

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Voretigen Neparvovec (Luxturna®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 A

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung**

Stand: 30.03.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	40
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	41
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	51
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	51
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	54
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	56
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	68
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	69
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	70
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	71
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	73
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	73
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	81
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	82
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	85
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	89
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	89
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	90
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	91
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	92

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht der im vorliegenden Dossier vorgelegten Daten	9
Tabelle 3-2: Schätzung der jährlichen Kosten der Sehbehinderung und Erblindung nach (51, 52).....	24
Tabelle 3-3: Schätzung der jährlichen Kosten der Erblindung und Sehbehinderung durch biallelische RPE65-Mutation-assoziierte Netzhautdystrophie.....	26
Tabelle 3-4: Ressourcennutzung pro Patient und Anschaffungskosten der Hilfsmittel für blinde Menschen und Menschen mit Sehbehinderung nach (55)	29
Tabelle 3-5: Prävalenz der LCA	33
Tabelle 3-6: Frequenz der biallelischen RPE65-Mutationen bei Patienten mit LCA.....	34
Tabelle 3-7: Prävalenz der RP.....	36
Tabelle 3-8: Frequenz der biallelischen RPE65-Mutationen bei ar/sx vererbter RP.....	36
Tabelle 3-9: Berechnung der Anzahl an Patienten mit biallelischer RPE65-Mutation-assoziiertes LCA.....	37
Tabelle 3-10: Berechnung der Anzahl an Patienten mit biallelischer RPE65-Mutation-assoziiertes RP.....	37
Tabelle 3-11: Behandelbare Patienten mit biallelischer RPE65-Mutation.....	39
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	40
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	41
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	52
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	53
Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	54
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	55
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	57
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	60
Tabelle 3-20: Berechnung der Kosten für die genetische Bestätigung biallelischer RPE65-Mutationen.....	61
Tabelle 3-21: Kosten für die Bestimmung des Vorhandenseins lebensfähiger Netzhautzellen mittels OCT	62
Tabelle 3-22: Minimale und maximale Dauer der immunmodulatorischen Begleitmedikation.....	63

Tabelle 3-23: Kosten der immunmodulatorischen Begleitmedikation.....	64
Tabelle 3-24: Prozeduren bei Anwendung von Voretigen Neparvovec.....	65
Tabelle 3-25: Fallpauschalen für die subretinale Injektion von Voretigen Neparvovec als stationärer Eingriff.....	66
Tabelle 3-26: Kosten für die subretinale Injektion von Voretigen Neparvovec als ambulanter Eingriff.....	66
Tabelle 3-27: Kosten für die postoperativen Kontrollen im Anschluss an die subretinale Injektion von Voretigen Neparvovec.....	67
Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	67
Tabelle 3-29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	69
Tabelle 3-30: Prä- und postoperativer immunmodulatorischer Behandlungsplan für jedes Auge.....	74
Tabelle 3-31: Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Voretigen Neparvovec	80
Tabelle 3-32: Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Verabreichung.....	80
Tabelle 3-33: Maßnahmen nach der Zulassung	84
Tabelle 3-34: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	85
Tabelle 3-35: Zusammenfassung der Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung bezüglich Sicherheitsbedenken.....	85
Tabelle 3-36: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	91

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Beispiel für die Progression der Einschränkung des Gesichtsfeldes eines Patienten mit <i>RPE65</i> -Mutation-assoziiertes Netzhautdystrophie.	16
Abbildung 2: Progression der Gesichtsfeldeinbußen (Testmarke III4e, rechtes Auge) bei Patienten mit biallelischer <i>RPE65</i> -Mutation-assoziiertes erblicher Netzhautdystrophie.	17
Abbildung 3: Progression des Sehschärfeverlusts (rechtes Auge) bei Patienten mit biallelischer <i>RPE65</i> -Mutation-assoziiertes erblicher Netzhautdystrophie.	18
Abbildung 4: Herleitung der behandelbaren Patienten mit Sehverlust durch biallelische <i>RPE65</i> -Mutation.	32
Abbildung 5: Einführung der subretinalen Injektionskanüle durch die Pars plana	76
Abbildung 6: Die Spitze der subretinalen Injektionskanüle liegt innerhalb des empfohlenen Injektionsbereichs (aus Sicht des Chirurgen)	76

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAV	Adeno-assoziierte Viren
AAV2	Adeno-assoziiierter viraler Vektor vom Serotyp 2
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
ar/sx	Autosomal rezessive Vererbung oder Simplex-Fälle
arCSR	autosomal recessive childhood-onset severe retinal dystrophy
BVA	Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppe (diagnosis related group)
DRP	Diabetische Retinopathie
e.V.	Eingetragener Verein
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EOSRD	early onset severe retinal dystrophy
EPAR	European Public Assessment Report
ERG	Elektroretinogramm
EU	Europäische Union
FAF	Fundusautofluoreszenz
FAG	Fluoreszenzangiographie
FST	Full-Field-Stimulus-Test
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE-Bund	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GVF	Goldmann visual field
hRPE65	humanes retinales Pigmentepithel-spezifisches 65 kDa-Protein
ICER	Institute for Clinical and Economic Review
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IRD	inherited retinal dystrophy
IU	International Unit

KI	Konfidenzintervall
LCA	Leber kongenitale Amaurose (Leber congenital amaurosis)
LogMAR	Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels (logarithm of the minimum angle of resolution)
MAH	Marketing Authorization Holder
mfERG	multifokales Elektretinogramm
mg	Milligramm
Mio.	Millionen
ml	Milliliter
mmol	Millimol
Mrd.	Milliarden
MRT	Magnetresonanztomographie
NGS	Next Generation Sequencing
NIA	Nah-Infrarotautofluoreszenz
Nr.	Nummer
OCT	Optische Kohärenztomographie (optical coherence tomography)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
RG	Retinologische Gesellschaft
RMP	Risikomanagement-Plan
RP	Retinitis pigmentosa
RPE	Retinales Pigmentepithel
<i>RPE65</i>	Retinales Pigmentepithel 65 kDa Protein-Gen
RPE65	Retinales Pigmentepithel 65 kDa Protein
SECORD	Severe early childhood onset retinal dystrophy
SGB	Sozialgesetzbuch
STROSA	Standardized Reporting of Secondary Data Analyses
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
Vg	Vektorgenome
vs.	versus
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Voretigen Neparvovec (Luxturna®) wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen *RPE65*-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen (1).

Voretigen Neparvovec ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V (2-4). Aufgrund dessen ist laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, geregelt in § 12 Absatz 1 Satz 1) keine zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) zu bestimmen und Abschnitt 3.1 nicht auszufüllen. Der medizinische Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt (5).

Mit dem Ziel, den Zusatznutzen einer Therapie mit Voretigen Neparvovec gegenüber einer Vergleichstherapie darstellen zu können, wurde im Rahmen eines Beratungsgesprächs mit dem G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet folgende ZVT vom G-BA benannt (6):

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Voretigen Neparvovec zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer vererbten Netzhautdystrophie, welche auf bestätigten biallelischen *RPE65*-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen, ist:

- Beobachtendes Abwarten.“

Beobachtendes Abwarten entspricht dem Vorgehen in der Kontrollgruppe in der für die erste Nutzenbewertung und mit diesem Dossier erneut eingereichten Studie AAV2-hRPE65v2-301 (nachfolgend Studie 301 genannt).

Mit dem Beschluss vom 17. Oktober 2019 zum ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Voretigen Neparvovec (Erbliche Netzhautdystrophie) hat der G-BA Voretigen Neparvovec einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen zugesprochen. Die Geltungsdauer des Beschlusses wurde bis zum 31. Dezember 2021 befristet (7, 8). Mit dem Beschluss vom 20. Mai 2021 wurde eine Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses vom 17. Oktober 2019 bis zum 1. April 2022 beschlossen (9).

Gemäß den Auflagen des G-BA werden im vorliegenden Dossier zur Beantwortung der Fragestellung ergänzend zu den vergleichenden Daten der Studie 301 aus dem ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Voretigen Neparvovec die Daten von zwei nicht vergleichenden Studien vorgelegt, die die Nachhaltigkeit des im ersten Verfahren festgestellten Zusatznutzens bestätigen sollen (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Übersicht der im vorliegenden Dossier vorgelegten Daten

Studiename	Beschreibung
Studie 301	Vergleichende Daten der Studie AAV2-hRPE65v2-301 (Studie 301 genannt) aus dem ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Voretigen Neparvovec
Verlängerungsstudie LTFU ^a	Langzeitdaten zu patientenrelevanten Endpunkten sowie die Sicherheitsdaten derjenigen Patienten aus der einarmigen Verlängerungsstudie AAV2-hRPE65v2-LTFU-01 (Verlängerungsstudie LTFU genannt), die ursprünglich Teil der Studie 301 waren

Studienname	Beschreibung
Registerstudie 401	Sicherheitsdaten der einarmigen PASS-Registerstudie CLTW888A12401 (Registerstudie 401 genannt)
<p>a: In den Tragenden Gründen des G-BA wird diese Studie als „Verlängerungsstudie 302“ bezeichnet. Vom Sponsor (Spark Therapeutics) wurde die Bezeichnung AAV2-hRPE65v2-302 mit dem Kürzel „302“ für diejenigen Patienten der Studie 301 verwendet, die nach einem Jahr ebenfalls mit Voretigen Neparvovec behandelt wurden, und somit aus der ursprünglichen Kontrollgruppe in die „Kontroll-/Interventionsgruppe“ gewechselt sind. Die Bezeichnung 302 wurde dabei nur für interne, administrative Zwecke eingeführt. Somit existiert keine „Verlängerungsstudie 302“, die als Nachbeobachtungsstudie für die Patienten aus der Studie 301 verstanden werden kann. Die tatsächliche Langzeit-Nachbeobachtung der Studie 301 erfolgt in der einarmigen Studie mit der Studienbezeichnung AAV2-hRPE65v2-LTFU-01.</p>	

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Im Verfahren zur Nutzenbewertung von Voretigen Neparvovec im vorliegenden Anwendungsgebiet fand im Rahmen einer vorherigen Nutzenbewertung ein Beratungsgespräch am 25.10.2018 statt (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-184 (6)). Der G-BA legte darin als ZVT für Voretigen Neparvovec zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer vererbten Netzhautdystrophie, welche auf bestätigten biallelischen RPE65-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen, beobachtendes Abwarten als ZVT fest (6).

Der Festlegung zur ZVT für die Ableitung eines Zusatznutzen wird gefolgt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Grundlage für diesen Abschnitt wurde die Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 25.10.2018 (6), die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels (1), die Zusammenfassung der Stellungnahme zur Orphan Designation für Leber kongenitale Amaurose und Retinitis pigmentosa sowie die Überarbeitung der Orphan Designations der EMA, bei der die beiden Erkrankungen als erbliche Netzhautdystrophie zusammengefasst werden, herangezogen (2-4).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Luxturna® (Stand: 11/2021). 2021.
2. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation: Adenovirus-associated viral vector serotype 2 containing the human RPE65 gene for the treatment of Leber's congenital amaurosis. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/12/981-public-summary-opinion-orphan-designation-adenovirus-associated-viral-vector-serotype-2_en.pdf. 2012.
3. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation: Adenovirus-associated viral vector serotype 2 containing the human RPE65 gene for the treatment of retinitis pigmentosa. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/15/1518-public-summary-opinion-orphan-designation-adenovirus-associated-viral-vector-serotype-2_en.pdf. 2015.
4. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report: Luxturna (Adenovirus-associated viral vector serotype 2 containing the human RPE65 gene - Treatment of inherited retinal dystrophies. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-maintenance-report/luxturna-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf. 2018.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - in der Fassung vom 18. Dezember 2008 und zuletzt geändert am 4. November 2021, in Kraft getreten am 9. Dezember 2021. 2021.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-184. Voretigene Neparvovec zur Behandlung von Patienten mit Sehverlust aufgrund einer vererbten Netzhautdystrophie. 2018.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Voretigen Neparvovec. 2019.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Voretigen Neparvovec. 2019.
 9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Voretigen Neparvovec (Erbliche Netzhautdystrophie). 2021.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Hereditäre Netzhautdystrophien und die Bedeutung einer RPE65-Mutation

Hereditäre Netzhautdystrophien (ICD-10-GM-2022 H35.5) sind eine genetisch und phänotypisch sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen mit überlappenden Phänotypen, die meist durch fortschreitende Degeneration und Dysfunktion der Netzhaut gekennzeichnet sind (1-3). Sie stellen die häufigste Ursache für eine Erblindung von Menschen im erwerbsfähigen Alter dar und können ursächlich bereits durch eine einzige Mutation in einem von über 250 bekannten unterschiedlichen Genen ausgelöst werden (4, 5).

Je nach mutiertem Gen können sich unterschiedliche Entwicklungs- und Funktionsstörungen der Netzhaut ausbilden, wie z. B. Störungen des retinalen Stoffwechsels, der Zellstrukturen oder der Phototransduktion. Der Gendefekt ist somit definierend für die molekulare Pathogenese, das grundlegende Krankheitsbild und den Verlauf der Erkrankung (2).

Bei Patienten mit biallelischen Mutationen im Gen *RPE65* wird die RPE65-Isomerase im retinalen Pigmentepithel (RPE) entweder überhaupt nicht oder als nicht funktionales Protein bzw. Protein mit verminderter Funktion exprimiert. Ein Mangel an funktionaler RPE65-Isomerase führt dazu, dass im Rahmen der Phototransduktionskaskade entstehendes All-*trans*-Retinal nicht mehr zu 11-*cis*-Retinal umgewandelt werden kann, wodurch die Regeneration des Sehpigments Rhodopsin gestört ist (2, 6).

Durch diese Störung im retinalen Stoffwechsel verlieren die Photorezeptoren – Stäbchen, notwendig für das Dämmerungs- und Nachtsehen, und Zapfen, notwendig für das hochauflösende Farbsehen – ihre Fähigkeit, auf Lichtreize zu reagieren. Weiterhin führt eine Akkumulation von toxischen Zwischenprodukten zum Absterben der RPE-Zellen, was letztendlich zu einer Dysfunktion und Degeneration der Photorezeptoren führt. Dieser Effekt ist bei den Stäbchen stärker ausgeprägt als bei den Zapfen, da letztere über sog. Müllerzellen noch einen alternativen Stoffwechselweg zur Regeneration des Sehpigments aufweisen (2, 6).

Biallelische *RPE65*-Mutationen manifestieren sich in einem klinischen Phänotyp, der meist der Leber kongenitalen Amaurose (LCA) oder der Retinitis pigmentosa (RP) zugeordnet wird. Es wurden sowohl autosomal rezessive als auch dominante *RPE65*-Mutationen beschrieben. Letztere sind jedoch sehr selten (< 1 %) und werden hier nicht weiter betrachtet (1, 7-9).

Definitionsgemäß müssen für die Diagnose einer biallelischen *RPE65*-Mutation-assoziierten Netzhautdystrophie beide Kopien des *RPE65*-Gens entweder als eine oder zwei verschiedene pathogene Varianten vorliegen (10).

Eine Trennung der biallelischen *RPE65*-Mutation-assoziierten Netzhautdystrophie in LCA und RP ist historisch begründet und geht auf eine Zeit zurück (1869), in der die Ermittlung des ursächlichen Gendefekts einer Erkrankung nicht möglich war, sodass eine Erkrankung primär über ihren Phänotyp beschrieben wurde (11). Vor diesem Hintergrund und ohne die Kenntnis über einen gemeinsamen Genotyp wurde ein frühes Auftreten (early-onset) der biallelischen *RPE65*-Mutation-assoziierten Netzhautdystrophie oft als LCA und ein späteres Auftreten üblicherweise als RP diagnostiziert (6, 12).

Mit wachsendem Wissen über die Variabilität der Erkrankung wurde diese Differenzierung zusehends obsolet, auch da die klinische Unterscheidung der zwei Grunderkrankungen, LCA und RP, nur schwer möglich ist (13, 14). So wird LCA teilweise als besondere Teilgruppe der vergleichsweise großen Indikation RP angesehen (15-17) bzw. als early-onset RP bezeichnet, sodass LCA von manchen Autoren als nicht unterscheidbar und damit synonym gleichgesetzt wird (6, 18). Neben LCA und RP wird die biallelische *RPE65*-Mutation-assoziierte Netzhautdystrophie auch noch anderen Gruppen bzw. anderen Bezeichnungen von retinalen Dystrophien zugeordnet, wie z. B. arCSR (autosomal recessive childhood-onset severe retinal dystrophy), EOSRD (early onset severe retinal dystrophy) und SECORD (severe early childhood onset retinal dystrophy) (19, 20). Eine Zuordnung der biallelischen *RPE65*-Mutation-assoziierten Netzhautdystrophie zu diesen Krankheitsbildern, an Stelle von LCA oder RP, ist allerdings eher untypisch (1, 2, 6, 21).

Die biallelische *RPE65*-Mutation-assoziierte Netzhautdystrophie führt zu einem phänotypischen Kontinuum von zahlreichen Symptomen, welche klinisch zwar gruppiert werden können, aber dennoch lediglich verschiedene Manifestationen der gleichen Ätiologie darstellen. Die Definition einer Erkrankung über den zugrundeliegenden Gendefekt und ein darauf basierendes Nomenklatursystem wird in der Literatur als eine exaktere und bessere Beschreibung von Netzhautdystrophien beschrieben, als ein Nomenklatursystem über den klinischen und von überlappenden Symptomen geprägten Phänotyp (22).

Eine Unterscheidung der biallelischen *RPE65*-Mutation-assoziierten LCA und RP wird im Rahmen dieses Dokuments nur bezüglich der Epidemiologie angewendet, da diese historisch bedingt eine zuverlässigere Berechnung der deutschlandweiten Prävalenz der biallelischen *RPE65*-Mutation-assoziierten Netzhautdystrophie erlaubt (vgl. Abschnitt 3.2.3).

Krankheitsbild und Verlauf

Das Krankheitsbild der biallelischen *RPE65*-Mutation-assoziierten Netzhautdystrophie zeichnet sich durch eine progrediente Ausdünnung des retinalen Pigmentepithels und eine sukzessive Dysfunktion der Photorezeptoren in der Netzhaut aus. Es handelt sich um eine Erkrankung, bei der überwiegend die Stäbchen-Funktion beeinträchtigt ist (Ausbildung einer Stäbchen-Zapfen-Dystrophie), bei der aber auch Zapfen bereits früh im Verlauf betroffen sein können (12, 19). Die hiermit einhergehenden Symptome sind vielfältig, wobei fortschreitende

Nachtblindheit, Gesichtsfelddefekte, eine Visusminderung und die Entwicklung eines Tunnelblicks bis hin zur Erblindung im Sinne des Gesetzes die Leitsymptome darstellen (8, 12, 23). In Deutschland gilt ein Mensch im Sinne des Gesetzes als blind, wenn er selbst mit Brille oder Kontaktlinsen eine Sehschärfe von weniger als 2 % verglichen mit einem normal sehenden Mensch aufweist oder wenn andere Störungen des Sehvermögens von einem solchen Schweregrad vorliegen, dass sie dieser Beeinträchtigung der Sehschärfe gleichzustellen sind (24).

In der überwiegenden Anzahl der Fälle treten diese Symptome bereits im ersten Lebensjahr auf und gehen oft mit Nystagmus (Augenzittern) und einer verlangsamten oder fehlenden Pupillenreaktion einher (8, 12, 23). Beim Vorliegen dieser Symptome wird die Netzhautdystrophie meist auch schon im frühen Kindesalter diagnostiziert und der LCA (Diagnose vor dem zweiten Lebensjahr) oder der juvenilen RP (Diagnose nach dem zweiten Lebensjahr) zugeordnet (12). Wie bereits erläutert, ist hierbei allerdings keine klare Linie zwischen der Diagnose einer LCA und RP zu ziehen, da sich die Erkrankungen klinisch nicht unterscheiden. Eine vollständige Erblindung tritt bei diesem Verlauf oft schon vor dem 20. Lebensjahr auf (21, 25).

Bei einem Teil der Patienten, mit einer Restfunktion der RPE65-Isomerase, kommt es zu einem verzögerten Verlauf und es zeigen sich in der ersten Lebensdekade zunächst nur fortschreitende Nachtblindheit, erhöhte Blendungsempfindlichkeit und eine langsame Hell-Dunkel-Adaption als erste Symptome der Erkrankung (16, 19, 23). Die Entwicklung einer Visusminderung sowie von zunehmenden Gesichtsfeldverlusten bis hin zur Erblindung im Sinne des Gesetzes erfolgt bei diesem verzögerten Verlauf tendenziell später im Leben (19). Erfolgt die Diagnose erst in der dritten bis vierten Lebensdekade, wird die Erkrankung üblicherweise der RP zugeordnet (16, 19). Neben den bereits beschriebenen Symptomen wurden weiterhin auch reduziertes Farbsehen, verlängerte Adaptionszeit und Störung des Kontrastsehens, Photophobie, Hyperopie (Weitsichtigkeit), Strabismus (Schielen) und die Entwicklung eines Keratokonus (Ausdünnung und Verformung der Hornhaut des Auges) als typische Symptome beschrieben (8, 12, 16, 23).

Typischerweise treten die ersten Gesichtsfelddefekte in der Stäbchen-reichen Peripherie der Netzhaut auf. Die Progression erfolgt anschließend von den Außenzonen nach innen hin (konzentrische Einengung), sodass sich ein zunehmend ausgeprägter Tunnelblick entwickelt. Dieser Tunnelblick behindert die Orientierung im Alltag, wie z. B. die generelle Orientierung, die Wahrnehmung von Hindernissen, die Suche von Gegenständen und die Teilnahme am Straßenverkehr (16, 26). Im späteren Verlauf der Krankheit, insbesondere mit zunehmender Visusminderung, wird auch die Lesefähigkeit stark eingeschränkt. Zwar bleibt die Zapfenfunktion im Zentrum der Netzhaut bei diesem verzögerten Verlauf vergleichsweise lange erhalten (16), jedoch führen Gesichtsfelddefekte und Visusminderung letztendlich dennoch zu einem massiven Verlust der Sehfähigkeit bis hin zur Erblindung im Sinne des Gesetzes (21).

Diese Einschränkungen im Sehvermögen treten bei Patienten mit biallelischer *RPE65*-Mutation-assoziiierter Netzhautdystrophie insbesondere in einer nicht gut ausgeleuchteten

Umgebung zu Tage. Betroffene Patienten (insbesondere Kinder) zeigen daher häufig ein sog.lichtsuchendes Verhalten, d. h. sie meiden dunkle Umgebungen und reagieren stärker auf hell leuchtende Reize. Bei fortschreitender Krankheitsprogression steigt der Bedarf an Helligkeit, um noch sehen zu können, stetig an, bis dieser auch über technische Hilfsmittel im Alltag nicht mehr erreicht werden kann und betroffene Patienten in natürlich beleuchteter Umgebung nahezu blind sind (12, 27).

Ein Beispiel dafür, wie schnell und dramatisch die Krankheitsprogression fortschreiten kann und wie eine biallelische *RPE65*-Mutation-assoziierte Netzhautdystrophie sukzessive zur Blindheit führt, ist in Abbildung 1 dargestellt (28). In den Teilabbildungen von Abbildung 1 wird jeweils das Gesichtsfeld (Goldmann visual field, GVF) beispielhaft für einen Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf der Erkrankung dargestellt. Die grau schraffierte Fläche markiert dabei den für den Patienten sichtbaren Bereich. Eine deutliche Reduktion des Sehfeldes konnte in diesem Einzelfallbericht bereits zum 12. Lebensjahr nachgewiesen werden. Im Verlauf der Erkrankung verkleinerte sich das Gesichtsfeld dieses Patienten kontinuierlich, bis mit 23 Jahren so gut wie kein Sehvermögen vorhanden war (29).

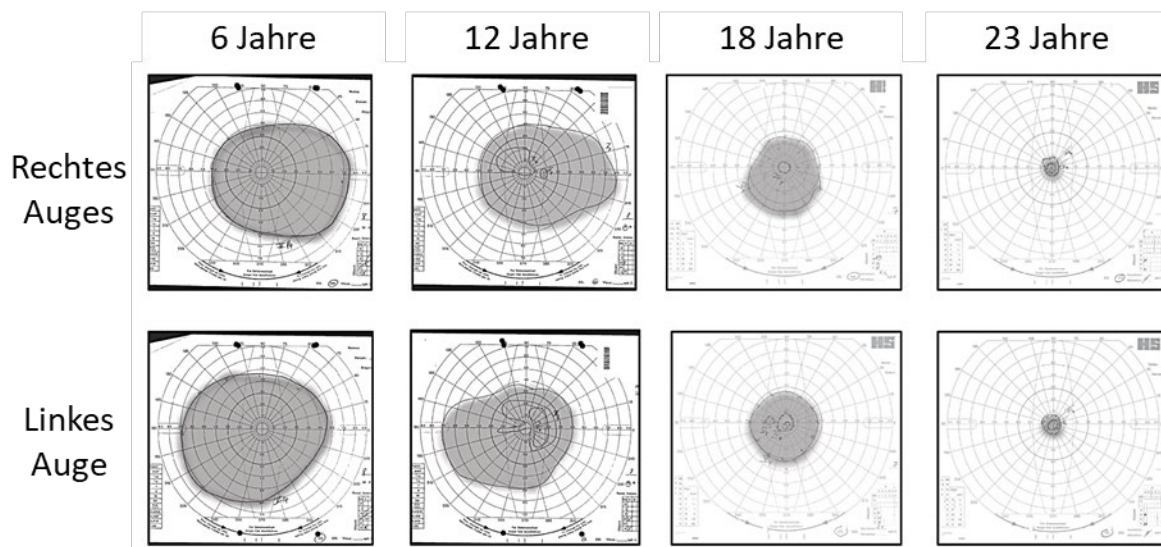


Abbildung 1: Beispiel für die Progression der Einschränkung des Gesichtsfeldes eines Patienten mit *RPE65*-Mutation-assoziiierter Netzhautdystrophie.

Quelle: (28, 29)

Der in Abbildung 1 dargestellte Einzelfallbericht ist typisch für den Krankheitsverlauf und entspricht dem von Chung et al. in der *Natural History Study* beschriebenen und in Abbildung 2 dargestellten charakteristischen Verlauf der biallelischen *RPE65*-Mutation-assoziierten Netzhautdystrophie (29). In ihrer Studie haben Chung et al. mit Hilfe der Goldmann-Perimetrie das Gesichtsfeld von 70 verschiedenen Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten der Erkrankung bestimmt (Alter des Patienten, x-Achse) und die gemessenen kumulativen Meridiane als Maß für das Gesichtsfeld aufsummiert (Gesamtsumme des visuellen Feldes, y-Achse). Die blauen Kreise stellen hierbei die einzelnen Messpunkte, die schwarzen Punkte den Mittelwert und der Fehlerbalken das 95 %-KI für die jeweilige Altersgruppe dar. Die Daten zeigen, dass die mit

der Erkrankung einhergehende Degeneration des RPE häufig schon vor dem 12. Lebensjahr zu einer Reduzierung der Gesamtsumme des visuellen Feldes auf unter 600° führt (rote gestrichelte Linie), was einem Verlust von über 50 % des Gesichtsfeldes des als normal definierten Sehvermögens (1.200° bis 1.400°) entspricht. Bei einem Großteil der untersuchten Patienten betrug die Gesamtsumme des visuellen Feldes im Alter von 20 Jahren bereits weniger als 200° und somit weniger als 20 % des als normal definierten Sehvermögens (29).

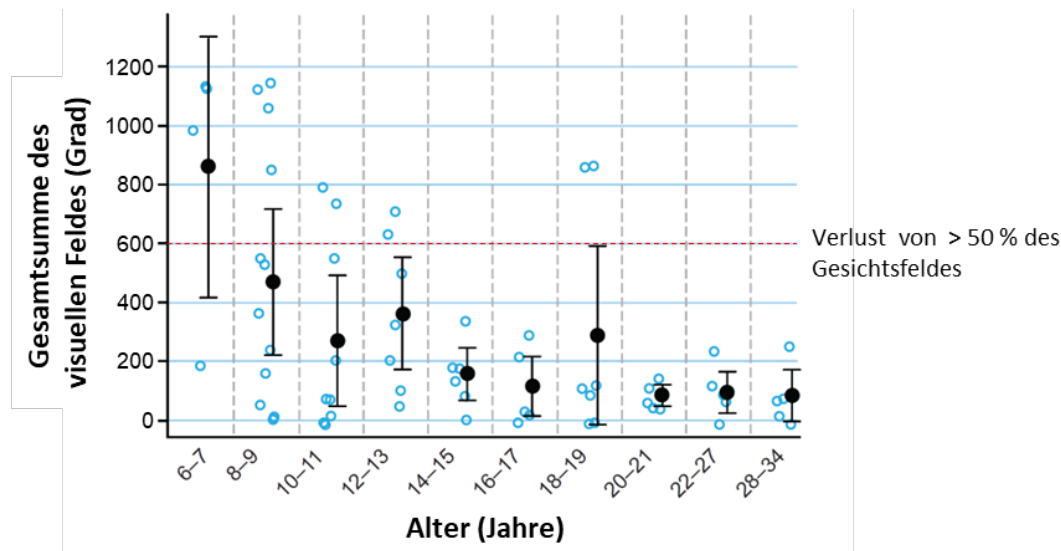


Abbildung 2: Progression der Gesichtsfeldeinbußen (Testmarke III4e, rechtes Auge) bei Patienten mit biallelischer *RPE65*-Mutation-assoziierter erblicher Netzhautdystrophie.

Quelle: (28, 29)

Wie bereits beschrieben, kann die Erkrankung auch verzögert verlaufen, wodurch der Status der Erblindung im Sinne des Gesetzes erst in der dritten bis vierten Lebensdekade erreicht wird. Im Rahmen von Einzelfallberichten wurde weiterhin eine seltene, sehr milde Verlaufsform beschrieben, bei der die Erblindung im Sinne des Gesetzes erst in der sechsten Lebensdekade eingetreten ist (8, 19, 21). Bei diesem verzögerten Verlauf lässt sich die Progression in zwei Phasen einteilen: eine langsamere erste Phase, bei der oft nur Nachtblindheit und langsame Hell-Dunkeladaptation als Symptome nachgewiesen werden und eine schnelle zweite Phase, bei der jährlich fünf bis 20 % des Restgesichtsfeldes bzw. teilweise sogar exponentiell Gesichtsfeldfläche verloren geht (16, 26).

Verglichen mit dem Gesichtsfeldverlust verläuft die Progression des Sehschärfeverlusts, wie in Abbildung 3 dargestellt, oft verzögert (29). Abbildung 3 zeigt den sukzessiven Sehschärfeverlust, ausgedrückt als Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels (logarithm of the minimum angle of resolution, LogMAR; linke y-Achse) bzw. Dezimalvisus (rechte y-Achse) bei Patienten mit einer biallelischen *RPE65*-Mutation-assozierten Netzhautdystrophie über den Verlauf der Erkrankung (Alter des Patienten, x-Achse). Hierbei entspricht ein LogMAR von 0 bzw. ein Visus von 1 der als normal definierten Sehschärfe. Die blauen Kreise symbolisieren die einzelnen Messpunkte, die schwarzen Punkte den Mittelwert und der Fehlerbalken das 95 %-KI für die jeweilige Altersgruppe. Der Mittelwert der

Sehschärfe nahm bei der von Chung et al. untersuchten Patientenpopulation erst ab einem Alter von 18 bis 20 Jahren merklich ab und fiel ab einem Alter von 28 Jahren schließlich unterhalb von 0,02 (Dezimalvisus), welches den Grenzwert zur Einstufung der Patienten als blind im Sinne des Gesetzes darstellt (obere rote gestrichelte Linie). Ab einem Alter von 34 Jahren betrug die mittlere Sehschärfe der Patienten letztlich weniger als 0,001 (Dezimalvisus). Bei einer Sehschärfe unterhalb dieses Grenzwerts (untere rote gestrichelte Linie) ist es dem Patienten nicht mehr möglich, eine Handbewegung vor dem Auge zu erkennen (29).

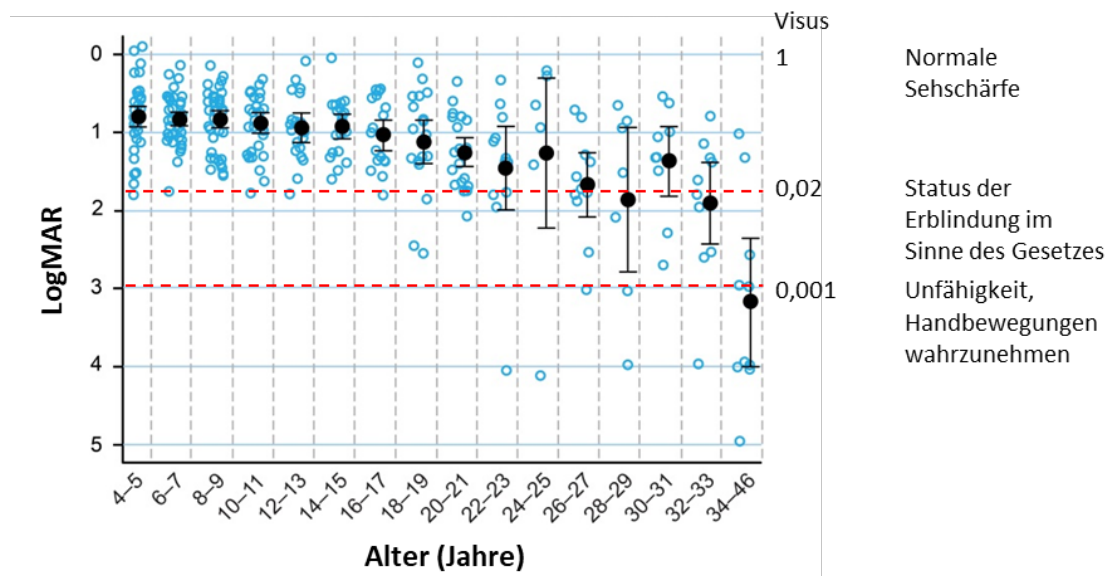


Abbildung 3: Progression des Sehschärfeverlusts (rechtes Auge) bei Patienten mit biallelischer *RPE65*-Mutation-assoziierter erblicher Netzhautdystrophie.

Quelle: (28, 29)

Diese Verzögerung im Sehschärfeverlust verglichen mit dem Gesichtsfeldverlust hängt damit zusammen, dass der zentrale Bereich der Netzhaut mit der höchsten Sehschärfe erst spät im Verlauf der Erkrankung beeinträchtigt wird (16). Obwohl auch der Sehschärfeverlust letztendlich zur Erblindung im Sinne des Gesetzes führen kann, wirken sich die Einbußen im Gesichtsfeld demnach früher und einschneidender auf die Sehfähigkeit des Patienten aus.

Diagnostik

Klinische Diagnostik

Die Ziele der Diagnostik sind die frühzeitige Erkennung der Erkrankung, die klinische Charakterisierung der Form der hereditären Erkrankung, die Abgrenzung von Differentialdiagnosen (z. B. Phänokopie, tumorassoziierte Retinopathie), die Initiierung einer molekulargenetischen Diagnostik und einer humangenetischen Beratung (ggf. auch der Familie), eine Auskunft über zugelassene Behandlungen und laufende oder zukünftige klinische Studien, sowie die ausführliche Beratung hinsichtlich der Prognose und Einstellung auf die veränderte Lebenssituation (30). Eine frühzeitige Diagnosestellung ist für die betroffenen Patienten von großer Bedeutung, da sich durch rehabilitative Maßnahmen die negativen Folgen des Visusverlustes begrenzen lassen und Patienten mit biallelischer *RPE65*-

Mutation-assoziiertes erbliches Netzhautdystrophie mit Voretigen Neparvovec eine wirksame Therapie zur Verfügung steht (3, 31, 32).

Der erste Schritt der Diagnose basiert auf einer augenärztlichen Anamnese bezüglich der Beeinträchtigung des Sehvermögens. Weiterhin erfolgt eine Erfassung der Krankengeschichte sowie eine Allgemein- und Familienanamnese (30). Hierbei können typische Symptome wie z. B. Nachtblindheit und Nystagmus bereits erfasst werden (12).

Im Anschluss findet eine klinische Beurteilung der Sehfähigkeiten statt. Diese kann eine Sehschärfestimmung (z. B. mittels Sehprobetafeln), eine Spaltlampenuntersuchung der vorderen und mittleren Augenabschnitte zur mikroskopischen Untersuchung des Auges, eine Untersuchung des Augenhintergrundes, eine Untersuchung des Farbsinnes einschließlich Blausinn (z. B. Lanthony-Pandel-D-15 desaturierter Test oder Velhagetafeln) und eine Gesichtsfeldprüfung umfassen (16, 30).

Die Gesichtsfeldprüfung ist hierbei ein zentraler Faktor für die Charakterisierung der Erkrankung, da die Abnahme des Gesichtsfeldes über den Verlauf der Krankheit mittels Gesichtsfeldprüfung verfolgt werden kann. Weiterhin kann über diesen Test eine Beurteilung der Fahr- und Berufstauglichkeit ermöglicht werden. Für die Gesichtsfeldprüfung stehen unterschiedliche Verfahren zur Verfügung, wobei primär kinetische Perimeter, wie das Goldmann-Perimeter oder ähnliche semiautomatische oder automatische kinetische Perimeter, eingesetzt werden sollten (16).

Zur Charakterisierung der Seh Wahrnehmung in Dämmerung und Dunkelheit kann die Dunkeladaptionsendschwelle oder auch die Dunkeladaptionskurve bestimmt werden. Hierfür kann ein Dunkeladaptometer oder auch eine FST-Messung (Full-Field-Stimulus-Test) eingesetzt werden (16).

Die Progression der Erkrankung wird neben klinischen Symptomen vor allem über den Zustand der Netzhaut charakterisiert. So können in manchen Fällen erste Degenerationen des retinalen Pigmentepithels bereits nachgewiesen werden, bevor Symptome wie Nachtblindheit auftreten (19). Zur Beurteilung der Netzhautfunktionen wird üblicherweise das Ganzfeld-Elektroretinogramm (ERG) eingesetzt, mit dem elektrische Signale der Netzhaut nach Lichtstimulation aufgezeichnet werden. Bei Fortschreiten der Degeneration und damit einhergehender Funktionsminderung des Stäbchen- und Zapfensystems, werden zusätzlich empfindlichere Verfahren, wie z. B. das multifokale ERG (mfERG) oder FST (fullfield stimulus threshold) zur Messung der Netzhautsensitivität eingesetzt (16, 30, 33).

Weitere Methoden zur Charakterisierung von Netzhautveränderungen sind die optische Kohärenztomographie (optical coherence tomography, OCT), mit der sich Netzhautdicke und Netzhautstruktur in histologieanalogen Schnittbildern grafisch darstellen und beurteilen lassen, Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT), Nah-Infrarotautofluoreszenz (NIA), Fluoreszenzangiografie (FAG) und Fundusautofluoreszenz (FAF) (6, 16, 22, 30). Die neuen Methoden der nicht invasiven retinalen Bildgebung haben die Früherkennung von

hereditären Netzhautdystrophien erheblich verbessert und stehen daher am Beginn der Diagnostik (3).

Genetische Diagnostik

Aufgrund der fehlenden Unterscheidungsmöglichkeit der einzelnen erblichen Netzhautdystrophien auf klinisch symptomatischer Ebene erfolgt bei Verdacht auf eine erbliche Netzhautdystrophie eine Überweisung des Patienten zur molekulargenetischen Untersuchung und genetischen Beratung durch Humangenetiker (3, 30).

Eine sichere Diagnose der biallelischen *RPE65*-Mutation ist nur über eine molekulargenetische Diagnostik möglich. Methoden, die hierfür eingesetzt werden, umfassen Next Generation Sequencing (NGS), DNA-Microarrays, Kopplungsanalyse, Homozygotie- und Autozygotie-Kartierung, Sanger-Sequenzierung, Chromosome Arrays und Array-based Primer Extension (1, 34). Für die Diagnose biallelischer *RPE65*-Mutationen ist eine Analyse über NGS und Sanger-Sequenzierung allein nicht ausreichend, da diese Methoden die Phase (*trans* vs. *cis*-Konfiguration) nicht auflösen können, sodass bei verschiedenen nachgewiesenen *RPE65*-Mutationen zusätzliche Bestätigungstests wie Kopplungsanalysen durch Familienstudien erforderlich sein können, um den Befund biallelischer *RPE65*-Mutationen zu bestätigen (10).

Charakterisierung der Zielpopulation

Voretigen Neparvovec ist gemäß Fachinformation für die Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf bestätigten biallelischen *RPE65*-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen, angezeigt (35).

Erbliche Netzhautdystrophien können durch eine Mutation in einer Vielzahl von Genen ausgelöst werden. Hierbei wird sowohl die molekulare Pathogenese als auch das Krankheitsbild und der Verlauf der Erkrankung maßgeblich von der Art und des Typs des Gendefekts definiert (1, 2, 22). Eine allein klinische Charakterisierung der Erkrankung reicht daher für eine Entscheidung, ob ein Patient für eine Therapie mit Voretigen Neparvovec geeignet ist, nicht aus. Stattdessen ist zusätzlich eine molekulargenetische Untersuchung und Bestätigung der biallelischen *RPE65*-Mutationen notwendig (10, 22, 30).

Eine weitere Voraussetzung für die Anwendung ist, dass der Patient über eine ausreichende Anzahl lebensfähiger Netzhautzellen verfügt. Dies wird üblicherweise über die OCT, gegebenenfalls unterstützt durch eine Fundusuntersuchung in Kombination mit den Befunden aus Perimetrie und Visus, bestimmt. Die Entscheidung, ob noch eine ausreichende Anzahl lebensfähiger Zellen vorliegt, obliegt dem behandelnden Arzt (35).

Da im Rahmen der Krankheitsprogression die Anzahl der noch lebensfähigen Netzhautzellen stetig abnimmt, ist es von Vorteil, eine Therapie möglichst frühzeitig anzusetzen. Gleichzeitig sind die Risiken bei einer Operation an einem noch nicht voll entwickelten Auge größer (36, 37).

Beschaffenheit und Größe der Zielpopulation werden im Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Therapeutischer Bedarf

Therapeutischer Bedarf aus gesellschaftlicher Sicht

Eine biallelische *RPE65*-Mutation-assoziierte Netzhautdystrophie führt unweigerlich zu einem erheblichen Verlust des Sehvermögens bis hin zur Erblindung im Sinne des Gesetzes, was einen folgenschweren Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten nach sich zieht und somit einen hohen Bedarf an Unterstützung und Hilfe für die Patienten bedeutet (1, 2, 38).

Die Beeinträchtigung der Patienten und deren Umfeld lässt sich bereits im Kindesalter durch erhöhten Betreuungs- und Förderungsaufwand messen. Das Leben von sehbehinderten und blinden Menschen ist hinsichtlich Selbstständigkeit und Mobilität massiv eingeschränkt, sodass sich betroffene Patienten bereits früh im Leben im Rahmen von Kursen für lebenspraktische Fähigkeiten mit Themen wie Körperpflege und Hygiene, Techniken der Nahrungsaufnahme, hauswirtschaftliche Versorgung, Umgang mit elektronischen und computerbezogenen Hilfsmitteln, Umgang mit Geld, Bedienung des Telefons und anderen alltäglichen Aufgaben auseinandersetzen müssen. Selbst vermeintlich einfache Tätigkeiten, wie z. B. das Schreiben der eigenen Unterschrift, müssen Patienten, deren Sehbeeinträchtigung bereits früh im Leben fortgeschritten ist, aufwendig erlernen. Insbesondere die Erschwernisse in der Orientierung und der Mobilität des Patienten erfordern eine gezielte Förderung, die z. B. Techniken zum Gehen mit Begleitpersonen, den Umgang mit einem Blindenlangstock als Verkehrsschutzzeichen und Orientierungshilfe, Sinnesschulungen (insbesondere Gehör- und Tastsinn) und den Aufbau einer geistigen Landkarte zur Orientierung umfasst (39, 40).

Je nach Progression der Erkrankung und dem Grad des bereits erreichten Sehverlustes nimmt die Behinderung im alltäglichen Leben, die notwendige Intensität der Betreuung und auch die Belastung für Betreuungs- und Pflegekräfte stetig zu (41). Darstellungen aus Einzelfallberichten zeigen anschaulich, dass Patienten mit verminderter Sehfähigkeit in nicht darauf spezialisierten Schulen, Universitäten und auch im Berufsleben trotz zahlreicher Hilfsmittel, Schulungen für lebenspraktische Fähigkeiten und verschiedener Unterstützungsprogramme oft Schwierigkeiten haben (42, 43). Der mit der Ausbildung und dem Berufsleben einhergehende Mehraufwand für den Patienten und dessen Umfeld kann zu Ausgrenzung, Einsamkeit und Stigmatisierung führen, sodass sich Patienten mit eingeschränkter Sehfähigkeit oft nicht als gleichwertige Mitglieder der Gesellschaft fühlen (44, 45).

Dieses Gefühl der Ausgrenzung ist bei Patienten mit biallelischer *RPE65*-Mutation-assoziiierter Netzhautdystrophie besonders ausgeprägt, da ihre Sehfähigkeit stark von der Helligkeit ihrer

Umgebung abhängt. So beschreiben Betroffene es als besonders einschränkend, dass sie durch die Erkrankung keinen Sport treiben, nicht ins Kino gehen oder an einem bewölkten Tag oder nach Einbruch der Dunkelheit das Haus nicht ohne unterstützende Begleitung verlassen können (27).

Durch ihre Sehbehinderung kann es für Menschen mit verminderter Sehfähigkeit oft schwer sein, einen für sie geeigneten Beruf zu finden. Oft geht bereits die Ausbildung für verschiedene Berufe mit erhöhten Kosten einher, welche einer Unterstützung durch die Arbeitsagentur bedürfen. Die Unterstützung erfordert wiederum eine Anerkennung durch die Arbeitsagentur, dass die Ausübung des angestrebten Berufs für den Betroffenen sinnvoll ist, was insbesondere für blindenuntypische Berufe schwer zu belegen sein kann (46). Trotz eines vergleichsweise hohen Bildungsgrades waren nach der Jahrhundertwende lediglich etwa ein Viertel aller Blinden und hochgradig sehbehinderten Menschen im erwerbsfähigen Alter berufstätig (47).

Zwar sind Unternehmen einer Anstellung von blinden Menschen bzw. Menschen mit verminderter Sehfähigkeit generell offen gegenüber eingestellt, jedoch sind sie meist unerfahren und denken nur in behinderungsspezifischen Rollenprofilen (44, 48). So kommen mehr als 90 % der Menschen mit Behinderung(en) nicht über ihre Einstiegsposition hinaus. Neben der Notwendigkeit der Etablierung von optimalen Arbeitsabläufen erhöht auch der erweiterte Verwaltungsaufwand für das einstellende Unternehmen (z. B. Mehrurlaub, steuerliche Besonderheiten, Beantragung erforderlicher Hilfen) den Widerstand für die Beschäftigung von sehbehinderten Menschen (44).

Die gravierenden Auswirkungen von Sehbehinderung und Blindheit auf das Leben und die Inklusion der Betroffenen in die Gesellschaft sind insbesondere bei neu erblindeten Menschen ersichtlich. Oft müssen die einfachen Dinge des Alltags, wie z. B. Einkaufen, Kochen, Haushaltsführung, Umgang mit einem Computer oder die Freizeitgestaltung, neu erlernt werden. Auch ist die Fortführung des bisher ausgeübten Berufs durch Neuerblindung nicht immer möglich. Zwar birgt die zunehmende Digitalisierung eine große Chance, durch neue Hilfsmittel und Prozesswege das Leben von sehbehinderten und blinden Menschen zu verbessern, allerdings führt sie auch durch die intensiviertere Anwendung von Bildschirmen und visuellen Reizen potentiell zu weiteren Einschränkungen (47, 49).

Dass ein Leben mit Sehbehinderung oder Blindheit einen enormen Eingriff in die Lebensqualität darstellt und mit einem Mehraufwand für Betroffene und betreuende Personen verbunden ist, wird in Deutschland durch die Etablierung verschiedener Hilfestellungen und Maßnahmen zur Unterstützung der Betroffenen zum Ausdruck gebracht. Diese umfassen ein monatliches Blinden- und Sehbehindertengeld, die Entwicklung einer möglichst barrierefreien Gestaltung von Verwaltung, Bau und Verkehr, und eine große Anzahl an Verbänden, Bildungseinrichtungen und Organisationen zur Unterstützung der Betroffenen (z. B. Bund zur Förderung Sehbehinderter e.V., Deutscher Verein der Blinden und Sehbehinderten in Studium und Beruf, Deutsche Blindenstudienanstalt, Pro Retina Deutschland e.V.). Bei der Tätigkeit der Verbände und Organisationen stehen insbesondere der Erhalt der sozialen Stellung sowie eine Förderung gesellschaftlicher und beruflicher Eingliederung im Vordergrund (50).

Die gesellschaftliche Belastung durch Erkrankungen, welche Sehbehinderung und Blindheit zur Folge haben, ist demnach bedeutend und zeigt, dass ein erheblicher therapeutischer Bedarf für die Behandlung der biallelischen *RPE65*-Mutation-assoziierten Netzhautdystrophie besteht. Die Genersatztherapie mit Voretigen Neparvovec stellt aktuell die einzige spezifische Therapieoption für Patienten mit biallelischer *RPE65*-Mutation dar (30).

Ökonomische Bedeutung der Erblindung

Fortschreitende Sehbehinderung und Blindheit stellen eine so immense Einschränkung im Leben der Patienten dar, dass die durch sie verursachten Kosten sehr breit gestreut sind. Generell werden die Kosten für Sehbehinderung und Blindheit in direkte, indirekte und immaterielle Kosten eingeteilt. Zu den direkten Kosten werden (i) direkte medizinische Kosten, z. B. für die Diagnose und die Behandlung der Erkrankung, (ii) direkte nicht-medizinische Kosten, z. B. für unterstützende Geräte, Hilfsmittel, häusliche Pflege, Mobilität bzw. Transport und (iii) weitere direkte Kosten, z. B. Zeitaufwand der Rehabilitation, Trainings, Selbsthilfegruppen, informelle Pflege, gezählt (41).

Trotz dieser Breite an direkten Kosten wird ein größerer Anteil der Kosten von Sehbehinderung und Blindheit durch indirekte Kosten (Produktivitätsverluste) verursacht, welche dadurch entstehen, dass die Erkrankten bzw. die sie pflegenden Personen weniger oder gar nicht erwerbstätig sind und dadurch vor finanzielle Herausforderungen gestellt werden. Diese Kosten sind allerdings, insbesondere bei informeller Betreuung, schwer zu schätzen (41). Sowohl die direkten als auch die indirekten Kosten steigen mit zunehmender Sehbehinderung überproportional an. Während ein Patient mit einer Sehschärfe von mehr als 0,63 einer Betreuung von etwa 5,8 Stunden in der Woche bedarf, steigt die Dauer der Betreuung bei Patienten mit einer Sehschärfe von unter 0,08 auf insgesamt 94,1 Stunden in der Woche an. Dies zeigt zum einen die abnehmende Arbeitsfähigkeit des Patienten bei Fortschreiten einer erblichen Netzhautdystrophie. Zum anderen zeigt dies aber auch die steigende Belastung für die betreuenden Personen bei Krankheitsprogression. Hierdurch werden vor allem von informell betreuenden Personen, wie Ehepartnern, Freunden und Familienmitgliedern, zunehmend Einbußen bei der eigenen Berufstätigkeit eingefordert (41).

Im Vergleich zu den direkten und indirekten Kosten sind die durch Sehbehinderung und Blindheit abgeleiteten immateriellen bzw. intangiblen Kosten relativ breit gefasst und nur bedingt mit einem Zahlenwert zu belegen. Hierzu zählen die Kosten, die durch die psychische Belastung der Erkrankung entstehen (z. B. emotionaler Stress, Depression), Verlust an Selbstständigkeit, Einbußen in der Lebensqualität, eine höhere Mortalitätsrate, Einschränkungen in der Mobilität und bei Freizeitaktivitäten sowie medizinische Behandlungen, die nicht direkt am Auge vorgenommen werden, die aber dennoch auf die Sehbehinderung bzw. Blindheit zurückzuführen sind, wie z. B. durch Stürze (41).

Insgesamt werden die Kosten durch Sehbehinderung und Blindheit am stärksten von den indirekten Kosten durch Erwerbsausfall bei Patienten und betreuenden Personen, der formellen und informellen Pflege und erst an dritter Stelle durch Hospitalisierung und medizinische sowie unterstützende Leistungen bestimmt (41). Dies zeigt zum einen, dass die Kosten durch

Sehbehinderung und Blindheit in ihrem Ausmaß schnell unterschätzt werden können, da die direkt messbaren Kosten im Vergleich zu den schwer messbaren indirekten Kosten deutlich geringer sind. Zum anderen zeigt dies auch, dass symptomatische Maßnahmen zur Behandlung der Erkrankung unzureichend sind und Patienten sowie betreuende Personen massiv in ihrer Lebensqualität und Lebensplanung eingeschränkt werden. Letztlich erschließt sich, insbesondere durch die hohen indirekten Kosten, auch aus ökonomischer Sicht ein enormer therapeutischer Bedarf.

Für eine konkrete Abschätzung der Kosten des Sehverlusts und der Erblindung aufgrund einer biallelischen *RPE65*-Mutation-assoziierten Netzhautdystrophie liegen nur wenige Daten vor. Zwar sind eine Vielzahl an Studien über die Kosten von Sehbehinderung und Erblindung vorhanden, allerdings untersuchen nur sehr wenige davon das deutsche Versorgungssystem und bestimmen stets nur einen Teil der Kosten der Erblindung (z. B. Einschränkung auf direkte nicht-medizinische Kosten oder vom Patienten zu erbringende Zahlungen). Eine umfassende Studie, welche die direkten, indirekten und immateriellen bzw. intangiblen Kosten der Erblindung in Betracht zieht, konnte nicht identifiziert werden. Stattdessen werden zur Abschätzung der Kosten der Sehbehinderung und Blindheit verschiedene Studien berücksichtigt, welche erst in der Gesamtschau eine umfassende Schätzung ermöglichen.

Zur Ermittlung der Kosten der Sehbehinderung in Deutschland sind insbesondere zwei Studien hervorzuheben: eine Studie von Lafuma et al., in welcher die mit Sehbehinderung assoziierten nicht-medizinischen Kosten geschätzt wurden sowie eine Studie von Porz et al., in der die persönlichen Krankheitskosten der Patienten direkt ermittelt wurden (Tabelle 3-2) (51, 52).

Tabelle 3-2: Schätzung der jährlichen Kosten der Sehbehinderung und Erblindung nach (51, 52)

	Lafuma et al. 2006 (51)	Porz et al. 2010 (52)
Art der Erhebung	Befragungen in Frankreich, anschließend Kosten auf deutschen Versorgungskontext übertragen	Befragungen in Deutschland
Aufbau der Studie	Befragung von 16.945 Probanden, davon 87 blind, 1.126 mit Sehbehinderung, 1.061 mit anderen visuellen Problemen und 14.671 ohne visuelle Probleme (53)	Befragung von 8 Patienten mit erblicher Netzhautdystrophie
Informelle Pflege (Familie)	4.568 € ^a	nicht erfasst
Einkommensverlust (Haushalt)	3.705 € ^b	nicht erfasst
Formelle Pflege (Dienstleister)	3.585 € ^c	1.233 €
Sozialleistungen	1.066 €	nicht erfasst ^d
Hilfsmittel	690 € ^e	486 €
Medikamente	nicht erfasst	178 €
Hausumbau	100 €	nicht erfasst

	Lafuma et al. 2006 (51)	Porz et al. 2010 (52)
Summe (entspricht jährlichen nicht-medizinischen Kosten der Sehbehinderung und Erblindung)	13.714 €	
Summe (entspricht jährlichen persönlichen Krankheitskosten erblicher Netzhautdystrophien)		1.897 €
<p>Die hier dargestellten, von Lafuma et al. bestimmten Kosten der Sehbehinderung und Erblindung beziehen sich auf Menschen, die nicht in betreuenden Einrichtungen leben.</p> <p>a: Die durchschnittliche jährliche Anzahl an Betreuungsstunden für Verwandte von Menschen mit Sehbehinderung wurde in Deutschland auf 463 Stunden geschätzt. Für die Berechnung der Kosten wurde dieser Wert mit einem Stundenlohn von 9,86 € verrechnet. Je nach Grad der Sehbehinderung, z.B. bei vollständiger Erblindung, und Lebenssituation des Patienten kann die Anzahl an Betreuungsstunden jedoch weitaus höher liegen.</p> <p>b: Der Einkommensverlust wurde definiert als die Einkommensdifferenz (nach Berücksichtigung von Sozialleistungen) zwischen einer Familie, die sich um ein Mitglied mit Sehbehinderung oder Blindheit kümmert, und einer ähnlichen Familie ohne ein Mitglied mit Sehbehinderung oder Blindheit. Für die Schätzung des prozentualen Einkommensverlusts wurden die Daten basierend auf Alter, Geschlecht, Familientyp und Grad der Sehbehinderung der französischen Bevölkerungsstruktur angepasst. Über einen Vergleich des französischen (32.559 €) und deutschen Durchschnittslohns (32.230 €) wurde der Einkommensverlust auf einen Deutschland-spezifischen Wert überführt.</p> <p>c: Im Rahmen der Studie wurde ermittelt, dass blinde Menschen 682,7 Stunden, Menschen mit Sehbehinderung 261,4 Stunden und Menschen ohne Sehbehinderung (Kontrollgruppe) 147,5 Stunden pro Jahr an bezahlter Pflege in Anspruch nehmen. Basierend auf diesen Daten betrug die bezahlte Pflege von blinden und sehbehinderten Menschen in Deutschland durchschnittlich 205 Stunden pro Jahr. Die Kosten für die bezahlte Pflege wurden mit einem Stundenlohn von 17,50 € berechnet.</p> <p>d: Es wurden zwar Kosten für Sozialleistungen ermittelt, allerdings wurden diese als Transferkosten nicht in die Bilanz mitaufgenommen.</p> <p>e: Eine genaue Auflistung der Hilfsmittel ist in Tabelle 3-4 aufgezeigt.</p> <p>Quelle: (51-53)</p>		

Lafuma et al. bestimmten die Kosten der Sehbehinderung und Erblindung auf Basis einer landesweiten Umfrage für Frankreich, welche eine Befragung von 16.945 Probanden einschließlich 87 blinder Menschen, 1.126 Patienten mit Sehbehinderung, 1.061 Patienten mit anderen visuellen Problemen und 14.671 Menschen ohne visuelle Probleme umfasste. Durch einen Vergleich des französischen und deutschen Mindestlohns (Frankreich: 6,83 €, Deutschland: 9,86 €), des Durchschnittsgehalts (32.559 €, 32.230 €) und der durchschnittlichen Kosten der Pflege (13,20 €/Stunde, 17,50 €/Stunde) sowie auf Basis der in Deutschland in Anspruch genommenen Sozialleistungen (2,4 % der Menschen mit Sehbehinderung nehmen Frührente in Anspruch, 0,17 % Arbeitslosengeld und 75,8 % Blindengeld) wurden die ermittelten Kosten anschließend in den deutschen Versorgungskontext übertragen. Bei der Aufstellung von Lafuma et al. wurden etwa 85 % der Gesamtkosten durch Kosten der formellen (3.585 €) und informellen Pflege (4.568 €) sowie durch Einkommensverluste (3.705 €) verursacht, während die Kosten für Sozialleistungen und Hilfsmittel (1.756 €) mit 13 % nur einen geringen Anteil ausmachten.

Ein ähnliches Bild zeigte sich auch auf nationaler Ebene: insgesamt schätzten Lafuma et al. die Kosten der Sehbehinderung und Blindheit in Deutschland auf 9,2 Mrd. €. Für die Berechnung

wurde angenommen, dass in Deutschland 730.000 Menschen mit Sehbehinderung oder Blindheit leben, von denen etwa 70.000 in betreuenden Einrichtungen wohnen¹. Im Unterschied hierzu betragen die gesamten Krankheitskosten in Deutschland, die auf die Diagnose Blindheit und Sehschwäche zurückgeführt werden konnten (ICD-10: H54), im Jahr 2008 lediglich 359 Mio. € (50, 51).

Bei der Studie von Porz et al. wurden gezielt nur die persönlichen Krankheitskosten retinaler Erkrankungen in Deutschland ermittelt, wobei die Diagnose der Erkrankung – altersabhängige Makuladegeneration (AMD), diabetische Retinopathie (DRP) oder hereditäre Netzhautdystrophie – einzeln erfasst wurde (52). Porz et al. konnten zeigen, dass die durchschnittlichen persönlichen Krankheitskosten pro Jahr für die Diagnose einer hereditären Netzhautdystrophie deutlich höher waren (1.897 €) als für eine Diagnose der AMD (721 €) oder DRP (370 €) (52). Verglichen mit AMD und DRP machen hereditäre Netzhautdystrophien in Industrienationen nur einen kleinen Anteil der jährlichen Neuerblindungen aus (RP als häufigste hereditäre Netzhautdystrophie: 7,0 %, AMD: 40,7 %, DRP: 9,7 %) (50). Vor diesem Hintergrund unterschätzen Studien, die bei der Diagnose der Erblindung nicht im Detail differenzieren – dazu gehört auch die Studie von Lafuma et al. –, eventuell die Kosten hereditärer Netzhautdystrophien sowie die enormen Auswirkungen auf die Betroffenen, da hereditäre Netzhautdystrophien insbesondere bei jungen Menschen zur Erblindung führen.

Basierend auf den Daten aus Lafuma et al. und Porz et al. wurde eine eigene Schätzung für die Kosten der Erblindung durch biallelische *RPE65*-Mutation-assoziierte Netzhautdystrophie durchgeführt (Tabelle 3-3). Hierfür wurden primär die von Lafuma et al. ermittelten Kosten inflationsbereinigt und die verwendeten Lohnkosten (Mindestlohn sowie durchschnittliches Bruttogehalt) aktualisiert. Weiterhin wurden verschiedene Annahmen für die Berechnung der Einkommensverluste sowie für die formelle Pflege unter Berücksichtigung des schweren Krankheitsverlaufs der biallelischen *RPE65*-Mutation-assoziierten Netzhautdystrophie erhöht (jeweils als Obergrenze angegeben).

Tabelle 3-3: Schätzung der jährlichen Kosten der Erblindung und Sehbehinderung durch biallelische *RPE65*-Mutation-assoziierte Netzhautdystrophie

Kostengruppe	Schätzung	Anmerkung
Informelle Pflege (Familie)	4.547 €	463 Stunden Betreuung pro Jahr; Kosten von 9,82 €/Stunde (Mindestlohn) (54)
Einkommensverlust (Haushalt)	6.031 – 26.232 €	Untergrenze: Anpassung der Berechnung von Lafuma et al. (51, 55) (Deutscher Durchschnittslohn von 32.230 €) auf ein durchschnittliches Vollzeit-Bruttogehalt von 52.464 € (56): $3.705 \text{ €} * 52.464 \text{ €} / 32.230 \text{ €} = 6.031 \text{ €}$

¹ Für die Ermittlung der zusätzlichen Kosten von in Betreuungseinrichtungen lebenden Menschen wurde eine Herleitung basierend auf dem erhöhten durchschnittlichen Aufenthalt von Menschen mit Sehbehinderung oder Blindheit angesetzt. Basierend auf einer Population von 730.000 sehbehinderten oder blinden Patienten ergeben sich hierdurch zusätzliche jährliche Kosten von etwa 200 Mio. €.

Kostengruppe	Schätzung	Anmerkung
		Obergrenze: unter der Annahme, dass 50 % der Blinden nicht berufstätig sind, beträgt der Produktivitätsverlust 26.232 € (50 %*52.464 €)
Formelle Pflege (Dienstleister)	1.444 – 9.366 €	Untergrenze: inflationsbereinigter Wert ^a aus Porz et al. (52) Obergrenze: 535,2 Stunden Betreuung pro Jahr bei Kosten von 17,50 €/Stunde (aus Lafuma et al. (51))
Hilfsmittel ^a	887 €	Inflationsbereinigter Wert ^b aus Lafuma et al. (51, 55)
Medikamente ^c	209 €	Inflationsbereinigter Wert ^b aus Porz et al. (52)
Hausumbau	128 €	Inflationsbereinigter Wert ^b aus Lafuma et al. (51, 55)
Jährliche Gesamtkosten	13.246 – 41.369 €	-
Blindengeld	3.600 – 7.896 €	Blindengeld beträgt je nach Bundesland zwischen 300 € und 658 € monatlich (57).
Jährliche indirekte Kosten	10.578 – 30.779 €	Beinhaltet: informelle Pflege (Familie), Einkommensverlust (Haushalt)
<p>a: Eine Übersicht über die berücksichtigten Hilfsmittel ist in Tabelle 3-4 aufgeführt.</p> <p>b: Berechnung der Inflationsbereinigung basierend auf Verbraucherpreisindex (2004: 84,9; 2010: 93,2; 2021: 109,1 (58))</p> <p>c: Hierbei handelte es sich größtenteils um Vitaminpräparate, welche vom Patienten stets selbst gezahlt wurden.</p>		

Bei der Kostenaufstellung ist zu beachten, dass die Einkommensverluste nur auf eine bestimmte Altersgruppe der Betroffenen angewendet werden können. So wären bei jungen Betroffenen statt Einkommensverlusten erhöhte Bildungskosten und bei älteren Betroffenen statt Einkommensverlusten tendenziell höhere Pflegekosten anzusetzen.

Die potenzielle Spanne des Einkommensverlusts ist sehr groß und variiert stark mit der Einschränkung der Sehfähigkeit. Der aus Lafuma et al. abgeleitete jährliche Einkommensverlust von 6.031 € wird als unterer Schätzwert herangezogen, da für die Berechnung neben Erblindung auch eine geringfügigere Sehbehinderung miteinbezogen wurde. Unter der Annahme, dass biallelische *RPE65*-Mutation-assoziierte Netzhautdystrophie letztendlich zu Blindheit führt, und nicht mehr als die Hälfte der vollständig erblindeten Patienten berufstätig ist (47), kann der Einkommensverlust auch höher angesetzt werden (siehe Obergrenze in Tabelle 3-3).

Für die Berechnung der Kosten der Erblindung und Sehbehinderung wurde das Blindengeld als Sozialleistung zwar aufgeführt, allerdings nicht mit in die Berechnung der Gesamtkosten einbezogen, da sie Transferleistungen darstellen und mit dem Blindengeld unter anderem Hilfsmittel und formelle Pflege finanziert werden. Dementsprechend sind auch weitere Kosten bei den Sozialleistungen, wie z. B. Pflegegeld, Renten wegen verminderter Erwerbsfähigkeit und vorzeitige Inanspruchnahme der Rente, nicht aufgeführt (40). Ebenso sind die immateriellen bzw. intangiblen Kosten, wie z. B. die emotionale Belastung, Depression und ein erhöhtes Risiko für Stürze oder Verletzungen nicht berücksichtigt, da diese nicht verlässlich abgebildet werden können.

Weitere fehlende Kostenfaktoren sind die direkten medizinischen Kosten für die Diagnose der Erkrankung, die in der Behandlung der Krankheit allerdings nur einmalig auftreten und daher für die Berechnung der jährlichen Kosten nicht berücksichtigt wurden, sowie Kosten für lebenspraktische Kurse, die insbesondere zu Beginn der Erkrankung von hoher Bedeutung sind.

Für die gesellschaftlichen Kosten der Erblindung müssten zusätzlich noch Steuerverluste, Verluste durch niedrigere Krankenversicherungsbeiträge und erhöhte Transportkosten berücksichtigt werden. Allerdings hängt die Höhe der hierfür zu berücksichtigenden Kosten maßgeblich von der Lebenssituation des Patienten ab, sodass eine Bezifferung der Kosten nicht möglich ist.

Zur Ermittlung der Kosteneffizienz von Voretigen Neparvovec wurde vom Institute for Clinical and Economic Review (ICER) eine Schätzung der Lebenszeitkosten der biallelischen *RPE65*-Mutation-assoziierten Netzhautdystrophie basierend auf einem *de novo* Markov-Modell durchgeführt (27). Die vom ICER bestimmten gesellschaftlichen Kosten der Erkrankung betragen 1,9 Mio. \$ bzw. 1,7 Mio. € und sind im Einklang mit exemplarischen Hochrechnungen der Lebenszeitkosten, basierend auf den in Tabelle 3-3 dargestellten Daten: So betragen die erwarteten Lebenszeitkosten eines Patienten mit einer Lebenserwartung von 80 Jahren, der ab einem Alter von 15 Jahren aufgrund seiner Erkrankung zusätzlicher Aufwendungen bedarf und im Alter zwischen 25 und 65 Jahren aufgrund seiner Erkrankung nicht erwerbstätig sein kann, basierend auf den in Tabelle 3-3 dargestellten Kosten 0,71 bis 2,03 Mio. € (Annahmen: im Alter zwischen 15 und 25 sowie 65 und 80 Jahren jährliche zusätzliche Kosten von 7.215 bis 15.137 €; im Alter zwischen 25 und 65 Jahren jährliche zusätzliche Kosten von 13.246 bis 41.369 €).

In einer aktuellen in Deutschland durchgeführten „cost-of-illness“-Studie von Chuvayaran *et al.* wurden Personen mit Sehbehinderung und Erblindung nach den direkten und indirekten Kosten durch ihre Erkrankung befragt. Die Ergebnisse zeigen, dass sich der Grad der Sehbehinderung signifikant auf die Kosten auswirkt und dass in Deutschland aus gesellschaftlicher Sicht insgesamt jährliche Kosten von mindestens 49,6 Mrd. € entstehen (59).

Zudem wurde in einer aktuellen Studie von Uhrmann *et al.* die Kosteneffizienz von Voretigen Neparvovec für das deutsche Gesundheitssystem basierend auf einer Monte-Carlo-Simulation anhand des Preises bei Markteinführung ermittelt. Hieraus folgt, dass Voretigen Neparvovec den Patienten 4,82 zusätzliche qualitätsadjustierte Lebensjahre bietet, bei einem inkrementellen Kosten-Nutzen-Verhältnis von 156.853 € für jedes zusätzliche qualitätsadjustierte Lebensjahr. Somit stellt sich Voretigen Neparvovec als kosteneffektiv für die gesetzliche Krankenversicherung in Deutschland dar (60).

Hilfsmittel bei der Behandlung erblicher Netzhautdystrophien

Zusätzlich zu Voretigen Neparvovec als spezifische Therapiemöglichkeit, wird in der aktuellen S1-Leitlinie aus dem Jahr 2021 für die Behandlung der Erkrankung auf die Verwendung von Hilfsmitteln, Trainings für Mobilität und lebenspraktische Fähigkeiten sowie auf Selbsthilfegruppen, Verbände und Organisationen verwiesen. Das Ziel dieser Maßnahmen ist das

Erreichen von Lesefähigkeit, Mobilitätsverbesserung und eine Verbesserung der Selbstständigkeit (S1-Leitlinie und Leitlinie Nr. 7) (30, 61).

Die eingesetzten Hilfsmittel werden in primäre und sekundäre Hilfsmittel eingeteilt. Die von Patienten in Anspruch genommenen primären Hilfsmittel sind Blindenlangstöcke (Taststöcke) sowie ausgebildete Blindenführhunde, welche nach einer Schulung im Umgang eine möglichst selbstständige Fortbewegung der Betroffenen ermöglichen sollen. Die üblicherweise eingesetzten sekundären Hilfsmittel sind überwiegend optische Hilfsmittel, wie z. B. vergrößernde Sehhilfen (Lupen, Lupenbrillen, Fernrohrsysteme, monokulare Handfernrohre), Kantenfiltergläser, kontrastverstärkende Filtergläser, elektronische Vorlesegeräte oder Computer mit Sprachausgabe, Hindernismelder, die eine räumliche Orientierung ermöglichen sollen, Farberkennungsgeräte mit Sprachausgabe, Geräte zur Schriftumwandlung, Lesegeräte, die das Erfassen von gedruckten und handgeschriebenen Texten ermöglichen, Barcode-Lesegeräte mit digitaler Sprachausgabe (sog. Einkaufsfuchs), verstellbare Lesepulte und Sehbehindertentische (30, 50).

Die Nutzung von Hilfsmitteln kann patientenindividuell stark variieren, je nach Beeinträchtigung des Sehvermögens, Zeitpunkt der Erblindung, beruflicher Tätigkeit und persönlichen Präferenzen des Patienten. Für eine Abschätzung der Kosten der Hilfsmittel für Menschen mit Sehbehinderung und Blindheit wurde von Lafuma et al. daher der prozentuale Anteil der Menschen, die das jeweilige Hilfsmittel tatsächlich auch verwenden, über einen Fragebogen ermittelt und berücksichtigt (siehe Tabelle 3-4) (55). Hierbei ist zu beachten, dass aufgrund des schnellen technologischen Fortschritts seit der Publikation dieser Aufstellung, diverse neue Hilfsmittel zur Verfügung stehen. Diese sind in der Aufstellung in Tabelle 3-4 nicht abgebildet, können allerdings den Einsatz von verschiedenen anderen aufgelisteten Hilfsmitteln, wie z. B. von Tonbandgeräten, substituieren.

Tabelle 3-4: Ressourcennutzung pro Patient und Anschaffungskosten der Hilfsmittel für blinde Menschen und Menschen mit Sehbehinderung nach (55)

Hilfsmittel	Anschaffungskosten	Prozentualer Anteil der Patienten, die das jeweilige Hilfsmittel nutzen
Signalstock	5 €	9,9 %
Blindenlangstock	60 €	25,0 %
Gehhilfen	1.617 €	0,7 %
Rollstuhl	6.070 €	2,2 %
Blindenführhund	21.908 €	0,5 %
Optische Unterstützungen	7.199 €	21,8 %
Computer-Interfaces	7.497 €	1,0 %
An Blindheit angepasste Software	3.749 €	3,9 %
Tonbandgeräte	94 €	2,9 %

Viele der Hilfsmittel sind nicht selbsterklärend und die Nutzung muss im Rahmen von Trainingsangeboten jeweils individuell erlernt werden. Grundlegende Seminare und Trainings, welche ein Leben mit fortschreitendem Sehverlust und Blindheit ermöglichen sollen, sind vor allem ein generelles Blindentraining (z. B. Blindenschrift, Mobilitätstraining mit Blindenlangstock, Blindenführhund und Leitgerät), das Erlernen von lebenspraktischen Fähigkeiten des Alltags (z. B. Körperpflege und Hygiene, Techniken der Nahrungsaufnahme, hauswirtschaftliche Versorgung, Umgang mit Hilfsmitteln) und insbesondere Mobilitäts- und Orientierungstrainings. Je nach Verlauf der Erkrankung kann es notwendig sein, diese Trainingsangebote bereits im Rahmen der kindlichen Frühförderung einzusetzen (S1-Leitlinie und Leitlinie Nr. 7) (30, 61).

Unabhängig von diesen Maßnahmen haben blinde und sehbehinderte Patienten Anspruch auf verschiedene Sozialleistungen, insbesondere (Schwer-)Behindertenausweis, Blinden- und Sehbehindertengeld sowie Pflegegeld. In diesem Zusammenhang werden auch Hinweise auf soziale Hilfen, wie z. B. Beratungsstellen an Sehbehinderten- und Blindenschulen, und Selbsthilfegruppen, wie z. B. pro Retina Deutschland e.V., gegeben.

Bei keiner oder sehr geringer Lichtwahrnehmung der Patienten kann zusätzlich erwogen werden, eine Netzhautprothese (subretinal oder epiretinal) zu implantieren, mit dem Ziel, das funktionelle Sehen teilweise wiederherzustellen. Die Anwendung einer Netzhautprothese ist hierbei auf Patienten beschränkt, bei denen die Netzhaut bereits so weit degeneriert ist, dass kaum noch lebensfähige Netzhautzellen vorhanden sind und die Patienten daher für eine Behandlung mit Voretigen Neparvovec nicht in Frage kommen. Durch das Hilfsmittel kann die Sehfunktion zwar prinzipiell wieder ermöglicht werden, allerdings ist die erreichte Sehschärfe des Patienten trotz Verbesserung üblicherweise noch unterhalb der Grenze zur Blindheit im Sinne des Gesetzes ($Visus < 0,1$) (62).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Voretigen Neparvovec

Eine ursächliche Behandlung der Erkrankung, die den fortschreitenden Sehverlust und die drohende Blindheit adressiert, ist mit der Zulassung von Voretigen Neparvovec im Jahr 2018 verfügbar geworden. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden ausschließlich unterstützende Maßnahmen eingesetzt. Die Krankheitsprogression führt unaufhaltsam zu einem fortschreitenden Verlust der Sehfähigkeit bei Dunkelheit und zu einer Einengung des Gesichtsfeldes bis hin zur Erblindung im Sinne des Gesetzes, die je nach Krankheitsverlauf schon in den ersten zwei Lebensdekaden erreicht wird (21, 25).

Aus den damit einhergehenden körperlichen und seelischen Belastungen für den Patienten sowie den krankheitsbedingten, starken Einschränkungen bezüglich Mobilität, Berufsausübung und Selbstständigkeit, erwächst nicht nur aus klinischer, sondern zudem aus gesellschaftlicher und wirtschaftlicher Sicht auch noch drei Jahre nach Zulassung ein erheblicher Bedarf für Voretigen Neparvovec als einzige Behandlungsoption in diesem Anwendungsgebiet.

Voretigen Neparvovec ist die erste zugelassene kausale Therapie, die den Gendefekt bei Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen *RPE65*-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen

verfügen, ausgleicht und im besten Falle die normale Funktion der Netzhaut wiederherstellt. Aufgrund des Wirkmechanismus ist ein Aufhalten der weiteren Krankheitsprogression in dem Behandlungsareal durch eine Therapie mit Voretigen Neparvovec wahrscheinlich. Aus diesem Grunde sollte die Therapie zu einem Zeitpunkt nach Diagnosestellung durchgeführt werden, zu dem die Zahl der lebensfähigen Photorezeptoren noch ausreichend ist (36). Weiterhin ermöglicht die Therapie, eine bereits verminderte Sehfähigkeit durch eine biallelische *RPE65*-Mutation-assoziierte Netzhautdystrophie zu verbessern.

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

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Eine genaue Fallzahlanalyse von Patienten mit biallelischen *RPE65*-Mutationen, die sich überwiegend in den durch eine Vielzahl an Gendefekten geprägten Indikationen LCA oder RP manifestiert, konnte in den öffentlich zugänglichen Quellen nicht identifiziert werden. Es wird von der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft angenommen, dass in Deutschland 150 bis 200 Patienten von der biallelischen *RPE65*-Mutation-assoziierten Netzhautdystrophie betroffen sind (38). Da aus den recherchierten Quellen keine genaue Herleitung dieser Schätzung identifiziert werden konnte, wird im Nachfolgenden eine eigene Schätzung durchgeführt.

Die Herleitung der behandelbaren Patientenpopulation ist in Abbildung 4 dargestellt. Sie beruht auf der Bestimmung der Anzahl an Patienten mit diagnostizierter LCA und RP und der anschließenden Bestimmung der anteiligen Patienten mit biallelischen *RPE65*-Mutationen, wie bereits in der ersten Nutzenbewertung dargestellt. Zusätzlich fließt in die Herleitung eine aktuelle Studie aus Deutschland ein (32), anhand derer die Anzahl der Patienten mit biallelischer *RPE65*-Mutation anteilig an der Anzahl der Patienten mit diagnostizierter IRD bestimmt wurde. Nachfolgend werden Annahmen und Überlegungen zur Berechnung dargelegt.

Generell wurden neben der autosomal rezessiven *RPE65*-Mutation als häufigste Ausprägung, auch autosomal dominante *RPE65*-Mutationen beschrieben. Da letztere allerdings sehr selten sind (< 1 %) und nicht dem Anwendungsgebiet von Voretigen Neparvovec entsprechen, werden sie in der nachfolgenden Herleitung der Größe der Zielpopulation nicht näher betrachtet (1, 7-9).

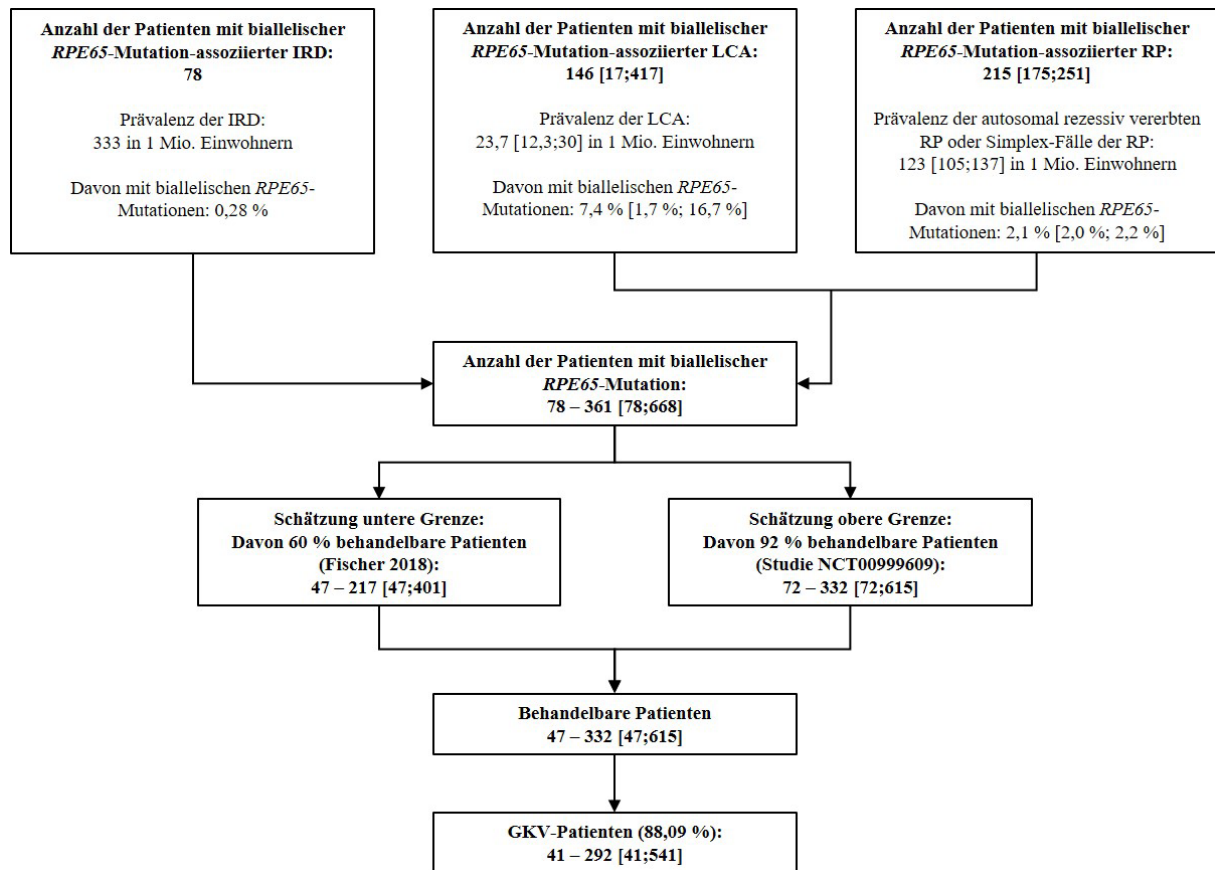


Abbildung 4: Herleitung der behandelbaren Patienten mit Sehverlust durch biallelische *RPE65*-Mutation.

Berechnung der Anzahl der Patienten mit biallelischer *RPE65*-Mutation-assoziierter LCA

Prävalenz der LCA

Es wird angenommen, dass LCA etwa 20 % der Blindheit bei Kindern in Blindenschulen und etwa fünf Prozent aller hereditären Netzhautdystrophien ausmacht (23). Obwohl schon zahlreiche Studien zur Prävalenz der LCA durchgeführt wurden (siehe Tabelle 3-5), sind bisher noch keine Deutschland-spezifischen Zahlen verfügbar. Je nach Region und Studie schwankt die ermittelte Prävalenz für LCA von 12,3 bis 30 in 1 Mio. Einwohnern (23, 63) und wird in der aktuellen Literatur so üblicherweise auch als Spanne für die Prävalenz der Erkrankung angegeben (6, 10, 34, 64). Für die Herleitung der Zielpopulation werden diese Zahlenwerte auch für die Berechnung der Spanne der Prävalenz der LCA verwendet.

Tabelle 3-5: Prävalenz der LCA

Referenz	Region	LCA-Fälle [N]	Prävalenz [pro 1 Mio.]
Bertelsen et al. 2014 (65)	Dänemark	133	23,7
Koenekoop 2004 (23)	Nicht angegeben ^a	Nicht angegeben ^a	30
Stone 2007 (66)	Nordamerika	640	12,3

a: In der Publikation von Koenekoop et al. erfolgt keine Angabe über die regionale Herkunft der Prävalenzdaten sowie der genauen Anzahl der ermittelten LCA-Fälle (23).

Unter den in Tabelle 3-5 dargestellten Publikationen zur Prävalenz der LCA bietet die Studie von Bertelsen et al. die höchste Qualität der Daten (65). Zum einen handelt es sich hierbei um die aktuellste Studie, welche den Einfluss derzeit verfügbarer Diagnosemöglichkeiten somit bestmöglich abbildet. Zum anderen beruht die Studie auf einem systematisch angelegten Register (Dänisches Retinitis Pigmentosa Register), das die gesamte dänische Bevölkerung abdeckt und somit einen bestmöglichen Vergleich für die Prävalenz im deutschen Versorgungskontext bietet. Als Schätzwert für die Prävalenz der LCA in Deutschland wird daher der Wert 23,7 in 1 Mio. Einwohnern angesetzt. Der Wert liegt innerhalb der von der EMA und von Orphanet geschätzten Prävalenz von weniger als 100 bzw. 20 bis 30 in 1 Mio. Einwohnern (67, 68).

Im Vergleich zur Studie von Bertelsen et al. waren die übrigen Studien weniger dafür geeignet, die in Deutschland zu erwartende Prävalenz der LCA zu schätzen (65). Der Review-Artikel von Koenekoop beruft sich auf Prävalenzdaten aus 1957, welche als veraltet angesehen werden können (23). Im Artikel von Stone wurde zwar eine sehr große Anzahl an Patienten mit LCA untersucht, allerdings basierte die Hochrechnung der Prävalenz auf einem Vergleich des genetischen Profils von erkrankten und gesunden Menschen und nicht auf einer systematischen Erhebung von Patienten in einer bestimmten Region (66).

Frequenz der biallelischen RPE65-Mutation bei Patienten mit LCA

Für den Anteil der durch biallelische *RPE65*-Mutation-assoziierten LCA liegen eine Vielzahl unterschiedlicher Studien vor. Die Spannweite der Frequenz der biallelischen *RPE65*-Mutationen unter mit LCA diagnostizierten Patienten wird üblicherweise zwischen sechs und 16 % angegeben (2, 8, 12, 13).

Für die Berechnung der Zielpopulation wurde zunächst die Frequenz der biallelischen *RPE65*-Mutationen bei LCA durch Berechnung eines gewichteten Mittelwerts über insgesamt 24 Studien geschätzt (siehe Tabelle 3-6). Die Analyse basiert auf einer von den Hollander et al. durchgeführten Mittelung über 13 Studien, welche um insgesamt 11 Studien erweitert wurde (8). Die Gewichtung erfolgte basierend auf der Größe der untersuchten Stichprobe, verglichen mit der insgesamt untersuchten Anzahl an Patienten mit diagnostizierter LCA.

Unter den 24 abgebildeten Studien basierten 12 auf Daten zur europäischen Bevölkerung (Gesamtgewicht: 30,6 %) und sieben auf Daten zur nordamerikanischen Bevölkerung (Gesamtgewicht: 49,3 %). Bei den verbleibenden fünf Studien (Gesamtgewicht: 20 %) basierten die

Daten auf der Bevölkerung von anderen Regionen wie Indonesien und China (69, 70) oder konnten auf Basis der Angaben in der Publikation keiner Region eindeutig zugeordnet werden (21, 71, 72).

Für die Berechnung der Zielpopulation wurde der gewichtete Mittelwert der biallelischen *RPE65*-Mutationen bei Patienten mit LCA von 7,4 % [1,7 %; 16,7 %] verwendet. Für die Angabe der Spanne [1,7 %; 16,7 %] wurde die niedrigste sinnvolle sowie die höchste beobachtete Frequenz ausgewählt (73, 74). Die niedrigste beobachtete Frequenz beträgt null Prozent (75); die Verwendung dieses Wertes ist allerdings nicht sinnvoll, da die Frequenz der *RPE65*-Mutationen bei LCA generell nachgewiesen ist und somit mehr als null Prozent betragen muss.

Tabelle 3-6: Frequenz der biallelischen *RPE65*-Mutationen bei Patienten mit LCA

Referenz	Region	Anzahl gescreenter LCA-Fälle [N]	Gewichtung	Frequenz der biallelischen <i>RPE65</i> Mutation
Dharmaraj et al. 2000 (76)	USA, Kanada	100	3,9 %	3,0 %
Lotery 2000 (71)	Neun Länder, größte Subgruppe: Indien (22 %)	176	6,9 %	6,8 %
Sitorus et al. 2003 (69)	Indonesien	21	0,8 %	9,5 %
Hanein et al. 2004 (77)	20 Länder; größte Subgruppe: Frankreich (49 %)	179	7,0 %	6,1 %
Booij et al. 2005 (78)	Niederlande	35	1,4 %	5,7 %
Zernant et al. 2005 (79)	USA, Kanada	205	8,0 %	2,4 %
Yzer et al. 2006 (74)	62 % Belgien, 34 % Niederlande	58	2,3 %	1,7 %
Simonelli et al. 2007 (80)	Italien	95	3,7 %	8,4 %
Vallespin et al. 2007 (75)	Spanien	42	1,6 %	0,0 %
Henderson et al. 2007 (81)	England	59	2,3 %	3,4 %
Morimura et al. 1998 (13)	USA, Kanada	45	1,8 %	15,6 %
Thompson et al. 2000 (21)	USA, Deutschland	228	8,9 %	8,8 %
Simovich et al. 2001 (82)	USA	98	3,8 %	8,2 %
Astuti et al. 2016 (83)	Dänemark	64	2,5 %	15,6 %
Bocquet et al. 2013 (17)	Frankreich	52	2,0 %	16,0 %
Coppieters et al. 2010 (84)	Belgien	91	3,6 %	8,8 %
Eisenberger et al. 2013 (72)	43 % arabischer Herkunft	56	2,2 %	1,8 %
Ellingford et al. 2016 (85)	England	78	3,1 %	5,1 %
Galvin et al. 2005 (86)	USA, Kanada	110	4,3 %	10,0 %
Haer-Wigman et al. 2017 (87)	Niederlande	15	0,6 %	6,7 %
Lotery et al. 2003 (88)	USA	299	11,7 %	8,0 %
Marlhens et al. 1997 (73)	Frankreich	12	0,5 %	16,7 %
Stone 2007 (66)	Nordamerika	401	15,7 %	8,1 %
Verma et al. 2013 (70)	China	30	1,2 %	16,7 %
Gesamt		2.549	100,0 %	

Referenz	Region	Anzahl gescreenter LCA-Fälle [N]	Gewichtung	Frequenz der biallelischen <i>RPE65</i> Mutation
Gewichteter Mittelwert				7,4 %
Gewichtete Standardabweichung				3,4 %
Die Zahlenwerte der in grau hinterlegten Zeilen wurden aus den Hollander et al. übernommen (8). Die insgesamt untersuchte Population umfasst 2.549 Patienten. Die Gewichtung basiert auf der Größe der untersuchten Stichprobe einer Studie verglichen mit der Größe der gesamten untersuchten Stichprobe.				

Berechnung der Patienten mit biallelischer *RPE65*-Mutation-assoziiierter RP

Prävalenz der RP

RP wird weltweit als eine der häufigsten Ursachen für den Sehverlust bei Kindern und jungen Erwachsenen angesehen (65). So konnte auch für Deutschland gezeigt werden, dass etwa sieben Prozent der Neuerblindungen im Rheinland im Jahr 2006 auf diese Erkrankung zurückzuführen sind (50). Allerdings ist hierbei zu beachten, dass RP mit einer großen Bandbreite an unterschiedlichen Gendefekten mit jeweils unterschiedlichen Symptomen und Verläufen assoziiert ist. In diesem Kontext wird RP generell als Gruppe von Erkrankungen beschrieben, welche auf unterschiedlichen Ursachen basieren können, aber überlappende Symptome zeigen, die zu ähnlichen Folgen führen (89). So kann die Vererbung je nach Typ autosomal dominant, autosomal rezessiv, x-chromosomal, aber auch mitochondrial oder mit digenischer Ursache erfolgen. Weiterhin werden syndromische und nicht-syndromische Formen unterschieden (16, 89).

Die biallelische *RPE65*-Mutation-assoziierte RP stellt eine nicht-syndromische autosomal rezessiv vererbte Krankheit dar, welche zusätzlich in Simplex-Fällen auftreten kann (ar/sx Vererbung). Unter Simplex-Fällen werden hierbei Fälle verstanden, bei denen nur ein Betroffener in der jeweiligen Familie zu finden ist und der Vererbungstyp daher anamnestisch nicht genau bestimmt werden kann (65). Aufgrund neuer diagnostischer Methoden (z. B. Segregationsanalyse) kann jedoch davon ausgegangen werden, dass diese Form der autosomal-rezessiven Vererbung zuzuordnen ist. Für die Herleitung der Zielpopulation wurden daher nur Studien berücksichtigt (siehe Tabelle 3-7), welche neben der Prävalenz der nicht-syndromischen RP auch den Anteil der ar/sx Vererbung für RP angeben. Die Berechnung der Prävalenz der ar/sx vererbten RP erfolgt dementsprechend durch die Multiplikation der Prävalenz der nicht-syndromischen RP mit dem Anteil der ar/sx Vererbung.

In Tabelle 3-7 sind die Publikationen aufgeführt, die für die Herleitung der Zielpopulation identifiziert werden konnten. Die aus den Publikationen abgeleitete durchschnittliche Prävalenz von 195 ist niedriger als die von der EMA geschätzte Prävalenz der RP von weniger als 370 in 1 Mio. Einwohnern (90). Dies kann allerdings durch die Einschränkung auf die nicht-syndromischen Fälle der Erkrankung erklärt werden.

Der Mittelwert der aus den einzelnen Studien ermittelten Prävalenz der nicht-syndromischen RP mit ar/sx Vererbung beträgt 123 [105; 137] und wurde als Basis für die Herleitung der

Zielpopulation verwendet. Als untere und obere Grenze für die Schätzung wurden die aus Bertelsen et al. und Puech et al. berechnete Prävalenz herangezogen (65, 91).

Tabelle 3-7: Prävalenz der RP

Referenz	Region	Population [N]	Prävalenz der nicht-syndromischen RP [pro 1 Mio.]	Anteil mit ar/sx Vererbung	Prävalenz der nicht-syndromischen RP mit ar/sx Vererbung [pro 1 Mio.]
Bunker et al. 1984 (92)	USA	1,1 Mio.	193	65 %	126
Puech et al. 1991 (91)	Frankreich	2,5 Mio.	237	58 %	137
Bertelsen et al. 2014 (65)	Dänemark	5,6 Mio.	154	68 % ^a	105
Mittelwert			195	64 %	123
a: In der Publikation von Bertelsen et al. bezieht sich der Anteil der ar/sx Vererbung auf generelle retinale Dystrophien und nicht spezifisch auf nicht-syndromische RP (65) ar/sx: autosomal rezessive Vererbung oder Simplex-Fälle					

Berechnung der Patienten mit biallelischen RPE65-Mutationen bei Patienten mit RP

Bei der Literaturrecherche zeigte sich, dass in verschiedenen Review-Artikeln eine schwankende Frequenz von ein bis fünf Prozent der biallelischen *RPE65*-Mutationen unter Patienten mit ar/sx vererbter RP angegeben wurde (1, 2, 10, 12, 15). Die Artikel beziehen sich allerdings fast ausschließlich auf eine Studie von Morimura et al., in der eine Frequenz von zwei Prozent für die *RPE65*-Mutationen unter Patienten mit autosomal rezessiver RP bestimmt wurde (13).

In einer eigenen Auswertung von drei Studien (vgl. Tabelle 3-8) wurde ein gewichteter Mittelwert der Prävalenz von 2,1 % [2,0 %; 2,2 %] ermittelt. Die Gewichtung erfolgte basierend auf der Größe der untersuchten Stichprobe, verglichen mit der insgesamt untersuchten Anzahl an Patienten mit diagnostizierter RP. Als untere und obere Grenze für die Schätzung wurden Frequenzen basierend auf Haer-Wigman et al. und Thompson et al. herangezogen (21, 87).

Tabelle 3-8: Frequenz der biallelischen *RPE65*-Mutationen bei ar/sx vererbter RP

Referenz	Region	Anzahl gescreener RP-Fälle [N]	Gewichtung	Frequenz der biallelischen <i>RPE65</i> -Mutation
Morimura et al. 1998 (13)	USA	147	26 %	2,0 %
Thompson et al. 2000 (21)	USA, Deutschland	339	59 %	2,1 %
Haer-Wigman et al. 2017 (87)	Niederlande	89	15 %	2,2 %
Gewichteter Mittelwert				2,1 %

Berechnung der Anzahl an Patienten mit biallelischer *RPE65*-Mutation-assoziierter LCA oder RP

Aus einer Prävalenz für LCA von 23,7 in 1 Mio. Einwohnern und einem Anteil biallelischer *RPE65*-Mutationen von 7,4 % [1,7 %; 16,7 %] berechnet sich die Prävalenz der biallelischen *RPE65*-Mutation-assozierten LCA zu 1,75 [0,21; 5,01] in 1 Mio. Einwohnern. Bei einer Bevölkerung von 83.222.442 (Stand 04.01.2022; (93)) berechnet sich hieraus eine Anzahl von 146 [17; 417] Patienten in Deutschland (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Berechnung der Anzahl an Patienten mit biallelischer *RPE65*-Mutation-assoziierter LCA

	Prävalenz der LCA [pro 1 Mio.]	Frequenz der biallelischen <i>RPE65</i> - Mutation bei LCA	Prävalenz der biallelischen <i>RPE65</i> - Mutation-assozierten LCA [pro 1 Mio.]	Patienten in Deutschland [N]
Schätzwert	23,7 (65)	7,4 % ^a	1,75	146
Minimum	12,3 (66)	1,7 % (74)	0,21	17
Maximum	30 (23)	16,7 % (73)	5,01	417
a: Gewichteter Mittelwert aus 24 Studien				

Aus einer Prävalenz von 123 Patienten mit ar/sx vererbter RP in 1 Mio. Einwohnern und einem Anteil biallelischer *RPE65*-Mutationen von 2,1 % [2,0 %; 2,2 %] bestimmt sich die Prävalenz der *RPE65*-Mutation-assozierten RP zu 2,6 [2,1; 3,0] in 1 Mio. Einwohnern. Bei einer Bevölkerung von 83.222.442 ergibt sich hieraus eine Anzahl von 215 [175; 251] Patienten in Deutschland (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Berechnung der Anzahl an Patienten mit biallelischer *RPE65*-Mutation-assoziierter RP

	Prävalenz der ar/sx vererbten nicht-syn- dromischen RP [pro 1 Mio.]	Frequenz der biallelischen <i>RPE65</i> - Mutation bei ar/sx vererbter nicht- syndromischer RP	Prävalenz der biallelischen <i>RPE65</i> - Mutation- assozierten RP [pro 1 Mio.]	Patienten in Deutschland [N]
Schätzwert	123 ^a	2,1 % ^a	2,6	215
Minimum	105 (65)	2,0 % (13)	2,1	175
Maximum	137 (91)	2,2 % (87)	3,0	251
a: Gewichteter Mittelwert aus drei Studien ar/sx: autosomal rezessive Vererbung oder Simplex-Fälle				

Die Anzahl der Patienten mit biallelischer *RPE65*-Mutation assoziierten RP und LCA ist demnach 361 [192; 668].

Berechnung der Anzahl an Patienten mit biallelischer *RPE65*-Mutation-assoziiertes IRD *Prävalenz der IRD*

IRDs sind eine breitgefaste Gruppe von klinisch und genetisch unterschiedlichen Erkrankungen und stellen die Hauptursache für Sehstörungen bei Menschen im erwerbsfähigen Alter dar (94). Sie sind in hohem Maße heterogen, können jedoch in Unterkategorien eingeteilt werden, um die betroffenen Netzhautregionen und Zelltypen zu unterscheiden; z.B. RP versus Makuladystrophie, die ursprünglich überwiegend peripheren bzw. zentralen Sehverlust verursachen (32, 94). Derzeit sind mehr als 260 "Krankheitsgene" bekannt, die IRDs verursachen (32). RP ist die häufigste Form der IRDs und mehr als 70 Gene gelten für die RP als ursächlich (15, 95).

Eine aktuelle Kohortenstudie hat anhand von über 2.000 Patienten repräsentative Daten zur Prävalenz und zum Mutationsspektrum der IRD-Gene innerhalb der deutschen Bevölkerung bestimmt (32).

Aus einer Prävalenz von 333 IRD-Patienten in 1 Mio. Einwohnern und einem Anteil biallelischer *RPE65*-Mutationen von 0,28 % (6 Patienten mit *RPE65*-Mutation aus insgesamt 2.158 untersuchten Patienten) (32) bestimmt sich die Prävalenz der *RPE65*-Mutation-assoziierten IRD zu 0,93 in 1 Mio. Einwohnern. Bei einer Bevölkerung von 83.222.442 ergibt sich hieraus eine Anzahl von 78 Patienten in Deutschland (Abbildung 4). Da die Bestimmung der Prävalenz der *RPE65*-Mutation-assoziierten IRD ausschließlich anhand dieser aktuellen Kohortenstudie (32) erfolgte, kann hierfür keine Spanne angegeben werden.

Berechnung der Anzahl an Patienten mit biallelischer *RPE65*-Mutation

Aus den oben beschriebenen Berechnungen der Anzahl an Patienten mit biallelischer *RPE65*-Mutation-assoziiertes LCA oder RP (361 [192; 668]) und IRD (78) ergibt sich für die Anzahl an Patienten mit biallelischer *RPE65*-Mutation eine Spanne von 78 – 361 [78;668].

Inzidenz der biallelischen *RPE65*-Mutation assoziiertes Netzhautdystrophie

Da sich die biallelische *RPE65*-Mutation assoziiertes Netzhautdystrophie nicht direkt auf die Sterblichkeit des Patienten auswirkt und die Erkrankung ausschließlich autosomal rezessiv vererbt wird, wird angenommen, dass die Inzidenz direkt und unverändert aus der Prävalenz abgeleitet werden kann. Somit beträgt die Inzidenz zwischen 0,93 (ausgehend von IRD) und 4,35 (ausgehend von 1,75 für LCA plus 2,6 für RP) in 1 Mio. Geburten, was bei einer Geburtenrate von jährlich 773.144 Neugeborenen insgesamt 0,7 bis 3,4 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland entspricht (96).

Behandelbare Patienten mit biallelischen *RPE65*-Mutationen

Für eine Behandlung mit Voretigen Neparvovec kommen nur Patienten in Betracht, die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen (vgl. Abschnitt 3.2.1).

Da hierzu in der Literatur keine Daten identifiziert werden konnten, muss der Anteil der behandelbaren Patienten geschätzt werden. Für die Schätzung wurden zwei unterschiedliche Ansätze verfolgt. Zum einen wurde Prof. Dr. Dominik Fischer als anerkannter Ophthalmologe mit Forschungsschwerpunkt im Bereich retinaler Erkrankungen der Universität Tübingen konsultiert (97). Basierend auf seiner klinischen Erfahrung schätzt er den Anteil behandelbarer Patienten auf mindestens 60 % (98). Zum anderen wurden die Daten aus der Phase III-Studie (NCT00999609) für eine Einschätzung des behandelbaren Anteils an Patienten verwendet, unter der Annahme, dass die untersuchte Patientenpopulation in der Studie in ihren Charakteristika der für den deutschen Versorgungskontext relevanten Patientenpopulation entspricht.

Von den 36 für die klinische Studie gescreenten Patienten wurden fünf basierend auf den Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien der Studie ausgeschlossen. Bei zwei der fünf Patienten war dies auf nicht-versorgungsrelevante Kriterien zurückzuführen (fehlende freiwillige Zustimmung und Aufmerksamkeitseinschränkungen für die Absolvierung des Mobilitätstests). Hierauf basierend berechnet sich der Anteil der für die Therapie geeigneten Patienten auf 92 % ($33/36=91,7\%$).

Die Anzahl der behandelbaren Patienten mit biallelischer *RPE65*-Mutation beträgt somit 47 bis 332 [47; 615] (Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Behandelbare Patienten mit biallelischer *RPE65*-Mutation

	Patienten mit biallelischer <i>RPE65</i>-Mutation [N]	Minimale Anzahl behandelbarer Patienten nach Schätzung durch Fischer 2018 (98) (60 %) [N]	Maximale Anzahl behandelbarer Patienten nach Schätzung basierend auf Studie NCT00999609 (92 %) [N]	Behandelbare Patienten mit biallelischer <i>RPE65</i>-Mutation [N]
Mittelwert	78 – 361	47 – 271	72 – 332	47 – 332
Minimum	78	47	72	47
Maximum	668	401	615	615

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Aufgrund des Vorliegens einer autosomal rezessiv vererbten Erkrankung werden keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz des Sehverlusts aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen *RPE65*-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen, erwartet.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Voretigen Neparvovec (Luxturna®)	47 – 332 [47; 615]	41 – 292 [41; 541]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Voretigen Neparvovec ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen RPE65-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen (35).

Die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Tabelle 3-12) erfolgte gemäß Beschreibung in Abschnitt 3.2.3 und ergibt eine Zielpopulation behandelbarer Patienten von 47 bis 332 [47; 615].

Die Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation erfolgte auf Basis des Anteils GKV-Versicherter an der deutschen Gesamtbevölkerung. Dieser beträgt 88,09 %

(Stand 01.07.2021; (99)). Hieraus berechnet sich die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation zu 41 bis 292 [41; 541].

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Voretigen Neparvovec (Luxturna®)	Erwachsene und pädiatrische Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen <i>RPE65</i> -Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen	Erheblicher Zusatznutzen	41 – 292 [41; 541]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit therapeutischem Zusatznutzen entspricht der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, da alle Patienten der Zielpopulation von einer Behandlung mit Voretigen Neparvovec profitieren.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der

Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Grundlage für die in Abschnitt 3.2 erforderlichen Daten und Angaben sind aktuelle Leitlinien, Fachinformationen sowie relevante Publikationen aus Fachzeitschriften zur LCA, RP und IRDs. Es wurde keine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

Zur Beschreibung der Erkrankung (Abschnitt 3.2.1) und des therapeutischen Bedarfs (Abschnitt 3.2.2) erfolgte über den Zeitraum vom 15.06.2018 bis zum 12.01.2022 eine orientierende Suche nach aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien, die Informationen zur Indikation liefern. Hierbei wurden folgende Leitlinien identifiziert:

- Berufsverband der Augenärzte Deutschlands und Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, 2011. Leitlinie Nr. 7 - Versorgung von Sehbehinderten und Blinden
- Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Retinologische Gesellschaft (RG) und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA), 2021. S1-Leitlinie: Erbliche Netzhaut-, Aderhaut- und Sehbahnerkrankungen

Suchbegriffe waren „Leber congenitale Amaurose“, „Leber kongenitale Amaurose“, „Lebersche kongenitale Amaurose“, „Leber congenital amaurosis“, „LCA“, „Retinitis pigmentosa“, „RPE65“, „Hereditäre Netzhauterkrankung“, „Hereditäre Netzhautdystrophie“, „erbliche Netzhauterkrankung“, „erbliche Netzhautdystrophie“, „inherited retinal dystrophy“, „inherited retinal disease“ und „hereditary retinal dystrophy“.

Zur Beantwortung spezifischer Fragestellungen erfolgten Handrecherchen über den Zeitraum vom 15.06.2018 bis 12.01.2022 über Suchmaschinen (insbesondere PubMed, Google, Google Scholar) im Internet mit relevanten Schlagwörtern, z. B. „Leber congenitale Amaurose“,

„Leber kongenitale Amaurose“, „Lebersche kongenitale Amaurose“, „Leber congenital amaurosis“, „LCA“, „Retinitis pigmentosa“, „autosomal rezessive Retinitis pigmentosa“, „autosomal recessive retinitis pigmentosa“, „arRP“, „RPE65“, „Hereditäre Netzhauterkrankung“, „Hereditäre Netzhautdystrophie“, „erbliche Netzhauterkrankung“, „erbliche Netzhautdystrophie“, „inherited retinal dystrophy“, „inherited retinal disease“, „hereditary retinal dystrophy“, „classification“, „diagnosis“, „treatment“, „Behandlung“, „blindness“, „Blindheit“, „costs“, „Kosten“ und „economic burden“. Die Informationsbeschaffung zur Ermittlung des Einflusses von Sehbehinderung und Blindheit auf Lebenszufriedenheit erfolgte durch gezielte Recherche in der Zeitschrift *horus* vom Deutschen Verein der Blinden und Sehbehinderten im Studium und Beruf e.V.

Außerdem wurden die Referenzlisten bereits identifizierter relevanter Artikel gesichtet, um weitere relevante Publikationen zu lokalisieren. Die identifizierten Publikationen wurden auf ihre Relevanz begutachtet und bei Eignung der Volltext weiter geprüft. Eingeschlossen wurden alle Artikel, die neben den o. g. Quellen einen zusätzlichen relevanten Informationsgewinn zu den folgenden Themen erbrachten:

- Beschreibung der Erkrankung, wie z. B. Krankheitsbild und Verlauf
- Diagnostik
- Behandlungsoptionen von hereditären Netzhautdystrophien
- Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.

Zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland (Abschnitt 3.2.3) und der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde über den Zeitraum vom 15.06.2018 bis zum 09.02.2022 auf folgenden Internetseiten recherchiert:

- Paul-Ehrlich-Institut (PEI) (<https://www.pei.de>)
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund) (<http://www.gbe-bund.de/>)
- Orphanet (<http://www.orpha.net>)
- Statistisches Bundesamt (<https://www.destatis.de/>)

Ergänzend hierzu wurde zwischen dem 15.06.2018 und dem 12.01.2022 eine Recherche über Suchmaschinen im Internet mit relevanten Schlagwörtern, z. B. „Leber kongenitale Amaurose“, „Leber kongenitale Amaurose“, „Lebersche kongenitale Amaurose“, „Leber congenital amaurosis“, „LCA“, „Retinitis pigmentosa“, „autosomal rezessive Retinitis pigmentosa“, „autosomal recessive retinitis pigmentosa“, „arRP“, „RPE65“, „Hereditäre Netzhauterkrankung“, „Hereditäre Netzhautdystrophie“, „erbliche Netzhauterkrankung“, „erbliche Netzhautdystrophie“, „inherited retinal dystrophy“, „inherited retinal disease“ und „hereditary retinal dystrophy“, „Epidemiologie“, „epidemiology“, „Prävalenz“, „prevalence“, „Inzidenz“ und „incidence“ durchgeführt. Die Recherche erfolgte nicht systematisch. Treffer wurden online gescreent.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Nash BM, Wright DC, Grigg JR, Bennetts B, Jamieson RV. Retinal dystrophies, genomic applications in diagnosis and prospects for therapy. *Transl Pediatr.* 2015;4(2):139-163. Epub 2016/02/03.
2. Dias MF, Joo K, Kemp JA, Fialho SL, da Silva Cunha A, Jr., Woo SJ, et al. Molecular genetics and emerging therapies for retinitis pigmentosa: Basic research and clinical perspectives. *Prog Retin Eye Res.* 2018;63:107-131. Epub 2017/11/04.
3. Kellner U, Kellner S, Saleh M, Deutsch S, Weinitz S, Farmand G. [Congenital Retinal Dystrophies: Combining Ophthalmological Techniques to Improve the Read-out]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2020;237(3):275-287. Epub 2020/03/18. Hereditäre Netzhautdystrophien: Kombination ophthalmologischer Methoden zur Optimierung des Readout.
4. RetNet. Summaries of Genes and Loci Causing Retinal Diseases. Verfügbar unter: <https://sph.uth.edu/retnet/sum-dis.html>. 2022.
5. Liew G, Michaelides M, Bunce C. A comparison of the causes of blindness certifications in England and Wales in working age adults (16-64 years), 1999-2000 with 2009-2010. *BMJ Open.* 2014;4(2):e004015. Epub 2014/02/15.
6. Cideciyan AV. Leber congenital amaurosis due to RPE65 mutations and its treatment with gene therapy. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29(5):398-427. Epub 2010/04/20.
7. Fahim TA, Daiger S, Weleber RG. Nonsyndromic Retinitis Pigmentosa Overview. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1417/>. 2000.
8. den Hollander AI, Roepman R, Koenekoop RK, Cremers FP. Leber congenital amaurosis: genes, proteins and disease mechanisms. *Prog Retin Eye Res.* 2008;27(4):391-419. Epub 2008/07/18.
9. Bowne SJ, Humphries MM, Sullivan LS, Kenna PF, Tam LC, Kiang AS, et al. A dominant mutation in RPE65 identified by whole-exome sequencing causes retinitis pigmentosa with choroidal involvement. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(10):1074-1081. Epub 2011/06/10.
10. Blue Cross and Blue Shield of Kansas City (BCBSKC). Gene Therapy for Inherited Retinal Dystrophy: Policy Number 2.04.144. Verfügbar unter: http://medicalpolicy.bluekc.com/MedPolicyLibrary/Medicine/Pathology%20Laboratory/03-18_2_Gene_Therapy_for_Inherited_Retinal_Dystrophy.pdf. 2018.
11. Chacon-Camacho OF, Zenteno JC. Review and update on the molecular basis of Leber congenital amaurosis. *World J Clin Cases.* 2015;3(2):112-124. Epub 2015/02/17.
12. Lorenz B, Gyürüs P, Preising MN, Bremser D, Gu S, Andrassi M, et al. Early-Onset Severe Rod-Cone Dystrophy in Young Children with RPE65 Mutations. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2000;41(9):2735-2742.
13. Morimura H, Fishman GA, Grover SA, Fulton AB, Berson EL, Dryja TP. Mutations in the RPE65 gene in patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa or Leber congenital amaurosis. *American Journal of Ophthalmology.* 1998;95(6):3088-3093.
14. Kumaran N, Moore AT, Weleber RG, Michaelides M. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: clinical features, molecular genetics and therapeutic interventions. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(9):1147-1154. Epub 2017/07/10.

15. Ferrari S, Di Iorio E, Barbaro V, Ponzin D, Sorrentino FS, Parmeggiani F. Retinitis pigmentosa: genes and disease mechanisms. *Current Genomics*. 2011;12(4):238–249.
16. Zobor D, Zrenner E. Retinitis pigmentosa – eine Übersicht: Pathogenese, Leitfaden für die Diagnostik und Perspektiven. *Ophthalmologie*. 2012;109(5):501-514;quiz 515. Epub 2012/05/15. Retinitis pigmentosa - eine Übersicht. Pathogenese, Leitfaden für die Diagnostik und Perspektiven.
17. Bocquet B, Lacroux A, Surget MO, Baudoin C, Marquette V, Manes G, et al. Relative frequencies of inherited retinal dystrophies and optic neuropathies in Southern France: assessment of 21-year data management. *Ophthalmic Epidemiol*. 2013;20(1):13-25. Epub 2013/01/29.
18. Hamel C. Retinitis pigmentosa. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:40. Epub 2006/10/13.
19. Lorenz B, Poliakov E, Schambeck M, Friedburg C, Preising MN, Redmond TM. A comprehensive clinical and biochemical functional study of a novel RPE65 hypomorphic mutation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(12):5235-5242. Epub 2008/07/05.
20. Weleber RG, Pennesi ME, Wilson DJ, Kaushal S, Erker LR, Jensen L, et al. Results at 2 Years after Gene Therapy for RPE65-Deficient Leber Congenital Amaurosis and Severe Early-Childhood-Onset Retinal Dystrophy. *Ophthalmology*. 2016;123(7):1606-1620. Epub 2016/04/23.
21. Thompson DA, Gyürüs P, Fleischer LL, Bingham EL, McHenry CL, Apfelstedt-Sylla E, et al. Genetics and phenotypes of RPE65 mutations in inherited retinal degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2000;41(13):4293–4299.
22. Kellner U, Renner AB, Herbst SM, Kellner S, Weinitz S, Weber BH. [Hereditary retinal dystrophies]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2012;229(2):171-193; quiz 194-176. Epub 2012/01/14. Hereditäre Netzhautdystrophien.
23. Koenekoop RK. An overview of Leber congenital amaurosis: a model to understand human retinal development. *Surv Ophthalmol*. 2004;49(4):379-398. Epub 2004/07/03.
24. Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS). Versorgungsmedizinische Grundsätze, Teil A Gemeinsame Grundsätze: 6. Blindheit und hochgradige Sehbehinderung. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/versmedv/BJNR241200008.html>. 2008.
25. Paunescu K, Wabbels B, Preising MN, Lorenz B. Longitudinal and cross-sectional study of patients with early-onset severe retinal dystrophy associated with RPE65 mutations. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243(5):417-426. Epub 2004/11/27.
26. Pro Retina. Retinitis Pigmentosa (RP) - Was ist das? Verfügbar unter: <https://www.pro-retina.de/dateien/Retinitis-Pigmentosa.pdf>. 2004.
27. Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Voretigene Neparvovec for Biallelic RPE65-Mediated Retinal Disease: Effectiveness and Value. Evidence Report. Verfügbar unter: <https://icer-review.org/material/voretigene-evidence-report/>. 2018.
28. Spark Therapeutics. Spark Therapeutics Briefing Document: FDA Advisory Committee Meeting. 2017.
29. Chung DC, Bertelsen M, Lorenz B, Pennesi ME, Leroy BP, Hamel CP, et al. The Natural History of Inherited Retinal Dystrophy Due to Biallelic Mutations in the RPE65 Gene. *Am J Ophthalmol*. 2019;199:58-70. Epub 2018/10/01.
30. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Retinologische Gesellschaft (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA). S1-Leitlinie: Erbliche

- Netzhaut-, Aderhaut- und Sehbahnerkrankungen.
<https://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>. 2021.
31. Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu Z-F, Tillman A, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65 -mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017;390(10097):849-860.
 32. Weissschuh N, Obermaier CD, Battke F, Bernd A, Kuehlewein L, Nasser F, et al. Genetic architecture of inherited retinal degeneration in Germany: A large cohort study from a single diagnostic center over a 9-year period. *Hum Mutat*. 2020;41(9):1514-1527. Epub 2020/06/13.
 33. Stingl K, Kempf M, Bartz-Schmidt KU, Dimopoulos S, Reichel F, Jung R, et al. Spatial and temporal resolution of the photoreceptors rescue dynamics after treatment with voretigene neparvovec. *Br J Ophthalmol*. 2021. Epub 2021/01/22.
 34. Dumitrescu A, Moshfeghi A, Epley D, Mmoran L, Hao Tang P. Leber Congenital Amaurosis. Verfügbar unter: [http://eyewiki.aao.org/Leber Congenital Amaurosis](http://eyewiki.aao.org/Leber_Congenital_Amaurosis). 2015.
 35. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Luxturna® (Stand: 11/2021). 2021.
 36. Maguire AM, High KA, Auricchio A, Wright JF, Pierce EA, Testa F, et al. Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. *The Lancet*. 2009;374(9701):1597-1605.
 37. Pierce EA, Bennett J. The Status of RPE65 Gene Therapy Trials: Safety and Efficacy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(9):a017285. Epub 2015/01/31.
 38. Stieger K, Lorenz B. Gentherapie bei degenerativen Erkrankungen der Netzhaut (Gene therapy of retinal degenerative diseases). *Z prakt Augenheilkd*. 2009(30):561-573.
 39. Niedersächsisches Ministerium für Soziales Gesundheit und Gleichstellung. Ratgeber für Eltern sehbehinderter und blinder Kinder: Stand Juli 2014. Verfügbar unter: [https://www.ms.niedersachsen.de/download/90421/Ratgeber fuer Eltern sehbehinderter und blinder Kinder.pdf](https://www.ms.niedersachsen.de/download/90421/Ratgeber_fuer_Eltern_sehbehinderter_und_blinder_Kinder.pdf). 2014.
 40. Deutscher Blinden- und Sehbehindertenverband e.V. (DBSV). Ratgeber Recht für blinde und sehbehinderte Menschen: Überarbeitete Auflage, Stand: 15. Dezember 2017. Verfügbar unter: [https://www.dbsv.org/broschueren.html?file=files/ueber-dbsv/publikationen/broschueren/DBSV-Ratgeber Recht 2017.pdf](https://www.dbsv.org/broschueren.html?file=files/ueber-dbsv/publikationen/broschueren/DBSV-Ratgeber_Recht_2017.pdf). 2017.
 41. Köberlein J, Beifus K, Schaffert C, Finger RP. The economic burden of visual impairment and blindness: a systematic review. *BMJ Open*. 2013;3(11):e003471. Epub 2013/11/10.
 42. Kern I. Zeitenwende - vom Leben nach der blista: Lehramtsstudium Englisch und Deutsch. Verfügbar unter: [http://www.dvbs-online.de/index.php/publikationen-3/horus/horus-4-2017#Teilhabechancen Arbeit](http://www.dvbs-online.de/index.php/publikationen-3/horus/horus-4-2017#Teilhabechancen_Arbeit). 2017.
 43. Hesse A-K. Zeitenwende - vom Leben nach der blista: Duales Studium zur Verwaltungsinspektorin. Verfügbar unter: https://www.dvbs-online.de/index.php/publikationen-3/horus/horus-%E2%80%93-marburger-beitr%C3%A4ge-1-2018#_Toc506298875. 2018.
 44. Otto C. Behinderung und Karriere - behindert in die Wirtschaft. Verfügbar unter: [http://www.dvbs-online.de/index.php/publikationen-3/horus/horus-4-2017#Teilhabechancen Arbeit](http://www.dvbs-online.de/index.php/publikationen-3/horus/horus-4-2017#Teilhabechancen_Arbeit). 2017.
 45. Widmer L. "Selbsthilfe bedeutet vor allem, sich nicht zu verstecken" - Die Sicht auf Selbsthilfe erweitern. Verfügbar unter: <http://www.dvbs->

- [online.de/index.php/publikationen-3/horus/horus-%E2%80%93-marburger-beitr%C3%A4ge-1-2018#_Toc506298850](https://www.dvbs-online.de/index.php/publikationen-3/horus/horus-%E2%80%93-marburger-beitr%C3%A4ge-1-2018#_Toc506298850). 2018.
46. Richter M. Ein langer Atem zahlt sich aus. Verfügbar unter: https://www.dvbs-online.de/index.php/publikationen-3/horus/horus-4-2017#Langer_Atem. 2017.
 47. Bach HW. Teilhabechancen an Arbeit und Beruf: Was muss geschehen, um die Erwerbsbeteiligung blinder und sehbehinderter Menschen zu verbessern? Verfügbar unter: http://www.dvbs-online.de/index.php/publikationen-3/horus/horus-4-2017#Teilhabechancen_Arbeit. 2017.
 48. Brawata I. Zu den eigenen Stärken stehen! Wie es gelingen kann, mit Blindheit oder Sehbehinderung eine Ausbildung, ein Praktikum oder eine Arbeitsstelle zu bekommen: Interview mit Ute Mölter und Christoph Korte. Verfügbar unter: <https://www.dvbs-online.de/index.php/publikationen-3/horus/horus-%E2%80%93-marburger-beitr%C3%A4ge-2-2017#staerken>. 2017.
 49. Engels D. Chancen und Risiken der Digitalisierung der Arbeitswelt für die Beschäftigung von Menschen mit Behinderung. Verfügbar unter: <https://www.ssoar.info/ssoar/handle/document/47065#>. 2016.
 50. Robert Koch-Institut (RKI). GBE-Themenheft: Blindheit und Sehbehinderung. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/blindheit.pdf?__blob=publicationFile. 2017.
 51. Lafuma A, Brezin A, Lopatriello S, Hieke K, Hutchinson J, Mimaud V, et al. Evaluation of non-medical costs associated with visual impairment in four European countries: France, Italy, Germany and the UK. *PharmacoEconomics*. 2006;24(2):193–205.
 52. Porz G, Scholl HP, Holz FG, Finger RP. [Methods for estimating personal costs of disease using retinal diseases as an example]. *Ophthalmologie*. 2010;107(3):216–220, 222. Epub 2010/03/03. Methoden zur Ermittlung persönlicher Krankheitskosten am Beispiel retinaler Erkrankungen.
 53. Brezin A, Lafuma A, Fagnani F, Mesbah M, Berdeaux G. Prevalence and burden of self-reported blindness, low vision, and visual impairment in the French community: a nationwide survey. *Archives of Ophthalmology*. 2005;123(8):1117–1124.
 54. Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS). Der Mindestlohn – Merkblatt für Arbeitgeber. 2022.
 55. Lafuma A, Brezin A, Lopatriello S, Hieke K, Hutchinson J, Mimaud V, et al. Evaluation of non-medical costs associated with visual impairment in four European countries: France, Italy, Germany and the UK: Supplementary data. *PharmacoEconomics*. 2006;24(2):193–205.
 56. Statistisches Bundesamt (Destatis). Durchschnittliche Bruttojahresverdienste von Vollzeitbeschäftigten im Jahr 2020. Abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Arbeit/Verdienste/Verdienste-Verdienstunterschiede/Tabellen/bruttojahresverdienst.html>. Abgerufen am: 15.02.2022. 2022.
 57. Deutscher Blinden- und Sehbehindertenverband e.V. (DBSV). Blindengeld (Stand: Augst 2021). Abrufbar unter: <https://www.dbsv.org/blindengeld.html#Liste-Bundeslaender>. Abgerufen am: 09.02.2022. 2021.
 58. Statistisches Bundesamt (Destatis). Preise - Verbraucherpreisindizes für Deutschland: Jahresbericht (2021). 2021.

59. Chuvarayan Y, Finger RP, Koberlein-Neu J. Economic burden of blindness and visual impairment in Germany from a societal perspective: a cost-of-illness study. *Eur J Health Econ.* 2020;21(1):115-127. Epub 2019/09/08.
60. Uhrmann MF, Lorenz B, Gissel C. Cost Effectiveness of Voretigene Neparvovec for RPE65-Mediated Inherited Retinal Degeneration in Germany. *Transl Vis Sci Technol.* 2020;9(9):17. Epub 2020/09/04.
61. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA) und Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG). Leitlinie Nr. 7 - Versorgung von Sehbehinderten und Blinden. Verfügbar unter: <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/Leitlinie-Nr.-7-Versorgung-von-Sehbehinderten-und-Blinden1.pdf>. 2011.
62. Schwander B. Early health economic evaluation of the future potential of next generation artificial vision systems for treating blindness in Germany. *Health economics review.* 2014;4(1):27.
63. Stone EM, Aldave AJ, Drack AV, Maccumber MW, Sheffield VC, Traboulsi E, et al. Recommendations for genetic testing of inherited eye diseases: report of the American Academy of Ophthalmology task force on genetic testing. *Ophthalmology.* 2012;119(11):2408-2410. Epub 2012/09/05.
64. Thompson JA, de Roach JN, McLaren TL, Lamey TM. A Mini-Review: Leber Congenital Amaurosis: Identification of Disease-Causing Variants and Personalised Therapies. *Advances in experimental medicine and biology* 1074 (NA). 2018:265–271.
65. Bertelsen M, Jensen H, Bregnhøj JF, Rosenberg T. Prevalence of generalized retinal dystrophy in Denmark. *Ophthalmic Epidemiol.* 2014;21(4):217-223. Epub 2014/06/26.
66. Stone EM. Leber congenital amaurosis - a model for efficient genetic testing of heterogeneous disorders: LXIV Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(6):791-811. Epub 2007/10/30.
67. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation: Adenovirus-associated viral vector serotype 2 containing the human RPE65 gene for the treatment of Leber's congenital amaurosis. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/12/981-public-summary-opinion-orphan-designation-adenovirus-associated-viral-vector-serotype-2_en.pdf. 2012.
68. Orphanet. Leber congenital amaurosis. Verfügbar unter: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=65. 2015.
69. Sitorus RS, Lorenz B, Preising MN. Analysis of three genes in Leber congenital amaurosis in Indonesian patients. *Vision Res.* 2003;43(28):3087-3093. Epub 2003/11/13.
70. Verma A, Perumalsamy V, Shetty S, Kulm M, Sundaresan P. Mutational screening of LCA genes emphasizing RPE65 in South Indian cohort of patients. *PLoS One.* 2013;8(9):e73172. Epub 2013/09/26.
71. Lotery AJ. Mutation Analysis of 3 Genes in Patients With Leber Congenital Amaurosis. *Archives of Ophthalmology.* 2000;118(4):538–543.
72. Eisenberger T, Neuhaus C, Khan AO, Decker C, Preising MN, Friedburg C, et al. Increasing the yield in targeted next-generation sequencing by implicating CNV analysis, non-coding exons and the overall variant load: the example of retinal dystrophies. *PLoS One.* 2013;8(11):e78496. Epub 2013/11/23.
73. Marlhens F, Bareil C, Griffioen JM, Zrenner E, Amalric P, Eliaou C, et al. Mutations in RPE65 cause Leber's congenital amaurosis. *Nature genetics.* 1997;17(2):139–141.

74. Yzer S, Leroy BP, De Baere E, de Ravel TJ, Zonneveld MN, Voeselek K, et al. Microarray-based mutation detection and phenotypic characterization of patients with Leber congenital amaurosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(3):1167-1176. Epub 2006/03/01.
75. Vallespin E, Cantalapiedra D, Riveiro-Alvarez R, Wilke R, Aguirre-Lamban J, Avila-Fernandez A, et al. Mutation screening of 299 Spanish families with retinal dystrophies by Leber congenital amaurosis genotyping microarray. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(12):5653-5661. Epub 2007/12/07.
76. Dharmaraj S, Silva E, Pina AL, Li YY, Yang J-M, Carter RC, et al. Mutational analysis and clinical correlation in Leber congenital amaurosis. *Ophthalmic Genetics.* 2000;21(3):135-150.
77. Hanein S, Perrault I, Gerber S, Tanguy G, Barbet F, Ducroq D, et al. Leber congenital amaurosis: comprehensive survey of the genetic heterogeneity, refinement of the clinical definition, and genotype-phenotype correlations as a strategy for molecular diagnosis. *Hum Mutat.* 2004;23(4):306-317. Epub 2004/03/17.
78. Booij JC, Florijn RJ, ten Brink JB, Loves W, Meire F, van Schooneveld MJ, et al. Identification of mutations in the AIPL1, CRB1, GUCY2D, RPE65, and RPEGRI1 genes in patients with juvenile retinitis pigmentosa. *J Med Genet.* 2005;42(11):e67. Epub 2005/11/08.
79. Zernant J, Kulm M, Dharmaraj S, den Hollander AI, Perrault I, Preising MN, et al. Genotyping microarray (disease chip) for Leber congenital amaurosis: detection of modifier alleles. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(9):3052-3059. Epub 2005/08/27.
80. Simonelli F, Ziviello C, Testa F, Rossi S, Fazzi E, Bianchi PE, et al. Clinical and molecular genetics of Leber's congenital amaurosis: a multicenter study of Italian patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(9):4284-4290. Epub 2007/08/29.
81. Henderson RH, Waseem N, Searle R, van der Spuy J, Russell-Eggitt I, Bhattacharya SS, et al. An assessment of the apex microarray technology in genotyping patients with Leber congenital amaurosis and early-onset severe retinal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(12):5684-5689. Epub 2007/12/07.
82. Simovich MJ, Miller B, Ezzeldin H, Kirkland BT, McLeod G, Fulmer C, et al. Four novel mutations in the RPE65 gene in patients with Leber congenital amaurosis. *Human Mutation.* 2001;18(2):164.
83. Astuti GD, Bertelsen M, Preising MN, Ajmal M, Lorenz B, Faradz SM, et al. Comprehensive genotyping reveals RPE65 as the most frequently mutated gene in Leber congenital amaurosis in Denmark. *Eur J Hum Genet.* 2016;24(7):1071-1079. Epub 2015/12/03.
84. Coppieters F, Casteels I, Meire F, De Jaegere S, Hooghe S, van Regemorter N, et al. Genetic screening of LCA in Belgium: predominance of CEP290 and identification of potential modifier alleles in AHI1 of CEP290-related phenotypes. *Hum Mutat.* 2010;31(10):E1709-1766. Epub 2010/08/05.
85. Ellingford JM, Barton S, Bhaskar S, O'Sullivan J, Williams SG, Lamb JA, et al. Molecular findings from 537 individuals with inherited retinal disease. *J Med Genet.* 2016;53(11):761-767. Epub 2016/05/22.
86. Galvin JA, Fishman GA, Stone EM, Koenekoop RK. Evaluation of genotype-phenotype associations in leber congenital amaurosis. *Retina (Philadelphia, Pa).* 2005;25(7):919-929.

87. Haer-Wigman L, van Zelst-Stams WA, Pfundt R, van den Born LI, Klaver CC, Verheij JB, et al. Diagnostic exome sequencing in 266 Dutch patients with visual impairment. *Eur J Hum Genet.* 2017;25(5):591-599. Epub 2017/02/23.
88. Lotery AJ, Jacobsen SG, Weleber RG, Iannaccone AN, P. Fishman, G. A., Levin A, Lam BL, et al. Prevalence of Mutations in the RPE65, CRX, AIPL1, TULP1, GUCY2D and CRB1 Genes in Leber Congenital Amaurosis: ARVO Annual Meeting Abstract. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2003;44(13):2301.
89. Daiger SP, Bowne SJ, Sullivan LS. Perspective on genes and mutations causing retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 2007;125(2):151-158. Epub 2007/02/14.
90. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation: Adenovirus-associated viral vector serotype 2 containing the human RPE65 gene for the treatment of retinitis pigmentosa. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/15/1518-public-summary-opinion-orphan-designation-adenovirus-associated-viral-vector-serotype-2_en.pdf. 2015.
91. Puech B, Kostrubiec B, Hache JC, François P. Epidémiologie et prévalence des principales dystrophies rétinienne héréditaires dans le Nord de la France. *Journal français d'ophtalmologie.* 1991;14(3):153–164.
92. Bunker CH, Berson EL, Bromley WC, Hayes RP, Roderick TH. Prevalence of Retinitis Pigmentosa in Maine. *American Journal of Ophthalmology.* 1984;97(3):357–365.
93. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2021 (Stand: 04.01.2022). 2022.
94. Whelan L, Dockery A, Wynne N, Zhu J, Stephenson K, Silvestri G, et al. Findings from a Genotyping Study of Over 1000 People with Inherited Retinal Disorders in Ireland. *Genes (Basel).* 2020;11(1). Epub 2020/01/23.
95. Farrar GJ, Carrigan M, Dockery A, Millington-Ward S, Palfi A, Chadderton N, et al. Toward an elucidation of the molecular genetics of inherited retinal degenerations. *Hum Mol Genet.* 2017;26(R1):R2-R11. Epub 2017/05/17.
96. Statistisches Bundesamt (Destatis). Geburten: Daten der Lebendgeborenen, Totgeborenen, Gestorbenen und der Gestorbenen im 1. Lebensjahr (Stand: 1. Juli 2021). Abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/lebendgeborene-gestorbene.html;jsessionid=4394E33653F31597EA120733EA2DBDCE.live711>. Abgerufen am: 09.02.2022. 2021.
97. Fischer MD. On Retinal Gene Therapy. *Ophthalmologica.* 2016;236(1):1-7. Epub 2016/04/28.
98. Fischer MD. Abschätzung des Anteils von Patienten mit LCA oder RP mit biallelischer RPE65 Mutation die für eine Gentherapie geeignet sind. Brief. 2018.
99. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund). Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). Abrufbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_olap_tables.prc_sort_time?p_uid=gast&p_aid=97872350&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=249&p_ansnr=66914607&p_version=4&p_sortorder=d. Abgerufen am: 09.02.2022. 2021.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Voretigen Neparvovec (Luxturna®)	Patienten mit Netzhautdystrophie aufgrund biallelischer RPE65-Mutationen	Einmalig	1 ^a	2 ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Beobachtendes Abwarten	Patienten mit Netzhautdystrophie aufgrund biallelischer RPE65-Mutationen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
a: Bei einer Behandlung eines Patienten finden zwei Operationen statt, bei denen jeweils ein Auge behandelt wird.				
b: Da für die Behandlung eines Patienten zwei Operationen vorgesehen sind, beträgt die Behandlungsdauer zwei Tage, wobei ein Mindestabstand von sechs Tagen zwischen beiden Injektionen liegen muss. In der Praxis liegt der Mindestabstand weit über sechs Tagen.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Die Angaben in Tabelle 3-14 basieren auf der Fachinformation von Voretigen Neparvovec (1). Voretigen Neparvovec ist gemäß Zulassung zur einmaligen Verabreichung pro Auge vorgesehen (1). Bei der Behandlung eines Patienten werden einmalig zwei Operationen in einem Abstand von mindestens sechs Tagen durchgeführt, bei der Voretigen Neparvovec jeweils in ein Auge appliziert wird. Nach Kenntnisstand von Novartis ist weltweit kein Fall einer wiederholten Injektion in ein bereits mit Voretigen Neparvovec behandeltes Auge dokumentiert oder publiziert worden. Mehrmalige Injektionen pro Auge werden auch in Zukunft nicht erwartet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Voretigen Neparvovec ist das erste zugelassene Arzneimittel zur Therapie 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. Es handelt sich bei Voretigen Neparvovec um ein Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden. Die Darstellung einer ZVT ist gemäß Verfo 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, geregelt in § 12 Absatz 1 Satz 1 per definitionem nicht erforderlich, wird von der Novartis Pharma GmbH jedoch vorgenommen.

Neben Voretigen Neparvovec stehen keine weiteren Therapieoptionen zur Verfügung. Dementsprechend hat der G-BA beobachtendes Abwarten ohne Behandlungsmodus als mögliche ZVT für Voretigen Neparvovec benannt (2).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Voretigen Neparvovec (Luxturna®)	Patienten mit Netzhautdystrophie aufgrund biallelischer <i>RPE65</i> -Mutationen	Einmalig (pro Auge)	2
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Patienten mit Netzhautdystrophie aufgrund biallelischer <i>RPE65</i> -Mutationen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Voretigen Neparvovec (Luxturna®)	Patienten mit Netzhautdystrophie aufgrund biallelischer RPE65-Mutationen	2	1,5 x 10 ¹¹ Vektorgenome in einem Volumen von 0,3 ml (entspricht einer Packung)	2 x 0,3 ml (entspricht insgesamt zwei Packungen)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Patienten mit Netzhautdystrophie aufgrund biallelischer RPE65-Mutationen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zu bewertendes Arzneimittel

Die Angaben in Tabelle 3-16 basieren auf der Fachinformation von Voretigen Neparvovec (1). Unabhängig von Alter und Gewicht des Patienten beträgt die zu applizierende Menge von Voretigen Neparvovec pro Auge 1,5 x 10¹¹ Vektorgenome in einem Volumen von 0,3 ml.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Es werden keine medikamentösen oder nicht medikamentösen Therapien verabreicht oder angewendet.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Voretigen Neparvovec (Luxturna®) ^a PZN 15205311	295.000,00 € ^b (ohne MwSt.) 351.050,00 € (inklusive MwSt.)	295.000,00 € (ohne MwSt.) 351.050,00 € (inklusive MwSt.)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Beobachtendes Abwarten	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
a: Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. b: Der Erstattungsbetrag für die Klinikpackung (Krankenhausapothekeneinkaufspreis) beträgt ohne MwSt. 295.000 € – es handelt sich nicht um den Apothekenabgabepreis.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Voretigen Neparvovec ist in Deutschland nicht in öffentlichen Apotheken, sondern ausschließlich als Klinikpackung über den Vertriebsweg der Krankenhausapotheken erhältlich. Daher kann nur ein Krankenhausapothekeneinkaufspreis angegeben werden. Dieser entspricht dem Erstattungsbetrag in Höhe von 295.000,00 € pro Packung, zuzüglich Mehrwertsteuer.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Es fallen keine Kosten für die ZVT an.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Voretigen Neparvec (Luxturna®)	Patienten mit Netzhautdystrophie aufgrund biallelischer <i>RPE65</i> -Mutationen	Genetischer Test auf biallelische <i>RPE65</i> -Mutationen	1	1 ^c
		Bestimmung des Vorhandenseins lebensfähiger Netzhautzellen mittels OCT	1 – 2 ^b	1 – 2 ^{b,c}
		Untersuchung auf Infektionskrankheiten ^a	1 – 2 ^b	1 – 2 ^{b,c}
		Immunmodulatorische Begleitmedikation	1 – 2 ^b (24 – 34 Tage)	1 – 2 ^{b,c} (24 – 34 Tage)
		Subretinale Injektion, inkl. Pars-plana-Vitrektomie	1 – 2 ^b	1 – 2 ^{b,c}
		Postoperative Kontrollen	2 – 4 ^b	2 – 4 ^{b,c}
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Patienten mit Netzhautdystrophie aufgrund biallelischer <i>RPE65</i> -Mutationen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p>OCT: Optische Kohärenztomographie (optical coherence tomography).</p> <p>a: Es wird angenommen, dass die Untersuchung auf Infektionskrankheiten als Vorbereitung für die subretinale Injektion in den Kosten für die stationäre Behandlung des Patienten enthalten sind.</p> <p>b: Die Spannweite beruht darauf, dass je nach zeitlichem Abstand zwischen den beiden Injektionen die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen einfach oder zweifach abgerechnet werden können. Die Zahl der durchzuführenden subretinalen Injektionen übersteigt dabei zwei nicht.</p> <p>c: Die Behandlung mit Voretigen Neparvec erfolgt für jedes Auge einmalig. Alle zusätzlichen Leistungen fallen daher nur im Jahr der Anwendung an. In den Folgejahren entstehen keine weiteren Kosten durch zusätzliche GKV-Leistungen.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zu bewertendes Arzneimittel

Voretigen Neparvovec wird durch jeweils eine subretinale Injektion in beide Augen verabreicht. Da einer subretinalen Injektion zwingend eine Pars-plana-Vitrektomie vorausgeht, die in Deutschland in der Regel stationär durchgeführt wird (3), wird Voretigen Neparvovec bisher ausschließlich stationär verabreicht, wengleich die Fachinformation einen Einsatz von Voretigen Neparvovec im ambulanten Bereich nicht ausschließt. Auch die Besonderheit, dass es sich bei den Patienten häufig um Kinder handelt, legt eine stationäre Überwachung auf potenziell eintretende Komplikationen nahe.

Daher werden die potenziellen Kosten sowohl für den stationären wie auch für den ambulanten Bereich dargelegt, obwohl grundsätzlich eine stationäre Verabreichung von Voretigen Neparvovec angenommen wird. Die Kosten bestimmter notwendiger ärztlicher Leistungen im ambulanten Bereich können dabei jedoch nicht quantifiziert werden, da keine Gebührenordnungsposition (GOP) im Rahmen des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) vorliegt (4).

Entsprechend der Fachinformationen sind zusätzlich zur Behandlung mit Voretigen Neparvovec folgende GKV-Leistungen notwendig (1):

Genetische Testung zur Bestätigung der biallelischen RPE65-Mutationen

Vor Beginn der Behandlung muss eine Bestätigung der biallelischen RPE65-Mutationen mit Hilfe molekulargenetischer Methoden erfolgen (1).

Bestimmung des Vorhandenseins lebensfähiger Netzhautzellen mittels OCT

Um für eine Behandlung mit Voretigen Neparvovec geeignet zu sein, muss der Patient über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen (1). Dies muss auf Basis einer Untersuchung mittels optischer Kohärenztomographie (optical coherence tomography, OCT) überprüft werden (5, 6), die durch eine Fundusaufnahme ergänzt werden kann.

Untersuchung auf Infektionserkrankungen

Vor Beginn der immunmodulatorischen Behandlung und vor der Verabreichung von Voretigen Neparvovec muss der Patient auf Symptome einer aktiven Infektionskrankheit jeglicher Art untersucht werden (1). Die Untersuchung auf Infektionserkrankungen ist daher ein Bestandteil der Vorbereitungen für die subretinale Injektion. Es wird angenommen, dass die Kosten für eine Untersuchung auf Infektionskrankheit in den Kosten für vorbereitende Untersuchungen (z. B. Quartalspauschalen im Rahmen der Bestimmung des Vorhandenseins lebensfähiger Netzhautzellen) sowie in den Kosten des stationären Aufenthalts zur Durchführung der subretinalen Injektion und aller zugehöriger Leistungen abgedeckt sind.

Immunmodulatorische Begleitmedikation

Der Patient erhält prä- und postoperativ ein systemisches Kortikosteroid als immunmodulatorische Begleitmedikation. Die Verabreichung beginnt drei Tage vor der Injektion und wird bis 13 Tage nach der Injektion weitergeführt. Die immunmodulatorische Behandlung des zweiten Auges sollte demselben Schema folgen und bei zeitlicher Überschneidung an die Stelle des immunmodulatorischen Behandlungsplans für das erste Auge treten. Liegt eine Infektion vor, muss der Beginn der Behandlung bis zur Genesung des Patienten verschoben werden (1).

Pars-plana-Vitrektomie und subretinale Injektion

Die Anwendung von Voretigen Neparvovec umfasst eine Pars-plana-Vitrektomie sowie die anschließende Applikation des Wirkstoffs als subretinale Injektion. Es wird eine sequenzielle Behandlung beider Augen empfohlen (Mindestabstand sechs Tage), damit mögliche Komplikationen infolge der Behandlung rasch identifiziert und das Risiko für Immunabwehrreaktionen reduziert werden können. Direkt nach der Operation soll der Patient eine Rückenlage einnehmen und diese liegende Position auch nach Entlassung so weit wie möglich für 24 Stunden beibehalten (1).

Postoperative Kontrollen

Im Anschluss an die Verabreichung von Voretigen Neparvovec sollte eine regelmäßige ophthalmologische Untersuchung durchgeführt werden, um auf potenzielle unerwünschte Ereignisse (UE) wie z. B. Augenentzündungen zu prüfen. Vor und nach der Verabreichung des Arzneimittels muss außerdem der Augeninnendruck überwacht und gegebenenfalls behandelt werden (1). Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird eine durchschnittliche Anzahl von zwei Kontrollen pro Auge angenommen, wobei die Zahl der Kontrollen pro Auge auch höher liegen kann. Die Behandlung auftretender UE bzw. eines überhöhten Augeninnendrucks wird nur bei Bedarf eingeleitet und ist daher nicht Bestandteil der Darstellung der regelhaften Zusatzleistungen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Genetischer Test auf biallelische <i>RPE65</i> -Mutationen (Relevante EBM-Ziffern: 11301, 11302, 11513)	2.936,54 €
Bestimmung des Vorhandenseins lebensfähiger Netzhautzellen mittels OCT (Relevante EBM-Ziffer: 06210, 06211, 06212, 06312, 06330, 06333, 06336, 06337)	Grundpauschalen und Untersuchungen: 59,26 – 62,87 € OCT (beide Augen): 91,04 €
Untersuchung auf Infektionskrankheiten	0 € ^a
Immunmodulatorische Begleitmedikation (oral appliziertes Prednison)	17,67 €
Subretinale Injektion von Voretigen Neparvovec, inkl. Pars-plana-Vitrektomie (Relevante OPS Codes: 5-158.01, 6-00b.p; jeweils einmal für das linke und einmal für das rechte Augen)	2.604,40 € ^b je Auge bei Behandlung in separaten stationären Aufenthalten 3.657,65 € für beide Augen in einem stationären Aufenthalt ^c
Postoperative Kontrollen (Relevante EBM-Ziffern: 06210-06212, 06333, 06225)	19,15 € – 36,96 € (pro Kontrolle)
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Beobachtendes Abwarten	Nicht zutreffend
<p>OCT: Optische Kohärenztomographie (optical coherence tomography), OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab.</p> <p>a: Die Kosten der Untersuchung auf Infektionskrankheiten sind in den Kosten der subretinalen Injektion inbegriffen.</p> <p>b: Die Kosten der subretinalen Injektion basieren auf einer stationären Behandlung und einer Abrechnung über DRG-Code C15Z, der eine Pars-plana-Vitrektomie einschließt. Eine ambulante Behandlung ist in der Fachinformation zu Voretigen Neparvovec nicht ausgeschlossen, allerdings existiert hierzu keine GOP im EBM, sodass keine Kosten angegeben werden können.</p> <p>c: Eine Behandlung beider Augen in nur einem Aufenthalt ist ein theoretisches Szenario. In der Regel sind die Abstände zwischen den Behandlungen weit größer als sechs Tage und die Behandlung erfolgt in zwei separaten Aufenthalten.</p> <p>Quelle: (7)</p>	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Berechnung der zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen wird angenommen, dass alle in Tabelle 3-19 angegebenen Leistungen mit Ausnahme der Pars-plana-Vitrektomie sowie der subretinalen Injektion ambulant erfolgen.

Genetischer Test auf biallelische *RPE65*-Mutationen

Die Kosten für den Test auf biallelische *RPE65*-Mutationen können variieren, je nachdem wie viele und welche Gene getestet werden. Im Regelfall wird für die Bestimmung der genetischen Ursache einer hereditären Netzhautdystrophie ein Panel an unterschiedlichen Genen überprüft. Die Anzahl und Auswahl der getesteten Gene im Panel kann sich allerdings patientenindividuell unterscheiden (6). Beim Testen eines Genpanels können Kosten von höchstens 2.936,54 € veranlagt werden (Tabelle 3-20) (4). Die in Tabelle 3-19 angegebenen Kosten für die genetische Testung auf biallelische *RPE65*-Mutationen geben jeweils die maximalen Kosten der Mutationssuche an und stellen somit eine Überschätzung der Kosten dar.

Tabelle 3-20: Berechnung der Kosten für die genetische Bestätigung biallelischer *RPE65*-Mutationen

Beschreibung	EBM-Ziffer	Punkte	Wert
Grundpauschale humangenetische in-vitro-Diagnostik bei Probeneinsendung	11301	224	25,24 €
Zuschlag für Gemeinkosten und die wissenschaftliche ärztliche Beurteilung und Befundung komplexer genetischer Analysen im individuellen klinischen Kontext bei seltenen Erkrankungen	11302	927	104,44 €
Postnatale Mutationssuche zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden konstitutionellen genomischen Mutation.	11513		
<i>Je vollendete 250 kodierenden Basen:</i>		542	61,06 €
<i>Ab der 21. Leistung im Krankheitsfall, je vollendete 250 kodierende Basen</i>		271	30,53 € ^a
Höchstwert:		24.914	2.806,86 € ^a
Höchstwert der Kosten der genetischen Bestätigung biallelischer <i>RPE65</i>-Mutationen	-	26.065	2.936,54 €
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab. a: Punktwert: 11,2662 Cent (8). Quelle: (4, 7)			

Bestimmung des Vorhandenseins lebensfähiger Netzhautzellen mittels OCT

Zur Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung für die Bestimmung des Vorhandenseins lebensfähiger Netzhautzellen mittels OCT wurden die in Tabelle 3-21 aufgelisteten GOP im EBM identifiziert. Die Summe der Grundpauschalen und Untersuchungen (ohne OCT) beträgt 59,26 – 62,87 €, die Kosten für die zur Bestimmung notwendigen OCT betragen pro Auge 45,52 €, für beide Augen insgesamt 91,04 € (Tabelle 3-21). Hinsichtlich der OCT ist anzumerken, dass diese im Leistungskatalog der GKV derzeit nur für zwei Erkrankungen (Altersbedingte Makuladegeneration sowie Diabetisches Makulaödem) enthalten ist. Bei anderen Erkrankungen ist die OCT nur mit Einschränkungen über eine EBM-Ziffer erstattungsfähig. Dies ist z. B. der Fall, wenn ein Vertrag gemäß „§140a

SGB V Besondere Versorgung“ zur genannten Indikation besteht. Häufig werden die Untersuchungen auch in Hochschulambulanzen vorgenommen, wobei die Abrechnung über individuell ausgehandelte Quartalspauschalen erfolgen kann. Als Richtwert für die anfallenden Kosten einer OCT werden im Weiteren die Kosten dargestellt, die bei Abrechnung über die EBM-Ziffer anfallen.

Tabelle 3-21: Kosten für die Bestimmung des Vorhandenseins lebensfähiger Netzhautzellen mittels OCT

Beschreibung	EBM-Ziffer	Punkte	Wert
Grundpauschale für Augenarztbesuch			
Grundpauschale bis 5. Lebensjahr	06210	149	16,79 €
Grundpauschale 6. bis 59. Lebensjahr	06211	117	13,18 €
Grundpauschale ab 60. Lebensjahr	06212	136	15,32 €
Elektrophysiologische Untersuchung	06312	200	22,53 €
Perimetrie	06330	156	17,58 €
Binokulare Untersuchung des Augenhintergrundes	06333	53	5,97 €
Summe Grundpauschale und Untersuchungen ohne OCT			59,26 – 62,87 €
OCT am rechten Auge ^a	06336	404	45,52 €
OCT am linken Auge ^a	06337	404	45,52 €
Summe OCT für beide Augen			91,04 €
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; OCT: Optische Kohärenztomographie (optical coherence tomography).			
a: Im Leistungskatalog der GKV ist die OCT derzeit nur für zwei Erkrankungen (Altersbedingte Makuladegeneration sowie Diabetisches Makulaödem) enthalten. Bei anderen Erkrankungen ist die OCT nur mit Einschränkungen über eine EBM-Ziffer erstattungsfähig. Als Richtwert für die anfallenden Kosten einer OCT wurden hier die Kosten aufgenommen, die bei Abrechnung über die EBM-Ziffer anfallen.			
Quelle: (4, 7)			

Immunmodulatorische Begleitmedikation

Auf Basis des Behandlungsplans wurde die minimale sowie maximale Dauer der immunmodulatorischen Begleitmedikation ermittelt (Tabelle 3-22). Die Berechnung basiert auf den Kosten für die Behandlung mit Prednison, das in der Fachinformation explizit angeführt wird. Generell kann die immunmodulatorische Begleitmedikation auch mit äquivalenten Kortikosteroiden erfolgen (1). Zur Berechnung der unterschiedlichen Tagesdosen an Prednison (Tabelle 3-23) wurde als Basis zum einen das durchschnittliche Körpergewicht der erwachsenen Bevölkerung verwendet (9), zum anderen das durchschnittliche Gewicht einer pädiatrischen Population in der Indikation (10). Ausgehend von der jeweiligen Tagesdosis wurde anschließend die passende Kombination an Wirkstärken gewählt. Zur Berechnung wurde die günstigste Packungsgröße (GKV-relevante Kosten pro Behandlung) angesetzt. Die GKV-

relevanten Preise wurden anhand des Apothekenabgabepreises nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 Abs. 1, SGB V) berechnet. Die Apothekenabgabepreise sowie die Festbeträge wurden der Lauer-Taxe entnommen (11) (Tabelle 3-23). Die GKV-relevanten Kosten für die immunmodulatorische Begleitmedikation werden auf 17,67 € pro Patient geschätzt.

Tabelle 3-22: Minimale und maximale Dauer der immunmodulatorischen Begleitmedikation

Phase	Beschreibung	Dosis
Präoperativ	3 Tage vor Verabreichung von Voretigen Neparvovec	Prednison (oder Äquivalent) 1 mg/kg/Tag (Tageshöchstdosis: 40 mg/Tag)
Postoperativ	4 Tage (einschließlich des Tages der Verabreichung)	Prednison (oder Äquivalent) 1 mg/kg/Tag (Tageshöchstdosis: 40 mg/Tag)
	Gefolgt von 5 Tagen	Prednison (oder Äquivalent) 0,5 mg/kg/Tag (Tageshöchstdosis: 20 mg/Tag)
	Gefolgt von 5 Tagen mit jeweils einer Dosis alle 2 Tage	Prednison (oder Äquivalent) 0,5 mg/kg/Tag alle zwei Tage (Tageshöchstdosis: 20 mg/Tag)
Spanne	Anzahl Tage mit hoher Dosierung (1 mg/kg/Tag); Summe für beide Augen	Anzahl Tage mit niedriger Dosierung (0,5 mg/kg/Tag); Summe für beide Augen
Minimale Dauer des Regimes (6 Tage zwischen den Verabreichungen in beiden Augen)	14	10
Maximale Dauer des Regimes (>16 Tage zwischen den Verabreichungen in beiden Augen)	14	20
Quelle: Fachinformation (1).		

Tabelle 3-23: Kosten der immunmodulatorischen Begleitmedikation

Dosierung	Angegebene Tagesdosis	Berechnete Tagesdosis	Berücksichtigte Tagesdosis	Behandlungsdauer (Tage)	Benötigte Wirkstoffmenge für die Gesamttherapie
Verbrauch an Prednison bei Patient mit einem Durchschnittsgewicht von 77,0 kg					
Hohe Dosierung	1 mg/kg	40 mg ^a	2 x 20 mg	14	560 mg
Niedrige Dosierung	0,5 mg/kg	20 mg ^b	1 x 20 mg	10 – 20	200 – 400 mg
Gesamt:	Minimaler Verbrauch: 38 x 20 mg; Maximaler Verbrauch: 48 x 20 mg				760 – 960 mg
Verbrauch an Prednison bei pädiatrischem Patient mit einem Durchschnittsgewicht von 36,3 kg					
Hohe Dosierung	1 mg/kg	36,79 mg	2 x 20 mg	14	560 mg
Niedrige Dosierung	0,5 mg/kg	18,40 mg	1 x 20 mg	10 – 20	200 – 400 mg
Gesamt:	Minimaler Verbrauch: 38 x 20 mg; Maximaler Verbrauch: 48 x 20 mg				760 – 960 mg
Hersteller	Handelsname	Packungsgröße	Anzahl Packungen	AVP	GKV-relevante Kosten
Kosten für den durchschnittlichen minimalen Verbrauch an Prednison					
Hexal	Prednison Hexal 20 mg Tabletten (PZN: 02461159)	50	1	19,44 € (Festbetrag: 20,87 €)	17,67 € [1,77 €] ^c
Kosten für den durchschnittlichen maximalen Verbrauch an Prednison					
Hexal	Prednison Hexal 20 mg Tabletten (PZN: 02461159)	50	1	19,44 € (Festbetrag: 20,87 €)	17,67 € [1,77 €] ^c
Kosten der immunmodulatorischen Begleitmedikation					17,67 €
AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer a: maximale Tagesdosis 40 mg/Tag, siehe Tabelle 3-22. b: maximale Tagesdosis 20 mg/Tag, siehe Tabelle 3-22. c: Rabatt gemäß § 130 SGB V. Quelle: Fachinformation (1); Statistisches Bundesamt (9); Lauer-Taxe (11); Auswertung SPARK (10).					

Pars-plana-Vitrektomie und subretinale Injektion

Da einer subretinalen Injektion zwingend eine Pars-plana-Vitrektomie vorausgehen muss und diese in Deutschland im Jahr 2019 in 94 % der Fälle stationär (3) durchgeführt wurde, wird Voretigen Neparvovec bisher ausschließlich stationär verabreicht, auch wenn die Fachinformation den Einsatz von Voretigen Neparvovec im ambulanten Bereich grundsätzlich nicht ausschließt.

Die Applikationsart von Voretigen Neparvovec setzt aufgrund ihrer Komplexität gemäß EPAR (Annex IID) die Erfahrung sowie eine Zertifizierung der Operateure voraus (siehe Abschnitt

3.4.2). Eine Auflistung der notwendigen Prozeduren für die durchzuführende Operation und die Herleitung der diagnosebezogenen Fallgruppe für eine stationäre Verabreichung von Voretigen Neparvovec sind in Tabelle 3-24 dargestellt.

Tabelle 3-24: Prozeduren bei Anwendung von Voretigen Neparvovec

OPS	Prozedur
Rechtes Auge	
5-158.01:r	Pars-plana-Vitrektomie: Vordere Vitrektomie über Pars-plana: Luft
6-00b.p	Applikation von Medikamenten; Voretigen Neparvovec, subretinal
Linkes Auge	
5-158.01:l	Pars-plana-Vitrektomie: Vordere Vitrektomie über Pars-plana: Luft
6-00b.p	Applikation von Medikamenten; Voretigen Neparvovec, subretinal
DRG	
C15Z	Andere Eingriffe an der Retina
DRG: Diagnosis Related Groups (Diagnosebezogene Fallgruppe); l: linkes Auge; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel; r: rechtes Auge Quelle: Webgrouper (12); Fachinformation (1).	

Die Kosten für den Eingriff basierend auf der diagnosebezogenen Fallgruppe C15Z (Andere Eingriffe an der Retina) belaufen sich auf insgesamt 2.604,40 €. Für die Berechnung wurde der Bundesbasisfallwert von 3.830,00 € sowie die effektive Bewertungsrelation von 0,680 herangezogen (Tabelle 3-25). Finden die Injektionen in einem größeren zeitlichen Abstand zueinander statt, der eine getrennte Abrechnung der Eingriffe an den einzelnen Augen erfordert, beziffern sich die Kosten daher auf insgesamt 5.208,80 €.

Bei Behandlung beider Augen innerhalb eines stationären Aufenthalts werden ab Tag 7 Zusatzentgelte fällig. Die Behandlung des zweiten Auges kann frühestens an Tag 7 erfolgen. Die Patienten bleiben für die Vitrektomie und die subretinale Injektion im Mittel 5,2 Tage stationär (13). Die Kosten für die subretinale Injektion inkl. Vitrektomie erhöhen sich im Mittel um die Zusatzentgelte für fünf Tage. Die Zusatzentgelte pro Tag ergeben sich aus dem Bundesbasisfallwert von 3.830,00 € sowie der Bewertungsrelation pro Tag von 0,055 zu 210,65 € (Tabelle 3-25). Somit ergeben sich bei Behandlung beider Augen in einem stationären Aufenthalt Zusatzentgelte von 1.053,25 € für die fünf zusätzlichen stationären Tage, die Gesamtkosten belaufen sich dann auf 3.657,65 €. Hierzu ist anzumerken, dass es sich bei einer Behandlung beider Augen in nur einem Aufenthalt um ein theoretisches Szenario handelt. In der Regel sind die Abstände zwischen den Behandlungen deutlich größer als sechs Tage und die Behandlung erfolgt in zwei separaten Aufenthalten.

Tabelle 3-25: Fallpauschalen für die subretinale Injektion von Voretigen Neparvovec als stationärer Eingriff

DRG	Beschreibung	Bewertungsrelation	MVD	Untere Grenzverweildauer		Obere Grenzverweildauer	
				Erster Tag mit Abschlag	Bewertungsrelation/Tag	Erster Tag mit zusätzlichem Entgelt	Bewertungsrelation/Tag
C15Z	Andere Eingriffe an der Retina	0,680	3,4	1	0,243	7	0,055

MVD: Mittlere Verweildauer
Quelle: Fallpauschalenkatalog (14).

Wie bereits erläutert liegt für eine ambulante Verabreichung von Voretigen Neparvovec derzeit keine GOP im Rahmen des EBM vor, sodass die Kosten für eine Behandlung im ambulanten Bereich nicht angegeben werden können (Tabelle 3-26).

Tabelle 3-26: Kosten für die subretinale Injektion von Voretigen Neparvovec als ambulanter Eingriff

Beschreibung	EBM-Ziffer	Punkte	Wert
Subretinale Injektion	Nicht verfügbar ^a	Nicht verfügbar ^a	Nicht verfügbar ^a

a: Derzeit ist keine GOP im Rahmen des EBM zur Abrechnung der subretinalen Injektion verfügbar.

Postoperative Kontrolle

Da die Verabreichung von Voretigen Neparvovec stationär erfolgt, wird ein Teil der notwendigen, zusätzlichen postoperativen Kontrollen (z. B. die Augennendruckmessung) in der Regel noch im Krankenhaus erbracht. Weitere notwendige Nachuntersuchungen können im Rahmen von regelmäßigen Augenarztbesuchen erfolgen. Die Augennendruckmessung ist dabei innerhalb der augenärztlichen Grundpauschale abgegolten. Die Kosten unterscheiden sich hierbei je nachdem, ob ein konservativ- oder nicht-konservativ-tätiger Arzt die Untersuchungen durchführt. Außerdem erfolgt die postoperative Nachsorge häufig auch durch Hochschulambulanzen, in denen die Leistung in manchen Fällen (z. B. Kontrolle durch Belegärzte) zwar ebenfalls über eine EBM-Ziffer abgerechnet werden kann, in der Regel aber über eine Quartalspauschale abgegolten wird. Die Quartalspauschalen werden individuell ausgehandelt. Als Richtwert für die durch die postoperativen Kontrollen entstehenden Kosten werden im Weiteren die Kosten bei Abrechnung über eine EBM-Ziffer dargestellt. Die Gesamtkosten für eine postoperative Kontrolle an einem Auge beziffern sich demnach auf 19,15 – 22,76 € für nicht-konservativ- bzw. 33,35 – 36,96 € für konservativ-tätige Augenärzte (Tabelle 3-27).

Tabelle 3-27: Kosten für die postoperativen Kontrollen im Anschluss an die subretinale Injektion von Voretigen Neparvovec

Beschreibung	EBM-Ziffer	Punkte	Wert
Grundpauschale für Augenarztbesuch			
Grundpauschale bis 5. Lebensjahr	06210	149	16,79 €
Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr	06211	117	13,18 €
Grundpauschale ab 60. Lebensjahr	06212	136	15,32 €
Binokulare Untersuchung des Augenhintergrundes	06333	53	5,97 €
Summe der Kosten pro Nachuntersuchung (nicht-konservativ tätiger Arzt)^a		170 – 202	19,15 – 22,76 €
Zuschlag zu den Grundpauschalen nach den Nrn. 06210 bis 06212 für die Behandlung eines Versicherten ausschließlich durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte gemäß Nr. 6 der Präambel 6.1	06225	126	14,20 €
Summe der Kosten pro Nachuntersuchung (konservativ tätiger Arzt)^a		296 – 328	33,35 – 36,96 €
<p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab</p> <p>a: Die postoperative Nachsorge erfolgt häufig auch durch Hochschulambulanzen, in der die Leistung in manchen Fällen (z. B. Kontrolle durch Belegärzte) zwar ebenfalls über eine EBM-Ziffer abgerechnet werden kann, in der Regel aber über eine Quartalspauschale abgegolten wird. Die Quartalspauschalen werden individuell ausgehandelt. Als Richtwert für die durch die postoperativen Kontrollen entstehenden Kosten werden die Kosten bei Abrechnung über eine EBM-Ziffer dargestellt.</p> <p>Quelle: (4, 7)</p>			

Geben Sie in Tabelle 3-28 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Voretigen Neparvovec (Luxturna®)	Patienten mit Netzhautdystrophie aufgrund biallelischer RPE65-Mutationen	Genetischer Test auf biallelische RPE65-Mutation	2.936,54 €

		Bestimmung des Vorhandenseins lebensfähiger Netzhautzellen mittels OCT	150,30 € – 216,78 €
		Untersuchung auf Infektionskrankheiten	0 €
		Immunmodulatorische Begleitmedikation	17,67 €
		Subretinale Injektion, inkl. Pars-plana-Vitrektomie	3.657,65 € – 5.208,80 €
		Postoperative Kontrollen	38,30 € – 147,84 €
		Gesamt	6.800,46 € – 8.527,63 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Patienten mit Netzhautdystrophie aufgrund biallelischer RPE65-Mutationen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Quelle: Herleitung der Jahrestherapiekosten (Excel-Datei) (7).			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-29 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Voretigen Neparvovec (Luxturna®)	Patienten mit Netzhautdystrophie aufgrund biallelischer RPE65-Mutationen	590.000,00 € (ohne MwSt. auf das zu bewertende Arzneimittel)	6.800,46 € – 8.527,63 €	Nicht zutreffend	596.800,46 € – 598.527,63 € (ohne MwSt. auf das zu bewertende Arzneimittel)
		702.100,00 € (mit MwSt. auf das zu bewertende Arzneimittel)			708.900,46 € – 710.627,63 € (mit MwSt. auf das zu bewertende Arzneimittel)
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Patienten mit Netzhautdystrophie aufgrund biallelischer RPE65-Mutationen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Quelle: (7)					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Voretigen Neparvovec ist die bisher einzige zugelassene kausale Therapie für die Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen *RPE65*-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen.

Die Therapie kann nicht bei allen diagnostizierten Patienten mit biallelischer *RPE65*-Mutation-assoziiertes Netzhautdystrophie eingesetzt werden. So müssen die Patienten über eine ausreichende Anzahl lebensfähiger Netzhautzellen verfügen. Bestehende Kontraindikation sind Hypersensitivität gegen Voretigen Neparvovec bzw. Hilfsstoffe der Injektionslösung, Augen- oder periokulare Infektion sowie aktive intraokulare Entzündung (1). Aufgrund der einmaligen Behandlung mit Voretigen Neparvovec pro Auge wird mit einer sehr geringen Zahl an Therapieabbrüchen gerechnet (1).

Seit Markteinführung im Jahr 2019 wurden 27 in Deutschland krankenversicherte Patienten behandelt (Stand: August 2021), dies entspricht etwa 10 Patienten pro Jahr. Bis zum Jahr 2029 wird mit weiteren 40 bis 60 Patienten in Deutschland gerechnet.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es werden keine Änderungen für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten pro Patient erwartet.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe

Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Angaben zu Behandlungsdauer, Therapiemodalitäten und zusätzlich notwendigen Leistungen wurden der Fachinformation von Voretigen Neparvovec sowie Literaturquellen zur Diagnostik entnommen.

Zur Beschreibung der für die Bestimmung der Anzahl lebensfähiger Netzhautzellen durchzuführenden OCT wurde eine orientierende Literaturrecherche über die Suchmaschinen Pubmed, Google und Google Scholar mit relevanten Schlagwörtern, wie z. B. „OCT“, „Optische Kohärenztomographie“, „Optical coherence tomography“, „Netzhautdystrophie“, „retinal dystrophy“, „Netzhaut“ und „Ophthalmologie“, durchgeführt.

Informationen zur Darstellung der subretinalen Injektion wurden der Fachinformation entnommen. Informationen bezüglich der Häufigkeit ambulant und stationär durchgeführter Pars-plana-Vitrektomien basieren auf den jährlich publizierten Intraokularberichten der Zeitschrift Intraokularchirurgie.

Zur Ermittlung der zusätzlichen GKV-Kosten wurden die Arzneimittelkosten der Lauer-Taxe (Stand: 15.03.2022) entnommen. Weitere GKV-Kosten wurden über öffentlich zugängliche Quellen ermittelt. Hierfür wurden herangezogen: der EBM-Katalog der Kassenärztlichen Bundesvereinigung mit Stand 1. Quartal 2022, der Fallpauschalen-Katalog des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) sowie die Online-Plattform der DRG-Research-Group.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Luxturna® (Stand: 11/2021). 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-184. Voretigene Neparvovec zur Behandlung von Patienten mit Sehverlust aufgrund einer vererbten Netzhautdystrophie. 2018.
3. Wenzel M, Dick HB, Scharrer A, Schayan K, Agostini H, Reinhard T. Ambulante und stationäre Intraokularchirurgie 2019: Ergebnisse der aktuellen Umfrage von BDOC, BVA, DGII und DOG. Ophthalmologie. 2020;32:341-350.
4. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 1. Quartal 2022) 2022 30.12.2021. Abrufbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2022.pdf.
5. Cideciyan AV. Leber congenital amaurosis due to RPE65 mutations and its treatment with gene therapy. Prog Retin Eye Res. 2010;29(5):398-427. Epub 2010/04/20.
6. Zobor D, Zrenner E. Retinitis pigmentosa – eine Übersicht: Pathogenese, Leitfaden für die Diagnostik und Perspektiven. Ophthalmologie. 2012;109(5):501-514;quiz 515. Epub

- 2012/05/15. Retinitis pigmentosa - eine Übersicht. Pathogenese, Leitfaden für die Diagnostik und Perspektiven.
7. Novartis Pharma GmbH. Herleitung der Jahrestherapiekosten (Excel-Datei). 2022.
 8. Bewertungsausschuss. Beschluss des Erweiterten Bewertungsausschusses nach § 87 Absatz 4 SGB V in seiner 75. Sitzung am 15. September 2021 zur Festlegung gemäß § 87 Absatz 2e SGB V und Anpassung gemäß § 87 Absatz 2g SGB V des Orientierungswertes für das Jahr 2022 mit Wirkung zum 15. September 2021. 2021.
 9. Statistisches Bundesamt (Destatis). Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2019 06.07.2021. Abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html>.
 10. Novartis Pharma GmbH. CLTW888A12301 - Additional Analyses for AMNOG Dossier - Baseline weight (pediatric patients). 2021.
 11. Lauer-Fischer. Lauer-Steuer (Stand: 15. März 2022). 2022.
 12. DRG-Research-Group. Webgrouper. 2022 [Zuletzt aktualisiert 2022; abgerufen am 12.01.2022]; Abrufbar unter: https://www.drg-research-group.de/index.php?option=com_webgrouper&Itemid=112&view=webgrouper.
 13. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). Rechercheergebnis InEK DatenBrowser 2022; (12.01.2022). Abrufbar unter: <https://datenbrowser.inek.org/DRG202110>.
 14. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). Fallpauschalen-Katalog gem. § 17b Abs. 1 S. 4 KHG 2022 12.01.2022. Abrufbar unter: https://www.g-drg.de/content/download/10834/78107/version/1/file/Fallpauschalenkatalog_2022_20211123.pdf.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben in Abschnitt 3.4.1 wurden der Fachinformation von Luxturna® entnommen (1). Die Verweise auf Abschnitte beziehen sich entsprechend auf die jeweiligen Abschnitte der Fachinformation.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Die Behandlung muss durch einen Netzhautchirurgen mit Erfahrung in der Durchführung von Makulaoperationen eingeleitet und durchgeführt werden.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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 in den subretinalen Raum verabreicht. Die individuelle Verabreichung pro Auge erfolgt an unterschiedlichen Tagen innerhalb eines kurzen Zeitintervalls, das jedoch mindestens 6 Tage betragen muss.

Immunmodulatorischer Behandlungsplan

Vor Einleitung des immunmodulatorischen Behandlungsplans und vor Verabreichung von Luxturna 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.

Es wird empfohlen, drei Tage vor der Verabreichung von Luxturna in das erste Auge einen immunmodulatorischen Behandlungsplan entsprechend nachstehendem Schema einzuleiten (Tabelle 3-30). 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.

Tabelle 3-30: Prä- und postoperativer immunmodulatorischer Behandlungsplan für jedes Auge

Präoperativ	3 Tage vor Verabreichung von Voretigen Neparvovec	Prednison (oder Äquivalent) 1 mg/kg/Tag (Tageshöchstosis: 40 mg)
Postoperativ	4 Tage (einschließlich des Tages der Verabreichung)	Prednison (oder Äquivalent) 1 mg/kg/Tag (Tageshöchstosis: 40 mg)
	Gefolgt von 5 Tagen	Prednison (oder Äquivalent) 0,5 mg/kg/Tag (Tageshöchstosis: 20 mg)
	Gefolgt von 5 Tagen mit jeweils einer Dosis alle zwei Tage	Prednison (oder Äquivalent) 0,5 mg/kg alle zwei Tage (Tageshöchstosis: 20 mg)

Besondere Patientengruppen*Ältere Menschen*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Voretigen Neparvovec bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter ist nicht erwiesen. Für ältere Patienten ist jedoch keine Dosisanpassung notwendig.

Leber- und Nierenfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Voretigen Neparvovec bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung ist nicht erwiesen. Für diese Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Voretigen Neparvovec bei Kindern unter 4 Jahren liegen keine Daten vor. Für pädiatrische Patienten ist keine Dosisanpassung notwendig.

Art der Anwendung

Luxturna ist für eine subretinale Anwendung vorgesehen.

Luxturna ist eine sterile Konzentratlösung zur subretinalen Injektion, die vor Verabreichung aufgetaut und verdünnt werden muss (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).

Das Arzneimittel darf nicht als intravitreale Injektion verabreicht werden.

Luxturna ist in einer Einzeldosis-Durchstechflasche zur einmaligen Verabreichung in ein Auge erhältlich. Das Arzneimittel wird nach einer Vitrektomie als subretinale Injektion in jedes Auge verabreicht. Es darf nicht in die unmittelbare Umgebung der Fovea centralis verabreicht werden, damit diese nicht beschädigt wird (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Die Verabreichung von Voretigen Neparvovec muss in einem Operationsaal unter kontrollierten aseptischen Bedingungen erfolgen. Vor dem Verfahren ist beim Patienten eine angemessene Anästhesie vorzunehmen. Die Pupille des zu behandelnden Auges muss dilatiert sein und entsprechend gängiger medizinischer Praxis muss vor dem Eingriff ein Breitspektrum-Mikrobiozid topisch appliziert werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. Anwendung des Arzneimittels

Das Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen. Während der Vorbereitung oder Verabreichung von Voretigen Neparvovec sollte eine persönliche Schutzausrüstung (einschließlich Laborkittel, Schutzbrille und Handschuhe) getragen werden (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).

Hinweise zur Vorbereitung, versehentlichen Exposition und Beseitigung von Luxturna sind Abschnitt 6.6 der Fachinformation zu entnehmen.

Verabreichung

Folgende Schritte sind bei der Verabreichung von Voretigen Neparvovec an Patienten zu befolgen:

- Vor der Verabreichung ist das verdünnte Luxturna visuell zu überprüfen. Sind Partikel, Trübungen oder Verfärbungen sichtbar, darf das Arzneimittel nicht verwendet werden.
- Die Spritze mit dem verdünnten Arzneimittel an den Schlauch und die Mikrokanüle anschließen. Das Arzneimittel langsam durch den Schlauch und die Mikrokanüle injizieren, um Luftblasen im System zu entfernen.
- Das injizierbare Volumen des Arzneimittels in der Spritze überprüfen, indem die Kolbenspitze an der 0,3 ml-Marke ausgerichtet wird.
- Nach erfolgter Vitrektomie wird Luxturna als subretinale Injektion verabreicht, indem eine subretinale Injektionskanüle durch die Pars plana eingeführt wird (Abbildung 5).
- Unter direkter Sichtkontrolle wird die Spitze der subretinalen Injektionskanüle auf die Oberfläche der Retina aufgesetzt. Die empfohlene Injektionsstelle liegt entlang des oberen Gefäßbogens, mindestens 2 mm distal zur Fovea centralis (Abbildung 6). Eine geringe Menge des Arzneimittels wird langsam injiziert, bis ein beginnendes subretinales Bläschen sichtbar ist. Anschließend wird das verbleibende Volumen langsam injiziert, bis die 0,3 ml vollständig verabreicht sind.

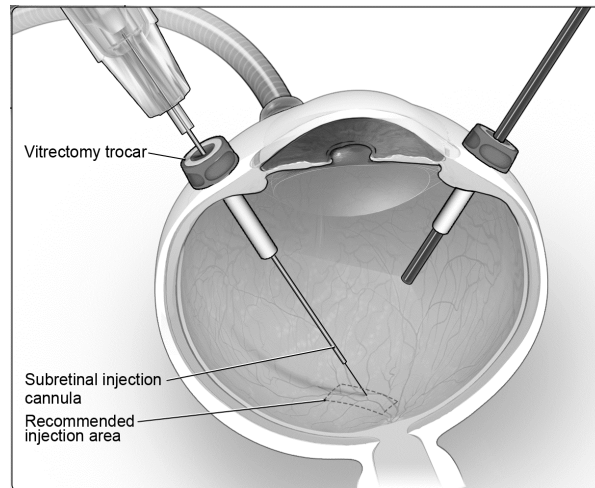


Abbildung 5: Einführung der subretinalen Injektionskanüle durch die Pars plana
 Vitrectomy trocar = Trokar für die Vitrektomie; Subretinal injection cannula = subretinale Injektionskanüle;
 Recommended injection area = empfohlener Injektionsbereich

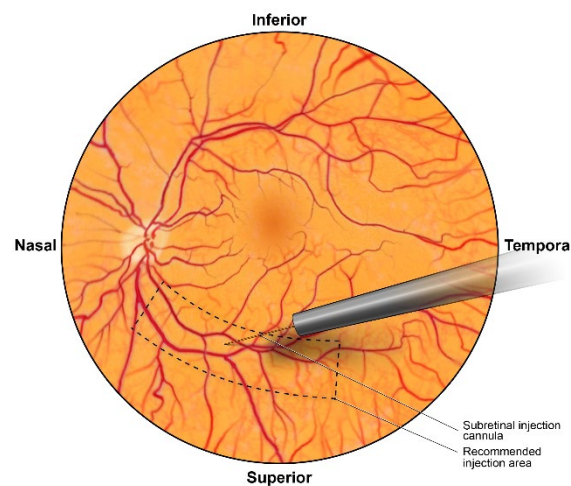


Abbildung 6: Die Spitze der subretinalen Injektionskanüle liegt innerhalb des empfohlenen Injektionsbereichs (aus Sicht des Chirurgen)

Subretinal injection cannula = subretinale Injektionskanüle; Recommended injection area = empfohlener Injektionsbereich

- Nach erfolgter Injektion wird die subretinale Injektionskanüle aus dem Auge entfernt.
- Nicht verwendetes Arzneimittel muss nach der Injektion verworfen werden. Die Ersatzspritze darf nicht aufbewahrt werden. Beachten Sie für die Entsorgung des Produkts die lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit.
- Beim Flüssigkeits-Gas-Austausch muss ein Abfließen von Flüssigkeit nahe der für die subretinale Injektion geschaffenen Retinotomie-Stelle sorgfältig vermieden werden.
- Direkt nach der Operation soll der Patient eine Rückenlage einnehmen und diese liegende Position auch nach Entlassung so weit wie möglich für 24 Stunden beibehalten.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Okulare oder periokulare Infektion.
- Aktive intraokulare Entzündung.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei der Vorbereitung und Verabreichung von Luxturna sind immer ordnungsgemäße aseptische Methoden zu verwenden.

Folgende Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit der Verabreichung beobachtet:

- Augenentzündung (einschließlich Endophthalmitis), Netzhauteinriss und Netzhautablösung. Patienten sollten angewiesen werden, alle Symptome, die auf eine Endophthalmitis oder Netzhautablösung hinweisen, unverzüglich zu melden, sodass eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden kann.
- Netzhauterkrankung (foveale Verdünnung, Verlust der Foveafunktion), Makulaforamen, Makulopathie (epiretinale Membran, epiretinale Gliose) und Augenerkrankung (foveale Dehiszenz).
- Anstieg des Augeninnendrucks. Vor und nach der Verabreichung des Arzneimittels muss der Augeninnendruck überwacht und gegebenenfalls behandelt werden. Patienten sollten angewiesen werden, Flugreisen oder andere Reisen in große Höhen zu vermeiden, bis sich die infolge der Verabreichung von Luxturna gebildete Luftblase im Auge vollständig aufgelöst hat. Das Auflösen der Luftblase kann ab der Injektion bis zu einer Woche oder länger dauern und sollte mittels einer Augenuntersuchung überprüft werden. Ein schneller Höhenanstieg bei noch vorhandener Luftblase kann zum Anstieg des Augeninnendrucks und zu einem irreversiblen Sehverlust führen.

In den Wochen nach der Behandlung können vorübergehende Sehstörungen wie verschwommenes Sehen und Photophobie auftreten. Patienten sollten angewiesen werden, bei anhaltenden Sehstörungen ihren Augenarzt aufzusuchen. Patienten sollten aufgrund eines erhöhten Infektionsrisikos am Auge Schwimmen vermeiden. Patienten sollten anstrengende körperliche Aktivitäten aufgrund des erhöhten Verletzungsrisikos für das Auge vermeiden. In Absprache mit ihrem Arzt können Patienten nach mindestens ein bis zwei Wochen das Schwimmen und anstrengende körperliche Aktivitäten wieder aufnehmen.

Freisetzung

Es kann eine vorübergehende und geringfügige Freisetzung des Vektors (Vektor-Shedding) in die Tränenflüssigkeit des Patienten stattfinden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Patienten / Pflegepersonen sollten angewiesen werden, Abfälle, die von Verbänden, Tränenflüssigkeit und Nasensekret stammen, in geeigneter Weise zu handhaben. Dies kann auch die Lagerung des Abfallmaterials in verschlossenen Beuteln bis zur Entsorgung beinhalten. Diese Vorsichtsmaßnahmen für die Handhabung sind in den 14 Tagen nach der Verabreichung von Voretigen Neparvovec zu befolgen. Den Patienten und den Pflegepersonen

wird empfohlen, beim Verbandswechsel und bei der Abfallbeseitigung Handschuhe zu tragen. Dies gilt insbesondere für schwangere, stillende oder immundefiziente Pflegepersonen.

Mit Luxturna behandelte Patienten dürfen kein Blut und keine Organe, Gewebe und Zellen für Transplantationen spenden.

Immunogenität

Zur Verringerung des Immunogenitätspotenzials sollten Patienten vor und nach der subretinalen Injektion von Voretigen Neparvovec in jedes Auge systemische Kortikosteroide erhalten (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Die Kortikosteroide können die mögliche Immunreaktion auf das Vektor-Kapsid (Adeno-assoziiierter viraler Vektor vom Serotyp 2 [AAV2]) oder auf das transgene Produkt (retinales Pigmentepithel-spezifisches 65 kDa-Protein [RPE65]) verringern.

Natrium

Das Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es sind keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen bekannt. Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Auf der Grundlage nicht-klinischer Studien und klinischer Daten aus Studien mit AAV2-Vektoren und angesichts der subretinalen Anwendungsart von Luxturna ist eine unbeabsichtigte Übertragung der AAV-Vektoren in die Keimbahn höchst unwahrscheinlich.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Voretigen Neparvovec bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Voretigen Neparvovec während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Luxturna wurde nicht an stillenden Frauen untersucht. Es ist nicht bekannt, ob Voretigen Neparvovec in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Voretigen Neparvovec verzichtet werden soll / die Behandlung mit Voretigen Neparvovec zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl

der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Zu den Auswirkungen des Arzneimittels auf die Fertilität liegen keine klinischen Daten vor. Die Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität wurden nicht in tierexperimentellen Studien untersucht.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Voretigen Neparvovec hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der subretinalen Injektion von Luxturna können bei den Patienten vorübergehende Sehstörungen auftreten. Patienten sollten kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen, bis ihre Sehkraft nach Feststellung ihres Augenarztes ausreichend wiederhergestellt ist.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Drei nicht schwerwiegende Nebenwirkungen in Form von retinalen Ablagerungen traten bei drei von 41 (7 %) Patienten auf, bei denen ein Zusammenhang mit Voretigen Neparvovec vermutet wurde. Bei allen drei Ereignissen handelte es sich um das vorübergehende Auftreten von asymptomatischen subretinalen Präzipitaten unter der retinalen Injektionsstelle, die 1 bis 6 Tage nach der Injektion auftraten und ohne Folgeschäden abklangen.

Bei drei Patienten traten während des klinischen Entwicklungsprogramms im Zusammenhang mit der Verabreichung schwerwiegende Nebenwirkungen auf. Einer von 41 Patienten (2 %) meldete den Anstieg des Augeninnendrucks als schwerwiegendes Ereignis (sekundär zur Verabreichung eines Depot-Steroids), das mit der Behandlung einer Endophthalmitis assoziiert war; diese trat im Zusammenhang mit der Verabreichung auf und führte zu einer Atrophie des Nervus opticus. Einer von 41 Patienten (2 %) meldete das schwerwiegende Ereignis einer Netzhauterkrankung (Verlust der Foveafunktion); dieses wurde als bedingt durch die Verabreichung eingestuft. Einer von 41 Patienten (2 %) meldete das schwerwiegende Ereignis einer Netzhautablösung; dieses wurde als bedingt durch die Verabreichung eingestuft.

Die häufigsten in Zusammenhang mit der Verabreichung bedingten Nebenwirkungen (Inzidenz von $\geq 5\%$) waren Hyperämie der Konjunktiva, Katarakt, Anstieg des Augeninnendrucks, Netzhauterkrankung, Hornhautdellen, Makulaforamen, subretinale Ablagerungen, Augenentzündung, Augenreizung, Augenschmerz und Makulopathie (Faltenbildung auf der Makulaoberfläche).

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen entsprechend ihrer Häufigkeit, basierend auf folgender Konvention, aufgelistet: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-31: Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Voretigen Neparvovec

Systemorganklassen / Häufigkeit	Nebenwirkungen
Augenerkrankungen	
Häufig	Retinale Ablagerungen

Tabelle 3-32: Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Verabreichung

Systemorganklassen / Häufigkeit	Nebenwirkungen
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Angstzustände
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerz, Schwindelgefühl
Augenerkrankungen	
Sehr häufig	Hyperämie der Konjunktiva, Katarakt
Häufig	Netzhautenriss, Hornhautdellen, Makulaforamen, Augenentzündung, Augenreizung, Augenschmerz, Makulopathie, chorioidale Blutungen, konjunktivale Zyste, Augenbeschwerden, Augenschwellung, Fremdkörpergefühl in den Augen, Makuladegeneration, Endophthalmitis, Netzhautablösung, Netzhauterkrankung, retinale Blutung
Nicht bekannt	Glaskörpertrübungen*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im Oberbauch, Lippenschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Hautausschlag, Gesichtsschwellung
Untersuchungen	
Sehr häufig	Anstieg des Augeninnendrucks
Häufig	T-Inversion im Elektrokardiogramm
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Häufig	Komplikation infolge endotrachealer Intubation, Wunddehiszenz
* Diese Nebenwirkung stammt aus Spontanmeldungen nach der Markteinführung von Luxturna.	

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59, 63225 Langen, Tel.: + 49 6103 77 0, Fax: + 49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

Überdosierung

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit einer Überdosierung von Voretigen Neparvovec vor. Im Falle einer Überdosierung wird eine symptomatische und unterstützende Behandlung nach Ermessen des behandelnden Arztes empfohlen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Voretigen Neparvovec unterliegt der Verschreibungspflicht. Die Bedingungen für das Inverkehrbringen des Arzneimittels werden in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in Anhang II im Detail dargestellt (2):

B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen**Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen für das Inverkehrbringen als die zuvor genannten.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Anmerkung: Die in der Formatvorlage oben angegebene Überschrift entspricht dem Annex IID des EPAR (2). Dort ist Folgendes aufgeführt:

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderungen durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Markteinführung von Luxturna muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) in jedem Mitgliedstaat mit der zuständigen nationalen Behörde über den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmodalitäten und aller anderen Aspekte des Programms, einigen.

Der MAH muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Luxturna vermarktet wird, das Arzneimittel nur von Behandlungszentren verwendet wird, in denen qualifiziertes Personal (d.h. vitreoretinale Chirurgen und Apotheker) an dem obligatorischen Schulungsprogramm über die Anwendung und Handhabung des Arzneimittels und an der Apothekenschulung teilgenommen haben, um die korrekte Anwendung von Luxturna zu gewährleisten, damit die mit der Verabreichung und/oder dem Verabreichungsverfahren verbundenen Risiken (erhöhter Augeninnendruck, Netzhautriss, Makulastörungen, Katarakt, intraokulare Entzündung und/oder Infektion im Zusammenhang mit dem Verfahren und Netzhautablösung, Übertragung durch Dritte) minimiert werden.

Folgende Kriterien sollten für Studienzentren / Behandlungszentren gelten:

1. Verfügbarkeit eines spezialisierten Augenarztes mit Expertise in der Betreuung und Behandlung von Patienten mit erblicher Netzhautdystrophie (*inherited retinal dystrophy*, IRD);
2. Direkte oder indirekte Verfügbarkeit eines in subretinaler Chirurgie erfahrenen und zur Verabreichung von Luxturna befähigten Netzhautchirurgen;
3. Das Vorhandensein einer Klinikapotheke am Zentrum, die in der Lage ist, AAV-vektorbasierte Gentherapieprodukte zu handhaben und für die Injektion vorzubereiten.

Eine Schulung und Anweisungen für den sicheren Umgang und die sichere Entsorgung kontaminierter Materialien bis 14 Tage nach der Verabreichung des Arzneimittels sollten ebenso bereitgestellt werden wie Informationen darüber, dass Patienten nach der Verabreichung von Luxturna kein Blut und keine Organe, Gewebe und Zellen für Transplantationen spenden dürfen.

Dem qualifizierten Personal (d. h. Augenärzten mit Erfahrung in vitreoretinaler Chirurgie und Apotheker) am Behandlungszentrum müssen die folgenden Schulungsmaterialien zur Verfügung gestellt werden:

- Fachinformation;
- Chirurgisches Training zur Verabreichung von Luxturna, einschließlich einer Beschreibung aller benötigten Materialien und der Verfahren, die zur Durchführung der subretinalen Injektion mit Luxturna erforderlich sind.

oder

- Schulungshandbuch für Apotheken, einschließlich Informationen über die Vorbereitung und Lagerung von Luxturna;

Den Patienten und ihren Pflegepersonen müssen die folgenden Schulungsmaterialien zur Verfügung gestellt werden:

- Die Packungsbeilage, die auch in alternativen Formaten (einschließlich Großdruckformat und Audiodatei) verfügbar sein sollte;
- Eine Patientenkarte, die
 - die Wichtigkeit von Nachuntersuchungen und der Meldung von Nebenwirkungen an den Arzt betont.
 - medizinisches Fachpersonal darüber informiert, dass der Patient eine Gentherapie erhalten hat und die Meldung von Nebenwirkungen in diesem Zusammenhang von äußerster Wichtigkeit ist.
 - Kontaktinformationen für die Meldung von Nebenwirkungen enthält.
 - Die Patientenkarte wird in speziellen Formaten, einschließlich Großdruckformat und Audiodatei verfügbar sein. Die Informationen darüber, wie diese speziellen Formate erhältlich sind, werden in der Patientenkarte aufgezeigt.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der MAH muss innerhalb des angegebenen Zeitrahmens die folgenden Maßnahmen durchführen.

Tabelle 3-33: Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
SPKRPE-EUPASS: Nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Um die Unbedenklichkeit einschließlich der langfristigen Sicherheit von Luxturna weiter zu charakterisieren, muss der Antragsteller eine Studie durchführen und vorlegen, die auf Daten aus einem Krankheitsregister bei Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen <i>RPE65</i> -Mutationen beruht, basiert.	30. Juni 2030
AAV2-hRPE65v2-LTFU-01: Um die langfristigen Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse von Luxturna bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen <i>RPE65</i> -Mutationen beruht, weiter zu evaluieren, muss der Antragsteller ein Follow-up der langfristigen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Luxturna bei Studienteilnehmern, die Luxturna im Rahmen des klinischen Programms erhalten haben, vorlegen (15-Jahres-Follow-up).	31. Dezember 2031

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Risk-Management-Plan (RMP) ist im EPAR (2, 3) beschrieben. Eine Übersicht über die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Voretigen Neparvovec sowie eine Übersicht über die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung des EU-RMP beschrieben und im Assessment Report veröffentlicht wurden, sind in Tabelle 3-34 und Tabelle 3-35 dargestellt.

Tabelle 3-34: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	Erhöhter Augeninnendruck Netzhautriss Makulaerkrankungen Katarakt Intraokulare Entzündung und / oder Infektion im Zusammenhang mit dem Eingriff Netzhautablösung
Wichtige potenzielle Risiken	Tumorigenität Wirtsimmunantwort Übertragung auf Dritte
Fehlende Information	Langzeitwirksamkeit (> 4 Jahre) Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit Anwendung bei Kindern (< 3 Jahre) Langzeitsicherheit (> 9 Jahre)

Tabelle 3-35: Zusammenfassung der Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung bezüglich Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Erhöhter Augeninnendruck	<ul style="list-style-type: none"> • Aufgeführt in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Fachinformation • Aufgeführt in den Abschnitten 2 und 4 der Packungsbeilage • Empfehlung für Patienten, Flugreisen oder andere Reisen in große Höhen zu vermeiden, bis sich die durch die Luxturna-Verabreichung gebildete Luftblase im Auge aufgelöst hat, was durch eine ophthalmologische Untersuchung, wie in Abschnitt 4.4 der 	<p>Ein Post-Zulassungs-, multizentrisches, internationales, longitudinales, Beobachtungs-sicherheitsregister für Patienten, die mit Voretigen Neparvovec in Europa behandelt werden.</p> <p>Langzeit-Follow-up-Studie für Teilnehmer am klinischen Programm</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>Fachinformation und Abschnitt 2 der Packungsbeilage beschrieben, bestätigt werden sollte.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Produkt • Vertrieb über Behandlungszentren, die eine obligatorische Schulung zur Verwendung des Produkts erhalten haben. • Patientenkarte 	
Netzhauteninriss	<ul style="list-style-type: none"> • Aufgeführt in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Fachinformation • Aufgeführt in den Abschnitten 2 und 4 der Packungsbeilage • Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthält Hinweise für Patienten bezüglich des Auftretens von Symptomen, die die Konsultation eines Arztes erfordern. • Verschreibungspflichtiges Produkt • Vertrieb über Behandlungszentren, die eine obligatorische Schulung zur Verwendung des Produkts erhalten haben • Patientenkarte 	<p>Ein Post-Zulassungs-, multizentrisches, multinationales, longitudinales, Beobachtungssicherheitsregister für Patienten, die mit Voretigen Neparvovec in Europa behandelt werden.</p> <p>Langzeit-Follow-up-Studie für Teilnehmer am klinischen Programm</p>
Makulaerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Aufgeführt in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Fachinformation • Aufgeführt in den Abschnitten 2 und 4 der Packungsbeilage • Hinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation, wann Luxturna nicht angewendet werden soll • Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthält Hinweise für Patienten bezüglich des Auftretens von Symptomen, die die Konsultation eines Arztes erfordern. • Verschreibungspflichtiges Produkt • Vertrieb über Behandlungszentren, die eine obligatorische Schulung zur Verwendung des Produkts erhalten haben • Patientenkarte 	<p>Ein Post-Zulassungs-, multizentrisches, multinationales, longitudinales, Beobachtungssicherheitsregister für Patienten, die mit Voretigen Neparvovec in Europa behandelt werden.</p> <p>Langzeit-Follow-up-Studie für Teilnehmer am klinischen Programm</p>
Katarakt	<ul style="list-style-type: none"> • Aufgeführt in Abschnitt 4.8 der Fachinformation • Aufgeführt in den Abschnitten 2 und 4 der Packungsbeilage • Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthält Hinweise für Patienten bezüglich des Auftretens von Symptomen, die die Konsultation eines Arztes erfordern. • Verschreibungspflichtiges Produkt 	<p>Ein Post-Zulassungs-, multizentrisches, multinationales, longitudinales, Beobachtungssicherheitsregister für Patienten, die mit Voretigen Neparvovec in Europa behandelt werden.</p> <p>Langzeit-Follow-up-Studie für Teilnehmer am klinischen Programm</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<ul style="list-style-type: none"> • Vertrieb über Behandlungszentren, die eine obligatorische Schulung zur Verwendung des Produkts erhalten haben • Patientenkarte 	
Intraokulare Entzündung und/oder Infektion im Zusammenhang mit dem Verfahren	<ul style="list-style-type: none"> • Aufgeführt in den Abschnitten 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8 der Fachinformation • Aufgeführt in den Abschnitten 2 und 4 der Packungsbeilage • Anleitung zur aseptischen Technik und Verwendung topischer Mikrobiozide in Abschnitt 4.2 der Fachinformation • Abschnitt 4.4. legt dar, welche Symptome die Patienten ohne Verzögerung berichten müssen • Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthält Hinweise für Patienten bezüglich des Auftretens von Symptomen, die die Konsultation eines Arztes erfordern • Vermeidung von Schwimmen in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 2 der Packungsbeilage • Verschreibungspflichtiges Produkt • Vertrieb über Behandlungszentren, die eine obligatorische Schulung zur Verwendung des Produkts erhalten haben • Patientenkarte 	<p>Ein Post-Zulassungs-, multizentrisches, multinationales, longitudinales, Beobachtungssicherheitsregister für Patienten, die mit Voretigen Neparvovec in Europa behandelt werden.</p> <p>Langzeit-Follow-up-Studie für Teilnehmer am klinischen Programm</p>
Netzhautablösung	<ul style="list-style-type: none"> • Aufgeführt in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation • Aufgeführt in den Abschnitten 2 und 4 der Packungsbeilage • Abschnitt 4.4 gibt an, über welche Symptome die Patienten informiert sein müssen, um diese ohne Verzögerung berichten zu können • Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthält Hinweise für Patienten, für welche Symptome Sie sich an den Arzt wenden sollen. • Verschreibungspflichtiges Produkt • Vertrieb über Behandlungszentren, die eine obligatorische Schulung zur Verwendung des Produkts erhalten haben • Patientenkarte 	<p>Ein Post-Autorisierungs-, multizentrisches, multinationales, longitudinales, Beobachtungssicherheitsregister für Patienten, die mit Voretigen Neparvovec in Europa behandelt werden.</p> <p>Langzeit-Follow-up-Studie für Teilnehmer am klinischen Programm</p>
Tumorentstehung	<ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Produkt 	<p>Ein Post-Autorisierungs-, multizentrisches, multinationales, longitudinales, Beobachtungssicherheitsregister für Patienten, die mit Voretigen Neparvovec in Europa behandelt werden.</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
		Langzeit-Follow-up-Studie für Teilnehmer am klinischen Programm
Wirtsimmunantwort	<ul style="list-style-type: none"> • Aufgeführt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation • Aufgeführt in Abschnitt 3 der Packungsbeilage • Das zu verwendende immunmodulatorische Regime ist in Abschnitt 4.2 der Fachinformation und in Abschnitt 3 der Packungsbeilage angegeben. • Verschreibungspflichtiges Produkt 	<p>Ein Post-Autorisierungs-, multizentrisches, multinationales, longitudinales, Beobachtungssicherheitsregister für Patienten, die mit Voretigen Neparvovec in Europa behandelt werden.</p> <p>Langzeit-Follow-up-Studie für Teilnehmer am klinischen Programm</p>
Übertragung auf Dritte	<ul style="list-style-type: none"> • Aufgeführt in den Abschnitten 4.4, 5.2 und 6.6 der Fachinformation • Hinweise zum Umgang mit Abfällen von Wundaufgaben, Tränen und Nasensekret und zur persönlichen Schutzausrüstung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation. Hier ist auch ein Ausschluss des Spendens von Blut, Organen, Gewebe und Zellen für eine Transplantation aufgeführt. • Hinweise zum Umgang mit unbeabsichtigter Exposition sind in Abschnitt 6.6 der Fachinformation angegeben. • In Abschnitt 2 der Packungsbeilage werden Hinweise zur persönlichen Schutzausrüstung und zur Entsorgung von Verbänden und Abfällen gegeben. Hier ist auch ein Ausschluss des Spendens von Blut, Organen, Gewebe und Zellen für eine Transplantation aufgeführt. • Verschreibungspflichtiges Produkt • Patientenkarte 	<p>Ein Post-Autorisierungs-, multizentrisches, multinationales, longitudinales, Beobachtungssicherheitsregister für Patienten, die mit Voretigen Neparvovec in Europa behandelt werden.</p>
Langzeitwirkung (> 4 Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Produkt 	<p>Ein Post-Autorisierungs-, multizentrisches, multinationales, longitudinales, Beobachtungssicherheitsregister für Patienten, die mit Voretigen Neparvovec in Europa behandelt werden.</p> <p>Langzeit-Follow-up-Studie für Teilnehmer am klinischen Programm</p>
Einsatz in Schwangerschaft und Stillzeit	<ul style="list-style-type: none"> • Aufgeführt in Abschnitt 4.6 der Fachinformation • Aufgeführt im Abschnitt 2 der Packungsbeilage • Verschreibungspflichtiges Produkt 	<p>Ein Post-Autorisierungs-, multizentrisches, multinationales, longitudinales, Beobachtungssicherheitsregister für Patienten, die mit Voretigen Neparvovec in Europa behandelt werden.</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
		Langzeit-Follow-up-Studie für Teilnehmer am klinischen Programm
Verwendung bei Kindern unter 3 Jahren	<ul style="list-style-type: none"> • Aufgeführt in den Abschnitten 4.2 und 4.8 der Fachinformation • Aufgeführt im Abschnitt 2 der Packungsbeilage • Verschreibungspflichtiges Produkt 	Ein Post-Autorisierungs-, multizentrisches, internationales, longitudinales, Beobachtungssicherheitsregister für Patienten, die mit Voretigen Neparvovec in Europa behandelt werden.
Langfristige Sicherheit (> 9 Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Produkt 	Langzeit-Follow-up-Studie für Teilnehmer am klinischen Programm

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen im Abschnitt 3.4 wurden der Fachinformation von Luxturna (1), dem EPAR (3) und der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (2) entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Luxturna® (Stand: 11/2021). 2021.
2. European Medicines Agency (EMA). Luxturna: EPAR - Product information (Stand: 11/2021).
Abrufbar unter:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/luxturna#product-information-section>. 2021.
3. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR); LUXTURNA International non-proprietary name: voretigene neparvovec; Procedure No. EMEA/H/C/004451/0000. 2019.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-36 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-36 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-36: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Nicht zutreffend			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

November 2021 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-36, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-36 bei.

Nicht zutreffend

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Luxturna® (Stand: 11/2021). 2021.