

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

Novartis Pharma GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 30.03.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
1.1 Administrative Informationen .....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	21

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	14
Tabelle 1-9: Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Voretigen Neparvovec auf Endpunktebene – Studie 301 .....	15
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	19
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	20
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	21

## Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AAV2	Adeno-assoziiertes virales Vektor vom Serotyp 2
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
dB	Dezibel
EPAR	European Public Assessment Report
ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
hRPE65	humanes retinales Pigmentepithel-spezifisches 65 kDa-Protein
KI	Konfidenzintervall
LCA	Leber kongenitale Amaurose (Leber congenital amaurosis)
LogMAR	Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels (logarithm of the minimum angle of resolution)
MAR	minimaler Auflösungswinkel (Minimum Angle of Resolution)
MwSt.	Mehrwertsteuer
OCT	Optische Kohärenztomographie (optical coherence tomography)
n/a	nicht anwendbar
PASS	Post-Authorisation Safety Study
PT	preferred term
RP	Retinitis pigmentosa
RPE	Retinales Pigmentepithel
RPE65	Retinales Pigmentepithel 65 kDa Protein
<i>RPE65</i>	Retinales Pigmentepithel 65 kDa Protein-Gen
RR	Risk Ratio
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	system organ class
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
Vg	Vektorgenome (Vector genomes)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

*Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Novartis Pharma GmbH
<b>Anschrift:</b>	Roonstr. 25 90429 Nürnberg

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Novartis Europharm Limited
<b>Anschrift:</b>	Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irland

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Voretigen Neparvovec
<b>Handelsname:</b>	Luxturna®
<b>ATC-Code:</b>	S01XA27
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer</b>	38649
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	15205311
<b>ICD-10-GM-Code</b>	H35.5 (Hereditäre Netzhautdystrophie)
<b>Alpha-ID</b>	I4405 (Hereditäre Netzhautdystrophie)

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen <i>RPE65</i> -Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen	22.11.2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung einer Netzhautdystrophie aufgrund biallelischer <i>RPE65</i> -Mutationen	Beobachtendes Abwarten <sup>c</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.  
c: Für Orphan Drugs gilt der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch V (SGB V) bereits durch die Zulassung als belegt, sodass das Erbringen des Nachweises für einen medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbsatz SGB V nicht erforderlich ist. Zum Nachweis des Ausmaßes eines Zusatznutzens, der über das gesetzlich vorgesehene Maß eines Orphan Drugs hinausgeht, hat die Novartis Pharma GmbH in einem Beratungsgespräch beim G-BA am 25.10.2018 die ZVT eingeholt und im Dossier dargestellt.

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Voretigen Neparvovec hat seit dem 02. April 2012 den Status als Medikament zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel zur Behandlung von Leber kongenitale Amaurose (LCA) (EU/3/12/981) und seit dem 28. Juli 2015 zur Behandlung von Retinitis pigmentosa (RP) (EU/3/15/1518). Das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) hat am 22.11.2018 den Orphan Drug Status für beide Indikationen den erblichen Netzhautdystrophien zugeordnet. Die therapeutische Indikation von Voretigen Neparvovec zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen *RPE65*-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen, fällt damit vollständig unter den Orphan Drug Status.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Behandlung von Patienten mit einer Netzhautdystrophie aufgrund biallelischer *RPE65*-Mutationen gibt es in Deutschland kein anderes zugelassenes Arzneimittel.

Für Orphan Drugs müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 2 SGB V vorgelegt werden. Der medizinische Zusatznutzen gilt nach § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Zum Nachweis des Ausmaßes eines Zusatznutzens, der über das gesetzlich vorgesehene Maß eines Orphan Drug Status hinausgeht, verwendet die Novartis Pharma GmbH die im Beratungsgespräch beim G-BA am 25.10.2018 eingeholte zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Zur Nutzenbewertung wurde, wie im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Voretigen Neparvovec, die internationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie AAV2-hRPE65v2-301 (Studie 301) herangezogen, welche den medizinischen Zusatznutzen einer Gentherapie mit Voretigen Neparvovec bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit einem Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen *RPE65*-Mutationen beruht, gegenüber beobachtendem Abwarten im Vergleichsarm untersucht.

#### ***Mortalität***

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

#### ***Morbidität***

Die Morbidität wurde anhand der Ergebnisse des Mobilitätstests, des Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Tests, des Gesichtsfeldtests und des Sehschärfetests bewertet.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Unter Voretigen Neparvovec wurde die sehbedingte Mobilität eines Patienten signifikant verbessert. Die Gegenüberstellung der mittleren Veränderungen im Mobilitätstest-Score wies eine statistisch signifikante Überlegenheit von Voretigen Neparvovec gegenüber der Kontrollgruppe auf.

Anhand des Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Tests wurde eine klinisch relevante und statistisch signifikante Verbesserung der Lichtempfindlichkeit von Voretigen Neparvovec gegenüber der Kontrollgruppe nachgewiesen.

Die mittlere Veränderung im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze, gemessen mit der statischen Humphrey-Perimetrie, wurde unter Voretigen Neparvovec gegenüber der Kontrollgruppe klinisch relevant und signifikant verbessert.

Das Zurechtfinden in alltäglichen Situationen, das entscheidend von der Größe des Gesichtsfeldes abhängt, wurde unter Voretigen Neparvovec verbessert. Dies zeigte sich in der klinisch relevanten und signifikanten Überlegenheit von Voretigen Neparvovec in den mittleren Veränderungen im peripheren Gesichtsfeld, gemessen mit der Goldmann-Perimetrie.

Die Sehschärfe, gemessen mittels einer Verbesserung um  $\geq 10$  Buchstaben, wurde unter Voretigen Neparvovec statistisch signifikant häufiger erreicht als in der Kontrollgruppe. Dies entspricht einer klinisch relevanten Verbesserung, die der Patient direkt wahrnimmt und die somit die Veränderung des Gesundheitszustandes widerspiegelt.

***Auf Sehfähigkeit bezogene Lebensqualität***

Die auf Sehfähigkeit bezogene Lebensqualität wurde anhand des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, der vom Patienten selbst ausgefüllt wurde, bewertet. Die Gegenüberstellung der dazu ausgewerteten mittleren Veränderungen im Score des Fragebogens wies eine statistisch signifikante Überlegenheit von Voretigen Neparvovec gegenüber der Kontrollgruppe auf.

***Sicherheit und Verträglichkeit***

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
<b>Mortalität</b>	
Tod	Es sind keine Todesfälle aufgetreten
<b>Morbidität</b>	
Mittlere Veränderung im Mobilitätstest-Score für beide Augen	SMD = 1,50 [0,66; 2,34] < 0,001
Verbesserung um $\geq 1$ Punkt im Mobilitätstest-Score für beide Augen	RR = 2,26 [1,14; 7,56] 0,006
Mittlere Veränderung in der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit bei Weißlicht gemittelt über beide Augen	SMD = -1,52 [-2,41; -0,63] < 0,001
Mittlere Veränderung im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Makula)	SMD = 1,45 [0,61; 2,29] < 0,001
Mittlere Veränderung im peripheren Gesichtsfeld (Goldmann-Perimetrie, III4e)	SMD = 1,27 [0,41; 2,12] 0,006
Verbesserung um $> 3$ dB in der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Makula)	RR = 7,62 [1,53; 233,47] 0,001
Verbesserung um $> 3$ dB in der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Fovea)	RR = 3,10 [1,03; 28,75] 0,054
Verschlechterung um $> 5$ dB in der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Makula)	RR = n/a 1,000
Verschlechterung um $> 5$ dB in der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Fovea)	RR = n/a 0,533
Verbesserung um $\geq 10$ Buchstaben in der Sehschärfe (Abnahme LogMAR um $\geq 0,2$ Einheiten), gemittelt über beide Augen [ETDRS- + HOTV-Sehtafel]	RR = n/a 0,032
Verbesserung um $\geq 10$ Buchstaben in der Sehschärfe (Abnahme LogMAR um $\geq 0,2$ Einheiten), gemittelt über beide Augen	RR = n/a
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ETDRS-Sehtafel</li> <li>• HOTV-Sehtafel</li> </ul>	RR = n/a 0,071 RR = n/a 1,000
Verbesserung um $\geq 15$ Buchstaben in der Sehschärfe (Abnahme LogMAR um $\geq 0,3$ Einheiten), gemittelt über beide Augen [ETDRS- + HOTV-Sehtafel]	RR = n/a 0,147

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunktkategorie</b> Endpunkt	<b>Effektschätzer [95 %-KI]</b> <b>p-Wert</b>
Verschlechterung um $\geq 10$ Buchstaben in der Sehschärfe (Zunahme LogMAR um $\geq 0,2$ Einheiten), gemittelt über beide Augen [ETDRS- + HOTV-Sehtafel]	RR = n/a 1,000
Verschlechterung um $\geq 15$ Buchstaben in der Sehschärfe (Zunahme LogMAR um $\geq 0,3$ Einheiten), gemittelt über beide Augen [ETDRS- + HOTV-Sehtafel]	RR = n/a 1,000
Mittlere Veränderung in der Sehschärfe, gemittelt über beide Augen	MW-Differenz = -0,16 [-0,41; 0,08] 0,175
<b>Auf Sehfähigkeit bezogene Lebensqualität</b>	
Mittlere Veränderung im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten	SMD = 1,4 [0,56; 2,24] < 0,001
Verbesserung um $\geq 4$ Punkte im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten	RR = n/a 0,277
<b>Sicherheit und Verträglichkeit</b>	
UE	RR = n/a 1,000
SUE	RR = n/a 1,000
Schwere UE	RR = n/a 1,000
UE vom Grad $\geq 3$	RR = 2,48 [0,80; 24,37] 0,130
UE, das zum Therapieabbruch führte	Es gab keine Therapieabbrecher aufgrund von UE
dB: Dezibel; ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study; KI: Konfidenzintervall; LogMAR: Logarithmus des MAR; MAR: Minimum Angle of Resolution; MW: Mittelwert; n/a: nicht anwendbar; RR: Relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis	

Gemäß den Auflagen des G-BA werden im vorliegenden Dossier ergänzend zu den vergleichenden Daten der Studie 301 aus dem vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Voretigen Neparvovec die Daten von zwei nicht vergleichenden Studien vorgelegt, welche die Nachhaltigkeit des im ersten Verfahren festgestellten Zusatznutzens bestätigen sollen. Es handelt sich dabei um

- die Langzeitdaten zu patientenrelevanten Endpunkten sowie die Sicherheitsdaten derjenigen Patienten aus der einarmigen Verlängerungsstudie AAV2-hRPE65v2-LTFU-01 (Verlängerungsstudie LTFU), die ursprünglich Teil der Studie 301 waren, und um

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- die Sicherheitsdaten der einarmigen PASS-Registerstudie CLTW888A12401 (Registerstudie 401).

Die im Dossier zusätzlich vorgelegten deskriptiven Daten der Verlängerungsstudie LTFU zum aktuellen Datenschnitt vom 30.06.2020 zeigen die Nachhaltigkeit der Wirkung von Voretigen Neparvovec, da die in der Studie 301 unter Voretigen Neparvovec erzielten positiven Effekte auch bis mindestens 7 Jahre nach der Verabreichung erhalten bleiben.

Die Langzeitergebnisse der Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit sowohl der Verlängerungsstudie LTFU (aktueller Datenschnitt: 30.06.2020) als auch der Registerstudie 401 (aktueller Datenschnitt: 31.08.2021) zeigen, dass Voretigen Neparvovec auch langfristig ein gut kontrollierbares Sicherheitsprofil aufweist.

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung einer Netzhautdystrophie aufgrund biallelischer RPE65-Mutationen	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Die erbliche Netzhautdystrophie tritt häufig schon im frühen Kindesalter auf und führt ohne Behandlung zur Erblindung. Seit November 2018 gibt es mit Voretigen Neparvovec die erste und bisher einzige therapeutische Maßnahme, welche die Krankheitsprogression zur

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Erblindung aufhalten kann. Die Studien zu Voretigen Neparvovec zeigen, dass erstmals bei Patienten mit biallelischen *RPE65*-Mutationen, die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen, die Krankheitsprogression zur Erblindung im Studienzeitraum nicht nur aufgehalten, sondern verlorene Sehfähigkeit wiedererlangt werden kann. Das kann es den behandelten Patienten ermöglichen, sich im Alltag wieder ohne Fremdhilfen zurechtzufinden.

Tabelle 1-9: Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Voretigen Neparvovec auf Endpunktebene – Studie 301

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
Tod	Es sind keine Todesfälle aufgetreten	=
<b>Morbidität</b>		
Mittlere Veränderung im Mobilitätstest-Score für beide Augen	SMD = 1,50 [0,66; 2,34] < 0,001	+++
Verbesserung um $\geq 1$ Punkt im Mobilitätstest-Score für beide Augen	RR = 2,26 [1,14; 7,56] 0,006	+++
Mittlere Veränderung in der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit bei Weißlicht gemittelt über beide Augen	SMD = -1,52 [-2,41; -0,63] < 0,001	+++
Mittlere Veränderung im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Makula)	SMD = 1,45 [0,61; 2,29] < 0,001	+++
Mittlere Veränderung im peripheren Gesichtsfeld (Goldmann-Perimetrie, III4e)	SMD = 1,27 [0,41; 2,12] 0,006	++
Verbesserung um $> 3$ dB in der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Makula)	RR = 7,62 [1,53; 233,47] 0,001	+++
Verbesserung um $> 3$ dB in der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Fovea)	RR = 3,10 [1,03; 28,75] 0,054	+
Verschlechterung um $> 5$ dB in der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Makula)	RR = n/a 1,000	=
Verschlechterung um $> 5$ dB in der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Fovea)	RR = n/a 0,533	=
Verbesserung um $\geq 10$ Buchstaben in der Sehschärfe (Abnahme LogMAR um $\geq 0,2$ Einheiten), gemittelt über beide Augen [ETDRS- + HOTV-Sehtafel]	RR = n/a 0,032	+
Verbesserung um $\geq 10$ Buchstaben in der Sehschärfe (Abnahme LogMAR um $\geq 0,2$ Einheiten), gemittelt über beide Augen	RR = n/a	=

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ETDRS-Sehtafel</li> <li>• HOTV-Sehtafel</li> </ul>	RR = n/a 0,071  RR = n/a 1,000	
Verbesserung um $\geq 15$ Buchstaben in der Sehschärfe (Abnahme LogMAR um $\geq 0,3$ Einheiten), gemittelt über beide Augen [ETDRS- + HOTV-Sehtafel]	RR = n/a 0,147	=
Verschlechterung um $\geq 10$ Buchstaben in der Sehschärfe (Zunahme LogMAR um $\geq 0,2$ Einheiten), gemittelt über beide Augen [ETDRS- + HOTV-Sehtafel]	RR = n/a 1,000	=
Verschlechterung um $\geq 15$ Buchstaben in der Sehschärfe (Zunahme LogMAR um $\geq 0,3$ Einheiten), gemittelt über beide Augen [ETDRS- + HOTV-Sehtafel]	RR = n/a 1,000	=
Mittlere Veränderung in der Sehschärfe, gemittelt über beide Augen	MW-Differenz = -0,16 [-0,41; 0,08] 0,175	=
<b>Auf Sehfähigkeit bezogene Lebensqualität</b>		
Mittlere Veränderung im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten	SMD = 1,4 [0,56; 2,24] < 0,001	+++
Verbesserung um $\geq 4$ Punkte im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten	RR = n/a 0,277	=
<b>Sicherheit und Verträglichkeit</b>		
UE	RR = n/a 1,000	=
UE vom Grad $\geq 3$	RR = 2,48 [0,80; 24,37] 0,130	=
SUE	RR = n/a 1,000	=
UE, das zum Therapieabbruch führte	Es gab keine Therapieabbrecher aufgrund von UE	=
<p>Zur Beurteilung der Signifikanz wird das KI betrachtet, der p-Wert wird unterstützend dargestellt, insbesondere in den Fällen, in dem das RR nicht berechnet werden konnte.</p> <p>+++ : Erheblicher Zusatznutzen gegenüber der Kontrollgruppe            ++ : Beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der Kontrollgruppe            + : Geringer Zusatznutzen gegenüber der Kontrollgruppe            = : Kein Zusatznutzen nachweisbar</p>		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Der Zusatznutzen von Voretigen Neparvovec in der Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen *RPE65*-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen, ergibt sich aus der Verbesserung der sehbedingten Mobilität, der Verbesserung der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit, der Verbesserung des Gesichtsfeldes und der Verbesserung in der Sehschärfe. Aufgrund des offenen Studiendesigns und der fehlenden Verblindung bei der Durchführung und Auswertung insbesondere der subjektiven, patientenrelevanten Endpunkte (Mobilitätstest, Lichtempfindlichkeitstest, Gesichtsfeldtest und Sehschärfetest) ist das Verzerrungspotential der Studie 301 gemäß G-BA als hoch einzustufen.

Die mit diesem Dossier zusätzlich vorgelegten deskriptiven Auswertungen der Verlängerungsstudie LTFU zeigen die Nachhaltigkeit der Wirkung von Voretigen Neparvovec, da die in der Studie 301 unter Voretigen Neparvovec erzielten positiven Effekte auch bis mindestens 7 Jahre nach der Verabreichung erhalten bleiben. Darüber hinaus konnte das gute Sicherheitsprofil von Voretigen Neparvovec auch bei einem längerem Beobachtungszeitraum sowohl in der Verlängerungsstudie LTFU als auch in der Registerstudie 401 bestätigt werden.

Der Zusatznutzen von Voretigen Neparvovec wurde auf Grundlage der direkt vergleichenden Studie 301 im ersten Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA als beträchtlich eingestuft. Die Basis des aktuellen Nutzenbewertungsverfahrens bilden dieselben Ergebnisse der direkt vergleichenden Studie 301. Aufgrund der kürzlich angepassten Schwellenwerte in der aktuellen IQWiG-Methodik und des hohen Verzerrungspotentials der Studie 301 wird im aktuellen Dossier nunmehr ein Anhaltspunkt für einen **erheblichen Zusatznutzen** für Voretigen Neparvovec abgeleitet.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

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

Erbliche Netzhautdystrophien können durch eine Vielzahl an Gendefekten ausgelöst werden. Daher ist es notwendig, dass die Diagnose der Erkrankung durch einen Gentest gesichert ist, da Voretigen Neparvovec nur bei biallelischen *RPE65*-Mutationen und nicht bei anderen Gendefekten indiziert ist.

Biallelische *RPE65*-Mutationen führen zu einer bisher unheilbaren Netzhautdystrophie, bei der Photorezeptoren aufgrund einer Störung im retinalen Stoffwechsel ihre Fähigkeit verlieren, auf Lichtreize zu reagieren. Langfristig hat die Erkrankung ein sukzessives Absterben der Zellen des retinalen Pigmentepithels zur Folge, die in der Entwicklung einer Blindheit, oft noch vor dem 20. Lebensjahr, resultiert. Damit Voretigen Neparvovec wirksam sein kann, ist es notwendig, dass Patienten über eine ausreichende Anzahl an lebensfähigen Netzhautzellen verfügen. Um das festzustellen, erfolgt in der klinischen Praxis eine individuelle Überprüfung durch den Arzt mittels optischer Kohärenztomographie (OCT).

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Eine biallelische *RPE65*-Mutationen-assoziierte Netzhautdystrophie ist erst seit der Zulassung von Voretigen Neparvovec im Jahr 2018 behandelbar. Darüber hinaus existieren keine Therapiemöglichkeiten, sondern ausschließlich unterstützende Maßnahmen, wie z. B.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vergrößerungshilfen, Hilfsmittel zur Orientierung oder eine individuelle Betreuung des Patienten.

Die Krankheitsprogression führt unaufhaltsam zu einem fortschreitenden Verlust der Sehfähigkeit bei Dunkelheit und zu einer Einengung des Gesichtsfeldes bis hin zur Erblindung. Aus den damit einhergehenden körperlichen und seelischen Belastungen für den Patienten als auch den krankheitsbedingten starken Behinderungen bezüglich Mobilität, Berufsausübung und Selbstständigkeit, erwächst nicht nur aus klinischer, sondern auch aus gesellschaftlicher und sozioökonomischer Sicht ein erheblicher Bedarf nach dieser Behandlungsoption.

Voretigen Neparvovec ist somit die erste zugelassene kausale Therapie, die den Gendefekt ausgleicht und im besten Falle die normale Funktion der betroffenen Netzhautareale wiederherstellt. Durch die Therapie wird die Krankheitsprogression verlangsamt, einer fortschreitenden Dysfunktion der Photorezeptorzellen vorgebeugt und eine bereits verminderte Sehfähigkeit verbessert.

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit Netzhautdystrophie aufgrund biallelischer RPE65-Mutationen	41 – 292
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung einer Netzhautdystrophie aufgrund biallelischer <i>RPE65</i> -Mutationen	Patienten mit Netzhautdystrophie aufgrund biallelischer <i>RPE65</i> -Mutationen	Erheblicher Zusatznutzen	41 – 292
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung einer Netzhautdystrophie aufgrund biallelischer <i>RPE65</i> -Mutationen	596.800,46 € – 598.527,63 € (ohne MwSt. auf das zu bewertende Arzneimittel)  708.900,46 € – 710.627,63 € (mit MwSt. auf das zu bewertende Arzneimittel)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Beobachtendes Abwarten	Beobachtendes Abwarten	Patienten mit Netzhautdystrophie aufgrund biallelischer RPE65-Mutationen	Nicht verfügbar <sup>b</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Neben Voretigen Neparvovec gibt es keine Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit einer Netzhautdystrophie aufgrund biallelischer RPE65-Mutationen. Daher ist eine Angabe von Jahrestherapiekosten für beobachtendes Abwarten nicht möglich.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Patienten erhalten jeweils eine Einzeldosis von  $1,5 \times 10^{11}$  Vektorgenomen (Vg) Voretigen Neparvovec pro Auge. Jede Dosis wird in einem Gesamtvolumen von 0,3 ml als subretinale Injektion in den subretinalen Raum verabreicht. Die individuelle Verabreichung pro Auge erfolgt an unterschiedlichen Tagen innerhalb eines kurzen Zeitintervalls, das jedoch mindestens sechs Tage betragen muss. Die Behandlung muss durch einen vor der Behandlung geschulten Netzhautchirurgen mit Erfahrung in der Durchführung von subretinaler Chirurgie eingeleitet und durchgeführt werden.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beginnend drei Tage vor der Verabreichung von Voretigene Neparvovec in das erste Auge wird empfohlen, einen immunmodulatorischen Behandlungsplan einzuleiten. Die Einleitung des immunmodulatorischen Behandlungsplans für das zweite Auge sollte demselben Schema folgen und an die Stelle des immunmodulatorischen Behandlungsplans für das erste Auge treten. Vor Einleitung des immunmodulatorischen Behandlungsplans und vor Verabreichung von Voretigen Neparvovec muss der Patient auf Symptome einer aktiven Infektionserkrankung jeglicher Art untersucht werden. Liegt eine solche Infektion vor, muss der Behandlungsbeginn bis zur Genesung des Patienten verschoben werden.

Voretigen Neparvovec wird nach Durchführung einer Pars-plana-Vitrektomie als subretinale Injektion in jedes Auge verabreicht. Es darf nicht in die unmittelbare Umgebung der Fovea centralis injiziert werden, damit diese nicht beschädigt wird. Die Verabreichung von Voretigen Neparvovec muss in einem Operationssaal unter kontrollierten aseptischen Bedingungen erfolgen.

Eine genaue Erläuterung der notwendigen Arbeitsschritte bei der Durchführung der Vitrektomie und der anschließenden subretinalen Injektion, einschließlich der hierfür notwendigen Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. Anwendung des Arzneimittels, Details zur Verabreichung, der Freisetzung, der Immunogenität und der Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sowie sonstige Wechselwirkungen des Wirkstoffs, sind in der Fachinformation angegeben. Ebenso finden sich in der Fachinformation auch Informationen über die Gegenanzeigen und Nebenwirkungen von Voretigen Neparvovec.

In Anhang IID des EPAR werden für Studien- und Behandlungszentren zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung definiert, durch welche eine qualitätsgesicherte Anwendung von Voretigen Neparvovec gesichert wird:

- Verfügbarkeit eines spezialisierten Augenarztes mit Expertise in der Betreuung und Behandlung von Patienten mit erblicher Netzhautdystrophie
- Verfügbarkeit eines in subretinaler Chirurgie erfahrenen Netzhautchirurgen
- Vorhandensein einer Klinikapotheke, die in der Lage ist, AAV-vektorbasierte Gentherapieprodukte zu handhaben und für die Injektion vorzubereiten.

Zusätzliche Kriterien umfassen die Schulung und Anweisung des qualifizierten Personals für den sicheren Umgang und die sichere Entsorgung kontaminierter Materialien, die Bereitstellung von Fachinformation und Schulungshandbuch für Apotheken sowie ein chirurgisches Training zur Verabreichung von Voretigen Neparvovec. Den Patienten und Pflegepersonen muss zusätzlich eine Packungsbeilage und eine Patientenkarte mit weiterführenden Informationen, wie z. B. zu Nachuntersuchungen, zur Meldung von Nebenwirkungen und zu Kontaktinformationen für die Meldung von Nebenwirkungen zur Verfügung gestellt werden.