁴⁾ Gemäß pU war eine Analyse anhand der ITT-Population vorgesehen (Intervention: N = 21; Kontrolle: N = 10). Es wurden jeweils von nur einer Person in beiden Behandlungsgruppen keine Daten für die statistische Analyse vorgelegt, weshalb Daten von > 90 % der randomisierten Personen vorlagen. Insgesamt wird im vorliegenden Fall in der Abweichung von der ITT-Population kein erhöhtes Verzerrungspotential gesehen.

⁵⁾ Die HOTV-Sehtafel wurde bei < 15 % der Personen (Intervention: n = 3; Kontrolle: n = 1) eingesetzt. In der SOP wurde bei der Beschreibung der Durchführung und Auswertung nicht zwischen den beiden Sehtafeln unterschieden. Auch im SAP war keine statistische Auswertung separat für beide Sehtafeln vorgesehen. Der pU legt keine Informationen bzw. Studien zur Austauschbarkeit beider Sehtafeln vor, weshalb derzeit nicht abschließend beurteilbar ist, ob dieses Vorgehen adäquat ist. Im Studienbericht werden nur Ergebnisse für beide Sehtafeln zusammen berichtet. Aus diesem Grund werden trotz der Unklarheiten die Auswertungen beider Sehtafeln zusammen dargestellt.

⁶⁾ Informationen zur Eignung einer MID von ≥ 15 bzw. ≥ 10 Buchstaben bei der HOTV-Sehtafel liegen nicht vor, weshalb auf die Darstellung der Responderanalysen für beide Sehtafeln zusammen verzichtet wird. Es wird die post hoc im Stellungnahmeverfahren berichtete Responderanalyse für eine Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben für die ETDRS-Sehtafel dargestellt. Ergebnisse einer separaten Responderanalyse für eine Verbesserung/Verschlechterung um ≥ 15 bzw. Verschlechterung um ≥ 10 Buchstaben wurden nicht vorgelegt.

⁷⁾ Im SAP bzw. Studienprotokoll wurden keine a priori definierten statistischen Analyseverfahren beschrieben. Konkrete Angaben konnten erst post hoc im Studienbericht bzw. Modul 4 identifiziert werden. Für die Endpunkte wurde der Wilcoxon-Rangsummen-Test als statistisches Analyseverfahren angegeben, um den p-Wert zu berechnen.

⁸⁾ Sicherheitspopulation.

⁹⁾ Gemäß Studienprotokoll war a priori definiert, die UE-Erfassung in der Interventionsgruppe erst ab der ersten Injektion zu erfassen, während in der Kontrollgruppe diese bereits ab Baseline/Randomisierung erfolgen sollte. Die erste Injektion in der Interventionsgruppe fand durchschnittlich 34,3 Tage (SD: 27,9) nach Baseline statt. In der Interventionsgruppe wurden UE bis zu einem Jahr nach der 2. Injektion erfasst, während in der Kontrollgruppe diese bis zur Visite Jahr 1 nach Baseline erfolgte. Im Stellungnahmeverfahren wurden konkrete Angaben zu den Beobachtungszeiten nachgereicht. Die durchschnittliche Beobachtungszeit in der Interventionsgruppe für die in der Nutzenbewertung bzw. den Studienunterlagen dargestellten UE betrug 406,6 Tage (SD: 20,4), während diese in der Kontrollgruppe durchschnittlich 354,8 Tage (SD: 20,6) lang war.

¹⁰⁾ In der Stellungnahme wurden neue Analysen vorgelegt, bei der die Erhebung in beiden Behandlungsgruppen bereits zu Baseline/Randomisierung begann. Dabei konnte bei den im Stellungnahmeverfahren neu berechneten Daten zu den UE eine durchschnittlich um ca. 100 Tage längere Beobachtungsdauer in der Interventionsgruppe (Mittelwert: 440,8 Tage (SD: 35,4)) gegenüber der Kontrollgruppe (Mittelwert: 354,8 Tage (SD: 20,6)) festgestellt werden. Aufgrund der erheblichen Unterschiede in den Beobachtungszeiten ist die Aussagekraft der nicht-zeitadjustierten Effektschätzer stark eingeschränkt. Aus diesem Grund werden primär die rohen (nicht-adjustierten) Häufigkeiten dargestellt. Andere Analyseverfahren wurden nicht vorgelegt.

Abkürzungen: ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study; ITT: Intention-to-Treat; MID: Minimal Important Difference; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; SOP: Standard Operating Procedure.

4.3 Statistische Analyse der Studie 301

Analyse der sekundären Endpunkte

Als sekundäre Endpunkte waren u. a. definiert:

- FST: Änderung in der Lichtempfindlichkeit (gemittelt über beide Augen) für weißes Licht zu Jahr 1B/C im Vergleich zu Baseline zwischen den Behandlungsgruppen für weißes Licht.
- Sehschärfe: Änderung in der Sehschärfe (gemittelt über beide Augen) zu Jahr 1B/C im Vergleich zu Baseline.

Es war ein hierarchisches Testen der Endpunkte geplant, um einen Fehler erster Art zu kontrollieren:

Für die Endpunkte FST und Sehschärfe wurde folgendes Modell verwendet: Für die mittlere Veränderung, gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zu Baseline wurde ein Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) verwendet, das die Terme Behandlung, Studienvisite und Behandlung*Studienvisite einschloss. Es wurden alle Studienvisiten (Baseline, Tage 30B/C, 90B/C, 180B/C und Jahr 1B/C) für das Modell berücksichtigt. Als „within subject“-Korrelation wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur im Wiederholungsterm („repeated“) verwendet. Falls dieses Modell nicht konvergierte, konnte zunächst eine AR(1)-Struktur bzw. anschließend eine zusammengesetzte Symmetrie angewendet werden. Es bestand die Möglichkeit auch andere Modelle zu untersuchen.

Zusätzlich wurde für den Vergleich der beiden Gruppen die Differenz der mittleren Veränderungen und das zugehörige 95%-KI zu Jahr 1B/C im Vergleich zu Baseline mithilfe des Modells berechnet.

Für den Endpunkt FST, gemessen mit weißem Licht, wurde zusätzlich post hoc in Modul 4 eine standardisierte Mittelwertdifferenz (+ 95%-KI) nach Hedges' g berechnet. In der schriftlichen Stellungnahme wurden post hoc Responderanalysen separat für die ETDRS-Sehtafel für eine Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben dargestellt.

Umgang mit fehlenden Werten bei den Endpunkten FST, Sehschärfe

Sofern die Person zu einer Behandlungsgruppe zugeteilt wurde und die Behandlung erhielt und der Wert zu Baseline fehlte, konnte die mittlere Änderung der Behandlungsgruppe bzw. der Kontrollgruppe zwischen Jahr 1 und Baseline eingesetzt werden. Falls beide Werte (Baseline und Jahr 1B/C) für einen der beiden Endpunkte fehlte, konnte für den fehlenden Änderungswert die mittlere Änderung in der Kontrollgruppe eingesetzt werden. Sofern der Baseline-Wert beim Endpunkt Sehschärfe fehlte, konnte der Screening-Wert eingesetzt werden.

Analyse weiterer Endpunkte: Perimetrie nach Goldmann bzw. Humphrey

Für beide Endpunkte war geplant, die Veränderung im Gesichtsfeld, gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zu Baseline zwischen den Behandlungsgruppen zu analysieren. Konkrete Angaben zum Analyseverfahren wurden erst post hoc im Studienbericht bzw. in Modul 4 gemacht. Es wurde ein exakter p-Wert mit einem Wilcoxon-Rangsummen-Test berechnet.

Ähnlich wie beim Endpunkt MLMT wurde zusätzlich für den Vergleich beider Gruppen die Differenz der beobachteten mittleren Veränderungen zu Jahr 1B/C im Vergleich zu Baseline berechnet. Das 95%-KI wurde mit einem gemischten Modell bestimmt, welches Terme für die Behandlung und die Studienvisite einschließt. Es fehlen weitere Angaben zum Modell, wie beispielsweise zur Kovarianzstruktur.

Für die Perimetrie nach Goldmann bzw. Humphrey wurden zusätzlich in Modul 4 bzw. im Stellungnahmeverfahren post hoc standardisierte Mittelwertdifferenzen (+ 95%-KI) nach Hedges' g berechnet.

5 Ergebnisse

5.1 Morbidität

Multi-Luminanz-Mobilitätstest (MLMT)

In der Nutzenbewertung wurde die MID von 1 Punkt auf dem Mobilitätsscore als nicht geeignet angesehen und nicht dargestellt. Aus diesem Grund wurde in der schriftlichen Stellungnahme post hoc die klinische Relevanz anhand der SMD in Form von Hedges' g berechnet. Diese SMD betrug 1,50 (95%-KI: [0,66; 2,34]). Die Darstellung der SMD erfolgte lediglich in der schriftlichen Stellungnahme. Eine Output-Datei des verwendeten Statistikprogramms wurde zur Verifizierung nicht vorgelegt.

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

In Tabelle 4 sind die Ergebnisse zum Endpunkt FST dargestellt. Die Ergebnisse zum FST, gemessen mit weißem, blauem und rotem Licht, zeigen vergleichbare statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten der Intervention. Die Ergebnisse sind über den gesamten Studienverlauf bis zu Jahr 1 nach Baseline konsistent. Für FST gemessen mit weißem Licht wurde zusätzlich Hedges' g berechnet, dass ebenfalls einen Vorteil zugunsten der Intervention zeigt.

Die Analyse sollte anhand der ITT-Population erfolgen (Intervention: N = 21; Kontrolle: N = 10). Unklar bleibt, weshalb zu Baseline Angaben von nur 20 bzw. 9 Personen in der Interventions- bzw. Kontrollgruppe gemacht wurden und zu Jahr 1 Ergebnisse von 3 Personen in der Interventions- bzw. von 1 Person in der Kontrollgruppe für die Messung mit rotem und blauem Licht nicht vorlagen.

Tabelle 4: Ergebnisse zum Endpunkt FST: Jahr 1 im Vergleich zu Baseline (mITT-/ITT-Population)

FST ¹⁾²⁾	Intervention: Voretigen Neparvovec (N = 21)	Kontrolle: Beobachtendes Abwarten (N = 10)
Weißes Licht (log₁₀(cd s/m²))³⁾		
<i>Baseline</i>		
n	20 ⁵⁾	9 ⁵⁾
Mittelwert (SE)	-1,29 (0,09)	-1,65 (0,14)
<i>Jahr 1</i>		
n	20	9
Mittelwert (SE)	-3,36 (0,28)	-1,61 (0,42)
<u>Änderung zu Baseline:</u>		
n	19	9
Mittelwert (SE)	-2,08 (0,29)	0,04 (0,44)
Mittlere Änderung Intervention - Kontrolle [95%-KI] ⁴⁾		-2,11 [-3,19; -1,04]
p-Wert ⁴⁾		< 0,001
SMD [95%-KI] ⁶⁾		-1,52 [-2,41; -0,63]

FST ¹⁾²⁾	Intervention: Voretigen Neparvovec (N = 21)	Kontrolle: Beobachtendes Abwarten (N = 10)
Blaues Licht (log10(cd s/m²))		
<i>Baseline</i>		
n	20 ⁵⁾	9 ⁵⁾
Mittelwert (SE)	-1,64 (0,11)	-1,99 (0,17)
<i>Jahr 1</i>		
n	17 ⁷⁾	9
Mittelwert (SE)	-3,61 (0,30)	-1,87 (0,44)
<u>Änderung zu Baseline:</u>		
n	17	9 ⁷⁾
Mittelwert (SE)	-1,97 (0,34)	0,13 (0,49)
Mittlere Änderung Intervention - Kontrolle [95%-KI] ⁴⁾ p-Wert ⁴⁾	-2,10 [-3,32; -0,88] 0,001	
Rotes Licht (log10(cd s/m²))		
<i>Baseline</i>		
n	20 ⁵⁾	9 ⁵⁾
Mittelwert (SE)	-1,21 (0,11)	-1,69 (0,16)
<i>Jahr 1</i>		
n	17 ⁷⁾	9 ⁷⁾
Mittelwert (SE)	-2,51 (0,18)	-1,53 (0,26)
<u>Änderung zu Baseline:</u>		
n	17	9
Mittelwert (SE)	-1,30 (0,17)	0,16 (0,24)
Mittlere Änderung Intervention - Kontrolle [95%-KI] ⁴⁾ Exakter p-Wert ⁴⁾	-1,46 [-2,06; -0,87] < 0,001	

¹⁾ Es wurde für beide Behandlungsgruppen gemittelt über beide Augen analysiert.

²⁾ Je negativer der Wert, desto besser die Lichtempfindlichkeit.

³⁾ Sekundärer Endpunkt.

⁴⁾ Die mittlere Änderung und der p-Wert wurde mit einem MMRM mit den Termen Behandlung, Studienvisite und Behandlung*Studienvisite gerechnet.

⁵⁾ Gemäß pU sollte die Analyse anhand der ITT-Population durchgeführt werden. Unklar bleibt, weshalb Daten für jeweils eine Person in beiden Behandlungsgruppen fehlt.

⁶⁾ SMD nach Hedges' g wurde für den Endpunkt FST mit weißem Licht post hoc für das Modul 4 berechnet.

⁷⁾ 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.

Abkürzungen: cd s: Candela-Sekunde; FST: Vollfeld-Lichtempfindlichkeit-Schwellenwert-Test; (m)ITT: (modified) Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz.

Sehschärfe (ETDRS- und HOTV-Sehtafel)

Personen, bei denen die ETDRS-Sehtafel in der Interventionsgruppe (n = 18) eingesetzt wurde, waren zu Baseline durchschnittlich 16 Jahre (Standardabweichung (SD): 12) alt. Es wurden Personen zwischen 5 und 44 Jahren eingeschlossen. In der Kontrollgruppe waren die Personen zu Baseline (n = 8) durchschnittlich 17 Jahre (SD: 8) alt bzw. wurden Personen zwischen 8 und 29 Jahren in die Studie eingeschlossen. Die HOTV-Sehtafel wurde bei 3 Personen in der Interventionsgruppe eingesetzt, die zwischen 4 und 6 Jahre (MD: 5 (SD: 1)) alt waren. In der Kontrollgruppe wurde die HOTV-Sehtafel bei einem 5-jährigen Kind eingesetzt.

Die Ergebnisse zu den a priori definierten Analysen, bei denen beide Sehtafeln (ETDRS, HOTV) zusammen ausgewertet wurden, sind in Tabelle 5 dargestellt. Die Ergebnisse waren zwischen den Behandlungsgruppen zu Jahr 1 nicht statistisch signifikant und sind über den gesamten Studienverlauf bis zu Jahr 1 nach Baseline konsistent. Sensitivitätsanalysen mit der mITT-Population ergaben vergleichbare Ergebnisse. Neben dem MMRM wurden weitere Sensitivitätsanalysen mit und ohne Imputationen durchgeführt, die ebenfalls vergleichbare Ergebnisse zeigten. Unklar bleibt jedoch, inwieweit beide Sehtafeln austauschbar sind. Deswegen und aufgrund der geringen Anzahl an Teilnehmenden sind die Ergebnisse in der Aussagekraft eingeschränkt. Separate Analysen für beide Sehtafeln getrennt, wurden sowohl im Studienbericht als auch in Modul 4 nicht vorgenommen.

Insgesamt wurden bei 4 Personen Off-Chart-Messungen durchgeführt. Bei zwei Personen der Interventionsgruppe wurden diese für den gesamten Studienverlauf vorgenommen. Zwei weitere Personen sind nach der Baseline-Visite ausgeschieden.

Tabelle 5: Ergebnisse zum Endpunkt Sehschärfe für beide Sehtafeln (ETDRS, HOTV) zusammen: Jahr 1 im Vergleich zu Baseline (ITT-Population)

Sehschärfe (logMAR)¹⁾	Intervention: Voretigen Neparvovec (N = 21)	Kontrolle: Beobachtendes Abwarten (N = 10)
<i>Baseline</i>		
n	21	10
Mittelwert (SE)	1,18 (0,14)	1,29 (0,21)
<i>Jahr 1</i>		
n	20	9
Mittelwert (SE)	1,03 (0,17)	1,3 (0,25)
<u>Änderung zu Baseline:</u>		
n	20	9
Mittelwert (SE)	-0,16 (0,07)	0,01 (0,10)
Mittlere Änderung Intervention - Kontrolle [95%-KI] ²⁾	-0,16 [-0,41; 0,08]	
Exakter p-Wert ²⁾	0,170 ³⁾	

¹⁾ Es wurde für beide Behandlungsgruppen gemittelt über beide Augen analysiert.

²⁾ Die mittlere Änderung und der p-Wert wurde mit einem MMRM mit den Termen Behandlung, Studienvisite und Behandlung*Studienvisite gerechnet.

³⁾ Im Dossier wird ein p-Wert von 0,175 angegeben.

Abkürzungen: ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; SE: Standardfehler.

In den Stellungnahmen wurden post hoc Responderanalysen für eine MID von mindestens 10 Buchstaben separat sowohl für die ETDRS- als auch HOTV-Sehtafel eingereicht. Berechnungen anhand einer MID von ≥ 15 Buchstaben fehlen. 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 eingereicht. Aus diesen Gründen wird nur die Responderanalyse auf Grundlage der ETDRS-Sehtafel dargestellt.

Insgesamt konnte bei 6 Personen in der Interventionsgruppe, bei denen die ETDRS-Sehtafel eingesetzt wurde (n = 18), eine Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben beobachtet werden, während dies bei keiner Person der Kontrollgruppe zutraf. Es wurde eine relative Risikodifferenz von 0,33 (95%-KI: [-0,05; 0,60]) und ein p-Wert von 0,071 berechnet. Ein relatives Risiko wurde nicht berechnet. Anzumerken ist die geringe Anzahl an Teilnehmenden. Die Darstellung erfolgte lediglich

in der schriftlichen Stellungnahme. Eine Output-Datei des verwendeten Statistikprogramms wurde zur Verifizierung nicht vorgelegt.

Separate Analysen für jede Sehtafel getrennt für eine Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 15 Buchstaben bzw. Verschlechterung um ≥ 10 Buchstaben wurden nicht eingereicht

Perimetrie nach Goldman bzw. Humphrey

In Tabelle 6 sind die Ergebnisse zur Gesichtsfeldmessung für beide Perimetrie-Tests dargestellt. Es konnten statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten der Intervention bei der Perimetrie nach Goldman mit den Stimulus III4e sowie bei der Perimetrie nach Humphrey für den Bereich Makula gezeigt werden. Die Ergebnisse sind über den gesamten Studienverlauf bis zu Jahr 1 nach Baseline konsistent. Das angewandte statistische Analyseverfahren wurde erst post hoc im Studienbericht bzw. Dossier beschrieben. Zusätzlich wurden für das Dossier bzw. in der schriftlichen Stellungnahme Hedges' g für die oben genannten Endpunkte berechnet. Diese zeigen ebenfalls einen Vorteil zugunsten der Intervention.

Für eine Person in der Interventionsgruppe konnten zu Baseline für beide Perimetrie-Tests keine zuverlässigen Testergebnisse ermittelt werden. Bis auf 5 Personen in der Kontrollgruppe zu Jahr 1 wurden Ergebnisse für beide Stimuli (V4e und III4e) für die Goldman-Perimetrie dargestellt. Aufgrund der geringen Anzahl an Personen (jeweils $< 70\%$) in der Interventionsgruppe ($n = 11$) und der Kontrollgruppe ($n = 5$), wird auf die Darstellung der Ergebnisse für den Stimulus V4e verzichtet.

Tabelle 6: Ergebnisse zur Gesichtsfeldmessung: Jahr 1 im Vergleich zu Baseline (ITT-Population)

Perimetrie ¹⁾	Intervention: Voretigen Neparvovec (N = 21)	Kontrolle: Beobachtendes Abwarten (N = 10)
Goldmann III4e (Summenscore)²⁾		
<i>Baseline</i>		
n	20 ⁷⁾	10
Mittelwert (SD)	332,9 (413,3)	427,1 (372,0)
Median (min; max)	153 (0; 1418)	372 (0; 1042)
<i>Jahr 1</i>		
n	20	9
Mittelwert (SD)	673,9 (423,7)	397,8 (367,3)
Median (min; max)	592,0 (0; 1405)	349,0 (45; 1114)
<u>Änderung zu Baseline:</u>		
n	19	9
Mittelwert (SD)	302,1 (289,6)	-76,7 (258,7)
Differenz Änderung Intervention - Kontrolle [95%-KI] ⁶⁾	378,7 [145,5; 612,0]	
p-Wert ³⁾	0,006	
SMD [95% KI] ⁴⁾	1,27 [0,41; 2,12]	

Perimetrie¹⁾	Intervention: Voretigen Neparvovec (N = 21)	Kontrolle: Beobachtendes Abwarten (N = 10)
Humphrey: Fovea-Sensitivität (dB)		
<i>Baseline</i>		
n	20	10
Mittelwert (SD)	22,4 (6,8)	17,6 (8,9)
Median (min; max)	24 (5; 32)	17 (3; 28)
<i>Jahr 1</i>		
n	20	9
Mittelwert (SD)	25,8 (9,1)	21,5 (8,9)
Median (min; max)	30 (0; 37)	26 (6; 31)
<u>Änderung zu Baseline:</u>		
n	19	9
Mittelwert (SD)	2,4 (9,7)	2,3 (5,3)
Differenz Änderung Intervention - Kontrolle [95%-KI] ⁶⁾ p-Wert ³⁾	0,04 [-7,1; 7,2] 0,18	
Humphrey: Durchschnittlicher Makula-Grenzwert (dB)		
<i>Baseline</i>		
n	20	10
Mittelwert (SD)	16,1 (5,5)	14,4 (8,0)
Median (min; max)	15 (8; 26)	16 (0; 22)
<i>Jahr 1</i>		
n	20	9
Mittelwert (SD)	24,0 (8,0)	15,8 (7,4)
Median (min; max)	28 (2; 32)	16 (2; 25)
<u>Änderung zu Baseline:</u>		
n	19	9
Mittelwert (SD)	7,7 (6,2)	-0,2 (1,7)
Differenz Änderung Intervention - Kontrolle [95%-KI] ⁶⁾ p-Wert ³⁾	7,9 [3,5; 12,2] < 0,001	
SMD [95%-KI] ⁴⁾⁵⁾	1,45 [0,61; 2,29]	

¹⁾ Es wurde für beide Behandlungsgruppen gemittelt über beide Augen analysiert.

²⁾ Größe des Stimulus III4e: Größe: 4 mm², Leuchtdichte: 315 cd/m².

³⁾ Der zweiseitige p-Wert wurde post hoc mittels Wilcoxon Ranksummen-Test berechnet. Es wurden keine Imputationen für fehlende Werte durchgeführt.

⁴⁾ SMD und Hedges' g wurden post hoc für das Dossier berechnet.

⁵⁾ Die Darstellung der SMD erfolgte lediglich in der schriftlichen Stellungnahme. Eine Output-Datei des verwendeten Statistikprogramms wurde zur Verifizierung nicht vorgelegt.

⁶⁾ Es wurde die Differenz der beobachteten mittleren Veränderungen zu Baseline berechnet. Für die Berechnung des 95%-KI wurde ein gemischtes Modell verwendet, welches Terme für die Behandlung und die Studienvsite einschließt.

⁷⁾ Für eine Person in der Interventionsgruppe konnten zu Baseline für beide Perimetrie-Tests keine zuverlässigen Testergebnisse ermittelt werden.

Abkürzungen: cd: Candela; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz.

5.2 Sicherheit

Beobachtungszeiträume

Der pU hat im Stellungnahmeverfahren die Beobachtungszeiträume für die im Dossier und in der Nutzenbewertung dargestellten UE nachgereicht. Der Beobachtungszeitraum in der Interventionsgruppe betrug im Zeitraum von erster Injektion bis ein Jahr nach der zweiten Injektion durchschnittlich 406,6 Tage (SD: 20,4) bzw. lag der Zeitraum zwischen 367,0 und 436,0 Tagen. In der Kontrollgruppe lag der durchschnittliche Zeitraum zwischen Baseline und Jahr 1 bei 354,8 Tagen (SD: 20,6) bzw. zwischen 337,0 (Minimum) und 388,0 Tage (Maximum). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen betrug somit ca. 50 Tage.

Im Stellungnahmeverfahren wurden zusätzlich alle UE sowie UE nach Schweregrad für die Interventionsgruppe ab Baseline bzw. Randomisierung (Randomisierungszuteilung wurde am Ende der Baseline-Untersuchungen bekanntgegeben) berechnet, sodass der Erhebungszeitraum bei beiden Behandlungsgruppen ähnlich operationalisiert war. In der Interventionsgruppe betrug der Beobachtungszeitraum zwischen Randomisierung bis ein Jahr nach der zweiten Injektion durchschnittlich 440,8 Tage (SD: 35,4) bzw. lag zwischen 382 und 494 Tagen. Somit betrug der Unterschied zwischen beiden Gruppen ca. 100 Tage.

Zusammengefasste Unerwünschten Ereignisse

Der pU hat für den Beobachtungszeitraum ab Baseline/Randomisierung alle UE sowie UE nach Schweregrad auf Ebene der Systemorganklassen und Preferred Terms post hoc im Stellungnahmeverfahren nachgereicht. Neue Analysen zu schwerwiegenden UE wurden nicht vorgelegt.

Es wurden post hoc keine zeitadjustierten Effektschätzer vorgelegt, wodurch die Ergebnisse zugunsten der Kontrollgruppe verzerrt sind. Unadjustierte Effektschätzer sind daher nicht belastbar. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist zudem aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen bzw. Patienten eingeschränkt.

Tabelle 7: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE zu Jahr 1 nach Baseline/Randomisierung in der Studie 301 (Sicherheitspopulation)

Patienten mit mindestens einem ...¹⁾²⁾	Intervention: Voretigen Neparvovec³⁾ (N = 20) n (%)	Kontrolle: Beobachtendes Abwarten³⁾ (N = 9) n (%)
UE	20 (100)	9 (100)
Schwere UE ⁴⁾	3 (15,0)	0 (0,0)

¹⁾ Die Darstellung der UE erfolgte lediglich in der schriftlichen Stellungnahme. Eine Output-Datei des verwendeten Statistikprogramms wurde zur Verifizierung nicht vorgelegt.

²⁾ Es wurden keine Effektschätzer berechnet.

³⁾ In der Interventionsgruppe betrug der Beobachtungszeitraum zwischen Randomisierung bis ein Jahr nach der zweiten Injektion durchschnittlich 440,8 Tage (SD: 35,4) und in der Kontrollgruppe zwischen Baseline und Jahr 1 durchschnittlich 354,8 Tage (SD: 20,6).

⁴⁾ Keine Angaben zum statistischen Analyseverfahren.

⁵⁾ Es wurden nur schwere, nicht aber milde oder moderate UE dargestellt.

Abkürzungen: SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Unerwünschte Ereignisse

In Tabelle 8 sind die UE für beide Behandlungsgruppen mit Erhebungsbeginn ab Randomisierung dargestellt. Der pU hat post hoc unadjustierte Effektschätzer berechnet. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist aufgrund der unadjustierten Effektschätzer und des großen Unterschieds in den Beobachtungszeiten von ca. 100 Tagen zwischen den Behandlungsgruppen stark eingeschränkt, weshalb auf die Darstellung der Ergebnisse verzichtet wird. Im Anhang sind die Effektschätzer ergänzend für alle UE dargestellt.

Es konnte numerisch ein höherer Anteil an Personen mit UE in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet werden.

Tabelle 8: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ und > 1 Ereignis in der Sicherheitspopulation in der Studie 301 innerhalb eines Jahres nach Baseline/Randomisierung

MedDRA-Systemorganklasse ¹⁾ Preferred Term	Intervention: Voretigen Neparvovec (N = 20) ²⁾ n (%)	Kontrolle: Beobachtendes Abwarten (N = 9) ²⁾ n (%)
Störungen des Bluts und lymphatischen Systems	9 (45,0)	0 (0,0)
Leukozytose	9 (45,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Auges	10 (50,0)	1 (11,1)
Katarakt	4 (20,0)	0 (0,0)
Entzündungen des Auges	2 (10,0)	0 (0,0)
Netzhautriss	2 (10,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (65,0)	3 (33,3)
Oberbauchschmerzen	3 (15,0)	0 (0,0)
Diarrhö	2 (10,0)	1 (11,1)
Übelkeit	7 (35,0)	1 (11,1)
Erbrechen	9 (45,0)	2 (22,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (55,0)	1 (11,1)
Reaktionen auf die Prüfmedikation	2 (10,0)	0 (0,0)
Fieber	8 (40,0)	1 (11,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (55,0)	4 (44,4)
Nasopharyngitis	7 (35,0)	2 (22,2)
Infektion der oberen Atemwege	2 (10,0)	3 (33,3)
Verletzung; Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (25,0)	2 (22,2)
Tierbiss	2 (10,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	7 (35,0)	1 (11,1)
Erhöhter Augeninnendruck	4 (20,0)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (10,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	10 (50,0)	3 (33,3)
Kopfschmerzen	8 (40,0)	2 (22,2)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (10,0)	1 (11,1)

MedDRA-Systemorganklasse ¹⁾ Preferred Term	Intervention: Voretigen Neparvovec (N = 20) ²⁾ n (%)	Kontrolle: Beobachtendes Abwarten (N = 9) ²⁾ n (%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (15,0)	1 (11,1)
Hämaturie	3 (15,0)	1 (11,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	3 (15,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (55,0)	5 (55,6)
Husten	7 (35,0)	1 (11,1)
Nasenbluten	2 (10,0)	0 (0,0)
Verstopfte Nase	2 (10,0)	0 (0,0)
Oropharyngealer Schmerz	7 (35,0)	4 (44,4)
Hauterkrankungen	2 (10,0)	1 (11,1)

¹⁾ Die Darstellung der UE erfolgte lediglich in der schriftlichen Stellungnahme. Eine Output-Datei des verwendeten Statistikprogramms wurde zur Verifizierung nicht vorgelegt.

²⁾ In der Interventionsgruppe betrug der Beobachtungszeitraum zwischen Randomisierung bis ein Jahr nach der zweiten Injektion durchschnittlich 440,8 Tage (SD: 35,4) und in der Kontrollgruppe zwischen Baseline und Jahr 1 durchschnittlich 354,8 Tage (SD: 20,6).

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Schwere unerwünschte Ereignisse

In Tabelle 9 sind schwere UE dargestellt. Milde und moderate UE wurden nicht dargestellt. Effektschätzer wurden nicht berichtet.

Tabelle 9: Alle schweren UE in der Studie 301 innerhalb eines Jahres nach Baseline/Randomisierung (Sicherheitspopulation)

MedDRA-Systemorganklasse ¹⁾ Preferred Term	Intervention: Voretigen Neparvovec ²⁾ (N = 20) n (%)	Kontrolle: Beobachtendes Abwarten ²⁾ (N = 9) n (%)
Erkrankungen des Herzens	1 (5,0)	0 (0,0)
Tachykardie	1 (5,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (10,0)	0 (0,0)
Übelkeit	2 (10,0)	0 (0,0)
Erbrechen	2 (10,0)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (10,0)	0 (0,0)
Reaktionen auf das Arzneimittel	2 (10,0)	0 (0,0)
Brustschmerzen	1 (5,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (5,0)	0 (0,0)
Krampfanfall	1 (5,0)	0 (0,0)

¹⁾ Die Darstellung der UE erfolgte lediglich in der schriftlichen Stellungnahme. Eine Output-Datei des verwendeten Statistikprogramms wurde zur Verifizierung nicht vorgelegt.

²⁾ In der Interventionsgruppe betrug der Beobachtungszeitraum zwischen Randomisierung bis ein Jahr nach der zweiten Injektion durchschnittlich 440,8 Tage (SD: 35,4) und in der Kontrollgruppe zwischen Baseline und Jahr 1 durchschnittlich 354,8 Tage (SD: 20,6).

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

6 Diskussion

Der pU hat im Stellungnahmeverfahren SOPs für die Endpunkte Lichtempfindlichkeit (FST), Sehschärfe (ETDRS-, HOTV-Sehtafel) und Gesichtsfeldmessung (Perimetrie nach Goldmann bzw. Humphrey) nachgereicht. Zusammenfassend ist die Operationalisierung für die Endpunkte größtenteils nachvollziehbar.

Kritisch anzumerken sind das offene Studiendesign und die fehlende Verblindung bei der Durchführung und Auswertung der Endpunkte, die insbesondere bei subjektiven Endpunkten zu einer Verzerrung der Ergebnisse beitragen kann. Die SOP-Versionen wurden am 13. Januar 2014 erstellt, nachdem der erste Patient am 15. November 2012 in die Studie eingeschlossen wurde. Änderungen in den Versionen der SOP können nicht nachvollzogen werden, da hierzu keine Daten nachgereicht wurden. Eine Reihenfolge der Funktionstests war nicht vorgesehen. Angaben zur Anzahl an Wiederholungen des Tests, wie bei den anderen Funktionstests, konnte für die Perimetrie-Tests nicht identifiziert werden.

Zu begrüßen ist die Beschreibung einer standardisierten Durchführung und Auswertung sowie Schulung der Untersucherin / des Untersuchers bezüglich der SOP für die Endpunkte Sehschärfe und FST. Gemäß der schriftlichen Stellungnahme waren auch Schulungen bezüglich der SOP für beide Perimetrie-Tests vorgesehen. Angaben hierzu konnten jedoch nicht in der SOP identifiziert werden.

MLMT

Beim Endpunkt MLMT wurde post hoc eine SMD nach Hedges' g für den Test berechnet, bei dem der Wert über der Irrelevanzschwelle von -0,2 bzw. 0,2 lag.

Lichtempfindlichkeit (FST)

Die Patientenrelevanz ist aufgrund der künstlichen Messsituation unklar.

Beim FST zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten der Intervention für das weiße (sekundärer Endpunkt), blaue und rote Licht (zusätzliche Endpunkte). Auch die post hoc berechnete SMD nach Hedges' g, für den Test gemessen mit weißem Licht, lag über der Irrelevanzschwelle von -0,2 bzw. 0,2. SMD wurden nicht für den Test, gemessen mit blauem bzw. rotem Licht, berechnet. Die Patientenrelevanz ist aufgrund der künstlichen Messsituation unklar.

Das Verzerrungspotential wird aufgrund des offenen Studiendesigns und der fehlenden Verblindung bei der Auswertung als hoch angesehen. Zwar werden Angaben zur Mindestanzahl an Tests zur Ermittlung eines zuverlässigen Testergebnisses gemacht, die Untersucherin / der Untersucher konnte allerdings weitere Tests veranlassen. Der pU gibt an, die statistischen Analysen anhand der ITT-Population durchgeführt zu haben. Unklar bleibt, weshalb für die Messung mit blauem und rotem Licht Angaben für 3 Personen in der Interventionsgruppe bzw. 1 Person in der Kontrollgruppe fehlen.

Sehschärfe (ETDRS- und HOTV-Sehtafel)

Die Sehschärfe wird als unmittelbar patientenrelevant angesehen.

Der Endpunkt wurde in Abhängigkeit der kognitiven Fähigkeiten des Kindes entweder mit der ETDRS-Sehtafel oder mit der HOTV-Sehtafel erfasst. Die ETDRS-Sehtafel wurde bei 18 Personen der Interventionsgruppe sowie 8 Personen in der Kontrollgruppe angewandt. Die HOTV-Sehtafel wurde bei 3 Personen der Interventionsgruppe und 1 Person der Kontrollgruppe eingesetzt.

Für den Endpunkt Sehschärfe (gemessen mit ETDRS- und HOTV-Sehtafel) wurden unterschiedliche Analysen durchgeführt. Bei der statistischen Analyse anhand der ITT-Population, bei der beide Sehtafeln zusammen ausgewertet wurden, zeigten sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse (mittlere Änderung Intervention - Kontrolle: -0,16 (95%-KI: [-0,41; 0,08]; p-Wert: 0,170)).

In der post hoc durchgeführten separaten Analyse für die ETRDS-Sehtafel mit einer MID von ≥ 10 Buchstaben konnten ebenfalls bei niedriger Aussagekraft keine statistisch signifikanten Ergebnisse gezeigt werden, wobei hier die geringe Anzahl an Teilnehmenden anzumerken ist. Eine separate Responderanalyse für eine Verbesserung/Verschlechterung von ≥ 15 Buchstaben bzw. Verschlechterung um ≥ 10 Buchstaben wurde nicht vorgelegt. Angaben zur Validität einer MID von ≥ 10 oder ≥ 15 Buchstaben für die HOTV-Sehtafel konnten nicht identifiziert werden. Aus diesem Grund wird die Darstellung der Ergebnisse der Responderanalysen für beide Sehtafeln zusammen sowie die separate Darstellung für die HOTV-Sehtafel als nicht adäquat angesehen werden.

Das Verzerrungspotential wird aufgrund des offenen Studiendesigns und der fehlenden Verblindung bei der Auswertung als hoch angesehen. Unklar bleibt, inwieweit beide Sehtafeln austauschbar sind. Angaben hierzu wurden seitens des pU nicht gemacht. Bei der Operationalisierung wurde in der Beschreibung der Durchführung und Auswertung nicht zwischen beiden Sehtafeln unterschieden.

Perimetrie nach Goldmann bzw. Humphrey

Die Patientenrelevanz ist aufgrund der künstlichen Messsituation unklar.

Bei der Perimetrie nach Goldmann mit dem Stimulus III4e, der regelhaft während der Studie eingesetzt werden sollte, zeigte sich bei der statistischen Analyse ein signifikantes Ergebnis zugunsten der Intervention (mittlere Änderung Intervention - Kontrolle: 378,7 (95%-KI: [145,5; 612,0]; p-Wert: 0,006)). Auch die post hoc berechnete SMD nach Hedges' g lag über der Irrelevanzschwelle von -0,2 bzw. 0,2.

Der Stimulus V4e sollte gemäß SOP zur Durchführung der Perimetrie nach Goldmann nur eingesetzt werden, sofern der Test mit dem kleineren Stimulus III4e nicht möglich war. Da der Stimulus nur bei einer geringen Anzahl an Personen zu Jahr 1 in beiden Behandlungsgruppen (< 70 % der Personen; Intervention: 11 von 21, Kontrolle: 5 von 10 Personen) eingesetzt wurde, wird auf die Darstellung der Ergebnisse verzichtet.

Im Bereich der Makula konnte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der Intervention bei der Perimetrie nach Humphrey gezeigt werden. Auch die post hoc berechnete SMD nach Hedges' g lag über der Irrelevanzschwelle von -0,2 bzw. 0,2. Im Bereich der Fovea konnten keine statistisch signifikanten Ergebnisse gezeigt werden. Weitere Analysen waren nicht vorgesehen.

Das Verzerrungspotential wird für beide Tests aufgrund des offenen Studiendesigns und der nicht verblindeten Auswertung als hoch angesehen. Ebenfalls kritisch anzumerken ist, dass erst im

Studienbericht bzw. Modul 4, nicht aber im Studienprotokoll bzw. statistischen Analyseplan, für beide Perimetrie-Tests konkrete statistische Analyseverfahren beschrieben wurden.

Unerwünschte Ereignisse

Der pU hat im Stellungnahmeverfahren die Beobachtungszeiträume für die in der Nutzenbewertung dargestellten UE für beide Behandlungsgruppen nachgereicht. Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen betrug ca. 50 Tage. In der Interventionsgruppe wurden UE zwischen dem Tag der ersten Injektion und einem Jahr nach der zweiten Injektion erhoben, während in der Kontrollgruppe UE bereits ab Baseline/Randomisierung bis zu einem Jahr nach Baseline erhoben wurden.

Im Stellungnahmeverfahren wurden zusätzlich UE für die Interventionsgruppe ab Baseline/Randomisierung berechnet, sodass der Beginn der Erhebung bei beiden Behandlungsgruppen ähnlich war. Die Unterschiede im Erhebungszeitraum betragen dadurch zwischen beiden Gruppen ca. 100 Tage. Die berechneten unadjustierten Effektschätzer (wie relatives Risiko) sind somit zuungunsten der Intervention verzerrt und sind aufgrund der deutlichen Unterschiede in den Beobachtungszeiten nicht interpretierbar. Auf eine Darstellung der Ergebnisse wird verzichtet und stattdessen nur die Häufigkeiten der UE in den Behandlungsgruppen beschrieben.

Sowohl bei den neu berechneten Analysen in der Stellungnahme als auch im Dossier konnte in der Interventionsgruppe ein numerisch höherer Anteil an Personen mit UE im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet werden. Das Sicherheitsprofil von Voretigen Neparvovec ist damit abschließend nicht einschätzbar.

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff Voretigen Neparvovec [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 04.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3039/2019-04-15_Nutzenbewertung-G-BA-Voretigen-Neparvovec-D-436.pdf.
2. **Novartis Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Voretigen Neparvovec (Luxturna) [unveröffentlicht]. 08.04.2019.
3. **Novartis Pharma.** Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Voretigen Neparvovec (Luxturna); Indikation retinale Netzhautdystrophie gemäß § 35a SGB V [unveröffentlicht]. 05.08.2019.
4. **Spark Therapeutics.** A Safety and Efficacy Study in Subjects with Leber Congenital Amaurosis (LCA) Using Adeno-Associated Viral Vector to Deliver the Gene for Human RPE65 to the Retinal Pigment Epithelium (RPE) [AAV2-hRPE65v2-301]; clinical study report [unveröffentlicht]. 13.12.2016.
5. **Spark Therapeutics.** A Safety and Efficacy Study in Subjects with Leber Congenital Amaurosis (LCA) using Adeno-Associated Viral Vector to Deliver the Gene for Human RPE65 to the Retinal Pigment Epithelium (RPE) [AAV2-hRPE65v2-301]; clinical study report; appendix 16.1.15 study procedures [unveröffentlicht]. 13.12.2016.
6. **Spark Therapeutics.** A Safety and Efficacy Study in Subjects with Leber Congenital Amaurosis (LCA) using Adeno-Associated Viral Vector to Deliver the Gene for Human RPE65 to the Retinal Pigment Epithelium (RPE) [AAV2-hRPE65v2-301]; clinical study report; appendix 16.1.15 study procedures; Performing a Visual Acuity Test; Version 03 [unveröffentlicht]. 13.01.2014.
7. **Spark Therapeutics.** A Safety and Efficacy Study in Subjects with Leber Congenital Amaurosis (LCA) using Adeno-Associated Viral Vector to Deliver the Gene for Human RPE65 to the Retinal Pigment Epithelium (RPE) [AAV2-hRPE65v2-301]; clinical study report; appendix 16.1.15 study procedures; Performing Full-field Light Sensitivity Threshold Testing; Version 03 [unveröffentlicht]. 13.01.2014.
8. **Spark Therapeutics.** A Safety and Efficacy Study in Subjects with Leber Congenital Amaurosis (LCA) using Adeno-Associated Viral Vector to Deliver the Gene for Human RPE65 to the Retinal Pigment Epithelium (RPE) [AAV2-hRPE65v2-301]; clinical study report; Performing Static Threshold Visual Fields using Humphrey Visual Field Analyzer; Version 03 [unveröffentlicht]. 13.01.2014.
9. **Spark Therapeutics.** A Safety and Efficacy Study in Subjects with Leber Congenital Amaurosis (LCA) using Adeno-Associated Viral Vector to Deliver the Gene for Human RPE65 to the Retinal Pigment Epithelium (RPE) [AAV2-hRPE65v2-301]; clinical study report; Performing Visual Fields using Goldmann Perimeter; Version 02 [unveröffentlicht]. 13.01.2014.
10. **Submacular Surgery Trials Research Group.** Submacular Surgery Trials (SST): manual of procedures. Baltimore (USA): SST Headquarters; 01.06.1998.

Anhang

Unerwünschte Ereignisse

In Tabelle 10 sind die in Tabelle 8 dargestellten Ergebnisse zu den UE ergänzend inklusive der Effektschätzer dargestellt. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist aufgrund des großen Unterschieds in den Beobachtungszeiten von ca. 100 Tagen zwischen den Behandlungsgruppen und den berechneten unadjustierten Effektschätzern stark eingeschränkt.

Tabelle 10: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ und > 1 Ereignis in der Sicherheitspopulation in der Studie 301 innerhalb eines Jahres nach Baseline/Randomisierung (inkl. Effektschätzer)

MedDRA-Systemorganklasse ¹⁾ Preferred Term	Intervention: Voretigen Neparvovec (N = 20) ²⁾ n (%)	Kontrolle: Beobachtendes Abwarten (N = 9) ²⁾ n (%)	RR [95%-KI] ³⁾⁴⁾ p-Wert ³⁾⁴⁾
Störungen des Blutes und lymphatischen Systems	9 (45,0)	0 (0,0)	k.A.
Leukozytose	9 (45,0)	0 (0,0)	k.A.
Erkrankungen des Auges	10 (50,0)	1 (11,1)	4,5 [1,0; 124,4] 0,096
Katarakt	4 (20,0)	0 (0,0)	k.A.
Entzündungen des Auges	2 (10,0)	0 (0,0)	k.A.
Netzhautriss	2 (10,0)	0 (0,0)	k.A.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (65,0)	3 (33,3)	2,0 [0,8; 12,9] 0,226
Oberbauchschmerzen	3 (15,0)	0 (0,0)	k.A.
Diarrhö	2 (10,0)	1 (11,1)	0,9 [0,1; 24,4] 1,000
Übelkeit	7 (35,0)	1 (11,1)	3,2 [0,6; 82,8] 0,371
Erbrechen	9 (45,0)	2 (22,2)	2,0 [0,6; 15,9] 0,412
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (55,0)	1 (11,1)	5,0 [1,1; 139,3] 0,043
Reaktionen auf die Prüfmedikation	2 (10,0)	0 (0,0)	k.A.
Fieber	8 (40,0)	1 (11,1)	3,6 [0,7; 96,2] 0,201
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (55,0)	4 (44,4)	1,2 [0,6; 6,6] 0,700
Nasopharyngitis	7 (35,0)	2 (22,2)	1,6 [0,5; 14,9] 0,675
Infektion der oberen Atemwege	2 (10,0)	3 (33,3)	0,3 [0,03; 1,7] 0,287

MedDRA-Systemorganklasse ¹⁾ Preferred Term	Intervention: Voretigen Neparvovec (N = 20) ²⁾ n (%)	Kontrolle: Beobachtendes Abwarten (N = 9) ²⁾ n (%)	RR [95%-KI] ³⁾⁴⁾ p-Wert ³⁾⁴⁾
Verletzung; Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (25,0)	2 (22,2)	1,1 [0,3; 7,3] 1,000
Tierbiss	2 (10,0)	0 (0,0)	k.A.
Untersuchungen	7 (35,0)	1 (11,1)	3,2 [0,6; 82,8] 0,371
Erhöhter Augeninnendruck	4 (20,0)	0 (0,0)	k.A.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (10,0)	0 (0,0)	k.A.
Erkrankungen des Nervensystems	10 (50,0)	3 (33,3)	1,5 [0,6; 6,6] 0,454
Kopfschmerzen	8 (40,0)	2 (22,2)	1,8 [0,5; 14,9] 0,431
Psychiatrische Erkrankungen	2 (10,0)	1 (11,1)	0,9 [0,1; 24,4] 1,000
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (15,0)	1 (11,1)	1,4 [0,2; 34,8] 1,000
Hämaturie	3 (15,0)	1 (11,1)	1,4 [0,2; 34,8] 1,000
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	3 (15,0)	0 (0,0)	k.A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (55,0)	5 (55,6)	1,0 [0,5; 2,9] 1,000
Husten	7 (35,0)	1 (11,1)	3,2 [0,6; 82,8] 0,371
Nasenbluten	2 (10,0)	0 (0,0)	k.A.
Verstopfte Nase	2 (10,0)	0 (0,0)	k.A.
Oropharyngealer Schmerz	7 (35,0)	4 (44,4)	0,8 [0,3; 2,9] 0,694
Hauterkrankungen	2 (10,0)	1 (11,1)	0,9 [0,1; 24,4] 1,000

¹⁾ Die Darstellung der UE erfolgte lediglich in der schriftlichen Stellungnahme. Eine Output-Datei des verwendeten Statistikprogramms wurde zur Verifizierung nicht vorgelegt.

²⁾ In der Interventionsgruppe betrug der Beobachtungszeitraum zwischen Randomisierung bis ein Jahr nach der 2. Injektion durchschnittlich 440,8 (SD: 35,4), in der Kontrollgruppe zwischen Baseline und Jahr 1 durchschnittlich 354,8 Tage (SD: 20,6).

³⁾ Keine Angaben zum statistischen Analyseverfahren.

⁴⁾ Es wurden nicht-zeitadjustierte Effektschätzer für die UE berechnet, trotz einer hohen Differenz von ca. 100 Tagen in den Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen. Aufgrund dessen ist die Aussagekraft der Ergebnisse stark eingeschränkt.

Abkürzungen: k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Amendment Teil 2



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Voretigen Neparvovec

Dossierbewertung vom 15. Juli 2019

Datum des Amendments: 26. September 2019

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	5
3 Liste der verwendeten Quellen.....	6
4 Methodik der Studie LTFU/302	6
5 Ergebnisse.....	8
5.1 Charakterisierung der Studienpopulation.....	9
5.2 Morbidität	11
5.3 Sicherheit.....	14
Referenzen	20

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakterisierung der Studie LTFU/302	6
Tabelle 2:	Allgemeine Angaben zu Studie LTFU/302.....	10
Tabelle 3:	Ergebnisse zum Endpunkt MLMT bilateral gemessen im Vergleich zu Baseline vor Injektion bis zum Datenschnitt am 05.05.2017.....	11
Tabelle 4:	Ergebnisse zum Endpunkt FST gemittelt über beide Augen bis zum Datenschnitt am 05.05.2017	12
Tabelle 5:	Ergebnisse zum Endpunkt Sehschärfe: Jahr 1, 2 und 3 im Vergleich zu Baseline bis zum Datenschnitt am 05.05.2017	13
Tabelle 6:	Zusammenfassung der UE ab Injektion im ersten Auge bis zum Datenschnitt und ab Jahr 1 bis zum Datenschnitt (05.05.2017) in den Studien 301 bzw. LTFU/302.....	15
Tabelle 7:	UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ und > 1 Ereignis in einem Studienarm der Sicherheitspopulation in den Studien 301 bzw. LTFU/302 für den Beobachtungszeitraum „Erste Injektion bis Datenschnitt“ (05.05.2017).....	16
Tabelle 8:	Alle schweren UE in der Sicherheitspopulation in den Studien 301 bzw. LTFU/302 für den Beobachtungszeitraum „Erste Injektion bis Datenschnitt“ (05.05.2017)	18
Tabelle 9:	Alle SUE in der Sicherheitspopulation in den Studien 301 bzw. LTFU/302 für den Beobachtungszeitraum „Erste Injektion bis Datenschnitt“ (05.05.2017)	19

Abkürzungsverzeichnis

ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
FST	Vollfeld-Lichtempfindlichkeit-Schwellenwert-Test
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
LTFU	Long-Term Follow-Up
MLMT	Multi-Luminanz-Mobilitätstest
mITT	modified Intention-to-treat
MOP	Manual Operating Procedure
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOP	Standard Operating Procedure
SUE	schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1 Hintergrund

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. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: erwachsene und pädiatrische Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen RPE65-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 9. April 2019 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie 301 für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, offene Studie bei der das Prüfpräparat im Vergleich zu beobachtendem Abwarten verglichen wurde. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 in Form einer Block-Randomisierung. Der primäre Endpunkt Änderungen im Multi-Luminanz-Mobilitätstest (MLMT) bilateral gemessen wurde zu Jahr 1 im Vergleich zu Baseline zwischen den Behandlungsgruppen erhoben. Die Personen der Kontrollgruppe konnten, sofern die Ein-/Ausschlussgründe erfüllt waren, nach Jahr 1 die Prüfmedikation erhalten.

Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juli 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 26. August 2019 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine zusammenfassende Darstellung und Bewertung der Operationalisierung der Studie 301 bzw. der Ergebnisse der Studie 301 und LTFU/302 zu den Endpunkten MLMT, Lichtempfindlichkeit gemessen anhand des Vollfeld-Lichtempfindlichkeit-Schwellenwert-Tests (FST), Sehschärfe gemessen anhand der ETDRS-/HOTV-Sehafel, Gesichtsfeld gemessen anhand der Perimetrie nach Goldmann bzw. Humphrey sowie der Sicherheit. In Amendment Teil 1 wurden die Operationalisierung und Ergebnisse für die Studie 301 und in diesem Amendment (Teil 2) werden die Ergebnisse der Studie LTFU/302 dargestellt.

2 Fragestellung

In diesem Amendment werden die Ergebnisse der Studie LTFU/302 für den Datenschnitt vom 5. Mai 2017 dargestellt. In der Verlängerungsstudie konnten alle Personen teilnehmen, die das Prüfpräparat erhalten haben, wodurch auch Teilnehmende der Studien 301 und 101 bzw. 102 umfasst sind. Bei Studie 101 handelt sich um eine einarmige Dosisfindungsstudie; die Teilnehmenden konnten anschließend an der Verlängerungsstudie 102 teilnehmen. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns, der geringen Anzahl an Personen, die die zulassungsrelevante Dosierung in beide Augen erhielt, und dem langen zeitlichen Abstand zwischen den beiden Injektionen wurde diese Studie nicht in der Nutzenbewertung dargestellt. Es werden in diesem Amendment die Ergebnisse der Verlängerungsstudie LTFU/302 nur für die Teilnehmenden der Studie 301 dargestellt.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Voretigen Neparvovec wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Herstellerdossier [2]
- Studienprotokoll und Studienbericht zum Datenschnitt vom 05. Mai 2017 der Studie LTFU/302 [4,5,6,7]
- Studienprotokoll und Studienbericht der Studie 301 [3,5]
- Nutzenbewertung vom 15. Juli 2019 [1]

4 Methodik der Studie LTFU/302

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie LTFU/302

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Eine Langzeit-Follow-Up-Beobachtungsstudie bei Patientinnen und Patienten, die den Adenovirus-assoziierten viralen Vektor Serotyp 2, das das humane RPE65-Gen enthält, zur subretinalen Injektion in klinischen Studien erhalten haben.</p> <p>Diese multizentrische, nichtrandomisierte Beobachtungsstudie soll die Langzeit-Sicherheit und -Wirksamkeit des Prüfpräparats bei Patientinnen und Patienten untersuchen, die bereits in vorherigen Studien das Prüfpräparat erhalten haben.</p> <p>Die Studie ist derzeit nicht abgeschlossen. Es existiert ein Studienbericht vom 15.02.2018 für den aktuellen Datenschnitt vom 05.05.2017.</p> <p>Bei dem Protokoll zur Studie LTFU/302 (Original vom 22.10.2014) handelt es sich um ein 1. Amendment (25.04.2016), das als Anhang des Studienberichts der Studie 301 vom 13.12.2016 beschrieben wird. Die Originalversion des Protokolls konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.</p> <p>An dieser Studie konnten alle Personen, die bereits das Prüfpräparat erhalten haben bzw. an Studien, bei der das Prüfpräparat untersucht wurde, teilnehmen, wodurch Teilnehmende der Studien 101 bzw. 102 und 301 umfasst sind. Es wurden separate Ergebnisse der genannten Studien im Studienbericht der Studie LTFU/302 für den aktuellen Datenschnitt (05.05.2017) dargestellt. Es wird in diesem Amendment nur die Verlängerungsstudie der Studie 301 beschrieben.</p> <p>Personen der ursprünglichen Interventionsgruppe haben das Prüfpräparat bereits zu Beginn der Studie 301 erhalten. Nach Abschluss der Studie 301 konnten Personen der Kontrollgruppe, sofern die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie 301 zu dem Zeitpunkt übereinstimmten, das Prüfpräparat zu Beginn der Studie LTFU/302 erhalten. Die Vorgaben zu den Injektionen in beide Augen waren ähnlich der ursprünglichen Interventionsgruppe.</p> <p>Die Studiendauer soll 15 Jahre betragen. Es sind jährliche Studienvisiten in den ersten 5 Jahren nach Administration des Prüfpräparats vorgesehen, danach ist ein Kontakt per Telefon/Studienvisite möglich.¹⁾</p> <p>Dies unterscheidet sich von der Vorgehensweise in der Studie 301, bei der für beide Behandlungsarme Visiten zu Tag 30, 90, 180 und Jahr 1 geplant waren.</p> <p>Baseline war für die Behandlungsgruppen unterschiedlich definiert. Gemäß Studienbericht entspricht diese in der Interventionsgruppe dem Zeitpunkt der Baseline-Untersuchungen der Studie 301. In der Kontrollgruppe sollen die Ergebnisse zu Jahr 1 der Studie 301 als Baseline vor Injektion für die Wirksamkeitsendpunkte angesehen werden. Diese Beschreibung wird erst im Studienbericht, nicht aber im Studienprotokoll vorgenommen.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Im Protokoll der Verlängerungsstudie wird beschrieben, dass Daten, die im Verlauf der Verlängerungsstudie gesammelt werden, in Verbindung mit der klinischen Datenbank der vorherigen Studie (in diesem Fall Studie 301) erfasst werden.</p> <p>Gemäß Protokoll soll die konkrete Bewertung („evaluation paradigm“) der Wirksamkeitsendpunkte an die Patientinnen / den Patienten angepasst werden und abhängig sein von der Durchführung in der vorherigen Studie (in diesem Fall Studie 301), dem Grad der Sehfunktion, dem Verständnis der Testdurchführung, dem Schweregrad von Augenbewegungsstörungen (wie Nystagmus) sowie der Fähigkeit zur Kooperation und Durchführung von längeren Testsitzungen. Konkrete Angaben zur Operationalisierung der Endpunkte und/oder einer identischen Durchführung wie in Studie 301 konnten in den Studienunterlagen der Studie LTFU/302 nicht identifiziert werden.²⁾</p> <p>UE sollten in der Studie LTFU/302 durchgehend überwacht werden. UE, die (möglicherweise) in Verbindung mit der Administration des Prüfpräparats stehen und/oder UE in einer der 4 Kategorien (neue oder sich verschlechternde onkologische, hämatologische, neurologische und/oder autoimmunologische Ereignisse) sollen im CRF dokumentiert werden und stellen den Fokus bei der Erhebung von Sicherheitsendpunkten dar. Alle anderen UE sollen ebenfalls dokumentiert werden, allerdings nicht im CRF, wobei konkrete Angaben zur Dokumentationsart in den Studienunterlagen der Studie LTFU/302 nicht identifiziert werden konnten.</p>
Population	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Patientinnen und Patienten, die bereits vorher in klinischen Studien das Prüfpräparat erhalten haben bzw. an Studien, bei denen das Prüfpräparat untersucht wurde, teilgenommen haben.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten, die nicht an der Studie teilnehmen wollen. • Patientinnen und Patienten, bei denen die Prüferin / der Prüfer eine Teilnahme an der Studie für nicht möglich hält.
Intervention und Zahl der Patienten	<p>Alle Personen, die die Studie 301 abgeschlossen haben, nehmen an der Verlängerungsstudie teil.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: N = 20 • Kontrollgruppe: N = 9 <p>In Studie 301 wurden 21 bzw. 10 Personen in die Interventions- bzw. Kontrollgruppe randomisiert. Jeweils eine Person in beiden Behandlungsgruppen ist zu Beginn der Studie 301 ausgeschieden.</p> <p>Anzahl der Teilnehmenden in der Studie mit bereits abgeschlossenen Visiten bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts (05.05.2017):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe zu Jahr 3 (ab Baseline Studie 301): n = 20 • Interventionsgruppe zu Jahr 4 (ab Baseline Studie 301): n = 4 • Kontrollgruppe zu Jahr 2 (ab Baseline Studie LTFU/302): n = 9 • Kontrollgruppe zu Jahr 3 (ab Baseline Studie LTFU/302): n = 2 • Kontrollgruppe zu Jahr 4 (ab Baseline Studie LTFU/302): n = 0
Ort und Zeitraum der Durchführung	<ul style="list-style-type: none"> • Datum der Studieninitiierung: 15.11.2012 • Erste/r Patient/in, die/der aus Studie 301 in Studie LTFU/302 gewechselt ist: k.A. • Letzte/r Patient/in, die/der aus Studie 301 in Studie LTFU/302 gewechselt ist: 14.12.2016 • 1. Datenschnitt: 16.07.2015 • 2. Datenschnitt: 18.05.2016 • Aktueller Datenschnitt: 05.05.2017 <p>Im Studienprotokoll konnten keine Angaben zu a priori definierten Datenschnitten identifiziert werden.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
Endpunkte	<p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle UE • UE nach Schweregrad • SUE • UE vom besonderen Interesse: Okulare UE³⁾ <p><u>Folgende Wirksamkeitsendpunkte konnten erhoben werden</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MLMT <ul style="list-style-type: none"> ○ Änderung im MLMT bilateral gemessen zu jeder Visite im Vergleich zu Baseline ○ Änderungen im MLMT-Summscore (erstes, zweites Auge und bilateral), gemessen zu jeder Visite im Vergleich zu Baseline • Lichtempfindlichkeit, gemessen mit dem FST <ul style="list-style-type: none"> ○ Änderung in der Lichtempfindlichkeit (Durchschnitt beider Augen) für weißes, blaues und rotes Licht zu jeder Visite im Vergleich zu Baseline • Sehschärfetest <ul style="list-style-type: none"> ○ Änderung der Sehschärfe anhand der ETDRS- oder HOTV-Sehtafel (Durchschnitt beider Augen) bzw. Off-Chart zu jeder Visite im Vergleich zu Baseline • Gesichtsfeldmessung: Perimetrie nach Goldmann bzw. Humphrey <ul style="list-style-type: none"> ○ Änderung im Gesichtsfeld zu jeder Visite im Vergleich zu Baseline • Fragebogen zur visuellen Lebensqualität • Pupillenreflexionstest • Kontrastempfindlichkeit • Orientierungs- und Mobilitätsmessungen
Subgruppenanalysen	Keine im Studienprotokoll a priori definiert. Im Anhang des Studienberichts werden post hoc deskriptiv UE nach Alter (< 18; ≥ 18 Jahre Jahre) und Geschlecht beschrieben. ⁴⁾
Statistische Auswertung	Deskriptive Auswertung

¹⁾ Im Studienprotokoll werden keine Angaben zum Kontakt per Telefon nach 5 Jahren der Administration des Prüfpräparats gemacht. Diese Informationen finden sich erst in anderen Studienunterlagen, wie beispielsweise Studienbericht der Studie 301 und Modul 4. Bis zur Visite zu Jahr 5 sollten Studienvisiten durchgeführt werden. Anschließend nach Jahr 5 ist entweder ein Kontakt per Telefon oder Studienvisite bzw. nur ein telefonischer Kontakt möglich.

²⁾ Es konnten keine Informationen zur Operationalisierung der Wirksamkeitsendpunkte in der Studie LTFU/302 identifiziert werden. Es bleibt unklar, inwieweit die Endpunkte identisch, wie in Studie 301, erhoben werden. Aus diesem Grund kann die Operationalisierung der Endpunkte in der Verlängerungsstudie nicht abschließend beurteilt werden.

³⁾ Es werden im Studienbericht erstmalig zum Datenschnitt vom 05.05.2017 UE von besonderen Interesse berichtet. Eine a priori Definition im Studienprotokoll konnte nicht identifiziert werden. Aus diesem Grund werden diese nicht dargestellt.

⁴⁾ Es konnten im Studienprotokoll keine a priori definierten Subgruppenanalysen identifiziert werden. Diese werden erst im Anhang des Studienberichts berichtet. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse in diesem Amendment nicht dargestellt.

Abkürzungen: CRF: Case Report Form; ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study; FST: Vollfeld-Lichtempfindlichkeit-Schwellenwert-Test; k.A.: keine Angaben; LTFU: Long-Term Follow-Up; MLMT: Multi-Luminanz-Mobilitätstest; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

5 Ergebnisse

Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie 301 für die Nutzenbewertung vom 15. Juli 2019 [1] herangezogen. Bei Studie LTFU/302 handelt es sich um eine Studie, bei der die ursprüngliche Interventions- und Kontrollgruppe aus Studie 301 das Prüfpräparat erhalten haben, allerdings zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Die Ergebnisse werden deskriptiv dargestellt.

Aufgrund des fehlenden Vergleichs mit einer Kontrollgruppe, die keine Intervention erhalten hat, bleibt unklar, inwieweit die natürliche Entwicklung der Kinder/Jugendlichen bei der Durchführung die Testergebnisse beeinflussen wird. In den Studienunterlagen konnten keine Informationen zur

Operationalisierung der Wirksamkeitsendpunkte in den Studienunterlagen der Studie LTFU/302 oder zur identischen Durchführung, wie in Studie 301, identifiziert werden, weshalb die Operationalisierung derzeit abschließend nicht beurteilbar ist. Es sollen alle unerwünschten Ereignisse (UE) dokumentiert werden, wenngleich die Dokumentationsart nicht angegeben wird. Nur UE, die in einem (möglichen) kausalen Zusammenhang mit der Intervention stehen, sollen in einem Case Report Form (CRF) dokumentiert werden. Es bleibt aus diesem Grund unklar, inwieweit alle UE vergleichbar erhoben und dokumentiert werden. Hinzu kommt für die Visite zu Jahr 3 die geringe Fallzahl in der ursprünglichen Kontrollgruppe (2 von 9 Personen) nach zweiter Injektion, die eine adäquate Interpretation der Ergebnisse zu diesem Zeitpunkt nicht zulässt. Aus diesem Grund ist die Aussagekraft der Ergebnisse der Studie LTFU/302 in der Zusammenschau erheblich eingeschränkt.

5.1 Charakterisierung der Studienpopulation

In Tabelle 2 sind die allgemeinen Angaben zu Studie LTFU/302 beschrieben. In Studie 301 wurden insgesamt 31 Personen (Intervention: N = 21; Kontrolle N = 10) aufgenommen, von denen 29 Personen (Intervention: N = 20; Kontrolle: N = 9) die Studie 301 abgeschlossen haben. Alle nehmen an der Verlängerungsstudie teil. In der Kontrollgruppe erhielten alle Personen die Intervention, die die Studie 301 nach der Visite zu Jahr 1 abgeschlossen haben. Aus diesem Grund werden in Anlehnung an Studie 301 die Ergebnisse anhand der mITT-Population dargestellt.

Es werden Daten des aktuellsten Datenschnitts vom 5. Mai 2017 dargestellt. Zu Jahr 4 nach zweiter Injektion sind nur Daten von 4 Personen der ursprünglichen Interventionsgruppe und keine Daten der ursprünglichen Kontrollgruppe vorhanden. Zu Jahr 3 sind Ergebnisse von 20 Personen der ursprünglichen Interventionsgruppe vorhanden. Aus diesem Grund werden diese Ergebnisse bis Jahr 3 nach der zweiten Injektion im Amendment dargestellt, wenngleich in der Kontrollgruppe zu diesem Zeitpunkt Ergebnisse von nur 2 Personen vorhanden sind.

Konkrete Angaben zur Beobachtungsdauer von Einschluss in die Studien 301 oder LTFU/302 bis zum Zeitpunkt der Studienvisiten oder zur gesamten Studiendauer bis Datenschnitt konnten nicht identifiziert werden. Ebenfalls konnten für die ursprüngliche Kontrollgruppe keine Angaben zu dem Zeitraum zwischen der letzten Visite vor Injektion des Prüfpräparats und erster Injektion identifiziert werden.

Es traten in der Studie LTFU/302 6 neue Protokollverletzungen bei 5 Personen auf. Zweimal wurde eine Untersuchung nicht und einmal nicht im Untersuchungszeitraum durchgeführt und dreimal traten protokoll-bezogene (MOP/SOP) Abweichungen auf.

Es wurde nur in der ursprünglichen Interventionsgruppe eine Begleitmedikation (Lisdexamfetamin mesilat) nach Jahr 1 verabreicht.

Tabelle 2: Allgemeine Angaben zu Studie LTFU/302 (mITT-Population der Studie 301)

Studie LTFU/302 ¹⁾	Intervention (N = 20) n (%)	Kontrolle (N = 9) n (%)
Personen, die die Studie 301 abgeschlossen haben (mITT) ²⁾	20 (100,0)	9 (100,0)
Personen, die in die Studie LTFU/302 aufgenommen wurden	20 (100,0)	9 (100,0)
Injektion des Prüfpräparats in beide Augen zu Beginn der Studie 301	20 (100,0)	0 (0,0)
Injektion des Prüfpräparats in beide Augen zu Beginn der Studie LTFU/302	0 (0,0)	9 (100,0)
Jahr 1 nach Injektion beendet ³⁾	20 (100,0)	9 (100,0)
Jahr 2 nach Injektion beendet ³⁾	20 (100,0)	9 (100,0)
Jahr 3 nach Injektion beendet ³⁾	20 (100,0)	2 (22,2)
Jahr 4 nach Injektion beendet ³⁾	4 (20,0)	0 (0,0)
Beobachtungsdauer (Einschluss in die Studien 301 bzw. LTFU/302 bis Datenschnitt) Mittelwert (SD)	k.A.	k.A.
Zeit zwischen letzter Untersuchung vor Injektion u. erster Injektion in Tagen Mittelwert (SD)	34 (28)	k.A.
Zeit zwischen erster und zweiter Injektion in Tagen Mittelwert (SD)	8,8 (2,6)	7,7 (1,4)
Todesfälle	0 (0,0)	0 (0,0)
Vorzeitiger Abbruch der Studie	0 (0,0)	0 (0,0)
Protokollverletzungen ⁴⁾	19 (95,0)	7 (77,8)
Prozedur-bedingte Abweichungen (bezüglich SOP und/oder MOP)	14 (70,0)	4 (44,4)
Abweichungen im Zusammenhang mit der Medikation	5 (25,0)	3 (33,3)
Untersuchung nicht im geforderten Zeitraum durchgeführt	5 (25,0)	2 (22,2)
Untersuchung nicht durchgeführt	7 (35,0)	0 (0,0)
Einschlusskriterien nicht erfüllt	1 (5,0)	0 (0,0)
Andere	6 (30,0) ⁵⁾	1 (11,1) ⁶⁾

¹⁾ 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 als Baseline vor Injektion für die Wirksamkeitseindpunkte die Visite zu Jahr 1 der Studie 301 definiert.

²⁾ Alle Personen, die Studie 301 abgeschlossen haben, nehmen derzeit auch an der Verlängerungsstudie LTFU/302 teil. 2 Personen wurden zu Beginn der Studie 301 ausgeschlossen und sind nicht Teil der Studienpopulation von LTFU/302.

³⁾ Jahr x nach Administration des Prüfpräparats ins zweite Auge.

⁴⁾ Protokollverletzungen wurden für die Teilnehmenden zusammenfassend für die Studien 301 und LTFU/302 dargestellt.

⁵⁾ Endpunkt Mobilität und Orientierung wurde nicht wie im Protokoll vorgesehen durchgeführt.

⁶⁾ Proben zur Untersuchung der Vektorablösung wurden nicht bei korrekter Temperatur gelagert.

Abkürzungen: k.A.: keine Angaben; LTFU: Long-Term Follow-Up; mITT: modified Intention-to-Treat; MOP: Manual Operating Procedure; SD: Standardabweichung; SOP: Standard Operating Procedure.

Demographische Daten

In die mITT-/Sicherheitspopulation wurden 18 weibliche (62 %) und 11 männliche (38 %) Personen eingeschlossen. Die Personen waren überwiegend weiß (69 %) und nicht-hispanischer Herkunft (79 %). Das Alter der Personen in der ursprünglichen Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der ersten Injektion betrug durchschnittlich 15,2 Jahre (Standardabweichung (SD): 8,3) und in der ursprünglichen Interventionsgruppe 14,6 Jahre (SD: 12,0).

Für weitere Informationen zu demographischen Daten, Vormedikation, Baseline-Untersuchungen wird auf die Nutzenbewertung vom 15. Juli 2019 verwiesen, in der die Informationen zur ITT-Population der Studie 301 dargestellt sind [1]. Weitere Informationen konnten sowohl im Studien-

bericht der Studie LTFU/302 als auch der Studie 301 für die mITT-Population nicht identifiziert werden.

5.2 Morbidität

Multi-Luminanz-Mobilitätstest (MLMT)

In Tabelle 3 sind die deskriptiven Ergebnisse zum MLMT dargestellt. Es wurden im Studienbericht nur die Änderungen zu Baseline für den Endpunkt beschrieben. Angaben zur Baseline vor Injektion und den Ergebnissen zu den Studienvisiten konnten nicht identifiziert werden. Es wird auf einen Anhang verwiesen, der in den Studienunterlagen nicht eingereicht wurde. Eine Output-Datei des verwendeten Statistikprogramms wurde zur Verifizierung der dargestellten Ergebnisse ebenfalls nicht vorgelegt.

Tabelle 3: Ergebnisse zum Endpunkt MLMT bilateral gemessen im Vergleich zu Baseline vor Injektion bis zum Datenschnitt am 05.05.2017 (mITT-Population der Studie 301)

MLMT ¹⁾	Ursprüngliche Interventionsgruppe (N = 20)		Ursprüngliche Kontrollgruppe (N = 9)		Total (N = 29)	
	Wert ²⁾	Änderung (Visite - Baseline)	Wert ²⁾	Änderung (Visite - Baseline)	Wert ²⁾	Änderung (Visite - Baseline)
<i>Baseline vor Injektion³⁾⁴⁾</i>	k.A.	-	k.A.	-	k.A.	-
n						
Mittelwert (SD)						
Median (min; max)						
<i>Jahr 1⁴⁾⁵⁾</i>	k.A.	20	k.A.	9	k.A.	29
n						
Mittelwert (SD)		1,9 (1,0)		2,1 (1,6)		1,9 (1,2)
Median (min; max)		2 (0; 4)		2 (0; 5)		2 (0; 5)
<i>Jahr 2⁴⁾⁵⁾</i>	k.A.	20	k.A.	9	k.A.	29
n						
Mittelwert (SD)		1,9 (1,1)		2,1 (1,6)		1,9 (1,3)
Median (min; max)		2 (0; 4)		2 (0; 5)		2 (0; 5)
<i>Jahr 3⁴⁾⁵⁾</i>	k.A.	20	k.A.	2 ⁶⁾	k.A.	4
n						
Mittelwert (SD)		1,8 (1,0)		3,5 (2,1)		2,3 (1,5)
Median (min; max)		2 (0; 3)		4 (2; 5)		3 (0; 3)

¹⁾ Ein höherer Wert im Mobilitätsscore bedeutet eine Verbesserung im MLMT.

²⁾ Es wurden nur die Änderungen zu Baseline berichtet. Angaben der Werte zu den jeweiligen Studienvisiten zu Baseline, Jahr 1, 2 und 3 fehlen.

³⁾ 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 Wirksamkeitsendpunkte die Visite zu Jahr 1 der Studie 301 als Baseline definiert.

⁴⁾ Ergebnisse wurden nur im Studienbericht beschrieben. Eine Output-Datei des verwendeten Statistikprogramms wurde zur Verifizierung der dargestellten Ergebnisse ebenfalls nicht vorgelegt.

⁵⁾ Jahr nach Behandlung des zweiten Auges.

⁶⁾ Die Ergebnisse werden trotz der geringen Anzahl an Personen (n = 2) und der damit verbundenen eingeschränkten Aussagekraft für die ursprüngliche Kontrollgruppe dargestellt, da für die ursprüngliche Interventionsgruppe (n = 20) vollständige Ergebnisse vorhanden sind.

Abkürzungsverzeichnis: k.A.: keine Angaben; mITT: modified Intention-to-Treat; MLMT: Multi-Luminanz-Mobilitätstest; SD: Standardabweichung.

Vollfeld-Lichtempfindlichkeit-Schwellenwert-Test (FST)

In Tabelle 4 sind die Ergebnisse zum Endpunkt FST, gemessen mit weißem Licht, dargestellt. Die Ergebnisse für die Messung mit rotem und blauem Licht wurden lediglich graphisch über den gesamten Studienverlauf für beide Behandlungsgruppen dargestellt. Für eine separate Beschreibung der Ergebnisse nach Behandlungsgruppen wird auf den Anhang verwiesen, der nicht eingereicht wurde. Aus diesem Grund ist eine Darstellung der Ergebnisse für rotes und blaues Licht nicht möglich. Im Studienbericht wurden zudem keine Ergebnisse für alle teilnehmenden Personen (N = 29) angegeben. Eine Output-Datei des verwendeten Statistikprogramms wurde zur Verifizierung der für das weiße Licht dargestellten Ergebnisse ebenfalls nicht vorgelegt.

Tabelle 4: Ergebnisse zum Endpunkt FST gemittelt über beide Augen bis zum Datenschnitt am 05.05.2017 (mITT-Population der Studie 301)

FST ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾	Ursprüngliche Interventionsgruppe (N = 20)		Ursprüngliche Kontrollgruppe (N = 9)		Total (N = 29)	
	Wert	Änderung (Visite - Baseline)	Wert	Änderung (Visite - Baseline)	Wert	Änderung (Visite - Baseline)
Weißes Licht (log₁₀(cd s/m²))						
<i>Baseline vor Injektion⁶⁾</i>						
n	19		9		28	
Mittelwert (SD)	-1,3 (0,4)	-	-1,6 (0,5)	-	-1,4 (0,5)	-
Median (min; max)	-1,4 (-2,1; -0,1)		-1,7 (-2,2; -0,8)		-1,5 (-2,2; -0,1)	
<i>Jahr 1⁷⁾</i>						
n	20	19	9	9	29	28
Mittelwert (SD)	-3,4 (1,5)	-2,1 (1,6)	-4,5 (1,5)	-2,9 (1,5)	-3,7 (1,5)	-2,3 (1,6)
Median (min; max)	-3,4 (-6,1; -1,0)	-1,7 (-5,6; -0,3)	-4,9 (6,0; -1,8)	-3,8 (-4,2; -0,04)	-3,6 (-6,1; -1,0)	-2,2 (-5,6; 0,3)
<i>Jahr 2⁷⁾</i>						
n	20	19	9	9	29	28
Mittelwert (SD)	-3,5 (1,6)	-2,3 (1,7)	-4,3 (1,3)	-2,7 (1,4)	-3,8 (1,5)	-2,4 (1,6)
Median (min; max)	-3,6 (-6,2; -1,1)	-2,0 (-5,8; -0,2)	-4,31 (-5,8; -1,8)	-2,6 (-4,5; -0,04)	-3,9 (-6,2; -1,1)	-2,3 (-5,8; 0,2)
<i>Jahr 3⁷⁾</i>						
n	20	19	2 ⁸⁾	2 ⁸⁾	22	21
Mittelwert (SD)	-3,3 (1,3)	-2,0 (1,4)	-4,9 (1,2)	-3,2 (1,2)	-3,5 (1,4)	-2,2 (1,4)
Median (min; max)	-3,0 (-5,6; -1,1)	-1,8 (-5,5; 0,2)	-4,9 (-5,7; -4,1)	-3,2 (-4,10; -2,4)	-3,3 (-5,7; -1,1)	-1,9 (-5,5; 0,2)

¹⁾ Es wurde für beide Behandlungsgruppen, gemittelt über beide Augen, analysiert.

²⁾ Je negativer der Wert, desto besser die Lichtempfindlichkeit.

³⁾ Ergebnisse wurden nur im Studienbericht beschrieben. Eine Output-Datei des verwendeten Statistikprogramms wurde zur Verifizierung der dargestellten Ergebnisse ebenfalls nicht vorgelegt.

⁴⁾ Die Ergebnisse für die Behandlungsgruppen zur Messung mit rotem und blauem Licht wurden im Studienbericht nicht dargestellt. Es wurde auf einen Anhang verwiesen, der allerdings für die Wirksamkeitsendpunkte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden konnte.

⁵⁾ Es wurden nur die beobachteten Werte berichtet.

⁶⁾ 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 Wirksamkeitsendpunkte die Visite zu Jahr 1 der Studie 301 als Baseline definiert.

⁷⁾ Jahr x nach Behandlung des zweiten Auges.

⁸⁾ Die Ergebnisse werden trotz der geringen Anzahl an Personen (n = 2) und der damit verbundenen eingeschränkten Aussagekraft für die ursprüngliche Kontrollgruppe dargestellt, da für die ursprüngliche Interventionsgruppe (n = 20) vollständige Ergebnisse vorhanden sind.

Abkürzungen: cd s: Candela-Sekunde; FST: Vollfeld-Lichtempfindlichkeit-Schwellenwert-Test; mITT: modified Intention-to-Treat; SD: Standardabweichung.

Sehschärfe (ETDRS- und HOTV-Sehtafel)

In Tabelle 5 sind die Ergebnisse für den Endpunkt Sehschärfe für beide Sehtafeln (ETDRS- und HOTV-Sehtafel) zusammen und ggf. Off-Chart-Analysen dargestellt. Es ist unklar, ob dies adäquat ist (siehe Amendment Teil 1).

Tabelle 5: Ergebnisse zum Endpunkt Sehschärfe: Jahr 1, 2 und 3 im Vergleich zu Baseline bis zum Datenschnitt am 05.05.2017 (mITT-Population)

Sehschärfe (logMAR) ¹⁾²⁾³⁾	Ursprüngliche Interventionsgruppe (N = 20)		Ursprüngliche Kontrollgruppe (N = 9)		Total (N = 29)	
	Wert	Änderung (Visite - Baseline)	Wert	Änderung (Visite - Baseline)	Wert	Änderung (Visite - Baseline)
<i>Baseline vor Injektion⁴⁾</i>						
n	20		9		29	
Mittelwert (SD)	1,1 (0,4)	-	1,0 (0,3)	-	1,1 (0,4)	-
Median	1,0		0,9		1,0	
(min; max)	(0,7; 2,1)		(0,5; 1,6)		(0,5; 2,1)	
<i>Jahr 1⁵⁾</i>						
n	20	20	9	9	29	29
Mittelwert (SD)	1,0 (0,5)	-0,2 (0,3)	0,9 (0,3)	-0,1 (0,2)	0,9 (0,5)	-0,1 (0,3)
Median	0,8	-0,2	0,8	-0,1	0,8	-0,2
(min; max)	(0,4; 2,9)	(-0,6; 1,1)	(0,5; 1,2)	(-0,5; 0,3)	(0,4; 2,9)	(-0,6; 1,1)
<i>Jahr 2⁵⁾</i>						
n	20	20	9	9	29	29
Mittelwert (SD)	1,0 (0,6)	-0,2 (0,4)	0,9 (0,3)	-0,1 (0,2)	1,0 (0,5)	-0,1 (0,3)
Median	0,9	-0,2	0,8	-0,1	0,9	-0,1
(min; max)	(0,4; 3,0)	(-0,8; 1,1)	(0,4; 1,2)	(-0,4; 0,4)	(0,4; 1,1)	(-0,8; 1,1)
<i>Jahr 3⁵⁾</i>						
n	20	20	2 ⁶⁾	2 ⁶⁾	22	22
Mittelwert (SD)	1,0 (0,6)	-0,2 (0,4)	0,9 (0,2)	-0,1 (0,1)	1,0 (0,5)	-0,2 (0,3)
Median	0,8	-0,2	0,9	-0,1	0,9	-0,1
(min; max)	(0,5; 3,0)	(-0,7; 1,1)	(0,7; 1,1)	(-0,1; -0,04)	(0,4; 3,0)	(-0,7; 1,1)

¹⁾ Es wurde für beide Behandlungsgruppen gemittelt über beide Augen analysiert.

²⁾ Ergebnisse wurden nur im Studienbericht beschrieben. Eine Output-Datei des verwendeten Statistikprogramms wurde zur Verifizierung der dargestellten Ergebnisse ebenfalls nicht vorgelegt.

³⁾ Es wurde die Sehschärfe für beide Sehtafeln zusammen (ETDRS-, HOTV-Sehtafel) und ggf. Off-Chart-Analysen dargestellt.

⁴⁾ 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 1 der Studie 301 als Baseline definiert.

⁵⁾ Jahr x nach Behandlung des zweiten Auges.

⁶⁾ Die Ergebnisse werden trotz der geringen Anzahl an Personen (n = 2) und der damit verbundenen eingeschränkten Aussagekraft für die ursprüngliche Kontrollgruppe dargestellt, da für die ursprüngliche Interventionsgruppe (n = 20) vollständige Ergebnisse vorhanden sind.

Abkürzungen: ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study; mITT: modified Intention-to-Treat; logMAR: Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels; SD: Standardabweichung.

Perimetrie nach Goldmann bzw. Humphrey

Die Ergebnisse für beide Perimetrie-Tests wurden lediglich graphisch über den gesamten Studienverlauf für beide Behandlungsgruppen dargestellt. Zusätzlich wurden für alle Teilnehmenden zusammen (Interventions- und ursprüngliche Kontrollgruppe) die mittleren Änderungen berichtet. Für eine separate tabellarische Beschreibung der Ergebnisse nach Behandlungsgruppen wird auf den Anhang verwiesen, der nicht eingereicht wurde. Aus diesem Grund ist eine separate Darstellung der Ergebnisse nicht möglich.

Für alle Teilnehmenden der Studie LTFU/302 (N = 29) wurde eine durchschnittliche Änderung im Summenscore zur Injektionsbaseline um 267,4 (SD: 276,2) zu Jahr 1 (n = 28), um 268,6 (SD: 300,7) zu Jahr 2 (n=27) und um 265,7 (SD: 248,8) zu Jahr 3 (n = 20) für den Endpunkt Perimetrie nach Goldmann (Stimulus III4e) beobachtet.

Für alle Teilnehmenden der Studie LTFU/302 (N = 29) wurde eine durchschnittliche Änderung in dB zur Injektionsbaseline um 2,6 (SD: 10,1) zu Jahr 1 (n = 28), um 3,7 (SD: 8,3) zu Jahr 2 (n = 27) und um 3,3 (SD: 8,4) zu Jahr 3 (n = 21) für den Endpunkt Perimetrie nach Humphrey für den Bereich Fovea beobachtet.

Für alle Teilnehmenden der Studie LTFU/302 (N = 29) wurde eine durchschnittliche Änderung in dB zur Injektionsbaseline um 6,9 (SD: 7,5) zu Jahr 1 (n = 28), um 6,7 (SD: 7,2) zu Jahr 2 (n = 27) und um 6,6 (SD: 5,8) zu Jahr 3 (n = 21) für den Endpunkt Perimetrie nach Humphrey für den Bereich Makula beobachtet.

5.3 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse (UE) werden deskriptiv für beide Studienarme einerseits ab der ersten Injektion bis zum Datenschnitt sowie für den Zeitraum ab Jahr 1 nach Injektion bis zum Datenschnitt am 05. Mai 2017 berichtet (s. Tabelle 6).

Für die ursprüngliche Interventionsgruppe geht in die Darstellung „Erste Injektion bis Datenschnitt“ der Beobachtungszeitraum aus Studie 301 (ab Injektion im ersten Auge) ein. Personen, die sich in Studie 301 ursprünglich in der Kontrollgruppe befanden, wechselten nach der Visite Jahr 1 aus der Studie 301 zu Beginn der Studie LTFU/302 in die ursprüngliche Interventionsgruppe. Hier werden UE ab Beginn der Studie LTFU/302 (ab Injektion im ersten Auge) erfasst. Der Erfassungszeitraum zwischen den Behandlungsgruppen unterscheidet sich mindestens um die Dauer der Studie 301.

In der zusammengefassten Darstellung der UE (Tabelle 6) wird ebenfalls der Zeitraum „Jahr 1 bis Datenschnitt am 05. Mai 2017“ für beide Studienarme berichtet. Es werden die UE ab ein Jahr nach Erhalt der zweiten Injektion bis zum aktuellen Datenschnitt erfasst. Für die ursprüngliche Interventionsgruppe beginnt die Erhebung der Sicherheitsendpunkte ab ungefähr dem Beginn der Studie LTFU/302; für die ursprüngliche Kontrollgruppe hingegen erst ab ca. ein Jahr nach Beginn der Studie LTFU/302.

Eine Darstellung der Sicherheitsendpunkte erfolgte nicht, wie bei den Wirksamkeitsendpunkten, separat zu Jahr 2 oder 3 nach Injektion. Eine „vergleichende“ Darstellung der beiden zu unterschiedlichen Zeitpunkten startenden Interventionskohorten ist aufgrund des unterschiedlichen Erhebungsstartpunkts und der Erfassung beider ursprünglichen Behandlungsgruppen bis zum Datenschnitt und nicht bis Jahr 2 oder 3 nach Injektion somit nicht möglich.

Konkrete Angaben zu den Beobachtungszeiten beider Darstellungsarten konnten nicht identifiziert werden. Auch konnten keine Angaben zu der Beobachtungszeit zwischen letzter Visite vor Injektion und Zeitpunkt der ersten Injektionen für die ursprüngliche Kontrollgruppe identifiziert werden.

Tabelle 6: Zusammenfassung der UE ab Injektion im ersten Auge bis zum Datenschnitt und ab Jahr 1 bis Datenschnitt (05.05.2017) in den Studien 301 bzw. LTFU/302 (Sicherheitspopulation)

Patienten mit mindestens einem ...	Ursprüngliche Interventionsgruppe¹⁾²⁾ (N = 20) n (%)	Ursprüngliche Kontrollgruppe¹⁾²⁾ (N = 9) n (%)
UE ³⁾		
Erste Injektion bis Datenschnitt ⁴⁾	20 (100,0) ⁶⁾	9 (100,0) ⁷⁾
Jahr 1 nach zweiter Injektion bis Datenschnitt ⁵⁾	4 (20,0) ⁷⁾	1 (11,1)
UE ≥ Grad 3 ⁸⁾	k.A.	k.A.
Schwere UE		
Erste Injektion bis Datenschnitt ⁴⁾	3 (15,0)	0 (0,0)
Jahr 1 nach zweiter Injektion bis Datenschnitt ⁵⁾	0 (0,0)	0 (0,0)
SUE		
Erste Injektion bis Datenschnitt ⁴⁾	2 (10,0) ⁹⁾	1 (11,0)
Jahr 1 nach zweiter Injektion bis Datenschnitt ⁵⁾	0 (0,0) ⁹⁾	0 (0,0)
UE, die zum Studienabbruch führten	0 (0,0)	0 (0,0)
UE, die zum Tod führten ¹⁰⁾	0 (0,0)	0 (0,0)

¹⁾ In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise zu den konkreten Beobachtungszeiten der Sicherheitsanalysen.

²⁾ Alle Personen in der ursprünglichen Kontrollgruppe der Studie 301 erhielten nach mindestens einem Jahr die Intervention. In der Interventionsgruppe betrug die durchschnittliche Zeit zwischen Randomisierung und erster Injektion 34 Tage (SD: 28). Für die Kontrollgruppe konnten keine vergleichbaren Informationen identifiziert werden.

³⁾ Patientenrelevanz unklar.

⁴⁾ Der Erfassungsbeginn unterscheidet sich zwischen den Gruppen: Für die ursprüngliche Interventionsgruppe beginnt die Erhebung ab Studie 301 (erste Injektion zu Beginn der Studie 301). Personen, die sich in Studie 301 ursprünglich in der Kontrollgruppe befanden, wechselten nach einem Jahr in die Interventionsgruppe. Für diese Personen beginnt die Erhebung ab der ersten Injektion zu Beginn der Studie LTFU/302.

⁵⁾ Bei der Erfassung geht das erste Jahr nach der zweiten Injektion nicht in die Erhebung mit ein. Somit werden die Ergebnisse der ursprünglichen Interventionsgruppe ab ca. Beginn der Studie LTFU/302 und in der ursprünglichen Kontrollgruppe ca. ein Jahr nach Teilnahme an der Studie LTFU/302 berichtet.

⁶⁾ Es gehen Daten der Studien 301 und LTFU/302 in die Ergebnisse ein.

⁷⁾ Es gehen nur Daten der Studie LTFU/302 in die Ergebnisse ein.

⁸⁾ UE ≥ Grad 3 wurden bereits für Studie 301 nur im Herstellerdossier Modul 4 berichtet. Es finden sich keine Angaben für die Studie LTFU/302.

⁹⁾ Abweichung zwischen dem Anhang des Studienberichts mit dem zugehörigen statistischen Output und dem Studienbericht: Laut Anhang traten in der ursprünglichen Interventionsgruppe im Zeitraum „Erste Injektion bis Datenschnitt“ zwei SUE und im Zeitraum „Jahr 1 bis Datenschnitt“ kein SUE auf. Gemäß dem Studienbericht erlitt eine Person drei SUE, welche nicht in der klinischen Datenbank erfasst wurden, jedoch gemäß Studienprotokoll dem Sponsor gemeldet und anschließend im Studienbericht erfasst wurden.

¹⁰⁾ Da Todesfälle als UE erfasst wurden und nicht als separater Endpunkt definiert waren, werden sie unter Sicherheit dargestellt.

Abkürzungen: k.A: keine Angabe; LTFU: Long-Term Follow-Up; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Unerwünschte Ereignisse

In den Studienunterlagen finden sich Darstellungen der UE auf Ebene der Systemorganklassen und Preferred Terms ebenfalls für die Zeiträume „Jahr 1 bis Datenschnitt“ sowie „Erste Injektion bis Datenschnitt“.

Erste Injektion bis Datenschnitt (05.05.2017)

Tabelle 7 stellt alle aufgetretenen UE auf Ebene der Systemorganklassen und Preferred Terms für den Zeitraum „Erste Injektion bis Datenschnitt“ dar.

Tabelle 7: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ und > 1 Ereignis in einem Studienarm der Sicherheitspopulation in den Studien 301 bzw. LTFU/302 für den Beobachtungszeitraum „Erste Injektion bis Datenschnitt“ (05.05.2017)

MedDRA ¹⁾ -Systemorganklasse Preferred Term	Ursprüngliche Interventionsgruppe ²⁾³⁾⁴⁾ (N = 20) n (%)	Ursprüngliche Kontrollgruppe ²⁾³⁾⁴⁾ (N = 9) n (%)
Störungen des Blut und lymphatischen Systems	9 (45,0)	2 (22,2)
Leukozytose	9 (45,0)	2 (22,2)
Erkrankungen des Auges	11 (55,0)	6 (67,7)
Katarakt	4 (20,0)	1 (11,1)
Entzündungen des Auges	2 (10,0)	0 (0,0)
Retinale Ablagerungen	0 (0,0)	3 (33,3)
Netzhautriss	2 (10,0)	1 (11,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (60,0)	5 (56,6)
Oberbauchschmerzen	2 (10,0)	1 (11,1)
Diarrhö	2 (10,0)	0 (0,0)
Übelkeit	6 (30,0)	4 (44,4)
Erbrechen	8 (40,0)	2 (22,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (50,0)	2 (22,2)
Reaktionen auf die Prüfmedikation	2 (10,0)	0 (0,0)
Fieber	7 (35,0)	2 (22,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (55,0)	3 (33,3)
Nasopharyngitis	7 (35,0)	1 (11,1)
Infektion der oberen Atemwege	2 (10,0)	0 (0,0)
Verletzung; Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (25,0)	2 (22,2)
Tierbiss	2 (10,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	7 (35,0)	2 (22,2)
Erhöhter Augeninnendruck	4 (20,0)	1 (11,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (10,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (5,0)	2 (22,2)
Erkrankungen des Nervensystems	10 (50,0)	6 (67,7)
Kopfschmerzen	7 (35,0)	6 (67,7)

MedDRA ¹⁾ -Systemorganklasse Preferred Term	Ursprüngliche Interventionsgruppe ²⁾³⁾⁴⁾ (N = 20) n (%)	Ursprüngliche Kontrollgruppe ²⁾³⁾⁴⁾ (N = 9) n (%)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (10,0)	2 (22,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (15,0)	0 (0,0)
Hämaturie	3 (15,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	3 (15,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (50,0)	4 (44,4)
Husten	6 (30,0)	2 (22,2)
Nasenbluten	2 (10,0)	0 (0,0)
Verstopfte Nase	2 (10,0)	2 (22,2)
Oropharyngealer Schmerz	6 (30,0)	1 (11,1)
Hauterkrankungen	2 (10,0)	4 (44,4)

¹⁾ MedDRA-Version nicht benannt.

²⁾ Der Erfassungsbeginn unterscheidet sich zwischen den Gruppen: Für die ursprüngliche Interventionsgruppe beginnt die Erhebung ab Studie 301 (erste Injektion zu Beginn der Studie 301). Personen, die sich in Studie 301 ursprünglich in der Kontrollgruppe befanden, wechselten nach einem Jahr in die Interventionsgruppe. Für diese Personen beginnt die Erhebung ab der ersten Injektion zu Beginn der Studie LTFU/302.

³⁾ In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise zu den konkreten Beobachtungszeiten der Sicherheitsanalysen.

⁴⁾ Alle Personen in der Kontrollgruppe der Studie 301 erhielten nach mindestens einem Jahr die Intervention. In der ursprünglichen Interventionsgruppe betrug die durchschnittliche Zeit zwischen Randomisierung und erster Injektion 34 Tage (SD: 28). Für die ursprüngliche Kontrollgruppe konnten hierzu keine vergleichbaren Informationen identifiziert werden.

Abkürzungen: LTFU: Long-Term Follow-Up; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Jahr 1 bis Datenschnitt (05.05.2017)

Im Zeitraum „Jahr 1 bis Datenschnitt“ traten in der ursprünglichen Interventionsgruppe vier UE (20 %) auf, alle in der Systemorganklasse „Erkrankungen des Auges“. Drei Ereignisse (15 %) fielen auf die Entwicklung eines Katarakts, ein Ereignis betraf eine Ptosis. In der ursprünglichen Kontrollgruppe trat in diesem Zeitraum nur ein Ereignis (11 %), ein Katarakt, auf.

Unerwünschte Ereignisse \geq Grad 3

Während für das Herstellerdossier Modul 4 für die Studie 301 UE vom Grad \geq 3 dargestellt wurden, finden sich keine Angaben zu diesen UE für Studie LTFU/302.

Schwere UE

Eine Schweregradeinteilung aller aufgetretenen UE findet sich sowohl für den Zeitraum „Jahr 1 bis Datenschnitt“ sowie „Erste Injektion bis Datenschnitt“. (Zeitadjustierte) Effektschätzer wurden nicht vorgelegt.

Erste Injektion bis Datenschnitt (05.05.2017)

Schwere UE für den Zeitraum „Erste Injektion bis Datenschnitt“ sind in Tabelle 8 dargestellt. Es gibt eine Diskrepanz zwischen dem statistischen Output (Anhang des Studienberichts zu UE) und dem Studienbericht selbst. Herzerkrankungen (Tachykardie) wurden zwar im Anhang berichtet, nicht aber im Studienbericht.

Tabelle 8: Alle schweren UE in der Sicherheitspopulation in den Studien 301 bzw. LTFU/302 für den Beobachtungszeitraum „Erste Injektion bis Datenschnitt“ (05.05.2017)

MedDRA¹⁾-Systemorganklasse Preferred Term	Ursprüngliche Interventionsgruppe²⁾³⁾⁴⁾ (N = 20) n (%)	Ursprüngliche Kontrollgruppe²⁾³⁾⁴⁾ (N = 9) n (%)
Herzerkrankungen⁵⁾	1 (5,0)	0 (0,0)
Tachykardie ⁵⁾	1 (5,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (10,0)	0 (0,0)
Übelkeit	2 (10,0)	0 (0,0)
Erbrechen	2 (10,0)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (10,0)	0 (0,0)
Reaktionen auf die Prüfmedikation	2 (10,0)	0 (0,0)
Schmerzen in der Brust	1 (5,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (5,0)	0 (0,0)
Krampfanfall	1 (5,0)	0 (0,0)

¹⁾ MedDRA-Version nicht benannt.

²⁾ Der Erfassungsbeginn unterscheidet sich zwischen den Gruppen: Für die ursprüngliche Interventionsgruppe beginnt die Erhebung ab Studie 301 (erste Injektion zu Beginn der Studie 301). Personen, die sich in Studie 301 ursprünglich in der Kontrollgruppe befanden, wechselten nach einem Jahr in die Interventionsgruppe. Für diese Personen beginnt die Erhebung ab der ersten Injektion zu Beginn der Studie LTFU/302.

³⁾ In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise zu den konkreten Beobachtungszeiten der Sicherheitsanalysen.

⁴⁾ Alle Personen in der Kontrollgruppe der Studie 301 erhielten nach mindestens einem Jahr die Intervention. In der ursprünglichen Interventionsgruppe betrug die durchschnittliche Zeit zwischen Randomisierung und erster Injektion 34 Tage (SD: 28). Für die ursprüngliche Kontrollgruppe konnten hierzu keine vergleichbaren Informationen identifiziert werden.

⁵⁾ Dieses UE wird im Anhang zum Studienbericht, aber nicht im Studienbericht selbst beschrieben.

Abkürzungen: LTFU: Long-Term Follow-Up; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Jahr 1 bis Datenschnitt (05.05.2017)

Keines der UE im Zeitraum „Jahr 1 bis Datenschnitt“ wurde als schwer eingestuft.

SUE

SUE wurden für den Zeitraum „Jahr 1 bis Datenschnitt“ sowie „Erste Injektion bis Datenschnitt“ beschrieben. (Zeitadjustierte) Effektschätzer wurden nicht vorgelegt.

Erste Injektion bis Datenschnitt (05.05.2017)

SUE für den Zeitraum „Erste Injektion bis Datenschnitt“ sind in Tabelle 9 berichtet.

Dabei ist zu beachten, dass hier eine Diskrepanz zwischen den statistischen Outputs (Anhang des Studienberichts) und dem Studienbericht besteht: Laut Studienbericht traten bei einer weiteren Person des ursprünglichen Interventionsarms drei SUE (2 x Menorrhagie und 1 x Pneumonie) auf, die regelhaft dem Sponsor gemeldet wurden. Diese SUE wurden allerdings nicht in der klinischen Datenbank erfasst, die die Grundlage des Anhangs des Studienberichts bildet, sondern im Studienbericht selbst berichtet. Die SUE wurden direkt an den Sponsor berichtet.

Tabelle 9: Alle SUE in der Sicherheitspopulation in den Studien 301 bzw. LTFU/302 für den Beobachtungszeitraum „Erste Injektion bis Datenschnitt“ (05.05.2017)

MedDRA ¹⁾ -Systemorganklasse Preferred Term	Ursprüngliche Interventionsgruppe ²⁾³⁾ (N = 20) n (%)	Ursprüngliche Kontrollgruppe ²⁾³⁾⁴⁾ (N = 9) n (%)
Erkrankungen des Auges	0 (0,0)	1 (11,1)
Retinale Erkrankung	0 (0,0)	1 (11,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (10,0)	0 (0,0)
Reaktionen auf die Prüfmedikation	2 (10,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (5,0)	0 (0,0)
Krampfanfall	1 (5,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse⁵⁾	1 (5,0)	0 (0,0)
Menorrhagie ⁵⁾	1 (5,0)	0 (0,0)
Infektionen und Infektionen und parasitäre Erkrankungen⁵⁾	1 (5,0)	0 (0,0)
Pneumonie ⁵⁾	1 (5,0)	0 (0,0)

¹⁾ MedDRA-Version nicht benannt.

²⁾ Der Erfassungsbeginn unterscheidet sich zwischen den Gruppen: Für die ursprüngliche Interventionsgruppe beginnt die Erhebung ab Studie 301 (erste Injektion zu Beginn der Studie 301). Personen, die sich in Studie 301 ursprünglich in der Kontrollgruppe befanden, wechselten nach einem Jahr in die Interventionsgruppe. Für diese Personen beginnt die Erhebung ab der ersten Injektion zu Beginn der Studie 302.

³⁾ In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise zu den konkreten Beobachtungszeiten der Sicherheitsanalysen.

⁴⁾ Alle Personen in der Kontrollgruppe der Studie 301 erhielten nach mindestens einem Jahr die Intervention. In der ursprünglichen Interventionsgruppe betrug die durchschnittliche Zeit zwischen Randomisierung und erster Injektion 34 Tage (SD: 28). Für die ursprüngliche Kontrollgruppe konnten hierzu keine vergleichbaren Informationen identifiziert werden.

⁵⁾ Laut Studienbericht traten bei einer weiteren Person der ursprünglichen Interventionsgruppe drei SUE (2 x Menorrhagie und 1 x Pneumonie) auf, die regelhaft dem Sponsor gemeldet wurden. Diese SUE wurden allerdings nicht in der klinischen Datenbank erfasst, die die Grundlage des Anhangs des Studienberichts bildet, sondern im Studienbericht selbst berichtet.

Abkürzungen: LTFU: Long-Term Follow-Up; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

Jahr 1 bis Datenschnitt (05.05.2017)

Für den Zeitraum „Jahr 1 bis Datenschnitt“ traten in keinem Studienarm SUE auf.

UE, die zum Studienabbruch führten und UE, die zum Tod führten

Es werden keine Ereignisse dieser Kategorien für Studie LTFU/302 berichtet.

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff Voretigen Neparvovec [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 04.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3039/2019-04-15_Nutzenbewertung-G-BA-Voretigen-Neparvovec-D-436.pdf.
2. **Novartis Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Voretigen Neparvovec (Luxturna) [unveröffentlicht]. 08.04.2019.
3. **Spark Therapeutics.** A Safety and Efficacy Study in Subjects with Leber Congenital Amaurosis (LCA) Using Adeno-Associated Viral Vector to Deliver the Gene for Human RPE65 to the Retinal Pigment Epithelium (RPE) [AAV2-hRPE65v2-301]; clinical study report [unveröffentlicht]. 13.12.2016.
4. **Spark Therapeutics.** A Safety and Efficacy Study in Subjects with Leber Congenital Amaurosis (LCA) Using Adeno-Associated Viral Vector to Deliver the Gene for Human RPE65 to the Retinal Pigment Epithelium (RPE) [AAV2-hRPE65v2-301]; clinical study report; addendum 2017 [unveröffentlicht]. 15.02.2018.
5. **Spark Therapeutics.** A Safety and Efficacy Study in Subjects with Leber Congenital Amaurosis (LCA) using Adeno-Associated Viral Vector to Deliver the Gene for Human RPE65 to the Retinal Pigment Epithelium (RPE) [AAV2-hRPE65v2-301]; clinical study report; appendix 16.1.1 protocol and protocol amendments [unveröffentlicht]. 13.12.2016.
6. **Spark Therapeutics.** A Safety and Efficacy Study in Subjects with Leber Congenital Amaurosis (LCA) Using Adeno-Associated Viral Vector to Deliver the Gene for Human RPE65 to the Retinal Pigment Epithelium (RPE) [AAV2-hRPE65v2-301]; clinical study report; appendix day 1 [unveröffentlicht]. 05.05.2017.
7. **Spark Therapeutics.** A Safety and Efficacy Study in Subjects with Leber Congenital Amaurosis (LCA) Using Adeno-Associated Viral Vector to Deliver the Gene for Human RPE65 to the Retinal Pigment Epithelium (RPE) [AAV2-hRPE65v2-301]; clinical study report; appendix day 2 [unveröffentlicht]. 09.06.2017.