

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Voretigen Neparvovec (Luxturna®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	15
4.2 Methodik.....	27
4.2.1 Fragestellung.....	27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	29
4.2.3 Informationsbeschaffung	30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	31
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	31
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	32
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	34
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	35
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	37
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	37
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	38
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	48
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	50
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	50
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	51
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	54
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	54
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	56
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	58
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	59
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	60
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	68
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	69
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT	70
4.3.1.3.1.1 Mortalität (Todesfälle).....	73
4.3.1.3.1.2 Multi-Luminanz-Mobilitätstest – RCT	74
4.3.1.3.1.3 Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test – RCT.....	79

4.3.1.3.1.4	Gesichtsfeldtest (Goldmann- / Humphrey-Perimetrie) – RCT	82
4.3.1.3.1.5	Sehschärfetest – RCT	91
4.3.1.3.1.6	Fragebogen zur visuellen Lebensqualität – RCT.....	97
4.3.1.3.1.7	Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit – RCT.....	103
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	107
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	109
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	110
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	110
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	110
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	110
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	111
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	111
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	114
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ...	114
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	114
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	114
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	115
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	116
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	116
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	117
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	117
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	118
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	118
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	119
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	130
4.3.2.3.3.1	Mortalität – weitere Untersuchungen	131
4.3.2.3.3.2	Multi-Luminanz-Mobilitätstest – weitere Untersuchungen.....	132
4.3.2.3.3.7	Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen	168
4.3.2.3.3.8	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	172
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	172
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	172
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	172
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	174
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	180
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	180
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	180
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	180
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	181
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	181

4.6 Referenzliste	182
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....	187
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	191
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)	193
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)	194
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	200
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....	225
Anhang 4-G : Visual Functioning Questionnaire – 25	243
Anhang 4-H : Fragenbogen zur visuellen Lebensqualität	258
Anhang 4-I : Darstellung (S)UE nach SOC und PT	262

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der im Dossier vorgelegten Daten	16
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	20
Tabelle 4-3: Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Voretigen Neparvovec auf Endpunktebene	24
Tabelle 4-4: Übersicht der im vorliegenden Dossier vorgelegten Daten	28
Tabelle 4-5: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen	30
Tabelle 4-6: Multi-Luminanz-Mobilitätstest – Score code	40
Tabelle 4-7: Multi-Luminanz-Mobilitätstest – Leuchtdichte.....	40
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studie 301.....	61
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – Studie 301	62
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie 301.....	63
Tabelle 4-16: Prozedurbedingte Protokollabweichungen – Studie 301	64
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studie 301	68
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-19: Operationalisierung der Mortalität (Todesfälle).....	73
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität (Todesfälle) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-21: Operationalisierung des Multi-Luminanz-Mobilitätstests	74
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Multi-Luminanz- Mobilitätstest in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-23: Mittlere Veränderung im Mobilitätstest-Score für beide Augen zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-24: Verbesserung um ≥ 1 Punkt im Mobilitätstest-Score für beide Augen zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Tests	79
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	80
Tabelle 4-27: Mittlere Veränderung in der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit bei Weißlicht, gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline	81
Tabelle 4-28: Operationalisierung des Gesichtsfeldtests.....	82
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Gesichtsfeldtest in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-30: Mittlere Veränderung im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Makula und Fovea) und im peripheren Gesichtsfeld (Goldmann-Perimetrie, Stimulus III4e), gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-31: Verbesserung um > 3 dB und Verschlechterung um > 5 dB im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Makula und Fovea), gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-32: Mittlere Veränderung im peripheren Gesichtsfeld (Goldmann-Perimetrie, Stimulus V4e), gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Sehschärfetests	91
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Sehschärfetest in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-35: Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 10 bzw. ≥ 15 Buchstaben in der Sehschärfe (Abnahme LogMAR um $\geq 0,2$ bzw. $\geq 0,3$ Einheiten), gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETDRS- + HOTV-Sehtafel zusammen)	93
Tabelle 4-36: Anzahl der Patienten, die zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline eine ≥ 10 bzw. ≥ 15 Buchstaben Verbesserung der Sehschärfe aufweisen, nach ETDRS- und HOTV-Sehtafel getrennt.....	94
Tabelle 4-37: Mittlere Veränderung in der Sehschärfe, gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-38: Operationalisierung des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität.....	97
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Fragebogen zur visuellen Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-40: Mittlere Veränderung im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-41: Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100

Tabelle 4-42: Mittlere Veränderung im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Elternteil / Erziehungsberechtigten, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-43: Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Elternteil / Erziehungsberechtigten, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-44: Operationalisierung der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit.....	103
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-46: Dauer des Erhebungszeitraums für UEs – Studie 301.....	105
Tabelle 4-47: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-48 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	108
Tabelle 4-49: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	108
Tabelle 4-50: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	111
Tabelle 4-51: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	111
Tabelle 4-52: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	112
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	112
Tabelle 4-54: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	113
Tabelle 4-55: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	115
Tabelle 4-56: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	116
Tabelle 4-57: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	116
Tabelle 4-58: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	117
Tabelle 4-59: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studie LTFU und 401.....	119
Tabelle 4-60: Charakterisierung der Interventionen – Studie LTFU und 401	121
Tabelle 4-61: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie LTFU.....	122
Tabelle 4-62: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie 401.....	123
Tabelle 4-63: Dauer der Studienteilnahme – Studie LTFU.....	124
Tabelle 4-64: Dauer der Studienteilnahme – Studie 401.....	124
Tabelle 4-65: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studie LTFU und 401	129

Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle 4-67: Operationalisierung der Mortalität (Todesfälle)	131
Tabelle 4-68: Operationalisierung des Multi-Luminanz-Mobilitätstests	132
Tabelle 4-69: Deskriptive Analyse der mittleren Veränderung im Mobilitätstest-Score für beide Augen zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in Punkten)	133
Tabelle 4-70: Deskriptive Analyse der Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1 Punkt im Mobilitätstest-Score für beide Augen zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-71: Operationalisierung des Vollfeld-Lichtempfindlichkeit Schwellenwert-Tests	137
Tabelle 4-72: Deskriptive Analyse der mittleren Veränderung in der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit bei Weißlicht, gemittelt über beide Augen, zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline (in $\log_{10}(\text{cd s/m}^2)$).....	138
Tabelle 4-73: Operationalisierung des Gesichtsfeldtests.....	140
Tabelle 4-74: Deskriptive Analyse der mittleren Veränderung im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Fovea), gemittelt über beide Augen, zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in dB)	142
Tabelle 4-75: Deskriptive Analyse der mittleren Veränderung im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Makula), gemittelt über beide Augen, zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in dB).....	144
Tabelle 4-76: Deskriptive Analyse der mittleren Veränderung im peripheren Gesichtsfeld (Goldmann-Perimetrie, Stimulus III4e), gemittelt über beide Augen, zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in Grad)	146
Tabelle 4-77: Deskriptive Analyse der Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um > 3 dB und Verschlechterung um > 5 dB im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Fovea), gemittelt über beide Augen, zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-78: Deskriptive Analyse der Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um > 3 dB und Verschlechterung um > 5 dB im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Makula), gemittelt über beide Augen, zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-79: Deskriptive Analyse der mittleren Veränderung im peripheren Gesichtsfeld (Goldmann-Perimetrie, Stimulus V4e), gemittelt über beide Augen, zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in Grad)	151
Tabelle 4-80: Operationalisierung des Sehschärfetests	153
Tabelle 4-81: Deskriptive Analyse der Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 und ≥ 15 Buchstaben (Abnahme LogMAR um $\geq 0,2$ und $\geq 0,3$ Einheiten), gemittelt über beide Augen, zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155

Tabelle 4-82: Deskriptive Analyse der mittleren Veränderung in der Sehschärfe, gemittelt über beide Augen, zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in LogMAR).....	156
Tabelle 4-83: Deskriptive Analyse der Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 und ≥ 15 Buchstaben (Abnahme LogMAR um $\geq 0,2$ und $\geq 0,3$ Einheiten), gemittelt über beide Augen, zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158
Tabelle 4-84: Operationalisierung des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität.....	160
Tabelle 4-85: Deskriptive Analyse der mittleren Veränderung im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten, zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in Punkten).....	161
Tabelle 4-86: Deskriptive Analyse der Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten, zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	163
Tabelle 4-87: Deskriptive Analyse der mittleren Veränderung im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Elternteil/Erziehungsberechtigten, zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in Punkten).....	165
Tabelle 4-88: Deskriptive Analyse der Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Elternteil/Erziehungsberechtigten, zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	166
Tabelle 4-89: Operationalisierung der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen	168
Tabelle 4-90: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE mit dem zu bewertenden Arzneimittel – aus Verlängerungsstudie LTFU	170
Tabelle 4-91: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE mit dem zu bewertenden Arzneimittel – aus Registerstudie 401	171
Tabelle 4-92: Ausmaß des Zusatznutzens von Voretigen Neparvovec auf Endpunktebene mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	177
Tabelle 4-93: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	180
Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 301.....	200
Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Verlängerungsstudie LTFU.....	216
Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Registerstudie 401	221
Tabelle 4-97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 301	226
Tabelle 4-98: UE nach SOC und PT – aus Studie 301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	262
Tabelle 4-99: SUE nach SOC und PT - aus Studie 301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	270
Tabelle 4-100: Schwere UE nach SOC und PT - aus Studie 301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	271

Tabelle 4-101: UE vom Grad ≥ 3 nach SOC und PT - aus Studie 301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	272
Tabelle 4-102: UE nach SOC und PT - aus Studie LTFU mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	273
Tabelle 4-103: SUE nach SOC und PT - aus Studie LTFU mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	284
Tabelle 4-104: Schwere UE nach SOC und PT - aus Studie LTFU mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	285
Tabelle 4-105: UE vom Grad ≥ 3 nach SOC und PT - aus Studie LTFU mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	287
Tabelle 4-106: Okuläre UE nach SOC und PT – aus Studie 401 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	289
Tabelle 4-107: Nicht-okuläre UE nach SOC und PT – aus Studie 401 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	290
Tabelle 4-108: Okuläre SUE nach SOC und PT – aus Studie 401 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	291
Tabelle 4-109: Nicht-okuläre SUE nach SOC und PT – aus Studie 401 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	291
Tabelle 4-110: Okuläre UESI nach SOC und PT – aus Studie 401 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	291

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Kinetische Perimetrie nach Goldmann – Standard-Isopter.....	43
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Update)	57
Abbildung 4-3: Design der Phase-III-Studie 301.....	65
Abbildung 4-4: Flow-Chart der Studie 301.....	215

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAV2	Adeno-assoziiertes virales Vektor vom Serotyp 2
AESI	Adverse Events of Special Interest
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
cd s/m ²	Candela-Sekunde pro Quadratmeter
cd/m ²	Candela pro Quadratmeter
cm	Zentimeter
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dB	Dezibel
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica database
ERG	Elektroretinogramm
ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
hRPE65	humanes retinales Pigmentepithel-spezifisches 65 kDa-Protein
ICH	International Conference on Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LCA	Leber kongenitale Amaurose (Leber congenital amaurosis)
log ₁₀	Dekadischer Logarithmus
LogMAR	Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels (logarithm of the minimum angle of resolution)

LTFU	Long-term follow-up
m	Meter
MAR	minimaler Auflösungswinkel (Minimum Angle of Resolution)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
mm	Millimeter
mm ²	Quadratmillimeter
µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
NEI	National Eye Institute
Nr.	Nummer
OCT	Optische Kohärenztomographie (optical coherence tomography)
OR	Odds Ratio
PT	Bevorzugte Bezeichnung (preferred term)
QOD	alle zwei Tage (every other day)
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RP	Retinitis pigmentosa
RPE65	Retinales Pigmentepithel 65 kDa Protein-Gen
RR	Relatives Risiko (Risk Ratio)
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (system organ class)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design

UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschte Ereignisse von substanzspezifischem Interesse
VerfO	Verfahrensordnung
VFQ-25	Visual Function Questionnaire 25
Vg	Vektorgenome
WHO	World Health Organization
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis 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.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

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 (1, 2). 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 (3). Der G-BA fordert zur Beurteilung der Nachhaltigkeit der Effekte, für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf Langzeitdaten zu patientenrelevanten Endpunkten sowie Sicherheitsdaten vorzulegen (1, 3).

Mit dem vorliegenden Dossier soll daher die Frage beantwortet werden, ob Voretigen Neparvovec in der Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen *RPE65*-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen, langfristig wirksam und sicher ist.

Zusätzlich wird mit dem vorliegenden Dossier das Ausmaß des Zusatznutzens für Voretigen Neparvovec erneut bewertet.

Datenquellen

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE[®], EMBASE[®] sowie in dem Cochrane Central Register of Controlled Trials über die Suchoberfläche OVID durchgeführt (Suchzeitpunkt: 10. Januar 2022). Ergänzend wurde eine Suche in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken Clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) sowie im International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)-Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO), dem Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) durchgeführt (Suchzeitpunkt: 10. Januar 2022). Als weitere Datenquellen wurden interne Informationssysteme und Datenbanken sowie die Internetseite des G-BA herangezogen.

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 4-1).

Tabelle 4-1: Übersicht der im Dossier vorgelegten Daten

Studienname	Beschreibung
Studie 301	Vergleichende Daten der Studie AAV2-hRPE65v2-301 (nachfolgend 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 (nachfolgend Verlängerungsstudie LTFU genannt), die ursprünglich Teil der Studie 301 waren
Registerstudie 401	Sicherheitsdaten der einarmigen PASS-Registerstudie CLTW888A12401 (nachfolgend 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>	

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden Studien nach den folgenden Kriterien ein- bzw. ausgeschlossen:

- Die Studienpopulation sollte aus erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen *RPE65*-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen, bestehen.
- In den Studien sollte eine Patientengruppe mit Voretigen Neparvovec (Luxturna[®]) und eine Patientengruppe mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Beobachtendes Abwarten) behandelt worden sein.
- In die Bewertung sollten Studien eingeschlossen werden, die mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt wie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit und Verträglichkeit untersuchten.
- Es sollten ausschließlich Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen für die frühe Nutzenbewertung herangezogen werden.
- Um die Evidenz der höchsten Evidenzstufen abzubilden, sollten nur RCT (Evidenzstufe 1b) oder Meta-Analysen aus RCT (Evidenzstufe 1a) eingeschlossen werden. Andere Studientypen wurden nicht berücksichtigt.
- Die Berichterstattung sollte ausreichend Informationen zur Beurteilung der Methodik

und der Ergebnisse liefern.

Gemäß der Forderung des G-BA wurden zusätzlich die einarmige Verlängerungsstudie LTFU sowie die Registerstudie 401 in die Ergebnisdarstellung eingeschlossen und im Dossier deskriptiv dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der eingeschlossenen RCT (Studie 301) erfolgte in zwei Schritten. Zuerst wurde die methodische Qualität der eingeschlossenen Studie endpunktübergreifend auf Studienebene untersucht. Im nachfolgenden Schritt wurde das Verzerrungspotenzial und damit die Aussagekraft der Ergebnisse auf Endpunktebene beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind dem Bewertungsbogen in Anhang 4-F sowie den jeweiligen Kapiteln im vorliegenden Dossier zu entnehmen.

In die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Voretigen Neparvovec in der Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen *RPE65*-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen, im direkten Vergleich zum beobachtenden Abwarten, konnte ausschließlich eine RCT (Evidenzstufe 1b) eingeschlossen werden. Die eingeschlossene RCT, die Studie 301, wurde anhand des CONSORT-Statements 2010 (Items 2b bis 14) beschrieben (Anhang 4-E). Die Bewertungsgrundlage für das vorliegende Dossier bilden somit die Ergebnisse der Studie 301. Die Studie ist für die zu bewertende Patientenpopulation relevant und entspricht hinsichtlich der Studiendauer und der Art der Intervention den Einschlusskriterien. Die gewählten Endpunkte sind, wie in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich erläutert, patientenrelevant. Somit liefert die Studie 301 eine hohe Aussagekraft und ist damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Voretigen Neparvovec geeignet.

Gemäß der Forderung des G-BA (1) werden im Dossier zur Beurteilung der Nachhaltigkeit der positiven Wirkung von Voretigen Neparvovec zusätzlich zur Studie 301 die langfristigen Wirksamkeitsdaten der einarmigen Verlängerungsstudie LTFU und zur Beurteilung der Langzeitsicherheit die Sicherheitsdaten der Verlängerungsstudie LTFU sowie der einarmigen Registerstudie 401 deskriptiv dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Voretigen Neparvovec in der Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen *RPE65*-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen, wurde im direkten Vergleich zum

beobachtenden Abwarten bewertet. Grundlage für die Bewertung ist, wie im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Voretigen Neparvovec (1), die Studie 301.

In der folgenden Zusammenfassung werden die Ergebnisse der zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte sowie ergänzende Ergebnisse dargestellt.

Mortalität

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

Morbidität

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

Anhand des mit beiden Augen durchgeführten **Mobilitätstests** wurde die sehbedingte Mobilität eines Patienten, die entscheidend durch die Größe des Gesichtsfeldes und die Lichtempfindlichkeit beeinflusst wird, gemessen. Das selbstständige Meistern alltäglicher Situationen, die von der sehbedingten Mobilität abhängen, wie zum Beispiel der Gang durch ein Bürogebäude oder das Überqueren einer Straße in der Abenddämmerung, konnte unter Voretigen Neparvovec signifikant verbessert werden. Dies zeigte sich in der Messung der sehbedingten Mobilität erhobenen Mobilitätstest-Score zu Jahr 1B/C (Jahr 1B/C entspricht 1 Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe (Jahr 1B) sowie ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe (Jahr 1C)) im Vergleich zur Baseline. Die Gegenüberstellung der mittleren Veränderungen im Mobilitätstest-Score zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline wies eine statistisch signifikante Überlegenheit von Voretigen Neparvovec gegenüber der Kontrollgruppe auf, deren klinische Relevanz anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g gezeigt werden konnte. Ergänzend dazu wird eine Verbesserung um ≥ 1 Punkt dargestellt, die ebenfalls auf eine statistisch signifikante Überlegenheit von Voretigen Neparvovec schließen lässt.

Die Vollfeld-Lichtempfindlichkeit eines Patienten wurde anhand des **Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Tests** gemessen. Das Zurechtfinden in alltäglichen Situationen, das ganz entscheidend von der Lichtempfindlichkeit eines Patienten abhängt, wie zum Beispiel das Zurechtfinden bei schlechten Lichtverhältnissen, konnte unter Voretigen Neparvovec signifikant verbessert werden. Die Gegenüberstellung der dazu ausgewerteten mittleren Veränderungen in der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline wies eine statistisch signifikante Überlegenheit von Voretigen Neparvovec gegenüber der Kontrollgruppe auf. Die klinische Relevanz des Unterschieds konnte anhand der SMD in Form von Hedges' g gezeigt werden.

Das periphere Gesichtsfeld eines Patienten wurde anhand der **Goldmann-Perimetrie** gemessen. Das Zurechtfinden in alltäglichen Situationen, das entscheidend von der Größe des peripheren Gesichtsfeldes abhängt, wie zum Beispiel das Überqueren einer Straße, konnte ebenfalls unter Voretigen Neparvovec signifikant verbessert werden. Dies zeigte sich in der Gegenüberstellung der mittleren Veränderungen im peripheren Gesichtsfeld zu Jahr 1B/C im

Vergleich zur Baseline. Die Interventionsgruppe war diesbezüglich der Kontrollgruppe signifikant überlegen. Die klinische Relevanz dieses Unterschieds konnte ebenfalls anhand der SMD in Form von Hedges' g gezeigt werden. Doch nicht nur in Bezug auf das periphere Gesichtsfeld konnte unter Voretigen Neparvovec eine Überlegenheit aufgezeigt werden. Auch bei der statischen **Humphrey-Perimetrie**, die die Lichtempfindlichkeitsgrenze bestimmter Areale des Gesichtsfeldes misst, konnte in der Gegenüberstellung der mittleren Veränderungen der Lichtempfindlichkeitsgrenze eine Verbesserung zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline festgestellt werden. Die klinische Relevanz des Unterschieds konnte anhand der SMD in Form von Hedges' g gezeigt werden. Ergänzend dazu wird die Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um > 3 dB im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze im Bereich der Makula und der Fovea dargestellt. In der Interventionsgruppe wurde diese Verbesserung signifikant häufiger erreicht als in der Kontrollgruppe, was ebenfalls auf eine statistisch signifikante Überlegenheit von Voretigen Neparvovec schließen lässt. In Bezug auf eine Verschlechterung um > 5 dB im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze im Bereich der Makula und der Fovea konnte zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

Anhand des **Sehschärfetests** wurde die Sehschärfe eines Patienten ausgewertet. Unter Voretigen Neparvovec konnte hier zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline ebenfalls eine statistisch signifikante Veränderung gezeigt werden. In der Interventionsgruppe wurde eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 Buchstaben (Abnahme LogMAR um $\geq 0,2$ Einheiten) signifikant häufiger erreicht als in der Kontrollgruppe, was auf eine statistisch signifikante Überlegenheit von Voretigen Neparvovec schließen lässt. Diese klinisch relevante Verbesserung wird durch den Patienten direkt wahrgenommen und spiegelt somit direkt die Veränderung des Gesundheitszustandes wider. In Hinsicht auf die Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben sowie die Verschlechterung um ≥ 15 und ≥ 10 Buchstaben konnte zwischen den Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Auf Sehfähigkeit bezogene Lebensqualität

Die auf Sehfähigkeit bezogene Lebensqualität wurde anhand eines vom Patienten selbst ausgefüllten Fragebogens zur visuellen Lebensqualität bewertet. Die Gegenüberstellung der dazu ausgewerteten mittleren Veränderungen im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline wies eine statistisch signifikante Überlegenheit von Voretigen Neparvovec gegenüber der Kontrollgruppe auf. Die klinische Relevanz des Unterschieds konnte anhand der SMD in Form von Hedges' g gezeigt werden. Bezüglich der Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Score des Fragebogens zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline konnte zwischen den Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden.

Sicherheit und Verträglichkeit

Das Sicherheitsprofil von Voretigen Neparvovec ist mit den Ergebnissen der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit in der Kontrollgruppe vergleichbar. Zwischen beiden Gruppen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Kategorien unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE), schwere UE und UE vom Grad ≥ 3 . Lediglich bei

der Darstellung der UE nach Systemorganklassen (system organ class, SOC) und bevorzugten Bezeichnungen (preferred term, PT) zeigte Voretigen Neparvovec bezüglich des UE einer Leukozytose eine statistisch signifikante Unterlegenheit im Vergleich zur Kontrollgruppe. Eine vorübergehend auftretende Leukozytose ist als Reaktion auf die Gabe von Kortikosteroiden zu erwarten. Sie ist nicht symptomatisch und wird durch einen Laborparameter gemessen. Keiner der aufgetretenen Fälle war als schwere Leukozytose klassifiziert. Zudem wurde weder die Therapie im Interventionsarm noch das Beobachten im Kontrollarm wegen eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen. Die Ergebnisse der Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit zeigen somit, dass Voretigen Neparvovec ein gegenüber dem beobachtenden Abwarten vergleichbares Sicherheitsprofil aufweist.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
<ul style="list-style-type: none"> • ETDRS-Sehtafel • HOTV-Sehtafel 	0,071 RR = n/a 1,000
Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben in der Sehschärfe (Abnahme LogMAR um $\geq 0,3$ Einheiten), gemittelt über beide Augen [ETDRS- + HOTV-Sehtafel]	RR = n/a 0,147
Verschlechterung um ≥ 10 Buchstaben in der Sehschärfe (Zunahme LogMAR um $\geq 0,2$ Einheiten), gemittelt über beide Augen [ETDRS- + HOTV-Sehtafel]	RR = n/a 1,000
Verschlechterung um ≥ 15 Buchstaben in der Sehschärfe (Zunahme LogMAR um $\geq 0,3$ Einheiten), gemittelt über beide Augen [ETDRS- + HOTV-Sehtafel]	RR = n/a 1,000
Mittlere Veränderung in der Sehschärfe, gemittelt über beide Augen	MW-Differenz = -0,16 [-0,41; 0,08] 0,175
Auf Sehfähigkeit bezogene Lebensqualität	
Mittlere Veränderung im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten	SMD = 1,4 [0,56; 2,24] < 0,001
Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten	RR = n/a 0,277
Sicherheit und Verträglichkeit	
UE	RR = n/a 1,000
SUE	RR = n/a 1,000
Schwere UE	RR = n/a 1,000
UE vom Grad ≥ 3	RR = 2,48 [0,80; 24,37] 0,130
UE, das zum Therapieabbruch führte	Es gab keine Therapieabbrecher aufgrund von UE
dB: Dezibel; ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study; KI: Konfidenzintervall; LogMAR: Logarithmus des MAR; MAR: Minimum Angle of Resolution; MW: Mittelwert; n/a: nicht anwendbar; RR: Relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis	

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der Zusatznutzen von Voretigen Neparvovec wurde auf Grundlage der direkt vergleichenden Studie 301 im ersten Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA als beträchtlich eingestuft (1).

Die Basis des aktuellen Nutzenbewertungsverfahrens bilden dieselben Ergebnisse der direkt vergleichenden Studie 301. Aufgrund der kürzlich angepassten Schwellenwerte in der aktuellen Methodik des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (4) und des hohen Verzerrungspotentials der Studie 301 wird im aktuellen Dossier nunmehr ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für Voretigen Neparvovec abgeleitet.

Voretigen Neparvovec hat seit dem 02. April 2012 den Status als Medikament zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel zur Behandlung von Leber kongenitaler Amaurose (LCA) (EU/3/12/981) (5) und seit dem 28. Juli 2015 zur Behandlung von Retinitis pigmentosa (RP) (EU/3/15/1518) (6). Mit Datum vom 22.11.2018 wurde der Orphan Drug Status von Voretigen Neparvovec als Medikament 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, durch das COMP bestätigt (7). Somit gilt der medizinische Zusatznutzen von Voretigen Neparvovec gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt. Ein Nachweis des Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) ist daher gemäß Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nicht erforderlich.

Zum Nachweis des Ausmaßes eines Zusatznutzens, der über das gesetzlich vorgesehene Maß eines Orphan Drug Status hinausgeht, verwendet die Novartis Pharma GmbH die im Beratungsgespräch beim G-BA am 25.10.2018 eingeholte ZVT: Beobachtendes Abwarten (8).

Gemäß den Vorgaben des G-BA betreffend Format, Gliederung sowie der einzureichenden Unterlagen im Rahmen der Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung sind in Modul 4 eines Nutzendossiers für ein Orphan Drug nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3. vom pharmazeutischen Unternehmer auszufüllen. Der G-BA stellt dem pharmazeutischen Hersteller jedoch frei, auch darüber hinaus Angaben in allen Abschnitten zu machen, sofern dies nach Ermessen des Herstellers der strukturierten Darstellung der Ergebnisse zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens dient. Die Novartis Pharma GmbH hat diese Möglichkeit aufgegriffen.

Die Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen beruhen auf der randomisierten, kontrollierten offenen Phase-III-Studie 301, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Voretigen Neparvovec gegenüber dem beobachtenden Abwarten für mindestens ein Jahr nach Baseline bei Patienten der Zielpopulation evaluiert wurden. Die Ergebnisse können uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung eingeschlossen wurden und die medizinischen Versorgungsstandards in Bezug auf das vorliegende Anwendungsgebiet in den Vereinigten Staaten, in denen die Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens beruht auf den gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) festgelegten Kategorien. Dabei wird für jeden Endpunkt das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der Kriterien der AM-NutzenV unter

Berücksichtigung des Schweregrades des entsprechenden Ereignisses hergeleitet. Der **erhebliche** Zusatznutzen begründet sich auf denselben Daten der Studie 301, für die der G-BA im ersten Nutzenbewertungsverfahren einen beträchtlichen Zusatznutzen vergeben hat. Aufgrund der vom IQWiG neu definierten Schwellenwerte zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens (4), lässt sich aus diesen Daten nun ein erheblicher Zusatznutzen für Voretigen Neparvovec ableiten.

Die statistisch signifikante Überlegenheit von Voretigen Neparvovec zeigt sich hinsichtlich der untersuchten Endpunkte zur Morbidität wie folgt:

Voretigen Neparvovec ist der Kontrollgruppe hinsichtlich der Verbesserung der Morbidität klinisch relevant und statistisch signifikant überlegen. Dies zeigte sich im zur Messung der sehbedingten Mobilität erhobenen Mobilitätstest-Score zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline. Außerdem zeigte die Gegenüberstellung der ausgewerteten mittleren Veränderungen in der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline eine klinisch relevante und statistisch signifikante Überlegenheit von Voretigen Neparvovec gegenüber der Kontrollgruppe. Bezüglich der Gegenüberstellung der mittleren Veränderungen im peripheren Gesichtsfeld zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline konnte ebenfalls die klinisch relevante und statistisch signifikante Überlegenheit gezeigt werden. Auch bei der Untersuchung bestimmter Areale des Gesichtsfeldes konnte eine Verbesserung zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline festgestellt werden. Darüber hinaus konnte unter Voretigen Neparvovec zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline eine statistisch signifikante Verbesserung in der Sehschärfe gezeigt werden. In der Interventionsgruppe wurde eine klinisch relevante Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben (Abnahme LogMAR um $\geq 0,2$ Einheiten) signifikant häufiger erreicht als in der Kontrollgruppe.

Bezüglich der auf die Sehfähigkeit bezogenen Lebensqualität konnte ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Voretigen Neparvovec und der Kontrollgruppe gezeigt werden.

Das Sicherheitsprofil von Voretigen Neparvovec ist mit den Ergebnissen der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit in der Kontrollgruppe vergleichbar. Zwischen beiden Gruppen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der UE, der SUE, der schweren UE sowie der UE vom Grad ≥ 3 . Lediglich bei der Darstellung der UE nach SOC und PT zeigte Voretigen Neparvovec bezüglich des unerwünschten Ereignisses einer Leukozytose eine statistisch signifikante Unterlegenheit im Vergleich zur Kontrollgruppe. Eine vorübergehend auftretende Leukozytose ist als Reaktion auf die Gabe von Kortikosteroiden zu erwarten. Sie ist nicht symptomatisch und wird durch einen Laborparameter gemessen. Keiner der aufgetretenen Fälle war als schwere Leukozytose klassifiziert. Zudem wurde weder die Therapie im Interventionsarm noch das Beobachten im Kontrollarm wegen eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen. Die Ergebnisse der Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit zeigen somit, dass Voretigen Neparvovec ein gegenüber dem beobachtenden Abwarten vergleichbares Sicherheitsprofil aufweist.

Eine zusammenfassende Darstellung der Bewertung des Zusatznutzens findet sich in der nachfolgenden Tabelle. Dabei sind diejenigen Endpunkte **fettgedruckt und kursiv** hervorgehoben, die im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Voretigen Neparvovec bereits vom G-BA berücksichtigt wurden (1, 2), und die daher im vorliegenden Dossier erneut für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen wurden.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Voretigen Neparvovec auf Endpunktebene

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

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

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

Der Zusatznutzen von Voretigen Neparvovec in der Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen *RPE65*-Mutationen beruht und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen, ergibt sich aus der Verbesserung der sehbedingten Mobilität, der Verbesserung der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit, der Verbesserung des Gesichtsfeldes und der Verbesserung in der Sehschärfe. Aufgrund des offenen Studiendesigns und der fehlenden Verblindung bei der Durchführung und Auswertung insbesondere der subjektiven, patientenrelevanten Endpunkte (Mobilitätstest, Lichtempfindlichkeitstest, Gesichtsfeldtest und Sehschärfetest) ist das Verzerrungspotential der Studie gemäß G-BA als hoch einzustufen (1).

Die mit diesem Dossier zusätzlich vorgelegten deskriptiven Auswertungen der Verlängerungsstudie LTFU (zum aktuellen Datenschnitt vom 30.06.2020) zeigen die Nachhaltigkeit der Wirkung von Voretigen Neparvovec, da die in der Studie 301 unter Voretigen Neparvovec erzielten positiven Effekte auch bis mindestens 7 Jahre nach der Verabreichung erhalten bleiben. 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. Darüber hinaus konnte das gute Sicherheitsprofil von Voretigen Neparvovec auch bei längerem Beobachtungszeitraum sowohl in der Verlängerungsstudie LTFU als auch in der Registerstudie 401 bestätigt werden.

Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie in Anbetracht der Effektstärken, des therapeutischen Ziels und der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung dieses seltenen Leidens, besteht für Voretigen Neparvovec unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotentials der bewertungsrelevanten Studie 301 gegenüber der Kontrollgruppe für alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Voretigen Neparvovec hat seit dem 02. April 2012 den Status als Medikament zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel zur Behandlung von LCA (EU/3/12/981) (5) und seit dem 28. Juli 2015 zur Behandlung von RP (EU/3/15/1518) (6). Mit Datum vom 22.11.2018 wurde der Orphan Drug Status von Voretigen Neparvovec als Medikament 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, durch das COMP bestätigt (7).

Somit gilt der medizinische Zusatznutzen von Voretigen Neparvovec gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt. Ein Nachweis des Zusatznutzens gegenüber einer ZVT ist daher gemäß Verfo des G-BA nicht erforderlich.

Zum Nachweis des Ausmaßes eines Zusatznutzens, der über das gesetzlich vorgesehene Maß eines Orphan Drug Status hinausgeht, hat die Novartis Pharma GmbH die im Beratungsgespräch beim G-BA am 25.10.2018 eingeholte ZVT: Beobachtendes Abwarten (8) herangezogen.

Gemäß den Vorgaben des G-BA betreffend Format, Gliederung sowie der einzureichenden Unterlagen im Rahmen der Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung sind in Modul 4 eines Nutzendossiers für ein Orphan Drug nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3. vom pharmazeutischen Unternehmer auszufüllen. Der G-BA stellt dem pharmazeutischen Hersteller jedoch frei, auch darüber hinaus Angaben in allen Abschnitten zu machen, sofern dies nach Ermessen des Herstellers der strukturierten Darstellung der Ergebnisse zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens dient. Die Novartis Pharma GmbH hat diese Möglichkeit mit dem ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Voretigen Neparvovec (Erbliche Netzhautdystrophie) bereits aufgegriffen und Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität (Mobilitätstest, Vollfeld-Lichtempfindlichkeit Schwellenwert-Test, Gesichtsfeldtest und Sehschärfetest), auf die Sehfähigkeit bezogene Lebensqualität (Fragebogen zur visuellen Lebensqualität) sowie Sicherheit und Verträglichkeit der randomisierten, kontrollierten Studie 301 vorgelegt.

Basierend auf der Evidenz der Studie 301 hat der G-BA mit dem Beschluss vom 17. Oktober 2019 Voretigen Neparvovec einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen zugesprochen. Die Geltungsdauer des Beschlusses wurde bis zum 31. Dezember 2021 befristet (1, 2). 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 (3). Der G-BA fordert zur Beurteilung der Nachhaltigkeit der Effekte, für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf Langzeitdaten zu patientenrelevanten Endpunkten sowie Sicherheitsdaten vorzulegen (1, 3).

Mit dem hier vorliegenden Dossier soll daher die Frage beantwortet werden, ob Voretigen Neparvovec in der Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen *RPE65*-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen, langfristig wirksam und sicher ist.

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 4-4).

Tabelle 4-4: Übersicht der im vorliegenden Dossier vorgelegten Daten

Studiename	Beschreibung
Studie 301	Vergleichende Daten der Studie AAV2-hRPE65v2-301 (nachfolgend 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 (nachfolgend Verlängerungsstudie LTFU genannt), die ursprünglich Teil der Studie 301 waren

Registerstudie 401	Sicherheitsdaten der einarmigen PASS-Registerstudie CLTW888A12401 (nachfolgend 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>	

Zusätzlich wird mit dem vorliegenden Dossier das Ausmaß des Zusatznutzens für Voretigen Neparvovec erneut bewertet.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Für das vorliegende Dossier wurde die Suche nach geeigneten klinischen Studien (RCT) zur Nutzenbewertung von Voretigen Neparvovec aus dem letzten Nutzenbewertungsverfahren zu Voretigen Neparvovec aktualisiert. Die Recherche folgte den gleichen Kriterien wie bei der ersten Nutzenbewertung.

Eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Nutzenbewertung ist in Tabelle 4-5 dargestellt.

Tabelle 4-5: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen

Einschlusskriterien		
E1	Population	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
E2	Intervention	Voretigen Neparvovec (Luxturna®)
E3	Vergleichstherapie	Beobachtendes Abwarten
E4	Patientenrelevante Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit
E5	Studientypen	RCT
E6	Studiendauer	Mindestens 24 Wochen
E7	Publikationstyp	Studienbericht oder Vollpublikation (Letztere sollten den CONSORT-Kriterien genügen, um eine Einschätzung der Qualität der Studie und der Ergebnisse zu ermöglichen)
Ausschlusskriterien		
A1	Population	Andere Population
A2	Intervention	Andere Intervention
A3	Vergleichstherapie	Andere Vergleichstherapien
A4	Patientenrelevante Endpunkte	Ausschließlich andere als die genannten patientenrelevanten Endpunkte
A5	Studientypen	Andere als der genannte Studientyp
A6	Studiendauer	Weniger als 24 Wochen
A7	Publikationstyp	<ul style="list-style-type: none"> • Andere als die genannten Publikationstypen • Doppelpublikationen ohne wesentliche Zusatzinformationen werden ausgeschlossen
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: Randomized Controlled Trial, <i>RPE65</i> : Retinales Pigmentepithel 65 kDa Protein-Gen		

Da die Verlängerungsstudie LTFU sowie die Registerstudie 401 entsprechend der Forderung des G-BA deskriptiv dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, entfällt eine systematische Recherche nach weiteren Untersuchungen im Sinne von Abschnitt 4.3.2.3.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE® (inklusive „in-process & other non-indexed citations“), EMBASE® sowie in dem Cochrane Central Register

of Controlled Trials über die Suchoberfläche OVID gemäß den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien durchgeführt (Suchzeitpunkt: 10. Januar 2022).

Für jede Datenbank und Suchoberfläche wurde eine eigene, an die Datenbank adaptierte, Suchstrategie verwendet. Die Publikationssprache wurde nicht eingeschränkt. Die zeitlichen Angaben von MEDLINE®, EMBASE® und Cochrane beziehen sich auf den maximal verfügbaren Zeitraum (MEDLINE® ab 1946, EMBASE® ab 1974, Cochrane ab 1991). Auf Treffer, die vor dem Jahr 2018 publiziert wurden, wurde in diesem Dossier verzichtet, da dieser Zeitraum bereits in der bibliografischen Recherche für das erste Voretigen Neparvovec-Dossier mit der Vorgangsnummer 2019-04-15-D-436 abgedeckt war. Somit deckt die Suche für die vorliegende Nutzenbewertung den Zeitraum 2018 bis Januar 2022 ab.

Die Suchstrategien sowie weitere Details der bibliografischen Literaturrecherche sind in Anhang 4-A dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei

indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Für die Identifikation relevanter Studien wurden die Studienregister und Studienergebnisdatenbanken ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) und das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)-Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) (<http://www.who.int/ictip/search/en/>), sowie das Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA, <https://clinicaldata.ema.europa.eu>) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce, <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht (Suchzeitpunkt: 10. Januar 2022).

Die Suchstrategien wurden analog zur bibliografischen Literaturrecherche im Hinblick auf Syntax und Optionen an die jeweiligen Suchoberflächen der Studienregister und Studienregisterdatenbanken angepasst. Zur Verbesserung der Sensitivität wurde nur nach der Intervention Voretigen Neparvovec bzw. deren analogen Bezeichnungen ohne weitere Einschränkungen der Indikation, des Studientyps oder des Zeitfensters gesucht.

Die durchgeführten Suchstrategien entsprechen den obigen Vorgaben und sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Eine Suche in AMIce (ehemals AMIS) und auf dem Suchportal der EMA ergab keine zusätzlichen Informationen (Suchzeitpunkt: 10. Januar 2022).

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Internetseite des G-BA wurde am 10. Januar 2022 mit Hilfe der Suchfunktion zu relevanten Studien mit Voretigen Neparvovec durchsucht und die Treffer anschließend auf Relevanz geprüft.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Selektion der bibliografischen Literaturrecherche

Die Treffer der gemäß Kapitel 4.2.3.2 systematisch durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche wurden anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz für den Nachweis eines medizinischen Zusatznutzens von Voretigen Neparvovec überprüft. Im Rahmen der Selektion wurden die identifizierten Treffer zunächst um Dubletten bereinigt.

Anschließend wurden die Treffer anhand von Titel und Abstract mithilfe der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen festgelegten Kriterien hinsichtlich ihrer Relevanz für die vorliegende Bewertung beurteilt. Diese Beurteilung erfolgte von zwei Gutachtern unabhängig voneinander. Publikationen, die nicht den Einschlusskriterien entsprachen, wurden in diesem ersten Selektionsschritt unter Dokumentation der jeweiligen Begründung ausgeschlossen. Bei diskrepanter Beurteilung wurden die betroffenen Publikationen von beiden Gutachtern erneut gesichtet und durch Diskussion ein Konsens herbeigeführt.

Die Volltexte der potenziell relevanten Studien wurden ebenfalls anhand der prädefinierten Kriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Etwaige Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden diskutiert und im Konsens gelöst.

Exkludierte Volltexte sind im Anhang 4-C unter Angabe der jeweiligen Ausschlussgründe dokumentiert.

Selektion der Studienregisterrecherche

Die Selektion der Studienregisterrecherche gemäß Kapitel 4.2.3.3 erfolgte ähnlich zur systematischen Literaturrecherche: Die Treffer wurden exportiert und anschließend anhand ihres Titels und aller verfügbaren Angaben zum Studiendesign von zwei Gutachtern unabhängig voneinander anhand der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz geprüft. Diskrepante Einschätzungen der Gutachter zur Relevanz von Registereinträgen wurden im Rahmen einer Diskussion geklärt.

Exkludierte Studien sind im Anhang 4-D unter Angabe der jeweiligen Ausschlussgründe dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studie 301 sowohl unter allgemeinen

(endpunktübergreifenden) als auch endpunktspezifischen Aspekten beurteilt. Dazu wurde vornehmlich der Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) sowie das Studienprotokoll und verfügbare Volltextpublikationen herangezogen. Details zum Verzerrungspotenzial sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen. Die eingesetzte Methodik weicht nicht von der durch den G-BA oben beschriebenen Methodik ab.

Da es sich bei der zusätzlich im Dossier dargestellten Verlängerungsstudie LTFU um eine einarmige, nicht-vergleichende Studie und bei der Registerstudie 401 um eine nicht-vergleichende Beobachtungsstudie handelt, wird das Verzerrungspotenzial für beide Studien automatisch als „hoch“ eingestuft. Daher entfällt die detaillierte Beschreibung der Verzerrungsaspekte anhand der Bewertungsbögen in Anhang 4-F für diese Studien.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studie 301 erfolgte anhand der durch das CONSORT-Statement vorgegebenen Standards. Ausführliche Informationen zu den Items 2b bis 14 wurden dem Studienprotokoll bzw. dem Studienbericht entnommen und sind zusammen mit der Darstellung des Patientenflusses (Flow-Chart) in Anhang 4-E dokumentiert.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der Verlängerungsstudie LTFU sowie der Registerstudie 401 erfolgte anhand der durch das STROBE-Statement vorgegebenen Standards. Ausführliche Informationen zu den Items 2 bis 13 wurden den Studienprotokollen bzw. den Studienberichten entnommen und sind ebenfalls in Anhang 4-E dokumentiert.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Im Abschnitt 4.3.1.2.1 sind die Patientencharakteristika der Studienpopulation der für die Bewertung relevanten Studie 301 dargestellt:

- Alter
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Ethnische Zugehörigkeit (Kaukasier, Asiaten, Indigene Völker Nordamerikas, Schwarze oder Afroamerikaner)
- Ethnizität (nicht spanisch oder lateinamerikanisch, spanisch oder lateinamerikanisch)
- Herkunftsland (Vereinigte Staaten, Niederlande, Belgien, Kanada, Indien, Italien, Mexiko)

Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden gemäß VerFO des G-BA Ergebnisse bezüglich patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen. In die Nutzenbewertung sollen patientenrelevante Endpunkte eingeschlossen werden, die dazu geeignet sind, Aussagen „hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ zu treffen (9).

Das vorliegende Dossier stellt die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte dar, die diese Voraussetzung erfüllen. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Voretigen Neparvovec erfolgt dabei anhand der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte, die in der ersten Nutzenbewertung zu Voretigen Neparvovec bereits vom G-BA berücksichtigt wurden. Zusätzlich werden in diesem Dossier auch die in der ersten Nutzenbewertung von Voretigen Neparvovec nicht berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkte ergänzend dargestellt. Die Patientenrelevanz aller dargestellten Endpunkte wird nachfolgend ausgeführt.

Mortalität

Die Mortalität wurde im vorliegenden Dossier mittels des Endpunkts Tod gemessen. In der Studie 301 traten keine Todesfälle auf. Bei dem Verlust des Sehvermögens aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen *RPE65*-Mutationen beruht, handelt es sich um eine nicht lebensbedrohliche Indikation.

Morbidität

Multi-Luminanz-Mobilitätstest

Die Mobilität eines Patienten, die entscheidend durch die Größe des Gesichtsfeldes und die Lichtempfindlichkeit beeinflusst wird, wurde in der Studie 301 anhand eines Mobilitätstests gemessen und entsprechend der Veränderung im Mobilitätstest-Score ein Jahr nach der Behandlung mit Voretigen Neparvovec im Vergleich zur Baseline ausgewertet. Für die Durchführung des Mobilitätstests wurden mit Hilfe des Einsatzes von dreidimensionalen Hindernissen mit hohem Kontrast zum Boden und zu den Stirnwänden, mit Farbunterschieden sowie mit Positionierung in unterschiedlichen Höhen, zwölf Hindernisparcours mit vergleichbarem Schwierigkeitsgrad entwickelt. Nach einer 40-minütigen Gewöhnungsphase der Augen an die Dunkelheit musste jeder Patient zuerst mit dem ersten Auge, dann mit dem zweiten Auge und zuletzt mit beiden Augen unter mindestens zwei unterschiedlichen Lichtverhältnissen einen Hindernisparcours durchlaufen (insgesamt mindestens sechs Durchläufe). Jeder Durchlauf wurde dabei auf Video aufgezeichnet. Die Beleuchtungsstärken wurden entsprechend dem jeweiligen Gesichtsfeld und der Lichtempfindlichkeit und somit der Krankheitsschwere des Patienten gewählt, wobei mit einer geringen Beleuchtungsstärke begonnen wurde. Eine randomisierte Auswahl der Hindernisparcours für jede Augen- und Lichtkombination vor der Studienvisite sollte sicherstellen, dass der Lerneffekt minimiert wird. Die aufgezeichneten Videos zu den Mobilitätstests wurden von unabhängigen, sowohl in der spezifischen Durchführung des Mobilitätstests als auch in der allgemeinen Orientierung und Mobilität geschulten Prüfern ausgewertet, ohne Zugang zu Informationen der

Gruppeneinteilung oder zu anderen Testergebnissen der retinalen / visuellen Funktion eines Patienten. Die Prüfer beurteilten das Ergebnislevel des Mobilitätstests dabei anhand einer vordefinierten Kombination aus Geschwindigkeit und Präzision bei gegebener Beleuchtungsstärke, die zwischen 1 Lux und 400 Lux liegen konnte. Maßgeblich für die Mobilität war die Beleuchtungsstärke, bei der der Patient den Mobilitätstest noch bestehen konnte. Dieser Lux-Wert wurde dann in einen Mobilitätstest-Score zwischen 6 und -1 umgewandelt, wobei ein höherer Score einer besseren Mobilität entspricht (Tabelle 4-6) (10). Im Allgemeinen kann die Klassifizierung der Navigationsfähigkeit unter gewissen Lichtverhältnissen in drei Kategorien erfolgen: verbessert (Veränderung im Mobilitätstest-Score ≥ 1), gleichbleibend (keine Veränderung im Mobilitätstest-Score) oder verschlechtert (Veränderung im Mobilitätstest-Score ≤ -1) (10). Eine Verbesserung im Mobilitätstest-Score um ≥ 1 Punkt wird dabei von den Testentwicklern als klinisch relevant eingestuft (10, 11). Für die Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung wurde die mittlere Veränderung im Mobilitätstest-Score zu Jahr 1 im Vergleich zur Baseline berechnet. Ausgewertet wurden dabei die Ergebnisse über beide Augen. Aufgrund der vielen möglichen Scores wird hierbei die Veränderung im Mobilitätstest-Score als kontinuierlich angesehen. Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten erfasst, die zu Jahr 1 eine Verbesserung um ≥ 1 Punkt im Mobilitätstest-Score im Vergleich zur Baseline erreicht hatten.

Tabelle 4-6: Multi-Luminanz-Mobilitätstest – Score code

Lux	1	4	10	50	125	250	400	> 400
Score code	6	5	4	3	2	1	0	-1
Quelle: (10)								

Tabelle 4-7: Multi-Luminanz-Mobilitätstest – Leuchtdichte

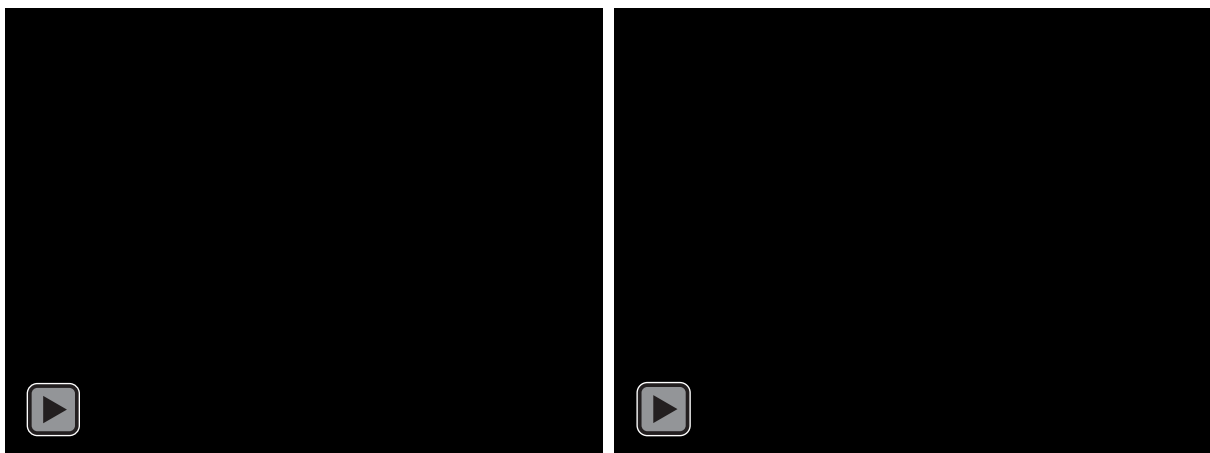
Lux	Leuchtdichte (cd/m ²)	Entsprechende Umgebung
1	0,32 Mesopisches Sehen	Mondlose Sommernacht; Innenraum-Nachtbeleuchtung
4	1,3 Mesopisches Sehen	Wolkenlose Sommernacht mit Halbmond; Parkplatz bei Nacht
10	3,2 Mesopisches Sehen	60 min nach Sonnenuntergang in städtischer Umgebung; Bushaltestelle bei Nacht
50	15,9 Photopisches Sehen	Außenbereich eines Bahnhofs bei Nacht; schwach beleuchtetes Treppenhaus
125	39,8 Photopisches Sehen	30 min vor einem wolkenlosen Sonnenaufgang; Innenraum eines Einkaufszentrums, Zuges oder Busses bei Nacht
250	79,6 Photopisches Sehen	Innenraum eines Aufzuges, Büroflurs oder einer Bibliothek
400	127,3 Photopisches Sehen	Büroräume
cd/m ² : Candela pro Quadratmeter; min: Minuten		
Quelle: (12)		

Die für den Mobilitätstest verwendeten Beleuchtungsstärken entsprechen der Beleuchtung in alltäglichen Situationen, wie beispielsweise dem Gang durch ein Bürogebäude, dem Überqueren einer Straße in der Abenddämmerung oder dem Suchen von Gegenständen in

einem schwach beleuchteten Raum (Tabelle 4-7). Die Fähigkeit, solche teils einfachen alltäglichen Situationen selbstständig zu meistern, hat einen entscheidenden Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten (12). Eine Verbesserung der Mobilität und der damit einhergehenden Fähigkeit, sich im alltäglichen Leben zurechtzufinden, ist für den Patienten direkt wahrnehmbar und somit patientenrelevant.

Es wurde eine Validierungsstudie, mit 29 normalsichtigen und 31 sehbeeinträchtigten Teilnehmern durchgeführt mit dem Ziel, die Messeigenschaften des Mobilitätstests zu beschreiben und seine hohe Reliabilität, Konstruktvalidität und Inhaltsvalidität zu bewerten sowie die Fähigkeit, Veränderungen im Laufe der Zeit zu erkennen (Änderungssensitivität) und zu beurteilen. Alle erforderlichen Eigenschaften konnten anhand der Validierungsstudie gezeigt werden (12). Im Allgemeinen wurde die Lichtempfindlichkeit und die Sehfunktion bei unterschiedlicher Umgebungsbeleuchtung als patientenrelevanter Endpunkt der Kategorie Morbidität vom G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 25.10.2018 bestätigt (8).

Im Folgenden werden Videoaufzeichnungen einer Patientin zu Baseline und zu Jahr 1 gezeigt:



Es ist eindrucksvoll zu sehen, dass die Patientin den Hindernisparcours nach der Behandlung mit Voretigen Neparvovec ohne größere Probleme durchlaufen konnte. Zusätzlich visualisieren die Videoaufzeichnungen insbesondere auch die Sensitivität und Eignung des Mobilitätstests zur Darstellung von Veränderungen bzw. Unterschieden in Bezug auf die alltagsrelevante Sehfähigkeit der Patienten.

Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test

Die Vollfeld-Lichtempfindlichkeit der Patienten wurde in der Studie 301 anhand des Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Tests beurteilt. Dieser Test misst die Lichtempfindlichkeit des gesamten Gesichtsfeldes, indem die Leuchtdichte eines Lichtblitzes erfasst wird, bei der ein Patient diesen noch sieht. Nach einer 40-minütigen Gewöhnungsphase der Augen an die Dunkelheit wurde der Test an Patienten mit geweiteten Pupillen durchgeführt. Der Patient sitzt dazu vor einem Ganzfeld-Elektroretinogramm (ERG), in dem die Lichtblitze erzeugt werden. Die Lichtempfindlichkeit jedes Auges wird separat gemessen, indem jeweils

ein Auge (und dann das andere) mit einer Augenklappe abgedeckt wird. Ein Ton wird zum Zeitpunkt des Lichtblitzes und zu anderen Zeitpunkten während des Tests erzeugt. Der Patient drückt parallel zum erzeugten Ton einen Knopf, wenn er einen Lichtblitz sieht und einen anderen Knopf, wenn er keinen Lichtblitz sieht. Die Lichtblitze variieren in der Leuchtdichte (bis zu 80 dB Differenz), die zufällig generiert wird. Aus diesen Daten berechnet ein Algorithmus die minimale Leuchtdichte (für jedes Auge), bei der der Patient den entsprechenden Lichtblitz zuverlässig wahrgenommen hat (10). Da das menschliche Auge zwischen Dämmerung und hellem Sonnenschein bis zu 10,5 Zehnerpotenzen an Leuchtdichte überbrücken kann, ist es üblich, die ermittelte Leuchtdichte in einen logarithmischen Wert ($\log_{10}(\text{cd s/m}^2)$) umzuwandeln (Weber-Fechner-Gesetz). Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse (logarithmische Werte) der Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Tests mit Weißlicht gemittelt über beide Augen dargestellt. Für die Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung wurde die mittlere Veränderung im Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert zu Jahr 1 im Vergleich zur Baseline berechnet.

Wie bereits erläutert, hängt die Fähigkeit, sich in alltäglichen Situationen zurechtzufinden, ganz entscheidend von der Lichtempfindlichkeit des Patienten ab. Insbesondere die Situationen, in denen schlechte Lichtverhältnisse vorherrschen – seien es Aktivitäten in der Abenddämmerung oder in schlecht beleuchteten Räumen – können bei einer verbesserten Lichtempfindlichkeit überhaupt erst oder besser gemeistert werden. Eine Verbesserung der Lichtempfindlichkeit ist somit direkt vom Patienten wahrnehmbar und damit patientenrelevant.

Der Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test wurde entwickelt, um das Sehvermögen von Patienten mit beispielsweise schweren Netzhautdegenerationen zu quantifizieren (13). Im Allgemeinen wurde die Lichtempfindlichkeit als patientenrelevanter Endpunkt der Kategorie Morbidität vom G-BA sowohl in der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 25.10.2018 als auch in den Tragenden Gründen zum ersten Nutzenbewertungsverfahren von Voretigen Neparvovec bestätigt (1, 8).

Gesichtsfeldtest

Die kinetische Perimetrie nach Goldmann (Goldmann-Perimetrie) ist das klassische Verfahren zur Vermessung des peripheren Gesichtsfeldes. Unter Gesichtsfeld versteht man den Teil des Raumes, der optisch wahrgenommen wird, während das Auge einen festen Punkt fixiert. Der bei der Vermessung des peripheren Gesichtsfeldes verwendete Goldmann-Perimeter ist eine hohle Halbkugel mit einem 30 cm Radius und einer fixierten Hintergrundbeleuchtung, vor der sich der Patient platziert (14). Im Perimeter wird ein Lichtpunkt erzeugt, der auf die Innenseite der hohlen Halbkugel als visueller Stimulus projiziert wird und vom äußeren Rand der Halbkugel in die Mitte bewegt wird. Sowohl die Hintergrundbeleuchtung als auch die Größe und Lichtintensität des Stimulus können variiert werden (10). Der Patient drückt einen Knopf, wenn der Stimulus das erste Mal erscheint oder wenn der Stimulus verschwindet und wiedererscheint. Das Ansprechen des Patienten auf einen speziellen visuellen Stimulus wird genutzt, um die Grenzen des Gesichtsfeldes für diesen Stimulus festzulegen. Die auf der Halbkugel gewonnenen Messwerte werden in Form eines Isopters (Linie der optischen Wahrnehmung von Punkten bei gleicher visueller Empfindlichkeit) auf eine ebene Fläche

projiziert. Diese ebene Fläche bildet grafisch das Gesichtsfeld ab (azimutale Abbildung, siehe Abbildung 4-1) und ist in 24 Meridiane eingeteilt. Für jeden Meridian wird die Gradzahl der ermittelten Grenzen des Gesichtsfeldes bestimmt und schließlich die Gesamtsumme ermittelt (*sum total score*), gemittelt über beide Augen (14). Für die Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung mit Voretigen Neparvovec wurde die mittlere Veränderung in der Gesamtsumme der Stimuli V4e (Größe: 64 mm², Leuchtdichte: 315 cd/m²) und III4e (Größe: 4 mm², Leuchtdichte: 315 cd/m²) zu Jahr 1 im Vergleich zur Baseline berechnet (10, 14). Ausgewertet wurden dabei die Ergebnisse gemittelt über beide Augen.

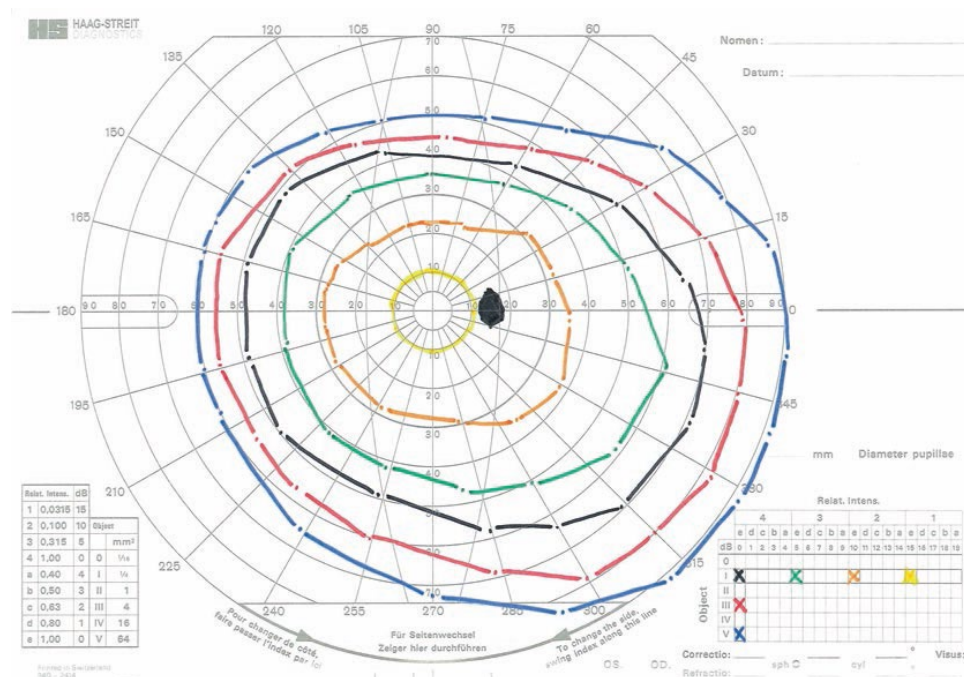


Abbildung 4-1: Kinetische Perimetrie nach Goldmann – Standard-Isoper

Quelle: (14)

Bei der statischen Perimetrie nach Humphrey (Humphrey-Perimetrie) wird im Gegensatz zur Goldmann-Perimetrie nicht das gesamte, sondern nur bestimmte Areale des Gesichtsfeldes untersucht. Der Aufbau des Humphrey-Perimeters entspricht dem des Goldmann-Perimeters. Der Unterschied in diesem Verfahren besteht darin, dass bei der statischen Perimetrie ein statisches Licht in unterschiedlichen Bereichen der Innenseite der hohlen Halbkugel als visueller Stimulus computergesteuert erscheint. Die Hintergrundbeleuchtung bleibt dabei konstant, während der statische Stimulus in der Lichtintensität, gesteuert von einem Computeralgorithmus, variiert wird. Der Patient drückt einen Knopf, wenn der Stimulus wahrgenommen wird, während die entsprechende Leuchtdichte notiert wird (10). In der statischen Perimetrie werden die ermittelten Schwellenwerte für die Lichtempfindlichkeitsgrenze in der Einheit Dezibel (dB) angegeben. Im vorliegenden Dossier werden die gemittelten Ergebnisse des makulären Bereichs (die zentralen vier Grad des Gesichtsfeldes) und ganz speziell die Ergebnisse der Fovea (Zentrum der Makula) dargestellt. Bei der Makula (auch bekannt als gelber Fleck) handelt es sich um ein Areal im hinteren, zentralen Bereich der Netzhaut, durch das die Sehachse verläuft und in dessen Mitte die

Verteilung farbempfindlicher Sinneszellen ihre größte Dichte erreicht. Diese Mitte der Makula wird als Sehgrube oder Fovea bezeichnet und stellt den Bereich des schärfsten Sehens dar. Für die Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung mit Voretigen Neparvovec wurde die mittlere Veränderung im ermittelten Schwellenwert für die Lichtempfindlichkeitsgrenze zu Jahr 1 im Vergleich zur Baseline berechnet (10). Ausgewertet wurden dabei die Ergebnisse gemittelt über beide Augen. Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten erfasst, bei denen zu Jahr 1 eine Verbesserung um > 3 dB und eine Verschlechterung um > 5 dB in der Lichtempfindlichkeitsgrenze im Vergleich zur Baseline vorlag.

Wie bereits erläutert, hängt die Fähigkeit, sich in alltäglichen Situationen zurechtzufinden, ganz entscheidend von der Größe des Gesichtsfeldes des Patienten ab. Beispielsweise in Situationen, bei denen eine schnelle Reaktion erforderlich ist, wie beim Überqueren einer Straße, kann ein großes Gesichtsfeld lebensrettend sein. Eine Verbesserung in diesen Endpunkten ist somit direkt vom Patienten wahrnehmbar und damit als patientenrelevant einzustufen. Dies wurde auch vom G-BA bestätigt (1, 8).

Sowohl die kinetische Perimetrie nach Goldmann zur Bewertung des peripheren Gesichtsfeldes (15-18) als auch die statische Perimetrie nach Humphrey für die Vermessung bestimmter Areale des Gesichtsfeldes sind weit verbreitete Methoden (19-21). Eine Verschlechterung der Lichtempfindlichkeitsgrenze um > 5 dB sowie eine Verbesserung der Lichtempfindlichkeitsgrenze um > 3 dB sind mit einer klinisch relevanten Änderung der auf Sehfähigkeit bezogenen Lebensqualität assoziiert (22). Diese Änderungen können daher als klinisch relevante Änderungen gewertet werden.

Sehschärfetest

Messungen der Sehschärfe, oder der bestkorrigierten Sehschärfe, werden zur Dokumentation jeglicher Veränderungen des zentralen (fovealen) Sehens durchgeführt. Im Fokus der Messung des zentralen Sehens steht in der Studie 301 die Fähigkeit Sehzeichen (auch Optotypen genannt) zu erkennen. In der Studie 301 finden die *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS)-Tafeln und der altersangepasste HOTV-Test Anwendung. Auf den ETDRS-Tafeln sind verschieden große schwarze Buchstaben auf weißem Hintergrund abgebildet. Die Buchstaben stehen in Reihen von fünf Buchstaben und werden von Reihe zu Reihe um einen festgelegten Anteil kleiner, mit einem geringeren Abstand zueinander als die vorherige Reihe. Der Patient platziert sich in einem vorab definierten Abstand und muss die Buchstaben ablesen. Am Reihenrand sind die jeweiligen Sehschärfen notiert. Veränderungen der Sehschärfe zeigen sich in „gewonnenen“ oder „verlorenen“ Buchstaben. Definitionsgemäß ist die Sehschärfe eine dimensionslose Zahl und stellt den Kehrwert des minimalen Auflösungswinkels (*minimum angle of resolution*, MAR) dar, bei dem zwei Sehzeichen noch als getrennt wahrgenommen werden. Der minimale Auflösungswinkel wird in der Einheit Winkelminute gemessen, wobei die Auflösung von 1' (einer Winkelminute) einer Auflösung von etwa 1,5 mm bei 5 m Abstand entspricht. Die Sehschärfe wurde für den Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe in den Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels umgerechnet (logMAR). Ein abnehmender logMAR-Wert ist somit mit einer besseren Sehschärfe gleichzusetzen. Eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 und ≥ 15 Buchstaben (Abnahme

LogMAR um $\geq 0,2$ und $\geq 0,3$) wird dabei von der European Medicines Agency (EMA) als klinisch relevant eingestuft (23). Die Studienteilnehmer mussten sich an verschiedenen Tagen wiederholten Tests unterziehen, um konsistente Messungen für den Sehschärfetest zu erhalten. Im Rahmen klinischer Studien ist die Erhebung der bestkorrigierten Sehschärfe mittels ETDRS-Tafeln der von den Zulassungsbehörden allgemein anerkannte Standard. Beim HOTV-Test werden die Buchstaben H, O, T, V verwendet, die um eine vertikale Achse zentriert sind und somit auch von Kindern leichter identifiziert werden können. Für die Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung mit Voretigen Neparvovec wurde die Anzahl der Patienten erfasst, die zu Jahr 1 eine Verbesserung um ≥ 10 und ≥ 15 Buchstaben (Abnahme LogMAR um $\geq 0,2$ und $\geq 0,3$) im Vergleich zur Baseline erreicht hatten. Außerdem wurde die Anzahl der Patienten erfasst, die zu Jahr 1 eine Verschlechterung um ≥ 10 und ≥ 15 Buchstaben (Zunahme LogMAR um $\geq 0,2$ und $\geq 0,3$) im Vergleich zur Baseline aufzeigten. Zusätzlich wurde die mittlere Veränderung in der Sehschärfe zu Jahr 1 im Vergleich zur Baseline berechnet. Ausgewertet wurden dabei die Ergebnisse gemittelt über beide Augen.

Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 Buchstaben (Abnahme LogMAR um $\geq 0,2$), was einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 2 Zeilen entspricht, ist ein in Studien gebräuchlicher Verlaufsparemeter, der durch den Patienten direkt wahrgenommen wird und somit direkt die Veränderung des Gesundheitszustandes widerspiegelt (23). Für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 10 und ≥ 15 Buchstaben sowie eine Verschlechterung um ≥ 10 und ≥ 15 Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert liegt ein patientenrelevanter therapeutischer Behandlungseffekt im Sinne einer Verbesserung des Gesundheitszustandes nach Kapitel 5, § 3 Absatz 1 VerfO des G-BA vor. Dies wurde auch vom G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 25.10.2018 (8) sowie im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Voretigen Neparvovec (1, 2) und in anderen Nutzenbewertungsverfahren bestätigt (24). In Studien konnte ein genereller Zusammenhang zwischen der Sehschärfe und der auf Sehfähigkeit bezogenen Lebensqualität gezeigt werden (25, 26).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität handelt es sich um einen in der VerfO des G-BA als patientenrelevant eingestuften Endpunkt, da sie direkt die Auswirkungen der Erkrankung auf das Befinden des Patienten und seinen Alltag widerspiegelt. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. die auf Sehfähigkeit bezogene Lebensqualität wurde in der eingeschlossenen Studie 301 anhand des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität beurteilt.

Fragebogen zur visuellen Lebensqualität

Die Messung der auf Sehfähigkeit bezogenen Lebensqualität erfolgte in der Studien 301 mit Hilfe des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, der relevant für Sehdefizite aufgrund von Mutationen im Gen *RPE65* ist. Dieser patientenberichtete Endpunkt bestand aus 25 Fragen zu Aktivitäten des täglichen Lebens, die von der Sehkraft abhängen oder eine visuelle Komponente einschließen. Patienten und ihr Elternteil / Erziehungsberechtigter (falls jünger als 18 Jahre) wurden gebeten, den Fragebogen auszufüllen und den wahrgenommenen Schwierigkeitsgrad dieser alltäglichen Aktivitäten auf einer numerischen Skala von 0 bis 10 zu

bewerten, wobei 0 den höchsten Schwierigkeitsgrad darstellt. Der Mittelwert der gegebenen Antworten ergab dabei den Score für jeden Patienten. Für die Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung mit Voretigen Neparvovec wurde die mittlere Veränderung im berechneten Score zu Jahr 1 im Vergleich zur Baseline berechnet (10). Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten erfasst, die zu Jahr 1 eine Verbesserung im berechneten Score um ≥ 4 Punkte im Vergleich zur Baseline erreicht hatten.

Der für die Studie 301 neu entwickelte Fragebogen zur visuellen Lebensqualität orientiert sich an dem validierten Fragebogen National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25 (NEI VFQ-25). Speziell wurde dabei der Fokus auf Sektion 2 „Difficulties with Activities“ gelegt. Der Fragebogen VFQ-25 ist einer der wichtigsten Fragebögen zur Erfassung der auf Sehfähigkeit bezogenen Lebensqualität. Es handelt sich hierbei um einen psychodiagnostischen Fragebogen, der vom National Eye Institute (USA) entwickelt wurde. Er erfüllt die Kriterien für Objektivität, Reliabilität, Inhaltsvalidität und Konstruktvalidität (27, 28) und ist derzeit das meistverwendete (29 % aller ophthalmologischen Studien, bei denen Lebensqualität gemessen wurde) und bestvalidierte psychometrische Instrument (29, 30). Eine Verbesserung im berechneten Score um ≥ 4 Punkte im Vergleich zur Baseline gilt als klinisch relevant (31). Die Neuentwicklung des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität – orientiert am VFQ-25 – erfolgte in der Studie 301, da die Fragen des VFQ-25 auch Themen adressieren, die lediglich für erwachsene Patienten relevant sind, wie zum Beispiel die Arbeitsfähigkeit oder das Autofahren. Da aber in die Studie auch Kinder eingeschlossen wurden, war eine altersbezogene Anpassung des validierten Fragebogens VFQ-25 notwendig. Im Fragebogen zur visuellen Lebensqualität beziehen sich alle Fragen auf Schwierigkeiten in Alltagssituationen, für deren Beantwortung eine einheitliche Skala von null bis zehn herangezogen wird. Der validierte Fragebogen VFQ-25 sowie der neu entwickelte, am VFQ-25 orientierte Fragebogen zur visuellen Lebensqualität sind im Anhang 4-G und Anhang 4-H dargestellt (32, 33).

Im Rahmen von drei Studien zum VFQ-25, die jeweils aus Populationen mit verschiedenen Augenerkrankungen (eingeschlossen waren je 600 bis 1.015 Patienten) bestand, wurde eine klinisch relevante Änderung der Sehschärfe um 10 bzw. 15 Buchstaben mit einer Änderung des Gesamt-Score um 2,3 bis 6 Punkte assoziiert (31, 34, 35). Basierend auf diesen Ergebnissen kann eine Verbesserung im berechneten Score im VFQ-25 um ≥ 4 Punkte im Vergleich zur Baseline als klinisch relevant gewertet werden. Dieser Schwellenwert sollte auch für den neu entwickelten Fragebogen zur visuellen Lebensqualität herangezogen werden, da sich dieser am VFQ-25 orientiert.

Sicherheit und Verträglichkeit (therapiebedingte Morbidität)

Unerwünschte Ereignisse haben einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten und sind damit als Endpunkt unmittelbar patientenrelevant. Sie reflektieren vor allem in Form der therapieassoziierten UE die Verträglichkeit der Therapie (therapiebedingte Morbidität), wobei Klassifikation, Schwere und Häufigkeit der Ereignisse Kriterien zur Differenzierung darstellen. Ergänzend zu den Wirksamkeitsendpunkten dient die

Dokumentation von UE der Nutzen-Risiko-Bewertung. Die Erfassung der UE in der für die Bewertung relevanten Studie 301 erfolgte gemäß den International Conference on Harmonization (ICH) Richtlinien für Good Clinical Practice (GCP).

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde die Gesamtrate der UE, der SUE, der schweren UE, der UE vom Grad ≥ 3 und der UE, die zum Therapieabbruch führten, betrachtet. Zusätzlich wurden die UE und SUE nach einzelnen SOC und PT gemäß MedDRA-Kodierung ausgewertet.

Statistische Methoden

Das vorliegende Dossier enthält die Ergebnisse zur Analyse der oben beschriebenen Endpunkte aus der randomisierten kontrollierten, multizentrischen Studie 301. Diese werden durch entsprechende Effektschätzer, korrespondierende 95 %-Konfidenzintervalle (KI) und p-Werte geeigneter zweiseitiger statistischer Tests beschrieben. Hierbei wird für alle durchgeführten Tests ein Signifikanzniveau von 0,05 verwendet. Es wird keine Adjustierung des Signifikanzniveaus vorgenommen. Demnach gelten Ergebnisse mit einem p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant.

Die Analysen der zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte zur Morbidität und zur auf Sehfähigkeit bezogenen Lebensqualität wurden auf der Grundlage der Intention-to-treat (ITT) Population gemäß dem ITT-Prinzip durchgeführt. Die ITT-Population umfasst dabei alle Patienten, die randomisiert wurden. Die Analysen zu Sicherheit und Verträglichkeit basierten auf der Safety-Population. Die Safety-Population umfasst alle randomisierten Patienten der Interventionsgruppe, die eine Injektion in beide Augen erhalten haben, und alle Patienten der Kontrollgruppe, die aus der Studie nicht ausgeschieden sind oder nicht ausscheiden mussten, bevor der Patient selbst, ein Elternteil, der Hauptprüfer oder die medizinische Aufsicht die zugewiesene Behandlung kannte.

Obwohl die Randomisierung im Verhältnis 2:1 in Interventions- und Kontrollgruppe in Form einer Block-Randomisierung, stratifiziert nach Alter der Patienten (≥ 10 Jahre versus < 10 Jahre) und Ergebnislevel des Mobilitätstests (bestehen bei ≥ 125 Lux versus < 125 Lux) erfolgte, wurden die statistischen Analysen nicht stratifiziert durchgeführt. Stratifizierte bzw. adjustierte Analysen wurden aufgrund der insgesamt geringen Patientenzahl (31 Patienten) und damit verbundenen möglichen Konvergenzproblemen bei der Planung der Studie als nicht informativ erachtet.

Für den Vergleich der Interventions- und Kontrollgruppe bei binären Endpunkten wurden zu Jahr 1 das Odds Ratio (OR), das Relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) mit jeweils zugehörigem 95 %-KI und p-Wert dargestellt. Hierbei sind die Resultate der Effektschätzer hinsichtlich der Effektrichtung je nach Endpunkt unterschiedlich zu interpretieren. Bei den Endpunkten mit der Analyse einer Verbesserung um einen bestimmten Schwellenwert zu Jahr 1 im Vergleich zur Baseline zeigt das RR mit einem Wert > 1 eine Überlegenheit für Voretigen Neparvovec an. Bei Endpunkten mit der Analyse einer Verschlechterung um einen bestimmten Schwellenwert zu Jahr 1 im Vergleich zur Baseline sowie bei den Endpunkten zu Sicherheit und Verträglichkeit lässt sich aus einem Effektschätzer < 1 eine Überlegenheit für Patienten der Interventionsgruppe ableiten. Für die Endpunkte zur Morbidität und zur auf Sehfähigkeit

bezogenen Lebensqualität wurde für die Bestimmung des OR ein logistisches Regressionsmodell verwendet. Das RR und die RD wurden mittels Vierfeldertafel berechnet. Die dazugehörigen 95 %-KI wurden mittels exakter Methode bestimmt. Für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit wurde für die Bestimmung des OR, des RR und der RD eine Vierfeldertafel verwendet. Auch hier erfolgte die Berechnung der dazugehörigen 95 %-KI mittels exakter Methode. Für den Vergleich der Interventions- und Kontrollgruppe wurde bei allen binären Endpunkten der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 durchgeführt. Patienten mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder imputiert.

Bei allen stetigen Endpunkten wurde für den Vergleich der Interventions- und Kontrollgruppe die Differenz in den mittleren Veränderungen zu Jahr 1 im Vergleich zur Baseline mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert ausgewertet. Für den Vergleich der mittleren Veränderungen im Mobilitätstest-Score zu Jahr 1 im Vergleich zur Baseline wurde ein nicht-parametrischer Permutationstest basierend auf der Teststatistik des Wilcoxon-Rangsummentests verwendet. Das 95 %-KI wurde mit einem gemischten Modell bestimmt, welches Terme für die Behandlung und die Studienvsiste einschließt. Für den Vergleich der mittleren Veränderung in der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit und der Sehschärfe wurde ein Mixed Model Repeated Measures (MMRM), das Terme für die Behandlung, die Studienvsiste und deren Interaktion einschließt, herangezogen. Das zugehörige 95 %-KI wurde mit Hilfe des Modells berechnet. Für den Vergleich der mittleren Veränderungen im Gesichtsfeld und im Gesamt-Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität wurde ein Permutationstest basierend auf dem Wilcoxon-Rangsummentest mit dem zugehörigen p-Wert verwendet. Das 95 %-KI wurde mit einem gemischten Modell bestimmt, welches Terme für die Behandlung und die Studienvsiste einschließt. Die für die Berechnung der mittleren Veränderungen herangezogenen Modelle unterscheiden sich lediglich in den Imputationsmethoden. Die genaue Herangehensweise bei den statistischen Auswertungen sowie die jeweiligen Imputationsmethoden finden sich im statistischen Analyseplan (SAP) (36).

Für alle stetigen Endpunkte wurde die SMD nach Hedges und Olkin (37) und das zugehörige 95%-KI berechnet und diese zur Beurteilung herangezogen.

Für alle Endpunkte mit validiertem klinisch relevantem Schwellenwert werden zusätzlich die Ergebnisse der binären Auswertung in Form von OR, RR und RR mit den dazugehörigen 95 %-KI dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Da nur eine RCT in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Gemäß den Vorgaben des G-BA betreffend Format, Gliederung sowie der einzureichenden Unterlagen im Rahmen der Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung, sind in Modul 4 eines Nutzendossiers für ein Orphan Drug nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3. vom pharmazeutischen Unternehmer auszufüllen (siehe Abschnitt 4.2.1). Darüber hinaus ist die Durchführung von Subgruppenanalysen aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmern in der Studie 301 (N=31) nicht informativ.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glennay AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abge- schlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
NCT00999609 (Studie 301): A Safety and Efficacy Study in Subjects with Leber Congenital Amaurosis (LCA) Using Adeno- Associated Viral Vector to Deliver the Gene for Human RPE65 to the Retinal Pigment Epithelium (RPE)	ja	nein ^a	abgeschlossen	32 Monate	Interventionsarm: Voretigen Neparvovec (Luxturna®), 1.5E11 vector genome (Vg) AAV2-hRPE65v2 Kontrollarm: Keine Therapie (beobachtendes Abwarten)
a: Sponsor der Studie war Spark Therapeutics, Inc.; außerhalb der USA ist Novartis Europharm Limited Zulassungsinhaber mit vollem Datenzugang.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Tabelle 4-8) ist der 18. Januar 2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Es wurden keine weiteren RCT mit Voretigen Neparvovec (Luxturna®) identifiziert	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

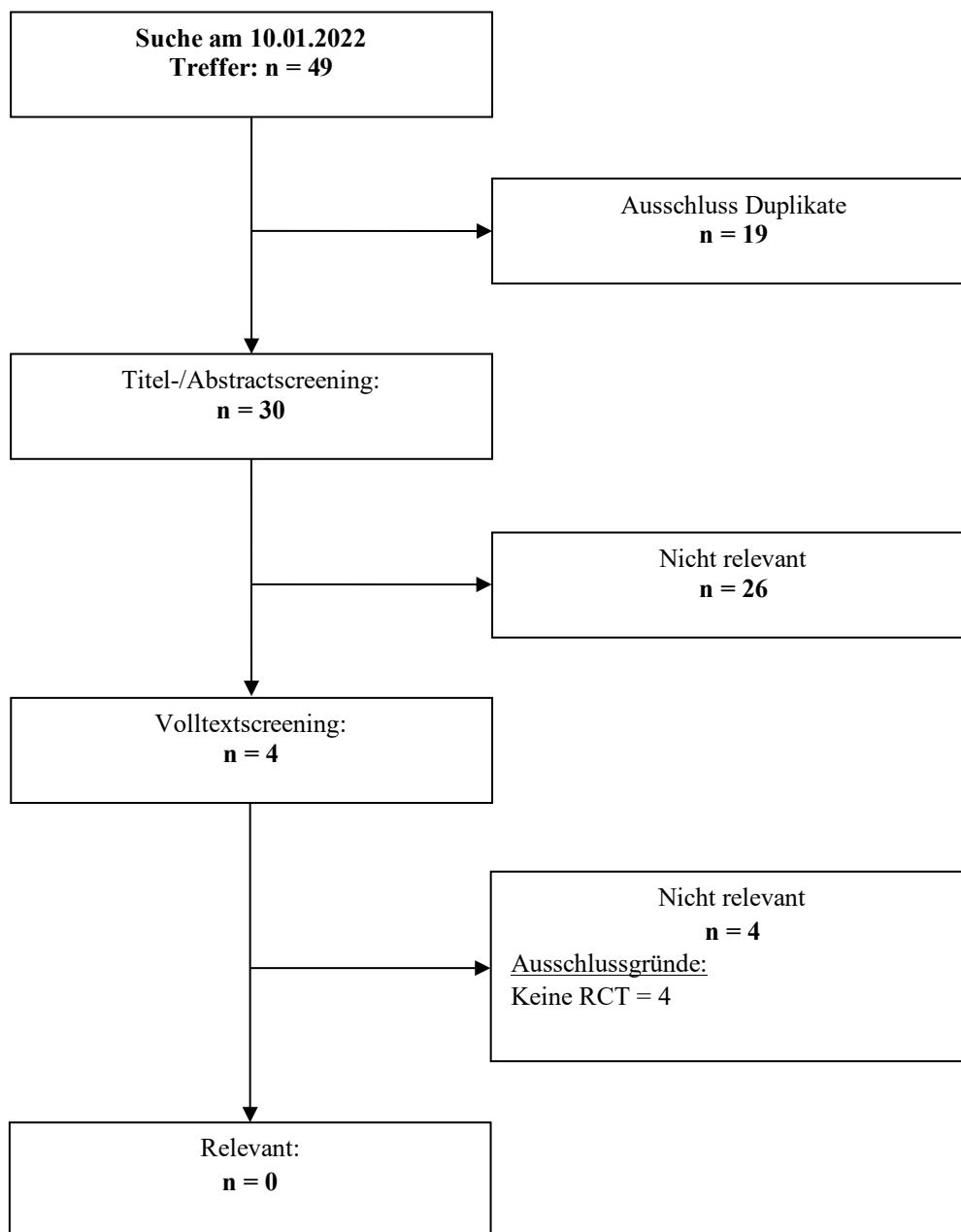


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Update)

Im Update der systematischen bibliografischen Literaturrecherche zur Recherche aus dem vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Luxturna wurden insgesamt 49 Treffer identifiziert, davon 7 in der Datenbank MEDLINE® (via Ovid), 25 über EMBASE® und 17 über das Cochrane Central Register of Controlled Trials. Nach Bereinigung der Treffer um Duplikate verblieben für die Erstselektion 30 Treffer. In Übereinstimmung beider Reviewer wurden nach der Durchsicht von Titel und Abstract 26 Literaturstellen ausgeschlossen. Bei den verbleibenden 4 Literaturstellen wurden nach Sichtung der Volltexte alle 4 ausgeschlossen (siehe Anhang 4-C). Somit wurden von mit dem Recherche-Update keine weiteren Literaturstellen für die Beantwortung der Fragestellung

des Dossiers als relevant erachtet. Folglich bleibt die Publikation der Studie 301, die bereits im ersten Verfahren zu Luxturna identifiziert wurde, die einzige für die Bewertung relevante Publikation (38).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
301	ClinicalTrials.gov / ICTRP: NCT00999609 (39) EU-CTR: 2016-002109-20 (40)	ja	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Liste der relevanten Studien aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (Tabelle 4-10) ist der 10. Januar 2022.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
301	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2019-04-15-D-436) (41) Nutzenbewertung und Amendment (42, 43)	ja	ja	ja

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Liste der relevanten Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA (Tabelle 4-11) ist der 10. Januar 2022.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die

vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
301	ja	nein ^e	nein	ja (10)	ja (39, 40)	ja (38, 41-43)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Sponsor der Studie war Spark Therapeutics, Inc.; außerhalb der USA ist Novartis Europharm Limited Zulassungsinhaber mit vollständigem Datenzugang.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studie 301

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
301	Randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie	Erwachsene und Kinder (≥ 3 Jahre) mit Leber kongenitaler Amaurose aufgrund von biallelischen Mutationen im Gen <i>RPE65</i>	<u>Voretigen</u> <u>Neparvovec (Luxturna®)</u> : N=21 <u>Beobachtendes Abwarten*</u> : N=10	<u>offene Behandlungsphase:</u> Diese Studie umfasste bilaterale, subretinale Injektionen mit Voretigen Neparvovec (Luxturna®) (einmalig pro Auge) <u>Nachbeobachtung:</u> Ein bis 1,5 Jahre nach Injektion in das zweite Auge	Zwei Studienzentren in den Vereinigten Staaten (Philadelphia und Iowa) <u>Beginn:</u> 15. November 2012 (erster Patient, erste Visite) <u>Ende:</u> 06. April 2015 (letzter Patient, letzte Visite); 16. Juli 2015 (Datenauswertung)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Mobilitätstest mit beiden Augen <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test - Mobilitätstest mit dem ersten behandelten Auge - Sehschärfetest <u>Weitere Endpunkte</u> - Gesichtsfeldtest - Fragebogen zur visuellen Lebensqualität - Pupillenreflexetest - Kontrastempfindlichkeit - Orientierungs- und Mobilitätsbewertung <u>Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit</u>
* Beobachtendes Abwarten bis Jahr 1 nach Baseline, danach bekam die Kontrollgruppe ebenfalls Voretigen Neparvovec, falls die Einschlusskriterien erfüllt waren <i>RPE65</i> : Retinales Pigmentepithel 65 kDa Protein-Gen						

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – Studie 301

Studie	Intervention	Vergleichsintervention	ggf. weitere Spalten mit <i>Behandlungscharakteristika</i> z. B. <i>Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
301	<p>Nicht-simultane Injektionen von je $1,5 \times 10^{11}$ Vg Voretigen Neparvovec (Luxturna®) mit einem Gesamtvolumen von 300 µl, in den subretinalen Bereich beider Augen</p> <p>Die sequenzielle subretinale Injektion sollte innerhalb von 18 Tagen erfolgen.</p>	<p>Beobachtendes Abwarten für einen Zeitraum von mindestens einem Jahr nach Baseline</p> <p>Nach einer Seh- und Netzhautfunktionsanalyse, einschließlich eines Mobilitätstests nach einem Jahr, erhalten die Patienten eine nicht-simultane Injektion von $1,5 \times 10^{11}$ Vg Voretigen Neparvovec (Luxturna®) in jedes Auge (ebenfalls innerhalb von 18 Tagen), sofern sie noch alle Einschlusskriterien erfüllen.</p>	<p><u>Vorbehandlung:</u></p> <p>Zur ersten Injektion von Voretigen Neparvovec (Luxturna®):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prednison zur oralen Anwendung: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 mg/kg/Tag (max. 40 mg/Tag) für 7 Tage ab dem 3. Tag vor der ersten Injektion ○ 0,5 mg/kg/Tag (max. 20 mg/Tag) für weitere 5 Tage ○ 0,5 mg/kg/QOD (max. 20 mg/Tag) bis 3 Tage vor der zweiten Injektion <p>Zur zweiten Injektion von Voretigen Neparvovec (Luxturna®):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prednison zur oralen Anwendung: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 mg/kg/Tag (max. 40 mg/Tag) für 7 Tage ab dem 3. Tag vor der zweiten Injektion ○ 0,5 mg/kg/Tag (max. 20 mg/Tag) bis 8 Tage nach der zweiten Injektion <p><u>Untersagte Begleitmedikation (Begleittherapien bei Komorbiditäten sind in der Studie nicht erfasst)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere Studienwirkstoffe als Voretigen Neparvovec (Luxturna®) • Hochdosiertes Vitamin A (> 7.500 Retinol-Äquivalente oder > 3.300 IU am Tag) • Tretinoinhaltige Hautcreme (z. B. Retin-A®) • Isotretinoin • Viagra® (Sildenafil) oder ähnliche Substanzen zur Behandlung der erektilen Dysfunktion • Hydroxychloroquin, Chloroquin, Thioridazin oder ähnliche retinotoxische Substanzen
<p>IU: International Uni; kg: Kilogramm; max.: maximal; mg: Milligramm; µl: Mikroliter; QOD: Every other day (alle zwei Tage); Vg: Vector genomes (Vektorgenome)</p>			

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie 301

Charakteristika	Interventions- gruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=10)	Gesamt (N=31)
Alter bei Randomisierung, in Jahren			
Mittelwert (SD)	14,7 (11,8)	15,9 (9,5)	15,1 (10,9)
Median	11	14	11
Minimum; Maximum	4; 44	4; 31	4; 44
Männlich / Weiblich, n (%)	9 / 12 (42,9 / 57,1)	4 / 6 (40,0 / 60,0)	13 / 18 (41,9 / 58,1)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)			
Kaukasier	14 (66,7)	7 (70,0)	21 (67,7)
Asiaten	3 (14,3)	2 (20,0)	5 (16,1)
Indigene Völker Nordamerikas	2 (9,5)	1 (10,0)	3 (9,7)
Schwarz oder Afroamerikaner	2 (9,5)	0	2 (6,5)
Ethnizität, n (%)			
Nicht spanisch oder lateinamerikanisch	16 (76,2)	9 (90,0)	25 (80,6)
Spanisch oder lateinamerikanisch	5 (23,8)	1 (10,0)	6 (19,4)
Herkunftsland, n (%)			
Vereinigte Staaten	17 (81,0)	6 (60,0)	23 (74,2)
Niederlande	1 (4,8)	2 (20,0)	3 (9,7)
Belgien	0	1 (10,0)	1 (3,2)
Kanada	1 (4,8)	0	1 (3,2)
Indien	1 (4,8)	0	1 (3,2)
Italien	0	1 (10,0)	1 (3,2)
Mexiko	1 (4,8)	0	1 (3,2)
ITT: Intention-to-treat; n: Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Ausprägung; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; SD: Standardabweichung (standard deviation)			

Tabelle 4-16: Prozedurbedingte Protokollabweichungen – Studie 301

Charakteristika	Interventionsgruppe (N=21)		Kontrollgruppe (N=10)		Gesamt
	Baseline	Jahr 1B/C	Baseline	Jahr 1B/C	
Mobilitätstest (n)	3	2	1	0	6
Vollfeld- Lichtempfindlichkeits- Schwellenwert-Test (n)	1	0	0	0	1
Sehschärfetest (n)	0	1	0	0	1
Gesichtsfeldtest (n)	0	0	0	1	1

Prozedurbedingte Protokollabweichungen waren in der Regel auf Abweichungen vom Verfahrenshandbuch und/oder der Prozedur bei der Durchführung der Seh- und Netzhautfunktionstests und nicht auf Abweichungen vom klinischen Protokoll zurückzuführen.

ITT: Intention-to-treat; Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; n: Anzahl der Protokollabweichungen; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Voretigen Neparvovec in der Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen *RPE65*-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen, wurde die Studie 301 herangezogen.

Studie 301 ist eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische offene Phase-III-Studie mit Voretigen Neparvovec (Interventionsgruppe) als subretinale Gentherapie im Vergleich zur aktuellen Behandlungsoption, die aufgrund fehlender Alternativen beobachtendes Abwarten vorsieht (Kontrollgruppe), bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von drei Jahren oder älter mit einem Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen *RPE65*-Mutationen und deren Diagnose in Form von LCA oder RP beruht.

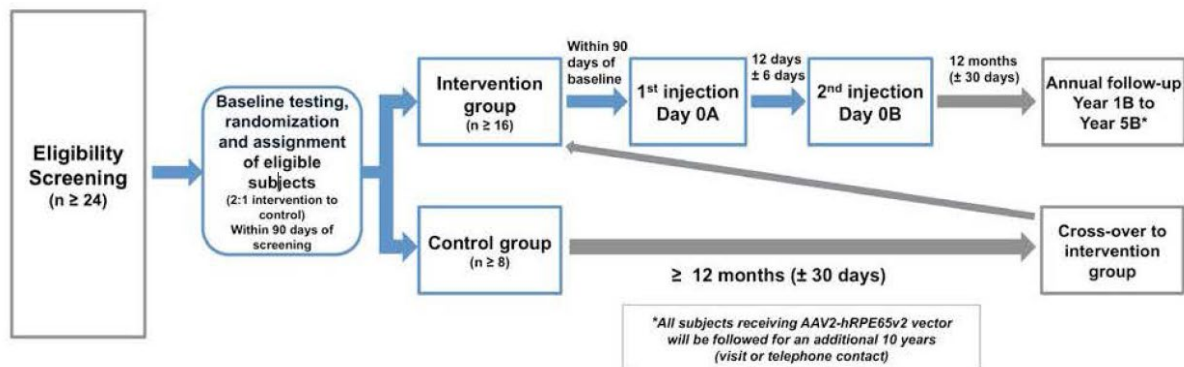


Abbildung 4-3: Design der Phase-III-Studie 301

Quelle: (10)

Ein Studieneinschluss wurde zunächst für mindestens 24 Patienten geplant. Nach dem Screening und der Bestätigung der Studienteilnahme erfolgte die Randomisierung. Im Rahmen der Studie war geplant, zusätzlich mindestens 10 % oder zusätzlich mindestens drei Patienten zu randomisieren (zwei in die Interventions- und einen in die Kontrollgruppe) falls Patienten nicht für die Bewertung der Wirksamkeit nach einem Jahr herangezogen werden konnten. Die Rekrutierung endete als mindestens 18 Patienten die Injektion in das zweite Auge erhalten hatten und mindestens neun Patienten in die Kontrollgruppe randomisiert wurden.

Zu den Einschlusskriterien zählten unter anderem, dass die Sehschärfe schlechter als 20 / 60 (beide Augen) und / oder ein Gesichtsfeld kleiner als 20° in jedem Meridian (beide Augen), gemessen mit beispielsweise III4e Isopter, sein musste. Außerdem wurden nur Patienten eingeschlossen, die ausreichend lebensfähige Netzhautzellen, zumindest durch optische Kohärenztomographie (OCT) und meist zusätzlich durch die Ophthalmoskopie bestimmt, aufwiesen. Dabei musste das Vorhandensein eines Bereiches der Netzhaut innerhalb des hinteren Pols von > 100 µm Dicke, sichtbar durch OCT, oder das Vorhandensein eines Bereiches von ≥ 3 Papillendurchmessers der Netzhaut ohne Atrophie oder Pigmentdegeneration innerhalb des hinteren Pols oder das Vorhandensein eines verbleibenden Gesichtsfeldes innerhalb von 30° der Fixation, gemessen mit beispielsweise III4e Isopter, nachgewiesen werden. Die genannten Grenzen wurden auf Grundlage der Erfahrung der Klinikärzte so gewählt, dass zum einen die Patienten mit vollständig atrophierter Netzhaut, welche von einer Therapie mit Voretigen Neparvovec nicht profitieren würden, ausgeschlossen wurden und zum anderen die Patienten, die nur über wenige lebensfähige Netzhautzellen verfügten, dennoch für die Therapie geeignet waren.

Insgesamt wurden 31 Patienten eingeschlossen und in einem Verhältnis von 2:1 in Form einer Block-Randomisierung in Interventions- oder Kontrollgruppe randomisiert, stratifiziert nach Alter der Patienten (≥ 10 Jahre versus < 10 Jahre) sowie Ergebnislevel des Mobilitätstests (bestehen bei ≥ 125 Lux versus < 125 Lux) zu Baseline. Innerhalb jedes Stratum regelten randomisierte Blöcke (Blockgröße von drei) die Zuteilung in die Behandlungsgruppe. In die Interventionsgruppe wurden 21 und in die Kontrollgruppe wurden 10 Patienten eingeschlossen.

Alle Patienten in der Interventionsgruppe, mit Ausnahme eines Patienten, erhielten die ursprünglich zugewiesene Studienmedikation. Dieser Patient wurde nach der Randomisierung aber vor Verabreichung der Studienmedikation vom Prüfer ausgeschlossen, da die optische Kohärenztomographie zu Baseline eine nahezu vollständige Abwesenheit der Photorezeptorschicht im Bereich der Makula zeigte. Die Verabreichung der vorgeschriebenen Steroide stellte für diesen Patienten zudem ein erhöhtes Risiko an Tuberkulose zu erkranken dar, da er in einem Gebiet mit endemischer Tuberkulose wohnhaft war und Prednison zu den prädisponierenden Faktoren für eine Tuberkulose zählt. Außerdem wurde ein Patient in die Kontrollgruppe randomisiert, der jedoch seine Einwilligung vor Verabreichung der Therapie zurückzog. Den Patienten selbst, dem Hauptprüfer und der medizinischen Aufsicht war die randomisierte Zuweisung in die entsprechende Behandlungsgruppe zum Zeitpunkt des Studienabbruchs unbekannt. Die verbliebenen 29 Patienten beendeten die Studie ordnungsgemäß. Der Patientenfluss ist in Anhang 4-E mittels CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

In der Interventionsgruppe erhielten die Patienten Voretigen Neparvovec in einer Dosierung von $1,5 \times 10^{11}$ Vg mit einem Gesamtvolumen von 300 µl pro Auge. Dabei fanden die einzelnen Eingriffe an getrennten Tagen statt, die mindestens sechs Tage und nicht mehr als 18 Tage auseinanderlagen. Die Dosierung von Voretigen Neparvovec entsprach damit den Vorgaben in der Fachinformation (44). Bei zwei Patienten wurde eine Dosisreduktion der ersten Injektion (rechtes Auge) auf $1,0 \times 10^{11}$ Vg (200 µl) bzw. $1,25 \times 10^{11}$ Vg (250 µl) vorgenommen. Der Grund lag darin, dass bei der Injektion der ersten 100 µl bzw. 50 µl keine subretinale Blase beobachtet werden konnte, sodass eine zweite Injektionsstelle für die restlichen 200 µl bzw. 250 µl erforderlich war. Im Vorfeld der Verabreichung von Voretigen Neparvovec erhielten die Patienten eine systemische Vorbehandlung mit oralen Kortikosteroiden. Drei Tage vor dem ersten Eingriff betrug die Anfangsdosis 1 mg/kg/Tag Prednison für sieben Tage (maximal 40 mg/Tag, unabhängig vom Gewicht). Gefolgt von 0,5 mg/kg/Tag Prednison für weitere fünf Tage (maximal 20 mg/Tag, unabhängig vom Gewicht). Danach wurde die Dosis bis drei Tage vor der zweiten Verabreichung von Voretigen Neparvovec auf 0,5 mg/kg/QOD (maximal 20 mg/QOD, unabhängig vom Gewicht) reduziert. Dementsprechend fand eine systemische Vorbehandlung zwischen minimal 18 Tagen und maximal 30 Tagen statt, je nach Zeitpunkt der zweiten Verabreichung der Studienmedikation. Ziel dieser verwendeten Vorbehandlung ist es, die durch die Viruslast ausgelöste Immunantwort zu reduzieren. Die Durchführung einer Scheinoperation in der Kontrollgruppe wurde aus ethischen Gründen und aufgrund der systemischen Vorbehandlung mit oralen Kortikosteroiden, die mit den üblichen Risiken verbunden gewesen wäre, abgelehnt, insbesondere angesichts der Einbeziehung von pädiatrischen Studienteilnehmern. Die Kontrollgruppe erhielt keine Injektion von Voretigen Neparvovec für einen Zeitraum von mindestens einem Jahr nach Baseline. Nach Seh- und Netzhautfunktionstests, einschließlich des Mobilitätstests nach einem Jahr, erhielten die Patienten der Kontrollgruppe ebenfalls nicht-simultane Injektionen von $1,5 \times 10^{11}$ Vg Voretigen Neparvovec in jedes Auge (ebenfalls innerhalb von 18 Tagen mit einem Mindestabstand von sechs Tagen (12 ± 6 Tage) zwischen den Injektionen), sofern sie noch alle Einschlusskriterien erfüllten.

Die Studiendauer der einzelnen Patienten lag, auch durch den konsekutiven Einschluss, somit zwischen einem Jahr und einem Jahr und vier Monaten ab Baseline bis Jahr 1B (ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges) in der Interventionsgruppe und bis Jahr 1C (ein Jahr nach Baseline) in der Kontrollgruppe. Die für die Bewertung der Wirksamkeit relevante Beobachtungsdauer in der Interventionsgruppe und in der Kontrollgruppe sowie die damit einhergehenden Zeitpunkte zur Durchführung der entsprechenden Untersuchungen waren für die Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe gleich.

Der primäre Endpunkt der Studie 301 war ein Mobilitätstest. Für die Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung wurde die Veränderung im Mobilitätstest-Score zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline berechnet. Zu den sekundären Endpunkten zählten der Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test, der monokulare Mobilitätstest (erstes behandeltes Auge) und der Sehschärfetest. Außerdem wurden der Gesichtsfeldtest, der Pupillenreflexetest, die Kontrastempfindlichkeit und der Fragebogen zur visuellen Lebensqualität zur Bewertung der Wirksamkeit herangezogen. Auch hier wurden dazu die Ergebnisse zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline berechnet. Nur für die Durchführung der Tests waren sowohl in der Interventionsgruppe als auch in der Kontrollgruppe keinerlei Hilfsmittel (Gehstock, Sehhilfe, etc.) erlaubt. Außerhalb der Testsituationen und in Alltag war beiden Gruppen die Verwendung dieser Hilfsmittel erlaubt. Zur Beurteilung des Sicherheitsprofils von Voretigen Neparvovec wurden Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit analysiert.

Die Patientencharakteristika waren zu Studienbeginn in den beiden Gruppen ausgeglichen und damit vergleichbar (siehe Tabelle 4-15). Die gesamte Studienpopulation bestand aus einem etwas höheren Frauenanteil (58 %) im Vergleich zum Männeranteil (42 %). Die Patienten waren zu ca. 68 % kaukasischer Abstammung. Zum Zeitpunkt der Randomisierung betrug das Alter der Patienten im Mittel 15,1 Jahre mit einer Spanne von vier bis 44 Jahre.

In der Studie gab es bezüglich der im vorliegenden Dossier zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte (Mobilitätstest, Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test, Sehschärfetest und Gesichtsfeldtest) insgesamt neun Protokollabweichungen. Die prozedurbedingten Protokollabweichungen waren in der Regel auf Abweichungen vom Verfahrenshandbuch und/oder der Prozedur bei der Durchführung der Seh- und Netzhautfunktionstests und nicht auf Abweichungen vom klinischen Protokoll zurückzuführen. Die meisten Abweichungen traten bei der Durchführung des Mobilitätstests auf. Gründe hierfür waren, dass der Test für bestimmte Beleuchtungsstärken nur mit dem linken und dem rechten Auge, aber nicht mit beiden Augen durchgeführt wurde. Weitere Gründe waren die Doppelung eines Tests sowie die mangelnde Verwertbarkeit einer Videoaufzeichnung. In diesen Fällen wurde der Test wiederholt.

Zur Auswertung der Endpunkte wurden die Veränderungen nach Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline kalkuliert, nachdem alle relevanten Untersuchungen durchgeführt wurden (*database lock* 16.07.2015). Zwischenanalysen waren nicht geplant oder durchgeführt.

Relevanz der Studie 301 für die vorliegende Nutzenbewertung

Die Studie 301 entspricht den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für Studien, die für die Nutzenbewertung von Voretigen Neparvovec herangezogen werden.

Die Ergebnisse können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung (ca. 68 %) eingeschlossen wurden und die medizinischen Versorgungsstandards in den Vereinigten Staaten, in denen die Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Dies wurde im ersten Nutzenbewertungsverfahren von Voretigen Neparvovec bereits durch den G-BA bestätigt (42). Die Interventionstherapie in der Studie 301 ist Voretigen Neparvovec in der Dosierung $1,5 \times 10^{11}$ Vg mit einem Gesamtvolumen von 300 μ l pro Auge als subretinale Injektion und entspricht daher der im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation eingesetzten Dosierung und Anwendungsart.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studie 301

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
301	ja	ja	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei der Studie 301 um eine randomisierte Phase-III-Studie, die in Übereinstimmung mit den Leitlinien nach ICH GCP und der Deklaration von Helsinki durchgeführt wurde. Die Studie wurde als offene Studie geplant. Die Durchführung einer Scheinoperation in der Kontrollgruppe wurde aus ethischen Gründen und aufgrund der systemischen Vorbehandlung mit oralen Kortikosteroiden, die mit den üblichen Risiken verbunden gewesen wäre, abgelehnt, insbesondere angesichts der Einbeziehung von pädiatrischen Studienteilnehmern. Aus diesem Grund waren die Patienten der beiden Gruppen und die behandelnden Personen nicht verblindet. Die Randomisierung wurde adäquat

durchgeführt und die Gruppenzuteilung erfolgte zufällig durch ein unabhängiges Datenmanagementunternehmen, sodass die Prüfer und Studienteilnehmer erst bei der Untersuchung zu Baseline über die geplante Zuteilung erfahren haben. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 und war stratifiziert nach Alter der Patienten (≥ 10 Jahre oder < 10 Jahre) und Ergebnislevel des Mobilitätstests (≥ 125 Lux oder < 125 Lux) zum Zeitpunkt des Screenings. Innerhalb jedes Stratum regelten randomisierte Blöcke (Blockgröße von drei) die Zuteilung zur Behandlungsgruppe. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan (SAP) definiert waren oder gemäß Verfo des G-BA berichtet wurden (z. B. die Berechnung der Effektmaße für den Vergleich der Gruppen). Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Analysen erfolgten auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt.

Neben dem offenen Studiendesign kann die fehlende Verblindung bei der Durchführung und Auswertung, insbesondere der subjektiven Endpunkte, zu einer Verzerrung der Ergebnisse beitragen. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial der Studie 301 daher vom G-BA in der ersten Nutzenbewertung zu Voretigen Neparvovec als „hoch“ eingestuft (1), siehe Tabelle 4-94 in Anhang 4-E für eine detaillierte Beschreibung der Studienmethodik und Anhang 4-F für eine ausführliche Bewertung des Verzerrungspotenzials.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mobilitätstest	Vollfeld-Lichtempfindlichkeit Schwellenwert-Test	Gesichtsfeldtest	Sehschärfetest	Fragebogen zur visuellen Funktion	Sicherheit und Verträglichkeit
301	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Im Folgenden werden der Mobilitätstest, der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit Schwellenwert-Test, der Gesichtsfeldtest, der Sehschärfetest, die auf Sehfähigkeit bezogene Lebensqualität, gemessen mit dem Fragebogen zur visuellen Lebensqualität, sowie die Sicherheit und

Verträglichkeit von Voretigen Neparvovec für die Studie 301 untersucht und die Ergebnisse dargelegt.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung

von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als

Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität (Todesfälle)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung der Mortalität (Todesfälle)

Studie	Operationalisierung
301	Informationen zu Todesfällen wurden im Rahmen der (S)UE Dokumentation erhoben. Die Untersuchungen zur Sicherheit und Verträglichkeit bestanden aus dem Erfassen aller UE und SUE. Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite mittels Befragung oder Bericht des Patienten, mittels körperlicher Beobachtung oder Untersuchung, oder mittels Labor- oder anderer diagnostischer Tests durch den unverblindeten Prüfarzt erfasst. UE wurden mit MedDRA kodiert.
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität (Todesfälle) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
301	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 301 wurde als offene Studie durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzustufen ist. Im Folgenden wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität (Todesfälle) beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität (Todesfälle) wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich der Ergebnisse dieses Endpunkts auch bei einem offenen Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Arzt nicht zu erwarten ist. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Mortalität als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In der Studie 301 traten keine Todesfälle auf, weder in der Interventionsgruppe noch in der Kontrollgruppe.

4.3.1.3.1.2 Multi-Luminanz-Mobilitätstest – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Multi-Luminanz-Mobilitätstests

Studie	Operationalisierung
301	<p>Die Mobilität eines Patienten, die entscheidend durch die Größe des Gesichtsfeldes und die Lichtempfindlichkeit beeinflusst wird, wurde anhand eines Mobilitätstests gemessen und entsprechend der Veränderung im Mobilitätstest-Score ein Jahr nach der Behandlung mit Voretigen Neparvovec (Luxturna®) im Vergleich zur Baseline ausgewertet. Die zu den Studienvisiten aufgezeichneten Videos zu den Mobilitätstests wurden von unabhängigen und geschulten Prüfern ausgewertet, ohne Zugang zu Informationen der Gruppenzuteilung oder zu anderen Testergebnissen der retinalen / visuellen Funktion eines Patienten. Die gegenüber der Behandlung verblindeten Prüfer beurteilten das Ergebnislevel des Mobilitätstests dabei anhand einer vordefinierten Kombination aus Geschwindigkeit und Präzision bei gegebener Beleuchtungsstärke, die zwischen 1 Lux und 400 Lux liegen konnte. Maßgeblich für die Mobilitätsbeurteilung war die Beleuchtungsstärke, bei der der Patient den Mobilitätstest noch bestehen konnte. Dieser Lux-Wert wurde in einen Mobilitätstest-Score zwischen 6 und -1 umgewandelt, wobei ein höherer Score einer besseren Mobilität entspricht.</p> <p>Ausgewertet wurde die Veränderung im Mobilitätstest-Score für beide Augen zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline. Für die Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung wurde die Differenz der beobachteten mittleren Veränderungen im Mobilitätstest-Score zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline zwischen den Behandlungsarmen berechnet. Für die Berechnung des Effektschätzers und des zugehörigen 95 %-KI wurde ein gemischtes Modell verwendet, welches Terme für die Behandlung und die Studienvisite einschließt. Der p-Wert wurde anhand eines auf dem Wilcoxon-Rangsummentest basierenden exakten Permutationstests bestimmt. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wurde außerdem die SMD mit dem dazugehörigen 95 %-KI nach Hedges und Olkin berechnet (37).</p>

Zusätzlich wird die Anzahl der Patienten berichtet, die zu Jahr 1B/C eine Verbesserung um ≥ 1 Punkt im Mobilitätstest-Score im Vergleich zur Baseline erreicht hatten. Für den Vergleich der beiden Gruppen wurde das OR, das RR und die RD mit den dazugehörigen 95 %-KI berechnet. Das OR wurde dabei mittels eines logistischen Regressionsmodells, das RR und die RD mittels Vierfeldertafel berechnet. Die dazugehörigen 95 %-KI wurden mittels exakter Methode bestimmt. Für den Vergleich der Interventions- und Kontrollgruppe wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 durchgeführt.

Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Multi-Luminanz-Mobilitätstest in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
301	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 301 wurde als offene Studie durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzustufen ist. Im Folgenden wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Multi-Luminanz-Mobilitätstest beschrieben.

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts Mobilitätstest ist auch bei einem offenen Studiendesign durch den Endpunkterheber nicht zu erwarten. Der Endpunkt Mobilitätstest wurde von verblindeten, unabhängigen Prüfern ausgewertet. Die Gestaltung des Hindernisparcours wurde zufällig nach jedem Test anhand von zwölf standardisierten Vorlagen neu gewählt, um den Einfluss eines möglichen Lerneffektes zu minimieren. Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschloss. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann jedoch die Kenntnis der Behandlungszuordnung die Durchführung des Tests durch den Patienten beeinflusst haben.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Mobilitätstest daher als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den patientenrelevanten Mobilitätstest mit beiden Augen dargestellt. Die Ergebnisse der mittleren Veränderung im Mobilitätstest-Score (SMD) für beide Augen zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline werden im vorliegenden Dossier für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-23: Mittlere Veränderung im Mobilitätstest-Score für beide Augen zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 301	Behandlungsgruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=10)
Mittlere Veränderung im Mobilitätstest-Score für beide Augen (in Punkten)		
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Baseline	21	10
Mittelwert zu Baseline (SD)	3,10 (1,67)	2,90 (1,60)
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Jahr 1B/C für die mittlere Veränderung zur Baseline	21	10
Mittelwert zu Jahr 1B/C (SD)	5,20 (1,70)	3,60 (1,40)
Mittlere Veränderung zur Baseline (SD) ^a	1,76 (1,09)	0,20 (1,03)
Differenz der mittleren Veränderungen [95 %-KI] ^a	1,56 [0,72; 2,41]	
Exakter p-Wert ^b	0,002	
Permutation p-Wert ^c	0,002	
SMD [95 %-KI] ^d	1,50 [0,66; 2,34]	
a: Es wurde die Differenz der beobachteten mittleren Veränderungen zur Baseline berechnet. Für die Berechnung des 95 %-KI wurde ein gemischtes Modell verwendet, welches Terme für die Behandlung und die Studienvisite einschließt.		
b: Es wurde ein Wilcoxon-Rangsummen-Test mit exaktem p-Wert verwendet.		
c: Es wurde ein Permutationstest basierend auf einem Wilcoxon-Rangsummen-Test verwendet.		
d: Die SMD wurde nach Hedges und Olkin berechnet (37)		
Angewandte Methode für fehlende Werte: siehe SAP (45)		
Analysepopulation: ITT-Population		
Die Rücklaufquote für Patienten der Interventionsgruppe betrug zur Baseline-Visite 100 % (N=21), an Tag 30B/C 95 % (N=20), an Tag 90B/C 95 % (N=20), an Tag 180B/C 95 % (N=20) und zu Jahr 1B/C 95 % (N=20). Die Rücklaufquote für Patienten der Kontrollgruppe betrug zur Baseline-Visite 100 % (N=10), an Tag 30B/C 90 % (N=9), an Tag 90B/C 90 % (N=9), an Tag 180B/C 90 % (N=9) und zu Jahr 1B/C 90 % (N=9).		

Studie 301	Behandlungsgruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=10)
ITT: Intention-to-treat; Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; SAP: statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung (standard deviation); SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz		
Quelle: (46, 47), Tabelle 11.11; (10)		

In Bezug auf die mittlere Veränderung im Mobilitätstest-Score für beide Augen zu Jahr 1B/C zeigten die Patienten unter der Behandlung mit Voretigen Neparvovec eine statistisch signifikante Überlegenheit im Vergleich zur Kontrollgruppe.

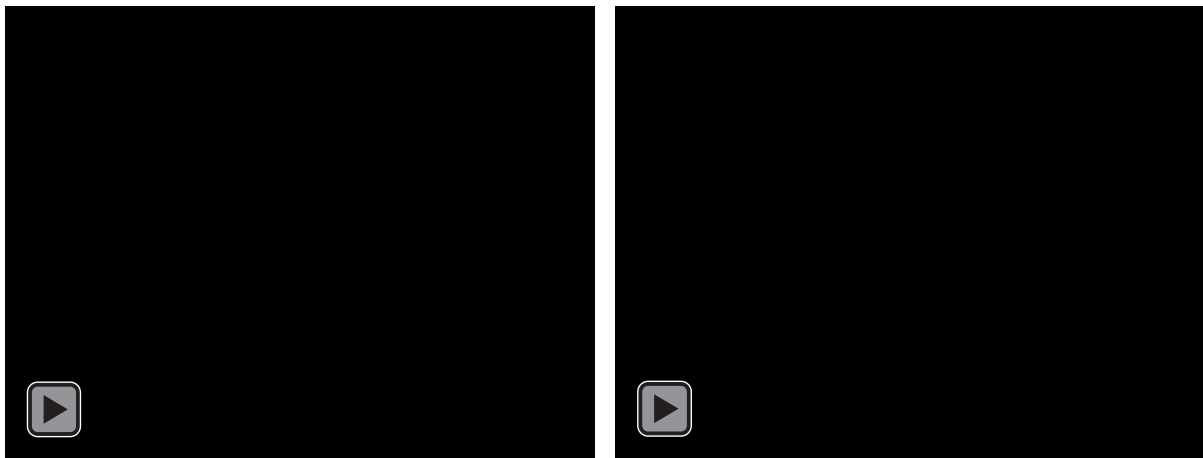
Unter Voretigen Neparvovec war die mittlere Veränderung im Mobilitätstest-Score ein Jahr nach der Behandlung des zweiten Auges im Vergleich zur Baseline (1,76 Punkte) höher als in der Kontrollgruppe (0,20 Punkte). Dies resultierte in der statistisch signifikanten Differenz der mittleren Veränderungen von 1,56 Punkten (95 %-KI [0,72; 2,41], p-Wert 0,002) (Tabelle 4-23). Die klinische Relevanz dieses Unterschieds wurde anhand der SMD (1,50, 95 %-KI [0,66; 2,34]) in Form von Hedges' g bewertet. Das 95 %-KI lag hier vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, was auf einen relevanten Effekt schließen lässt (Tabelle 4-23).

Tabelle 4-24: Verbesserung um ≥ 1 Punkt im Mobilitätstest-Score für beide Augen zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=10)
Verbesserung um ≥ 1 Punkt im Mobilitätstest-Score für beide Augen		
Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)	19 (90,5)	4 (40,0)
OR [95 %-KI] ^a	14,25 [1,57; 173,77]	
RR [95 %-KI] ^b	2,26 [1,14; 7,56]	
RD [95 %-KI] ^b	0,50 [0,12; 0,79]	
p-Wert ^c	0,006	
a: Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, das KI wurde mittels exakter Methode berechnet.		
b: Es wurde die Vierfeldertafel verwendet, das KI wurde mittels exakter Methode berechnet.		
c: Es wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet.		
Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder Imputation		
Analysepopulation: ITT-Population		
ITT: Intention-to-treat; Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko		
Quelle: (46)		

Unter Voretigen Neparvovec wurde auch eine klinisch relevante Verbesserung um ≥ 1 Punkt im Mobilitätstest-Score für beide Augen zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline signifikant häufiger erreicht als in der Kontrollgruppe. In der Interventionsgruppe war der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1 Punkt im Mobilitätstest-Score mehr als doppelt so hoch als in der Kontrollgruppe und lag bei 90,5 %. Der Anteil in der Kontrollgruppe lag lediglich bei 40,0 %. Damit konnte bezüglich der Verbesserung um ≥ 1 Punkt im Mobilitätstest-Score für beide Augen zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline eine statistisch signifikante Überlegenheit (RR = 2,26, 95 %-KI [1,14; 7,56], p-Wert 0,006) von Voretigen Neparvovec gegenüber der Kontrollgruppe gezeigt werden (Tabelle 4-24).

Im Folgenden werden Videoaufzeichnungen einer Patientin zu Baseline und zu Jahr 1 gezeigt:



Es ist eindrucksvoll zu sehen, dass die Patientin den Hindernisparcours nach der Behandlung mit Voretigen Neparvovec ohne größere Probleme durchlaufen konnte. Zusätzlich visualisieren die Videoaufzeichnungen insbesondere auch die Sensitivität und Eignung des Mobilitätstests zur Darstellung von Veränderungen bzw. Unterschieden in Bezug auf die alltagsrelevante Sehfähigkeit der Patienten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

Die Ergebnisse können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung (ca. 68 %) eingeschlossen wurden und die medizinischen Versorgungsstandards in den Vereinigten Staaten, in denen die Patienten

behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Dies wurde im ersten Nutzenbewertungsverfahren von Voretigen Neparvovec bereits durch den G-BA bestätigt (42).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.3 Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Tests

Studie	Operationalisierung
301	<p>Die Vollfeld-Lichtempfindlichkeit der Patienten wurde anhand des Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Tests bewertet. Dieser Test misst die Lichtempfindlichkeit über das gesamte Gesichtsfeld, indem die Leuchtdichte eines Lichtblitzes erfasst wird, bei der ein Patient diesen noch sieht. Die Lichtblitze variierten in der Leuchtdichte (bis zu 80 dB Differenz), die zufällig generiert wird. Aus diesen Daten berechnete ein Algorithmus die minimale Leuchtdichte (für jedes Auge), bei der der Patient den entsprechenden Lichtblitz zuverlässig wahrgenommen hat. Die ermittelte Leuchtdichte wurde in einen logarithmischen Wert ($\log_{10}(\text{cd s/m}^2)$) umgewandelt.</p> <p>Details zur Operationalisierung enthält die SOP LCA 016 zur Durchführung des Vollfeld-Lichtempfindlichkeit-Schwellenwert-Tests (48), die in den „Study Procedures“ beschrieben ist (49). Im Studienprotokoll wird auf den FST verwiesen und die Durchführung des Tests wird im Überblick dargestellt. Die Angaben finden sich hierzu im Kapitel 4.4.2.2 „Full Field Light Sensitivity (FST) Testing“ (50). Das an der Studie beteiligte Fachpersonal war in den Good Clinical Practice (GCP)-Verfahren geschult und auch hinsichtlich der SOP trainiert. Die Durchführung des Tests sah vor, dass mindestens vier Wiederholungen mit Weißlicht durchgeführt wurden, um vier Schwellenwerte zu erhalten. War ein gültiger Test durchgeführt worden, wurde der Test je zweimal für rotes und blaues Licht durchgeführt. Der Test sollte zweimal an zwei verschiedenen Tagen für die Baseline-Erhebung und die Visite nach einem Jahr durchgeführt werden. Für Visiten am Tag 30, 90 und 180 war ein einzelner FST-Test zulässig, dies schloss jedoch eine Wiederholung des Tests nicht aus. Wiederholungen des Tests waren damit nicht eingeschränkt auf die Baseline-Untersuchung. Eine Reihenfolge für die Durchführung der verschiedenen Tests war nicht vorgegeben – allerdings mussten die entsprechenden SOP berücksichtigt werden und damit auch entsprechende Zeiträume für Dunkeladaptierungen etc. eingehalten werden.</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse (logarithmische Werte) der Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Tests mit Weißlicht dargestellt. Ausgewertet wurde die mittlere Veränderung in der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit, gemittelt über beide Augen, gemessen in $\log_{10}(\text{cd s/m}^2)$, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline. Für die Analyse wurde ein MMRM verwendet, welches Terme für die Behandlung, die Studiervisite und deren Interaktion einschließt. Für den Vergleich der beiden Gruppen wurde die Differenz der mittleren Veränderungen zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline und das zugehörige 95 %-KI mit Hilfe des Modells berechnet. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wurde außerdem die SMD mit dem dazugehörigen 95 %-KI nach Hedges und Olkin berechnet (37).</p> <p><small>cd s/m²: Candela-Sekunde pro Quadratmeter; dB: Dezibel; Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; log: Logarithmus; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz</small></p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
301	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 301 wurde als offene Studie durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzustufen ist. Im Folgenden wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial wird als hoch eingestuft, da der Endpunkterheber nicht verblindet war und die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts bei einem offenen Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Endpunkterheber nicht ausgeschlossen werden kann. Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für mittlere Veränderung in der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit, gemittelt über beide Augen zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline dargestellt. Die Ergebnisse werden im vorliegenden Dossier für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-27: Mittlere Veränderung in der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit bei Weißlicht, gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=10)
Mittlere Veränderung in der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit bei Weißlicht gemittelt über beide Augen (in log₁₀(cd s/m²))		
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Baseline	20	9
Mittelwert zu Baseline (SE) ^a	-1,29 (0,09)	-1,65 (0,14)
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Jahr 1B/C für die mittlere Veränderung zur Baseline	19	9
Mittelwert zu Jahr 1B/C (SD)	-3,37 (1,48)	-1,61 (0,45)
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE) ^a	-2,08 (0,29)	0,04 (0,44)
Differenz der mittleren Veränderungen [95 %-KI] ^a	-2,11 [-3,19; -1,04]	
p-Wert ^a	< 0,001	
SMD [95 %-KI] ^b	-1,52 [-2,41; -0,63]	
<p>a: Es wurde ein MMRM verwendet, welches Terme für die Behandlung, die Studienvisite und deren Interaktion einschließt.</p> <p>b: Die SMD wurde nach Hedges und Olkin berechnet (37).</p> <p>Angewandte Methode für fehlende Werte: MMRM Analysepopulation: ITT-Population Die Rücklaufquote für Patienten der Interventionsgruppe betrug zur Baseline-Visite 95 % (N=20), an Tag 30B/C 90 % (N=19), an Tag 90B/C 90 % (N=19), an Tag 180B/C 95 % (N=20) und zu Jahr 1B/C 95 % (N=20). Die Rücklaufquote für Patienten der Kontrollgruppe betrug zur Baseline-Visite 90 % (N=9), an Tag 30B/C 90 % (N=9), an Tag 90B/C 90 % (N=9), an Tag 180B/C 90 % (N=9) und zu Jahr 1B/C 90 % (N=9).</p> <p>cd s/m²: Candela-Sekunde pro Quadratmeter; ITT: Intention-to-treat; Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: standard error; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz</p> <p>Quelle: (46), Tabelle 11.17; (10)</p>		

Bezüglich des über beide Augen gemittelten Wertes der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit bei Weißlicht zeigte Voretigen Neparvovec im Vergleich zur Kontrollgruppe zu Jahr 1B/C eine statistisch signifikante Überlegenheit. Es zeigte sich für die Interventionsgruppe zu Jahr 1B eine mittlere Veränderung von -2,08. Der für beide Augen gemittelte Vollfeld-Lichtempfindlichkeitswert der Kontrollgruppe zu Jahr 1C blieb hingegen mit 0,04 fast unverändert. Daraus resultierte die statistisch signifikante Differenz der mittleren Veränderungen von -2,11 (95 %-KI [-3,19; -1,04]), mit einem p-Wert von < 0,001. Die klinische Relevanz dieses Unterschieds wurde anhand der SMD (-1,52, 95 %-KI [-2,41; -0,63]) in Form von Hedges' g bewertet. Das 95 %-KI lag hier vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2, was auf einen relevanten Effekt schließen lässt (Tabelle 4-27).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

Die Ergebnisse können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung (ca. 68 %) eingeschlossen wurden und die medizinischen Versorgungsstandards in den Vereinigten Staaten, in denen die Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Dies wurde im ersten Nutzenbewertungsverfahren von Voretigen Neparvovec bereits durch den G-BA bestätigt (42).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.4 Gesichtsfeldtest (Goldmann- / Humphrey-Perimetrie) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung des Gesichtsfeldtests

Studie	Operationalisierung
301	<p>Das periphere Gesichtsfeld wurde anhand der kinetischen Perimetrie nach Goldmann (Goldmann-Perimetrie) ausgewertet. Der bei der Vermessung des peripheren Gesichtsfeldes verwendete Goldmann-Perimeter ist eine hohle Halbkugel mit einem 30 cm Radius und einer fixierten Hintergrundbeleuchtung, vor der sich der Patient platziert. Im Perimeter wird ein Licht erzeugt, das auf die Innenseite der hohlen Halbkugel als visueller Stimulus projiziert wird und sich vom äußeren Rand der Halbkugel in die Mitte bewegt. Sowohl die Hintergrundbeleuchtung als auch die Größe und Lichtintensität des Stimulus kann variiert werden. Der Patient drückt einen Knopf, wenn der Stimulus das erste Mal erscheint oder wenn der Stimulus verschwindet und wiedererscheint. Das Ansprechen des Patienten auf einen speziellen visuellen Stimulus wird genutzt, um die Grenzen des Gesichtsfeldes für diesen Stimulus festzulegen. Die auf der Halbkugel gewonnenen Messwerte werden in Form eines Isopters (Linie der optischen Wahrnehmung von Punkten bei gleicher Lichtempfindlichkeitsgrenze) auf eine ebene Fläche projiziert. Diese ebene Fläche bildet grafisch das Gesichtsfeld ab (azimutale Abbildung) und ist in 24 Meridiane eingeteilt. Für jeden Meridian wird die Gradzahl der ermittelten Grenzen des Gesichtsfeldes bestimmt und schließlich die Gesamtsumme (sum total score) ermittelt, gemittelt über beide Augen. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der Goldmann-Perimetrie mit Stimulus III4e (Größe: 4 mm², Leuchtdichte: 315 cd/m²) und Stimulus V4e (Größe: 64 mm², Leuchtdichte: 315 cd/m²) dargestellt.</p> <p>Bestimmte Areale des Gesichtsfeldes wurden anhand der statischen Perimetrie nach Humphrey (Humphrey-Perimetrie) ausgewertet. Der Aufbau des bei der Vermessung bestimmter Areale des Gesichtsfeldes verwendete Humphrey-Perimeters entspricht dem des Goldmann-Perimeters. Der</p>

Unterschied im Verfahren besteht darin, dass bei der statischen Perimetrie ein statisches Licht in unterschiedlichen Bereichen der Innenseite der hohlen Halbkugel als visueller Stimulus computergesteuert erscheint. Die Hintergrundbeleuchtung bleibt dabei konstant, während der statische Stimulus in der Lichtintensität, gesteuert von einem Computeralgorithmus, variiert wird. Der Patient drückt einen Knopf, wenn der Stimulus wahrgenommen wird, während die entsprechende Leuchtdichte notiert wird. In der statischen Perimetrie werden die ermittelten Schwellenwerte für die Lichtempfindlichkeitsgrenze in der Einheit dB, gemittelt über beide Augen, angegeben. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der Humphrey-Perimetrie im Bereich der Makula und der Fovea dargestellt.

Details zur Operationalisierung enthalten die SOP LCA 001 zur Goldmann-Perimetrie (51) und die SOP LCA 015 zur Humphrey-Perimetrie (52). Das an der Gesichtsfeldmessung beteiligte Fachpersonal war hinsichtlich der SOP geschult. Für die Analyse des Gesichtsfelds wurden standardisierte Messungen nach Goldmann und Humphrey durchgeführt. Beide Tests wurden an undilatierten Augen und unter Ausgleich der Refraktion an beiden Augen durchgeführt. Die Goldmann-Perimetrie wurde zu Baseline mit zwei unterschiedlichen Isoptern (III4e; V4e) gemessen. Bei den Folgevisiten wurde der Test mit dem III4e Isopter (1/16 kleinere Fläche) begonnen. Wenn dieser geeignet war, eindeutige Antworten zu produzieren, wurde der Test mit diesem Isopter durchgeführt und ein Wert in allen 24 Meridianen erlangt. Für die Humphrey-Perimetrie wurde durchgängig ein Isopter der Größe V genutzt. Im Gegensatz zur Goldmann-Perimetrie wird die Humphrey-Perimetrie automatisiert durchgeführt. Die Daten für unterschiedliche Isopter werden separat ausgewertet und berichtet.

Hauptanalyse

Ausgewertet wurde die Veränderung im Gesichtsfeld, gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline. Für die Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung wurde die mittlere Veränderung des Gesichtsfeldes, gemessen mittels Goldmann-Perimetrie mit Stimulus III4e sowie Humphrey-Perimetrie im Bereich der Makula und Fovea, gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline bestimmt. Für den Vergleich der beiden Gruppen wurde die Differenz der beobachteten mittleren Veränderungen zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline berechnet. Das 95 %-KI wurde mit einem gemischten Modell bestimmt, welches Terme für die Behandlung und die Studienvisite einschließt. Außerdem wurde ein Wilcoxon-Rangsummen-Test mit exaktem p-Wert verwendet. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wurde für die Auswertung der Goldmann-Perimetrie mit Stimulus III4e und der Humphrey-Perimetrie die SMD mit dem dazugehörigen 95 %-KI nach Hedges und Olkin berechnet (37).

Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten erfasst, die zu Jahr 1B/C eine Verbesserung um > 3 dB und eine Verschlechterung um > 5 dB im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze im Bereich der Makula und Fovea, gemessen über die Humphrey-Perimetrie, erreicht hatten. Für den Vergleich der beiden Gruppen wurde das OR, das RR und die RD mit den dazugehörigen 95 %-KI berechnet. Das OR wurde dabei mittels eines logistischen Regressionsmodells, das RR und die RD mittels Vierfeldertafel berechnet. Die dazugehörigen 95 %-KI wurden mittels exakter Methode bestimmt. Für den Vergleich der Interventions- und Kontrollgruppe wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 durchgeführt.

Ergänzende Analyse

Ergänzend wurde die mittlere Veränderung des Gesichtsfeldes, gemessen mittels Goldmann-Perimetrie mit Stimulus V4e, gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline ausgewertet. Die Auswertung erfolgte dabei analog zur Methode der Hauptanalyse.

Cd/m²: Candela pro Quadratmeter; cm: Zentimeter; dB: Dezibel; Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; mm²: Quadratmillimeter; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Gesichtsfeldtest in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
301	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 301 wurde als offene Studie durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzustufen ist. Im Folgenden wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Gesichtsfeldtest (Goldmann- / Humphrey-Perimetrie) beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial wird als hoch eingestuft, da der Endpunkterheber nicht verblindet war und die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts bei einem offenen Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Endpunkterheber nicht ausgeschlossen werden kann. Die Analyse war anhand der ITT-Population vorgesehen (Interventionsgruppe: N = 21; Kontrollgruppe: N = 10). Es lagen jeweils von einer Person in beiden Behandlungsgruppen keine Daten für die statistische Analyse vor. Da insgesamt jedoch Daten von > 90 % der randomisierten Patienten vorlagen, besteht aufgrund der Abweichung von der ITT-Population kein erhöhtes Verzerrungspotential. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesichtsfeldtest als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die patientenrelevanten Gesichtsfeldtests, gemittelt über beide Augen, dargestellt. Die Ergebnisse der mittleren Veränderung im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze, gemessen über die Humphrey-Perimetrie, sowie das Ergebnis der

mittleren Veränderung im peripheren Gesichtsfeld, gemessen über die Goldmann-Perimetrie mit Stimulus III4e, werden im vorliegenden Dossier für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Hauptanalyse

Tabelle 4-30: Mittlere Veränderung im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Makula und Fovea) und im peripheren Gesichtsfeld (Goldmann-Perimetrie, Stimulus III4e), gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=10)
Mittlere Veränderung im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Makula) (in dB)		
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Baseline	20	10
Mittelwert zu Baseline (SD)	16,12 (5,52)	14,42 (7,98)
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Jahr 1B/C für die mittlere Veränderung zur Baseline	19	9
Mittelwert zu Jahr 1B/C (SD)	23,99 (7,97)	15,81 (7,37)
Mittlere Veränderung zur Baseline (SD) ^a	7,66 (6,23)	-0,19 (1,68)
Differenz der mittleren Veränderungen [95 %-KI] ^a	7,85 [3,47; 12,23]	
p-Wert ^b	< 0,001	
SMD [95 %-KI] ^c	1,45 [0,61; 2,29]	
Mittlere Veränderung im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Fovea) (in dB)		
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Baseline	20	10
Mittelwert zu Baseline (SD)	22,40 (6,81)	17,55 (8,93)
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Jahr 1B/C für die mittlere Veränderung zur Baseline	19	9
Mittelwert zu Jahr 1B/C (SD)	25,83 (9,07)	21,05 (8,91)
Mittlere Veränderung zur Baseline (SD) ^a	2,37 (9,68)	2,33 (5,29)
Differenz der mittleren Veränderungen [95 %-KI] ^a	0,04 [-7,10; 7,17]	
p-Wert ^b	0,176	
Mittlere Veränderung im peripheren Gesichtsfeld (Goldmann-Perimetrie, III4e) (in Grad)		
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Baseline	20	10
Mittelwert zu Baseline (SD)	332,85 (413,29)	427,05 (371,97)
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu	19	9

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=10)
Jahr 1B/C für die mittlere Veränderung zur Baseline		
Mittelwert zu Jahr 1B/C (SD)	673,90 (423,70)	397,80 (367,30)
Mittlere Veränderung zur Baseline (SD) ^a	302,08 (289,57)	-76,67 (258,74)
Differenz der mittleren Veränderungen [95 %-KI] ^a	378,75 [145,48; 612,01]	
p-Wert ^b	0,006	
SMD [95 %-KI] ^c	1,27 [0,41; 2,12]	
<p>a: Es wurde die Differenz der beobachteten mittleren Veränderungen zur Baseline berechnet. Für die Berechnung des 95 %-KI wurde ein gemischtes Modell verwendet, welches Terme für die Behandlung und die Studienvisite einschließt.</p> <p>b: Es wurde ein Wilcoxon-Rangsummen-Test mit exaktem p-Wert verwendet.</p> <p>c: Die SMD wurde nach Hedges und Olkin berechnet (37).</p> <p>Rücklaufquoten Humphrey-Perimetrie: Patienten der Interventionsgruppe Baseline-Visite 95 % (N=20), an Tag 30B/C 95 % (N=20), an Tag 90B/C 95 % (N=20), an Tag 180B/C 95 % (N=20) und zu Jahr 1B/C 95 % (N=20). Patienten der Kontrollgruppe Baseline-Visite 100 % (N=10), an Tag 30B/C 90 % (N=9), an Tag 90B/C 90 % (N=9), an Tag 180B/C 90 % (N=9) und zu Jahr 1B/C 90 % (N=9).</p> <p>Rücklaufquoten Goldmann III4e: Patienten der Interventionsgruppe Baseline-Visite 95 % (N=20), an Tag 30B/C 90 % (N=19), an Tag 90B/C 90 % (N=19), an Tag 180B/C 95 % (N=20) und zu Jahr 1B/C 95 % (N=20). Patienten der Kontrollgruppe Baseline-Visite 100 % (N=10), an Tag 30B/C 90 % (N=9), an Tag 90B/C 90 % (N=9), an Tag 180B/C 90 % (N=9) und zu Jahr 1B/C 90 % (N=9).</p> <p>Angewandte Methode für fehlende Werte: keine Imputation</p> <p>dB: Dezibel; ITT: Intention-to-treat; Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz</p> <p>Quelle: (46, 47), Tabelle 14.2.8.1; (10)</p>		

In Bezug auf die Makula zeigten die Ergebnisse der Humphrey-Perimetrie eine statistisch signifikante Überlegenheit von Voretigen Neparvovec im Vergleich zur Kontrollgruppe. Ein Jahr nach der Verabreichung von Voretigen Neparvovec lag die mittlere Verbesserung des Schwellenwertes für die Lichtempfindlichkeitsgrenze in diesem Areal bei 7,66 dB in der Interventionsgruppe. In der Kontrollgruppe gab es zu Jahr 1C eine mittlere Verschlechterung in der Lichtempfindlichkeitsgrenze um 0,19 dB. Daraus resultierte die statistisch signifikante Differenz der mittleren Veränderungen von 7,85 dB (95 %-KI [3,47; 12,23]) mit einem p-Wert von < 0,001. Die klinische Relevanz dieses Unterschieds wurde anhand der SMD (1,45, 95 %-KI [0,61; 2,29]) in Form von Hedges' g bewertet. Das 95 %-KI lag hier vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, was auf einen relevanten Effekt schließen lässt (Tabelle 4-30).

In Bezug auf die Fovea konnte ein vergleichbarer Effekt von Voretigen Neparvovec gegenüber der Kontrollgruppe in dem Ergebnis der Humphrey-Perimetrie gezeigt werden. Ein Jahr nach der Verabreichung von Voretigen Neparvovec lag die mittlere Veränderung des

Schwellenwertes für die Lichtempfindlichkeitsgrenze in diesem Areal bei 2,37 dB in der Interventionsgruppe. In der Kontrollgruppe lag die Veränderung bei 2,33 dB. Daraus resultierte die Differenz der mittleren Veränderungen von 0,04 dB (95 %-KI [-7,10; 7,17]) mit einem p-Wert von 0,176 (Tabelle 4-30).

In Bezug auf die über beide Augen gemittelte Gesamtsumme der Gradzahlen der 24 Meridiane, gemessen mittels der Goldmann-Perimetrie unter Verwendung des Stimulus III4e, zeigte Voretigen Neparvovec eine statistisch signifikante Überlegenheit im Vergleich zur Kontrollgruppe. Nach der Verabreichung von Voretigen Neparvovec und der Messung zu Jahr 1B zeigte sich in der Interventionsgruppe eine mittlere Veränderung von mehr als 300°. Die für beide Augen gemittelte Gesamtsumme der Gradzahlen der Kontrollgruppe zu Jahr 1C verschlechterte sich hingegen um mehr als 75°. Daraus resultierte die Differenz der mittleren Veränderungen von 378,75° (95 %-KI [145,48; 612,01]) mit einem p-Wert von 0,006. Die klinische Relevanz dieses Unterschieds wurde anhand der SMD (1,27, 95 %-KI [0,41; 2,12]) in Form von Hedges' g bewertet. Das 95 %-KI lag hier vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, was auf einen relevanten Effekt schließen lässt (Tabelle 4-30).

Tabelle 4-31: Verbesserung um > 3 dB und Verschlechterung um > 5 dB im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Makula und Fovea), gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=10)
Verbesserung um > 3 dB im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Makula)		
Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)	16 (76,2)	1 (10,0)
OR [95 %-KI] ^a	28,80 [2,53; 1337,94]	
RR [95 %-KI] ^b	7,62 [1,53; 233,47]	
RD [95 %-KI] ^b	0,66 [0,26; 0,88]	
p-Wert ^c	0,001	
Verbesserung um > 3 dB im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Fovea)		
Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)	13 (61,9)	2 (20,0)
OR [95 %-KI] ^a	6,50 [0,90; 73,26]	
RR [95 %-KI] ^b	3,10 [1,03; 28,75]	
RD [95 %-KI] ^b	0,42 [0,03; 0,69]	
p-Wert ^c	0,054	
Verschlechterung um > 5 dB im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Makula)		
Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)	1 (4,8)	0 (0,0)
OR [95 %-KI] ^a	n/a	
RR [95 %-KI] ^b	n/a	

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=10)
RD [95 %-KI] ^b		0,05 [-0,27; 0,24]
p-Wert ^c		1,000
Verschlechterung um > 5 dB im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Fovea)		
Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)	3 (14,3)	0 (0,0)
OR [95 %-KI] ^a		n/a
RR [95 %-KI] ^b		n/a
RD [95 %-KI] ^b		0,14 [-0,18; 0,36]
p-Wert ^c		0,533
<p>a: Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, das KI wurde mittels exakter Methode berechnet. b: Es wurde die Vierfeldertafel verwendet, das KI wurde mittels exakter Methode berechnet. c: Es wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet.</p> <p>Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder Imputation Analysepopulation: ITT-Population</p> <p>dB: Dezibel; ITT: Intention-to-treat; Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; n/a: nicht anwendbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: (46)</p>		

In der Interventionsgruppe wurde im Bereich der Makula eine klinisch relevante Verbesserung um > 3 dB im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze, gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline signifikant häufiger erreicht als in der Kontrollgruppe. Unter Voretigen Neparvovec lag der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um > 3 dB im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze bei 76,2 %. In der Kontrollgruppe lag der Anteil lediglich bei 10,0 %. Damit konnte bezüglich der Verbesserung um > 3 dB im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze, gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline eine statistisch signifikante Überlegenheit (RR=7,62, 95 %-KI [1,53; 233,47]) von Voretigen Neparvovec gegenüber der Kontrollgruppe gezeigt werden (Tabelle 4-31).

Bei der Analyse der Anzahl der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung um > 3 dB im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze, gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline konnte im Bereich der Fovea ebenfalls eine Überlegenheit von Voretigen Neparvovec gegenüber der Kontrollgruppe erreicht werden (RR=3,10, 95 %-KI [1,03; 28,75]). Der Anteil in der Interventionsgruppe (61,9 %) war mehr als dreimal so hoch wie in der Kontrollgruppe (20,0 %) (Tabelle 4-31).

Bei der Analyse der Verschlechterung um > 5 dB im Schwellenwert der Lichtunterschiedsempfindlichkeit im Bereich der Makula und Fovea, gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-31).

Ergänzende Analyse

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die patientenrelevante Goldmann-Perimetrie unter Verwendung des Stimulus V4e, gemittelt über beide Augen, dargestellt. Dieser Test wurde nur bei Patienten durchgeführt, die bei der Goldmann-Perimetrie den Stimulus III4e zu Baseline nicht erkennen konnten. Aufgrund der daraus resultierenden geringeren Anzahl auszuwertender Patienten, kann eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Daher werden diese Ergebnisse im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-32: Mittlere Veränderung im peripheren Gesichtsfeld (Goldmann-Perimetrie, Stimulus V4e), gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=10)
Mittlere Veränderung im peripheren Gesichtsfeld (Goldmann-Perimetrie, V4e) (in Grad)		
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Baseline	20	10
Mittelwert zu Baseline (SD)	888,65 (487,81)	788,15 (482,87)
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Jahr 1B/C für die mittlere Veränderung zur Baseline	10	5
Mittelwert zu Jahr 1B/C (SD)	1032,80 (592,20)	778,80 (301,60)
Mittlere Veränderung zur Baseline (SD) ^a	78,80 (156,87)	-7,20 (341,39)
Differenz der mittleren Veränderungen [95 %-KI] ^a	86,00 [-186,14; 358,14]	
p-Wert ^b	0,668	
<p>a: Es wurde die Differenz der beobachteten mittleren Veränderungen zur Baseline berechnet. Für die Berechnung des 95 %-KI wurde ein gemischtes Modell verwendet, welches Terme für die Behandlung und die Studienvisite einschließt.</p> <p>b: Es wurde ein Wilcoxon-Rangsummen-Test mit exaktem p-Wert verwendet.</p>		
<p>Rücklaufquoten Goldmann V4e: Patienten der Interventionsgruppe Baseline-Visite 95 % (N=20), an Tag 30B/C 67 % (N=14), an Tag 90B/C 52 % (N=11), an Tag 180B/C 52 % (N=11) und zu Jahr 1B/C 52 % (N=11). Patienten der Kontrollgruppe Baseline-Visite 100 % (N=10), an Tag 30B/C 40 % (N=4), an Tag 90B/C 40 % (N=4), an Tag 180B/C 20 % (N=2) und zu Jahr 1B/C 50 % (N=5).</p>		
Angewandte Methode für fehlende Werte: keine Imputation		

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=10)
ITT: Intention-to-treat; Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; SD: Standardabweichung (standard deviation) Quelle: (46), Tabelle 14.2.8.1; (10)		

Die ergänzende Analyse der Veränderung im Gesichtsfeld, gemessen mittels der Goldmann-Perimetrie unter Verwendung des Stimulus V4e, ergab ein zur Hauptanalyse konsistentes Ergebnis. Zu Jahr 1B zeigte sich eine mittlere Veränderung von 78,80° in der Interventionsgruppe gegenüber -7,20° in der Kontrollgruppe. Aufgrund der geringen Patientenzahl resultierte daraus jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied von Voretigen Neparvovec gegenüber der Kontrollgruppe (Tabelle 4-32).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

Die Ergebnisse können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung (ca. 68 %) eingeschlossen wurden und die medizinischen Versorgungsstandards in den Vereinigten Staaten, in denen die Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Dies wurde im ersten Nutzenbewertungsverfahren von Voretigen Neparvovec bereits durch den G-BA bestätigt (42).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.5 Sehschärfetest – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Sehschärfetests

Studie	Operationalisierung
301	<p>Die Sehschärfe wurde anhand des Sehschärfetests ausgewertet. Messungen der Sehschärfe, oder der bestkorrigierten Sehschärfe, werden zur Dokumentation jeglicher Veränderungen des zentralen (fovealen) Sehens durchgeführt. Im Fokus der Messung des zentralen Sehens steht die Fähigkeit, Sehzeichen (auch Optotypen genannt) zu erkennen. In der vorliegenden Studie 301 finden die ETDRS-Tafeln und der altersangepasste HOTV-Test Anwendung. Auf den ETDRS-Tafeln sind verschieden große schwarze Buchstaben auf weißem Hintergrund abgebildet. Die Buchstaben stehen in Reihen von fünf Buchstaben und werden von Reihe zu Reihe um einen festgelegten Anteil kleiner, mit einem geringeren Abstand zueinander als die vorherige Reihe. Der Patient platziert sich in einem gewissen Abstand und muss die Buchstaben vorlesen. Am Reihenrand sind die jeweiligen Sehschärfen notiert. Veränderungen der Sehschärfe zeigen sich in „gewonnenen“ oder „verlorenen“ Buchstaben. Definitionsgemäß ist die Sehschärfe eine dimensionslose Zahl und stellt den Kehrwert des Minimum Angle of Resolution (MAR) dar, bei dem zwei Sehzeichen noch als getrennt wahrgenommen werden. Der MAR wird in der Einheit Winkelminute gemessen, wobei die Auflösung von 1' (einer Winkelminute) einer Auflösung von etwa 1,5 mm bei 5 m Abstand entspricht. Die Sehschärfe wurde für den Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe in den Logarithmus des MAR umgerechnet (LogMAR). Ein abnehmender LogMAR-Wert ist somit mit einer besseren Sehschärfe gleichzusetzen. Die Studienteilnehmer mussten sich an verschiedenen Tagen wiederholten Tests unterziehen, um konsistente Messungen für den Sehschärfetest zu erhalten. Beim HOTV-Test werden die Buchstaben H, O, T, V verwendet, die um eine vertikale Achse zentriert sind und somit auch von Kindern leichter identifiziert werden können.</p> <p>Details zur Operationalisierung enthält die SOP LCA 007 für die Messung der Sehschärfe „Performing a visual acuity test“ (53). Alle Teilnehmer der Studie begannen den Test mit einem Abstand von 4 m und reduzierten dann den Abstand auf 2 m. Wurden nicht mindestens drei Optotypen (Sehzeichen) bei diesen Entfernungen erkannt, wurde die Entfernung auf 0,5 m reduziert. Wurde auch bei dieser Entfernung kein Sehzeichen erkannt, wurde ein Test auf niedrige Sehschärfe durchgeführt. Identifizierte der Patient auch hier das Sehzeichen nicht, wurde ein Test auf Handbewegung und bei negativem Ausgang final untersucht, ob Hell- und Dunkelunterschiede wahrgenommen werden konnten. Der Testaufbau entsprach dem der Empfehlung der SST Kapitel 9.3 (54) mit entsprechender Standardbeleuchtung der verwendeten Lichtkästen. Ob ein Kind den Test mit der ETDRS-Sehtafel oder HOTV-Sehtafel durchführte, war abhängig von seinen individuellen kognitiven Fähigkeiten. Es gab keine Alterseinstufung. Konnte das Kind den Test nicht mit der ETDRS-Sehtafel durchführen, wurde die HOTV-Sehtafel analog verwendet. Dieser Test musste zweimal an verschiedenen Tagen während der Baselineerhebung und der Visite nach einem Jahr durchgeführt werden.</p> <p>Ausgewertet wurde die Veränderung in der Sehschärfe, gemittelt über beide Augen, gemessen in LogMAR, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline. Für die Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung wurde die Anzahl der Patienten erfasst, die zu Jahr 1B/C eine Verbesserung um ≥ 10 und ≥ 15 Buchstaben (Abnahme LogMAR um $\geq 0,2$ und $\geq 0,3$ Einheiten) und eine Verschlechterung um ≥ 10 und ≥ 15 Buchstaben in der Sehschärfe (Zunahme LogMAR um $\geq 0,2$ und $\geq 0,3$ Einheiten) im Vergleich zur Baseline erreicht hatten. Für den Vergleich der beiden Gruppen wurde das OR, das RR und die RD mit den dazugehörigen 95 %-KI berechnet. Das OR wurde dabei mittels eines logistischen Regressionsmodells, das RR und die RD mittels Vierfeldertafel berechnet. Die dazugehörigen 95 %-KI wurden mittels exakter Methode bestimmt. Für den Vergleich der Interventions- und Kontrollgruppe wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 durchgeführt. Zusätzlich werden die Ergebnisse für die beiden Sehtafeln (ETDRS- und HOTV-Sehtafel) separat dargestellt.</p>

Ergänzend wurde die mittlere Veränderung in der Sehschärfe, gemittelt über beide Augen, gemessen in logMAR, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline ausgewertet. Für die Analyse wurde ein MMRM verwendet, welches Terme für die Behandlung, die Studienvsiste und deren Interaktion einschließt. Für den Vergleich der beiden Gruppen wurde die Differenz der mittleren Veränderungen zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline und das zugehörige 95 %-KI mit Hilfe des Modells berechnet.

ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study; Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; LogMAR: Logarithmus des MAR; MAR: Minimum Angle of Resolution; MMRM: Mixed Model Repeated Measures, OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Sehschärfetest in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
301	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 301 wurde als offene Studie durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzustufen ist. Im Folgenden wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Sehschärfetest beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial wird als hoch eingestuft, da der Endpunkterheber nicht verblindet war und die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts bei einem offenen Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Endpunkterheber nicht ausgeschlossen werden kann. Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschloss. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Sehschärfetest als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den patientenrelevanten Sehschärfetest, gemittelt über beide Augen und für beide in der Studie verwendete Sehtafeln (ETDRS + HOTV) zusammen (Tabelle 4-35) sowie für beide Sehtafeln separat (Tabelle 4-36), dargestellt.

Tabelle 4-35: Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 10 bzw. ≥ 15 Buchstaben in der Sehschärfe (Abnahme LogMAR um $\geq 0,2$ bzw. $\geq 0,3$ Einheiten), gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ETDRS- + HOTV-Sehtafel zusammen)

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=10)
Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben in der Sehschärfe (Abnahme LogMAR um $\geq 0,2$ Einheiten), gemittelt über beide Augen		
Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)	8 (38,1)	0 (0,0)
OR [95 %-KI] ^a	n/a	
RR [95 %-KI] ^b	n/a	
RD [95 %-KI] ^b	0,38 [0,03; 0,62]	
p-Wert ^c	0,032	
Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben in der Sehschärfe (Abnahme LogMAR um $\geq 0,3$ Einheiten), gemittelt über beide Augen		
Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)	5 (23,8)	0 (0,0)
OR [95 %-KI] ^a	n/a	
RR [95 %-KI] ^b	n/a	
RD [95 %-KI] ^b	0,24 [-0,11; 0,47]	
p-Wert ^c	0,147	
Verschlechterung um ≥ 10 Buchstaben in der Sehschärfe (Zunahme LogMAR um $\geq 0,2$ Einheiten), gemittelt über beide Augen		
Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)	1 (4,8)	0 (0,0)
OR [95 %-KI] ^a	n/a	
RR [95 %-KI] ^b	n/a	
RD [95 %-KI] ^b	0,05 [-0,27; 0,24]	
p-Wert ^c	1,000	
Verschlechterung um ≥ 15 Buchstaben in der Sehschärfe (Zunahme LogMAR um $\geq 0,3$ Einheiten), gemittelt über beide Augen		
Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)	1 (4,8)	0 (0,0)
OR [95 %-KI] ^a	n/a	
RR [95 %-KI] ^b	n/a	

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=10)
RD [95 %-KI] ^b		0,05 [-0,27; 0,24]
p-Wert ^c		1,000
<p>a: Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, das KI wurde mittels exakter Methode berechnet. b: Es wurde die Vierfeldertafel verwendet, das KI wurde mittels exakter Methode berechnet. c: Es wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet.</p> <p>Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder Imputation Analysepopulation: ITT-Population</p> <p>ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study; ITT: Intention-to-treat; Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; LogMAR: Logarithmus des MAR; MAR: Minimum Angle of Resolution; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; n/a: nicht anwendbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: (46)</p>		

Tabelle 4-36 zeigt die Ergebnisse der Responderanalysen für beide in der Studie eingesetzte Sehtafeln (ETDRS- und HOTV-Sehtafel) getrennt voneinander.

Tabelle 4-36: Anzahl der Patienten, die zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline eine ≥ 10 bzw. ≥ 15 Buchstaben Verbesserung der Sehschärfe aufweisen, nach ETDRS- und HOTV-Sehtafel getrennt

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=10)	OR [95%-KI] ^a	RR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^b p-Wert ^c
ETDRS- + HOTV-Sehtafel					
Abnahme LogMAR $\geq 0,2$	8 (38,1)	0 (0,0)	-	-	0,38 [0,03; 0,62] 0,032
Abnahme LogMAR $\geq 0,3$	5 (23,8)	0 (0,0)	-	-	0,24 [-0,11; 0,47] 0,147
ETDRS-Sehtafel					
Abnahme LogMAR $\geq 0,2$	6 (33,3)	0 (0,0)	-	-	0,33 [-0,05; 0,60] 0,071
Abnahme LogMAR $\geq 0,3$	4 (22,2)	0 (0,0)	-	-	0,22 [-0,13; 0,48] 0,268
HOTV-Sehtafel					
Abnahme LogMAR $\geq 0,2$	2 (66,7)	0 (0,0)	-	-	0,67 [-0,59; 0,99] 1,000

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=10)	OR [95%-KI] ^a	RR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^b p-Wert ^c
Abnahme LogMAR $\geq 0,3$	1 (33,3)	0 (0,0)	-	-	0,33 [-0,81; 0,91] 1,000
<p>a: Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, das KI wurde mittels exakter Methode berechnet.</p> <p>b: Es wurde die Vierfeldertafel verwendet, das KI wurde mittels exakter Methode berechnet.</p> <p>c: Es wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet.</p> <p>Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder Imputation Analysepopulation: ITT-Population</p> <p>ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study; ITT: Intention-to-treat; Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; LogMAR: Logarithmus des MAR; MAR: Minimum Angle of Resolution; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; n/a: nicht anwendbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

In der über beide Sehtafeln zusammengefassten Auswertung konnte unter der Behandlung mit Voretigen Neparvovec eine klinisch relevante Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 Buchstaben (bzw. Abnahme LogMAR um $\geq 0,2$ Einheiten), gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline statistisch signifikant häufiger erreicht werden als in der Kontrollgruppe. Bei 38,1 % der Patienten in der Interventionsgruppe konnte eine Verbesserung in der Sehschärfe festgestellt werden. In der Kontrollgruppe gab es hingegen keinen Patienten, der diese Verbesserung erreicht hatte. Damit konnte bezüglich der Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben (bzw. Abnahme LogMAR um $\geq 0,2$ Einheiten), gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline eine statistisch signifikante Überlegenheit (p-Wert 0,032) von Voretigen Neparvovec gegenüber der Kontrollgruppe gezeigt werden.

Die separaten Auswertungen jeweils für die ETDRS- und die HOTV-Sehtafeln bestätigen dieses Ergebnis. In beiden Teilgruppen ist der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben (bzw. einer Abnahme im LogMAR um $\geq 0,2$ Einheiten) unter der Behandlung mit Voretigen Neparvovec größer als in der Kontrollgruppe (Risikodifferenz 0,33 für die ETDRS-Tafel bzw. 0,67 für die HOTV-Tafel). Für beide Tafeln gibt es jeweils in der Kontrollgruppe keinen Patienten mit einer relevanten Verbesserung. Diese Unterschiede sind aufgrund der geringen Stichprobenumfänge nicht signifikant.

In Hinsicht auf eine Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben sowie eine Verschlechterung um ≥ 10 und ≥ 15 Buchstaben konnte zwischen den Gruppen weder in der zusammengefassten noch in den nach Sehtafeln getrennten Auswertungen ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (Tabelle 4-35, Tabelle 4-36).

Tabelle 4-37: Mittlere Veränderung in der Sehschärfe, gemittelt über beide Augen, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=10)
Mittlere Veränderung in der Sehschärfe, gemittelt über beide Augen (in LogMAR)		
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Baseline	21	9
Mittelwert zu Baseline (SE) ^a	1,18 (0,14)	1,29 (0,21)
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Jahr 1B/C für die mittlere Veränderung zur Baseline	20	9
Mittelwert zu Jahr 1B/C (SD)	0,97 (0,54)	0,95 (0,33)
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE) ^a	-0,16 (0,07)	0,01 (0,10)
Differenz der mittleren Veränderungen [95 %-KI] ^a	-0,16 [-0,41; 0,08]	
p-Wert ^a	0,175	
a: Es wurde ein MMRM verwendet, welches Terme für die Behandlung, die Studienvisite und deren Interaktion einschließt.		
Angewandte Methode für fehlende Werte: MMRM		
Analysepopulation: ITT-Population		
Die Rücklaufquote für Patienten der Interventionsgruppe betrug zur Baseline-Visite 100 % (N=21), an Tag 30B/C 95 % (N=20), an Tag 90B/C 95 % (N=20), an Tag 180B/C 95 % (N=20) und zu Jahr 1B/C 95 % (N=20).		
Die Rücklaufquote für Patienten der Kontrollgruppe betrug zur Baseline-Visite 100 % (N=10), an Tag 30B/C 90 % (N=9), an Tag 90B/C 90 % (N=9), an Tag 180B/C 90 % (N=9) und zu Jahr 1B/C 90 % (N=9).		
ITT: Intention-to-treat; Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; LogMAR: Logarithmus des MAR; MAR: Minimum Angle of Resolution; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: standard error		
Quelle: (46), Tabelle 11.17; (10)		

Bezüglich des über beide Augen gemittelten Wertes der Sehschärfe zeigte Voretigen Neparvovec im Vergleich zur Kontrollgruppe keinen statistisch signifikanten Unterschied (Tabelle 4-37).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

Die Ergebnisse können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung (ca. 68 %) eingeschlossen wurden und die medizinischen Versorgungsstandards in den Vereinigten Staaten, in denen die Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Dies wurde im ersten Nutzenbewertungsverfahren von Voretigen Neparvovec bereits durch den G-BA bestätigt (42).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.6 Fragebogen zur visuellen Lebensqualität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
301	<p>Die Messung der auf Sehfähigkeit bezogenen Lebensqualität erfolgte mit Hilfe des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität. Dieser patientenberichtete Endpunkt bestand aus 25 Fragen zu Aktivitäten des täglichen Lebens, die von der Sehkraft abhängen oder eine visuelle Komponente einschließen. Patienten und – falls erforderlich – ihr Elternteil / Erziehungsberechtigter, wurden gebeten, den Fragebogen auszufüllen und den wahrgenommenen Schwierigkeitsgrad dieser alltäglichen Aktivitäten auf einer numerischen Skala von 0 bis 10, wobei 0 den höchsten Schwierigkeitsgrad darstellt, zu bewerten. Der Mittelwert der gegebenen Antworten ergab dabei den Score für jeden Patienten. Bei Patienten über 18 Jahre hat nur der Patient selbst den Fragebogen ausgefüllt. Beim Fragebogen zur visuellen Lebensqualität handelt es sich um einen neu erstellten Fragebogen, der sich am VFQ-25 orientiert.</p> <p><u>Hauptanalyse</u></p> <p>Ausgewertet wurde die Veränderung im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline. Für die Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung wurde die mittlere Veränderung im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline ausgewertet. Für den Vergleich der beiden Gruppen wurde die Differenz der beobachteten mittleren Veränderungen zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline berechnet. Das 95 %-KI wurde mit einem gemischten Modell bestimmt, welches Terme für die Behandlung und die Studiervisite einschließt. Außerdem wurde ein Wilcoxon-Rangsummen-Test mit exaktem p-Wert verwendet.</p> <p>Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten erfasst, die zu Jahr 1B/C eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte erreicht hatten. Für den Vergleich der beiden Gruppen wurde das OR, das RR und die RD mit den dazugehörigen 95 %-KI berechnet. Das OR wurde dabei mittels eines logistischen Regressionsmodells, das RR und die RD mittels Vierfeldertafel berechnet. Die dazugehörigen 95 %-KI wurden mittels exakter Methode bestimmt. Für den Vergleich der Interventions- und Kontrollgruppe wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 durchgeführt.</p> <p><u>Ergänzende Analyse</u></p> <p>Ergänzend wurde die Veränderung im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Elternteil / Erziehungsberechtigten, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline</p>

ausgewertet. Die Auswertung erfolgte dabei analog zu den Methoden der Hauptanalyse.
Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VFQ-25: Visual Function Questionnaire 25

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Fragebogen zur visuellen Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
301	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 301 wurde als offene Studie durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzustufen ist. Im Folgenden wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Fragebogen zur visuellen Lebensqualität beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial wird als hoch eingestuft, da der Endpunkterheber, der Patient bzw. der Elternteil, nicht verblindet war und die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts bei einem offenen Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Patienten bzw. den Elternteil nicht ausgeschlossen werden kann. Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Fragebogen zur visuellen Lebensqualität als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Hauptanalyse

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten, dargestellt.

Tabelle 4-40: Mittlere Veränderung im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=10)
Mittlere Veränderung im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten (in Punkten)		
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Baseline	21	9
Mittelwert zu Baseline (SD)	4,40 (1,38)	4,93 (1,46)
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Jahr 1B/C für die mittlere Veränderung zur Baseline	20	9
Mittelwert zu Jahr 1B/C (SD)	7,00 (1,90)	5,00 (1,70)
Mittlere Veränderung zur Baseline (SD) ^a	2,56 (1,82)	0,12 (1,36)
Differenz der mittleren Veränderungen [95 %-KI] ^a	2,44 [1,04; 3,83]	
p-Wert ^b	< 0,001	
SMD [95 %-KI] ^c	1,40 [0,56; 2,24]	
<p>a: Es wurde die Differenz der beobachteten mittleren Veränderungen zur Baseline berechnet. Für die Berechnung des 95 %-KI wurde ein gemischtes Modell verwendet, welches Terme für die Behandlung und die Studienvisite einschließt.</p> <p>b: Es wurde ein Wilcoxon-Rangsummen-Test mit exaktem p-Wert verwendet.</p> <p>c: Die SMD wurde nach Hedges und Olkin berechnet (37).</p> <p>Die Rücklaufquote für Patienten der Interventionsgruppe betrug zur Baseline-Visite 100 % (N=21), an Tag 30B/C 95 % (N=20), an Tag 90B/C 95 % (N=20), an Tag 180B/C 95 % (N=20) und zu Jahr 1B/C 95 % (N=20). Die Rücklaufquote für Patienten der Kontrollgruppe betrug zur Baseline-Visite 90 % (N=9), an Tag 30B/C 90 % (N=9), an Tag 90B/C 90 % (N=9), an Tag 180B/C 90 % (N=9) und zu Jahr 1B/C 90 % (N=9).</p> <p>Angewandte Methode für fehlende Werte: keine Imputation</p> <p>ITT: Intention-to-treat; Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population, SD: Standardabweichung (standard deviation)</p> <p>Quelle: (46, 47), Tabelle 14.2.7.1; (10)</p>		

Im vom Patienten ausgefüllten Fragebogen zur visuellen Lebensqualität zeigte Voretigen Neparvovec gegenüber der Kontrollgruppe eine statistisch signifikante Überlegenheit in der mittleren Veränderung des Scores zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline. Nach der Verabreichung von Voretigen Neparvovec zeigte sich in der Interventionsgruppe zu Jahr 1B

eine mittlere Veränderung von 2,56 Punkten. Der mittlere Score in der Kontrollgruppe zu Jahr 1C veränderte sich lediglich um 0,12 Punkte. Daraus resultierte die klinisch relevante und statistisch signifikante Differenz der mittleren Veränderungen von 2,44 Punkten (95 %-KI [1,04; 3,83]) mit einem p-Wert von $< 0,001$ (Tabelle 4-40). Die klinische Relevanz dieses Unterschieds wurde anhand der SMD (1,40, 95 %-KI [0,56; 2,24]) in Form von Hedges' g bewertet. Das 95 %-KI lag hier vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, was auf einen relevanten Effekt schließen lässt (Tabelle 4-40).

Tabelle 4-41: Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=10)
Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten		
Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)	4 (19,0)	0 (0,0)
OR [95 %-KI] ^a	n/a	
RR [95 %-KI] ^b	n/a	
RD [95 %-KI] ^b	0,19 [-0,13; 0,42]	
p-Wert ^c	0,277	
a: Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, das KI wurde mittels exakter Methode berechnet.		
b: Es wurde die Vierfeldertafel verwendet, das KI wurde mittels exakter Methode berechnet.		
c: Es wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet.		
Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder Imputation		
Analysepopulation: ITT-Population		
ITT: Intention-to-treat; Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; n/a: nicht anwendbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko		
Quelle: (46)		

Unter Voretigen Neparvovec wurde eine klinisch relevante Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline numerisch häufiger erreicht als in der Kontrollgruppe. In der Interventionsgruppe lag der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte bei 19,0 %. Der Anteil in der Kontrollgruppe lag hingegen bei 0,0 %. Damit konnte bezüglich der Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline kein statistisch signifikanter Unterschied (p-Wert 0,277) zwischen den Gruppen gezeigt werden (Tabelle 4-41).

Ergänzende Analyse

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Fragebogen zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Elternteil / Erziehungsberechtigten, dargestellt.

Tabelle 4-42: Mittlere Veränderung im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Elternteil / Erziehungsberechtigten, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=10)
Mittlere Veränderung im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Elternteil / Erziehungsberechtigten (in Punkten)		
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Baseline	15	5
Mittelwert zu Baseline (SD)	3,62 (1,31)	3,26 (1,69)
Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Jahr 1B/C für die mittlere Veränderung zur Baseline	15	5
Mittelwert zu Jahr 1B/C (SD)	7,50 (1,50)	3,10 (1,80)
Mittlere Veränderung zur Baseline (SD)	3,87 (1,95)	-0,18 (1,34)
Differenz der mittleren Veränderungen [95 %-KI] ^a	4,05 [2,07; 6,03]	
p-Wert ^b	0,002	
SMD [95 %-KI] ^c	2,12 [0,91; 3,32]	
<p>a: Es wurde die Differenz der beobachteten mittleren Veränderungen zur Baseline berechnet. Für die Berechnung des 95 %-KI wurde ein gemischtes Modell verwendet, welches Terme für die Behandlung und die Studienvisite einschließt.</p> <p>b: Es wurde ein Wilcoxon-Rangsummen-Test mit exaktem p-Wert verwendet.</p> <p>c: Die SMD wurde nach Hedges und Olkin berechnet (37).</p> <p>Die Rücklaufquote für Patienten der Interventionsgruppe betrug zur Baseline-Visite 71 % (N=15), an Tag 30B/C 71 % (N=15), an Tag 90B/C 71 % (N=15), an Tag 180B/C 67 % (N=14) und zu Jahr 1B/C 71 % (N=15). Die Rücklaufquote für Patienten der Kontrollgruppe betrug zur Baseline-Visite 50 % (N=5), an Tag 30B/C 50 % (N=5), an Tag 90B/C 50 % (N=5), an Tag 180B/C 50 % (N=5) und zu Jahr 1B/C 50 % (N=5).</p> <p>Angewandte Methode für fehlende Werte: keine Imputation</p> <p>ITT: Intention-to-treat; Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population, SD: Standardabweichung (standard deviation); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p> <p>Quelle: (46, 47), Tabelle 14.2.7.1; (10)</p>		

In Bezug auf die mittlere Veränderung im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Elternteil / Erziehungsberechtigten, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline, ergab sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Voretigen Neparvovec im Vergleich zur Kontrollgruppe und somit ein konsistentes Ergebnis zur Hauptanalyse. Zu Jahr 1B zeigte

sich eine mittlere Veränderung von 3,87 Punkten in der Interventionsgruppe und zu Jahr 1C sogar eine Veränderung um -0,18 Punkte in der Kontrollgruppe. Daraus resultierte eine statistisch signifikante Überlegenheit von Voretigen Neparvovec gegenüber der Kontrollgruppe von 4,05 Punkten (95 %-KI [2,07; 6,03]) mit einem p-Wert von 0,002 (Tabelle 4-42). Die klinische Relevanz dieses Unterschieds wurde anhand der SMD (2,12, 95 %-KI [0,91; 3,32]) in Form von Hedges' g bewertet. Das 95 %-KI lag hier vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, was auf einen relevanten Effekt schließen lässt (Tabelle 4-42).

Tabelle 4-43: Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Elternteil / Erziehungsberechtigten, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=10)
Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Elternteil / Erziehungsberechtigten		
Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (%)	6 (28,6)	0 (0,0)
OR [95 %-KI] ^a	n/a	
RR [95 %-KI] ^b	n/a	
RD [95 %-KI] ^b	0,29 [-0,04; 0,52]	
p-Wert ^c	0,141	
a: Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, das KI wurde mittels exakter Methode berechnet.		
b: Es wurde die Vierfeldertafel verwendet, das KI wurde mittels exakter Methode berechnet.		
c: Es wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet.		
Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder Imputation		
Analysepopulation: ITT-Population		
ITT: Intention-to-treat; Jahr 1B: ein Jahr nach Behandlung des zweiten Auges in der Interventionsgruppe; Jahr 1C: ein Jahr nach Baseline in der Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; n/a: nicht anwendbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko		
Quelle: (46)		

Auch bei der Auswertung des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Elternteil / Erziehungsberechtigten, wurde in der Interventionsgruppe eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Score des Fragebogens zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline numerisch häufiger erreicht als in der Kontrollgruppe. Unter Voretigen Neparvovec lag der Anteil bei 28,6 %. Der Anteil in der Kontrollgruppe lag bei 0,0 %. Damit konnte bezüglich der Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Elternteil / Erziehungsberechtigten, zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline kein statistisch signifikanter Unterschied (p-Wert 0,141) zwischen den Gruppen gezeigt werden (Tabelle 4-43).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

Die Ergebnisse können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung (ca. 68 %) eingeschlossen wurden und die medizinischen Versorgungsstandards in den Vereinigten Staaten, in denen die Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Dies wurde im ersten Nutzenbewertungsverfahren von Voretigen Neparvovec bereits durch den G-BA bestätigt (42).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.7 Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Operationalisierung der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
301	<p>UE wurden zu jeder Studienvisite durch Befragung oder durch den Bericht eines Patienten, durch Beobachtung und/oder durch körperliche Untersuchungen erfasst. Dabei wurden die UE vom Prüfarzt gemäß der Definition im Studienprotokoll als leicht, mittelschwer, schwer, lebensbedrohlich oder mit Todesfolge beschrieben. Zusätzlich konnten UE nach den Kriterien der WHO-Toxizitätsskala, wie sie in Anhang 1 des Studienprotokolls aufgeführt sind (55), mit dem Grad 1 – 4 bewertet werden. Ein SUE war definiert als jedes UE, das zum Tod, zu einem lebensbedrohlichen Ereignis (das den Patienten unmittelbarer Lebensgefahr aussetzt), zu einem stationären Krankenhausaufenthalt oder verlängerten Krankenhausaufenthalt, zu einer anhaltenden oder signifikanten Unfähigkeit oder erheblichen Beeinträchtigung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen zu erfüllen oder zu einer angeborenen Anomalie oder zu einem Geburtsfehler führt.</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden folgende Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • SUE • Schwere UE • UE vom Grad ≥ 3 • UE, die zum Therapieabbruch führten <p>Die Sicherheitsendpunkte werden jeweils nach Gesamtzahl ausgewertet. Es erfolgt ebenfalls eine Darstellung der (S)UE nach SOC und PT gemäß MedDRA-Kodierung.</p>

Alle unerwünschten Ereignisse wurden von der medizinischen Aufsicht und dem DSMB überprüft. SUE wurden der medizinischen Aufsicht (und ggf. dem IRB) unverzüglich nach Bekanntwerden des Ereignisses gemeldet. Der Sponsor informierte auch die zuständigen Bundesaufsichtsbehörden. Alle SUE wurden beobachtet, bis sie entweder nicht mehr auftraten oder stabil waren.

Für die Bewertung der UE wurden die Inzidenzraten berechnet. Für den Vergleich der beiden Gruppen wurde das OR, das RR und die RD mittels Vierfeldertafel berechnet. Die dazugehörigen 95 %-KI wurden mittels exakter Methode bestimmt. Für den Vergleich der Interventions- und Kontrollgruppe wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 durchgeführt.

DSMB: Data and Safety Monitoring Board; IRB: Institutional Review Board; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
301	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 301 wurde als offene Studie durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzustufen ist. Im Folgenden wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial wird für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit als hoch eingestuft. Eine Beeinflussung hinsichtlich der Ergebnisse dieser Endpunkte kann bei einem offenen Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Arzt nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Safety-Population. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauer zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe ist die Aussagekraft der nicht-zeitadjustierten Effektschätzer eingeschränkt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit dargestellt.

Tabelle 4-46: Dauer des Erhebungszeitraums für UEs – Studie 301

Studie 301	Interventions- gruppe (N=20)	Kontroll-/Inter- ventionsgruppe (N=9)	Gesamt (N=29)
Dauer des Beobachtungszeitraums in Tagen			
Mittelwert (SD)	496 (58,3)	447 (67,0)	481 (64,4)
Median	475	420	462
Minimum; Maximum	412; 593	378; 568	378; 593
Beobachtungszeitraum Interventionsgruppe: Screening bis Jahr 1B + 30 Tage Beobachtungszeitraum Kontroll-/Interventionsgruppe: Screening bis Tag vor der ersten Injektion			
SD: Standardabweichung (standard deviation); UE: unerwünschtes Ereignis			

Tabelle 4-47: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21)	Kontrollgruppe (N=10)	OR ^a [95 %-KI]	RR ^a [95 %-KI]	RD ^a [95 %-KI] p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse (UE), n (%)	20 (100)	9 (100)	-	-	-
Schwerwiegende UE (SUE), n (%)	2 (10,0)	0 (0,0)	-	-	0,10 [-0,25; 0,32] 1,000
Schwere UE, n (%)	3 (15,0)	0 (0,0)	-	-	0,15 [-0,20; 0,38] 0,532
UE Grad \geq 3, n (%)	11 (55,0)	2 (22,2)	4,28 [0,75; 23,10]	2,48 [0,80; 24,37]	0,33 [-0,11; 0,63] 0,130
a: Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, das KI wurde mittels exakter Methode berechnet. b: Es wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet.					
Analysepopulation: Safety-Population					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Safety-Population; n/a: nicht anwendbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Zwischen beiden Gruppen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der UE, der SUE, der schweren UE und der UE vom Grad ≥ 3 (Tabelle 4-47). Außerdem wurde die Therapie in beiden Gruppen nicht wegen eines UE abgebrochen.

Eine ausführliche Darstellung der UE und der SUE inklusive Effektschätzern erfolgt in Anhang 4-I. Mit Ausnahme des UE einer Leukozytose – hier lag der Anteil der Patienten bei 45 % in der Interventionsgruppe und bei 0 % in der Kontrollgruppe (p-Wert 0,027) – gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Keiner der aufgetretenen Fälle war als schwere Leukozytose klassifiziert. Eine vorübergehend auftretende Leukozytose wurde als Reaktion auf die Gabe von Kortikosteroiden erwartet – die Leukozytose ist nicht symptomatisch und wird durch einen Laborparameter gemessen. Die Gabe von Kortikosteroiden erfolgt regelhaft, um das Risiko für unerwünschte Immunreaktionen zu senken.

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

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

Die Ergebnisse können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung (ca. 68 %) eingeschlossen wurden und die medizinischen Versorgungsstandards in den Vereinigten Staaten, in denen die Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Dies wurde im ersten Nutzenbewertungsverfahren von Voretigen Neparvovec bereits durch den G-BA bestätigt (42).

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. ¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-48 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-49 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-49: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur

Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Gemäß den Vorgaben des G-BA betreffend Format, Gliederung sowie der einzureichenden Unterlagen im Rahmen der Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung sind in Modul 4 eines Nutzendossiers für ein Orphan Drug nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 vom pharmazeutischen Unternehmer auszufüllen (siehe 4.2.1). Darüber hinaus ist die Durchführung von Subgruppenanalysen aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmern (N=31) nicht informativ.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie / Untersuchung	Studienbezeichnung und Quellen
301	<p><i>Publikation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <i>The Lancet</i>. 2017;390(10097):849-860. (38) <p><i>Studienbericht</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • A Safety and Efficacy Study in Subjects with Leber Congenital Amaurosis (LCA) Using Adeno-Associated Viral Vector to Deliver the Gene for Human RPE65 to the Retinal Pigment Epithelium (RPE). CLINICAL STUDY REPORT (AAV2-hRPE65v2-301). 2017. (10) <p><i>Studienregistereinträge</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ClinicalTrials.gov: NCT00999609 (39) • EU-CTR: 2016-002109-20 (40)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-51: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-55: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-56: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-58: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Gemäß den Auflagen des G-BA werden mit diesem Dossier zur Beurteilung der Nachhaltigkeit der Effekte der ersten Nutzenbewertung neben den vergleichenden Daten der Studie 301 weitere, ergänzende Daten vorgelegt. Dabei handelt es sich um die deskriptiven Langzeitdaten zu patientenrelevanten Endpunkten und Sicherheitsdaten aus der einarmigen Verlängerungsstudie LTFU, wobei hier nur diejenigen Patienten betrachtet werden, die ursprünglich Teil der Studie 301 waren. Daneben werden die Sicherheitsdaten der einarmigen Registerstudie 401 vorgelegt.

Diese beiden Studien wurden in seinem Beschluss vom 17. Oktober 2019 explizit vom G-BA für die Beurteilung gefordert. Sie werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt, können jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, da es sich um einarmige, nicht-vergleichende Datenquellen handelt. Somit entfällt eine systematische Recherche nach weiteren Untersuchungen im Sinne von Abschnitt 4.3.2.3.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Tabelle 4-59: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studie LTFU und 401

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Erhobene Endpunkte ^{a,b}
LTFU	Langzeit-Nachbeobachtungsstudie, offen, einarmig (Verlängerungsstudie)	Patienten aus den Studien AAV2-hRPE65v2-101, AAV2-hRPE65v2-102 und AAV2-hRPE65v2-301 [Erwachsene und Kinder (≥ 3 Jahre) mit Leber kongenitaler Amaurose aufgrund von biallelischen Mutationen im Gen <i>RPE65</i>]	N=41	15 Jahre nach Injektion von Voretigen Neparvovec (Luxturna®)	Zwei Studienzentren in den Vereinigten Staaten (Philadelphia und Iowa) <u>Beginn:</u> Juni 2015 <u>Geplantes Ende:</u> Juni 2030	<ul style="list-style-type: none"> - Mobilitätstest mit beiden Augen - Pupillenreflextest - Vollfeld-Lichtempfindlichkeit Schwellenwert-Test - Sehschärfetest - Gesichtsfeldtest - Fragebogen zur visuellen Funktion - Gesichtsfeldtest – Perimetrie nach Goldmann bzw. Humphrey - Kontrastempfindlichkeit - Orientierungs- und Mobilitätsmessungen - Sicherheit
401	Beobachtungsstudie offen, einarmig (Registerstudie)	Erwachsene und Kinder mit geplanter oder bereits erhaltener Injektion von	N=106	5 Jahre nach Injektion von Voretigen Neparvovec (Luxturna®)	26 Studienzentren in 15 Ländern <u>Beginn:</u> Dezember 2019	<ul style="list-style-type: none"> - UE von substanzspezifischem Interesse (UESI) - andere UE und SUE - Sehschärfetest - Gesichtsfeldtest

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	<p>AAV2-hRPE65v2 (Voretigene Neparvovec (Luxturna®) in mindestens ein Auge</p> <p>[Erwachsene und Kinder (≥ 3 Jahre) mit Leber kongenitaler Amaurose aufgrund von biallelischen Mutationen im Gen <i>RPE65</i>]</p>	<p><u>Geplantes Ende:</u> Dezember 2029</p>	<p>- Vollfeld-Lichtempfindlichkeit Schwellenwert-Test - Optische Kohärenztomografie</p>
<p>a: Gemäß der Forderung des G-BA wurden für das vorliegende Dossier nur diejenigen Endpunkte der Verlängerungsstudie LTFU analysiert und deskriptiv dargestellt, die bereits in der Studie 301 erhoben wurden.</p> <p>b: Mit Ausnahme der Sicherheitsendpunkte war die Erhebung der Endpunkte in der Registerstudie 401 optional. Gemäß der Forderung des G-BA wurden im vorliegenden Dossier nur die Sicherheitsdaten der einarmigen Registerstudie 401 deskriptiv dargestellt.</p> <p><i>RPE65</i>: Retinales Pigmentepithel 65 kDa Protein-Gen; SUE: Schwere unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von substanzspezifischem Interesse</p>			

Tabelle 4-60: Charakterisierung der Interventionen – Studie LTFU und 401

Studie	Intervention	Vergleichsintervention	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
LTFU	n. a.	n. a.	Langzeit-Nachbeobachtung der mit Voretigen Neparvovec (Luxturna®) behandelten Patienten aus den Studien AAV2-hRPE65v2-101, AAV2-hRPE65v2-102 und AAV2-hRPE65v2-301
401	n. a.	n. a.	Beobachtende Registerstudie, Behandlung mit Voretigen Neparvovec (Luxturna®) gemäß Fachinformation

Tabelle 4-61: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie LTFU

Charakteristika	Interventions- gruppe ^a (N=20)	Kontroll-/ Interventions- gruppe ^b (N=9)	Gesamt (N=29) ^c
Alter bei Randomisierung, in Jahren			
Mittelwert (SD)	14,6 (12,1)	14,2 (8,3)	14,4 (10,9)
Median	11	10	11
Minimum; Maximum	4; 44	4; 28	4; 44
Männlich / Weiblich, n (%)	8 / 12 (40,0 / 60,0)	3 / 6 (33,3 / 66,7)	11 / 18 (37,9 / 62,1)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)			
Kaukasier	14 (70,0)	6 (66,7)	20 (69,0)
Asiaten	2 (10,0)	2 (22,2)	4 (13,8)
Indigene Völker Nordamerikas	2 (10,0)	1 (11,1)	3 (10,3)
Schwarz oder Afroamerikaner	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (6,9)
Ethnizität, n (%)			
Nicht spanisch oder lateinamerikanisch	15 (75,0)	8 (88,9)	23 (79,3)
Spanisch oder lateinamerikanisch	5 (25,0)	1 (11,1)	6 (20,7)
Herkunftsland, n (%)			
Vereinigte Staaten	17 (85,0)	5 (55,6)	22 (75,9)
Niederlande	1 (5,0)	2 (22,2)	3 (10,3)
Belgien	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)
Kanada	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Italien	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)
Mexiko	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
a: Ursprüngliche Interventionsgruppe der Studie 301			
b: Ursprüngliche Kontrollgruppe der Studie 301, die nach einem Jahr in der Studie ebenfalls mit Voretigen Neparvovec behandelt wurde			
c: Insgesamt werden in der Verlängerungsstudie LTFU 41 Patienten aus drei unterschiedlichen Studien nachbeobachtet. In diesem Dossier werden nur die Patienten aus der bewertungsrelevanten Studie 301 dargestellt.			
ITT: Intention-to-treat; n: Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Ausprägung; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; SD: Standardabweichung (standard deviation)			
Datenschnitt: 30.06.2020			

Tabelle 4-62: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie 401

Charakteristika	FAS (N=103)
Alter bei Randomisierung, in Jahren	
Mittelwert (SD)	19,5 (10,9)
Median	18
Minimum; Maximum	2; 51
Männlich / Weiblich, n (%)	50 / 52 (48,5 / 50,5)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)	
Kaukasier	72 (69,9)
Asiaten	3 (2,9)
Schwarz oder Afroamerikaner	4 (3,9)
unbekannt	24 (23,3)
Ethnizität, n (%)	
Nicht spanisch oder lateinamerikanisch	74 (71,8)
Spanisch oder lateinamerikanisch	2 (1,9)
keine Angabe	22 (21,4)
unbekannt	5 (4,9)
Land, n (%)	
Österreich	2 (1,9)
Belgien	2 (1,9)
Brasilien	1 (1,0)
Tschechien	2 (1,9)
Deutschland	24 (23,3)
Dänemark	10 (9,7)
Spanien	3 (2,9)
Frankreich	21 (20,4)
Großbritannien	11 (10,7)
Kroatien	4 (3,9)
Israel	4 (3,9)
Italien	15 (14,6)
Niederlande	1 (1,0)
Polen	1 (1,0)
Slowakei	2 (1,9)
FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-to-treat; n: Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Ausprägung; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; SD: Standardabweichung (standard deviation)	
Datenschnitt: 31.08.2021	

Tabelle 4-63: Dauer der Studienteilnahme – Studie LTFU

Studie LTFU	Inter- ventions- gruppe ^a (N=20)	Kontroll- /Inter- ventions- gruppe ^b (N=9)	Gesamt (N=29) ^c
Gesamtzeit in der Studie (Randomisierung in 301 bis Ende der Datenerfassung in LTFU) in Tagen			
Mittelwert (SD)	2530 (112)	2600 (133)	2552 (121)
Median	2532	2613	2536
Minimum; Maximum	2333; 2729	2345; 2753	2333; 2753
Zeit zwischen erster Injektion und Datenschnitt in Tagen			
Mittelwert (SD)	2496 (133)	2204 (123)	2405 (188)
Median	2489	2197	2442
Minimum; Maximum	2276; 2722	1987; 2395	1987; 2722
Zeit zwischen Voruntersuchung und Injektion in Tagen			
Mittelwert (SD)	35,3 (27,9)	42,3 (28,4)	37,4 (27,7)
Median	22,5	36	24
Minimum; Maximum	7,0; 79,0	15,0; 93,0	7,0; 93,0
Zeit zwischen Erst- und Zweitinjektion in Tagen			
Mittelwert (SD)	9,8 (2,6)	8,7 (1,4)	9,4 (2,3)
Median	8	8	8
Minimum; Maximum	8,0; 15,0	8,0; 12,0	8,0; 15,0
a: Ursprüngliche Interventionsgruppe der Studie 301			
b: Ursprüngliche Kontrollgruppe der Studie 301, die nach einem Jahr in der Studie ebenfalls mit Voretigen Neparvovec behandelt wurde			
c: Insgesamt werden in der Verlängerungsstudie LTFU 41 Patienten aus drei unterschiedlichen Studien nachbeobachtet. In diesem Dossier werden nur die Patienten aus der bewertungsrelevanten Studie 301 dargestellt.			
ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; SD: Standardabweichung (standard deviation)			
Datenschnitt: 30.06.2020			

Tabelle 4-64: Dauer der Studienteilnahme – Studie 401

Studie 401	FAS (N=103)
Zeit zwischen erster Injektion und Datenschnitt in Tagen	
Mittelwert (SD)	292,3 (234,7)
Median	238
Minimum; Maximum	14,0; 833,0

Studie 401	FAS (N=103)
Zeit zwischen Erst- und Zweitinjektion in Tagen	
Mittelwert (SD)	37,1 (82,9)
Median	7
Minimum; Maximum	7,0; 476,0
FAS: Full Analysis Set, N: Anzahl der Patienten gesamt, SD: Standardabweichung (standard deviation)	
Datenschnitt: 31.08.2021	

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Verlängerungsstudie LTFU

Bei der Verlängerungsstudie LTFU handelt es sich um eine noch laufende, nicht-randomisierte, nicht-interventionelle, einarmige Langzeit-Nachbeobachtungsstudie mit Patienten, die an früheren Voretigen Neparvovec-Gentherapiestudien teilgenommen haben.

Gemäß der FDA-Richtlinie zur Langzeitnachsorge (*Long-term follow-up*, LTFU) von Patienten, die gentherapeutische Prüfpräparate erhalten, soll diese Studie die langfristige Wirksamkeit sowie die Art und Schwere von Nebenwirkungen nach dem Voretigen Neparvovec-Genstransfer untersuchen.

Die konkreten Ziele der Verlängerungsstudie LTFU sind

- die Erhebung von spät auftretenden UE bei Patienten, die mit dem Prüfpräparat Voretigen Neparvovec behandelt wurden,
- die Untersuchung, ob die erfassten UE im Zusammenhang mit der Gentherapie stehen sowie

- die Bestimmung der Expressionsdauer des verabreichten Transgens (*RPE65*) nach der subretinalen Injektion von Voretigen Neparvovec durch Auswertung von Netzhaut-/Sehfunktionstests.

Es war geplant, in diese Studie insgesamt 41 Erwachsene und Kinder mit Netzhautdegeneration aufgrund autosomal-rezessiv vererbter *RPE65*-Genmutation, die zwischen Oktober 2007 und November 2013 an einer der folgenden drei Studien teilgenommen haben, einzuschließen:

- Phase-I-Studie AAV2-hRPE65v2-101 (keine RCT)
- Phase-I-Studie AAV2-hRPE65v2-102 (keine RCT)
- Phase-III-Studie AAV2-hRPE65v2-301 (RCT)

Als einzige Einschlusskriterien für den Studieneintritt eines Patienten galten die erfolgte subretinale Verabreichung von Voretigen Neparvovec in einer dieser drei Studien sowie eine unterschriebene Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Verlängerungsstudie. Insgesamt konnten 40 Patienten rekrutiert und eingeschlossen werden.

Die Studiendauer beträgt für jeden Patienten bis zu 15 Jahre ab dem Zeitpunkt der Verabreichung von Voretigen Neparvovec. Während der Verlängerungsstudie finden jährliche Visiten statt. Diese orientieren sich an dem Datum der letzten Injektion und tolerieren ein zulässiges Visitenfenster von ± 60 Tagen. In der Verlängerungsstudie LTFU werden unter anderem die gleichen Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte wie in der bewertungsrelevanten Studie 301 erhoben und entsprechend operationalisiert. Gemäß der Forderung des G-BA wurden für das vorliegende Dossier nur diejenigen Endpunkte der Verlängerungsstudie LTFU analysiert und deskriptiv dargestellt, die bereits in der Studie 301 erhoben wurden.

Da die beiden Phase-I-Studien (AAV2-hRPE65v2-101 und AAV2-hRPE65v2-102) keine randomisierten, kontrollierten Studien waren und daher in der ersten und in dieser Nutzenbewertung nicht für die Herleitung des Zusatznutzens von Voretigen Neparvovec herangezogen wurden, wird auf die Darstellung der Langzeitdaten dieser Patienten im vorliegenden Dossier verzichtet. In diesem Dossier werden nur die Daten derjenigen Patienten aus der Verlängerungsstudie LTFU präsentiert, die ursprünglich Teil der bewertungsrelevanten Studie 301 waren. Es handelt sich hierbei um 20 Patienten aus dem ursprünglichen Interventionsarm der Studie 301 und 9 Patienten aus dem Kontroll-/Interventionsarm der Studie 301, die nach einem Jahr ebenfalls mit Voretigen Neparvovec behandelt wurden.

Die Studiendauer der einzelnen Patienten zwischen Erhalt der ersten Injektion in der bewertungsrelevanten Studie 301 und dem aktuellen Datenschnitt (30.06.2020) der Verlängerungsstudie LTFU lag im Mittel zwischen sechs Jahren und zehn Monaten in der ehemaligen Interventionsgruppe der Studie 301 und sechs Jahren in der ehemaligen Kontroll-/Interventionsgruppe der Studie 301.

Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts der Verlängerungsstudie LTFU (30.06.2020) gab es die folgende Anzahl Patienten aus der ursprünglichen Studie 301 mit bereits abgeschlossenen Visiten:

- Interventionsgruppe zu Jahr 2B: n = 20
- Interventionsgruppe zu Jahr 3B: n = 20
- Interventionsgruppe zu Jahr 4B: n = 20
- Interventionsgruppe zu Jahr 5B: n = 18
- Interventionsgruppe zu Jahr 6B: n = 13
- Interventionsgruppe zu Jahr 7B: n = 2
- Kontroll-/Interventionsgruppe zu Jahr 2C: n = 9
- Kontroll-/Interventionsgruppe zu Jahr 3C: n = 8
- Kontroll-/Interventionsgruppe zu Jahr 4C: n = 8
- Kontroll-/Interventionsgruppe zu Jahr 5C: n = 7
- Kontroll-/Interventionsgruppe zu Jahr 6C: n = 1
- Kontroll-/Interventionsgruppe zu Jahr 7C: n = 0

Für diese Patienten werden die Ergebnisse für den Mobilitätstest, den Vollfeld-Lichtempfindlichkeit Schwellenwert-Test, den Gesichtsfeldtest, den Sehschärfetest und den Fragebogen zur visuellen Lebensqualität zu Jahr 1, Jahr 2, (...) und Jahr 7 (Jahr XB: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Interventionsgruppe der Studie 301; Jahr XC: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Kontrollgruppe der Studie 301) im Vergleich zur Baseline ausgewertet und deskriptiv dargestellt. Für Patienten der ehemaligen Interventionsgruppe der Studie 301 gilt jeweils der Wert/Score der Baseline-Visite der Studie 301 als Baseline. Für Patienten der ehemaligen Kontroll-/Interventionsgruppe werden zwei Auswertungen mit jeweils unterschiedlicher Definition der Baseline vorgelegt: Für die eine Auswertung wird der Wert/Score der Baseline-Visite der Studie 301 zugrunde gelegt (= Studien-Baseline) und für die andere Auswertung der Wert/Score der letzten Visite vor der ersten Injektion (= Injektions-Baseline).

Zur Beurteilung des langfristigen Sicherheitsprofils von Voretigen Neparvovec wurden außerdem Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit analysiert.

Registerstudie 401

Für die Beurteilung der Langzeitsicherheit von Voretigen Neparvovec in der Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen *RPE65*-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen, erteilte die EMA die Auflage einer PASS-Registerstudie (56). In den Tragenden Gründen zur ersten Nutzenbewertung von Voretigen Neparvovec forderte der G-BA für die erneute Nutzenbewertung von Voretigen Neparvovec nach Fristablauf zur Beurteilung der Langzeitsicherheit ebenfalls die Vorlage der Sicherheitsdaten des Registers (1).

Die von der EMA beauftragte Registerstudie 401 ist eine nicht-interventionelle, offene, einarmige Beobachtungsstudie mit erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von drei Jahren oder älter mit einem Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen *RPE65*-Mutationen und deren Diagnose in Form von LCA oder

RP beruht, die nach der Zulassung von Voretigen Neparvovec mit Voretigen Neparvovec behandelt wurden.

In die Studie sollen möglichst alle Patienten mit geplanter oder bereits erhaltener Injektion von Voretigen Neparvovec in mindestens ein Auge eingeschlossen werden. Die Registerstudie 401 wird bisher an 39 Studienzentren (darunter vier deutsche Studienzentren) durchgeführt und der Aufnahmezeitraum beträgt fünf Jahre ab der ersten Behandlung nach der europäischen Zulassung von Voretigen Neparvovec (18.12.2019). Eingeschlossene Patienten werden für bis zu fünf Jahre beobachtet. Es war geplant, mindestens 40 Patienten in die Registerstudie 401 einzuschließen. Zum aktuellen Datenschnitt (31.08.2021) konnten bereits 106 Patienten eingeschlossen werden, von denen 103 an mindestens einem Auge behandelt worden sind.

Das primäre Studienziel der Registerstudie 401 ist die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse von substanzspezifischem Interesse (UESI) sowie aller anderen (schweren) unerwünschten Ereignisse (UE und SUE), die durch die subretinale Verabreichung von Voretigen Neparvovec bei Erwachsenen und Kindern mit LCA aufgrund einer biallelischen Mutationen im Gen *RPE65* auftreten. Sekundäre Studienziele sind die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Voretigen Neparvovec bei Schwangerschaft (Patientinnen sowie Partnerinnen von Patienten) sowie die langfristige Untersuchung des Sehvermögens, z. B. durch Messung der Sehschärfe, Gesichtsfeldtest, Vollfeld-Lichtempfindlichkeit Schwellenwert-Test und optische Kohärenztomografie.

Da es sich bei der Registerstudie 401 um eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie handelt, gibt es kein vorgeschriebenes Therapieprotokoll, keine standardisierten Verfahren zur Erhebung der Daten und keine vorgegebene Visitenfrequenz. Eingeschlossene Patienten werden gemäß der lokalen Zulassung und ärztlichen Routinepraxis in Bezug auf Häufigkeit der Visiten und der durchgeführten Untersuchungen behandelt, und nur diese Daten werden im Rahmen der Studie erhoben. Da die Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte gemäß den lokalen Praktiken der einzelnen Studienzentren und nicht standardisiert erfolgte, werden im Dossier nur die vom G-BA geforderten Sicherheitsdaten der Registerstudie 401 vorgelegt. Für das Dossier werden alle unerwünschten Ereignisse von substanzspezifischem Interesse (UESI) sowie aller anderen (schweren) unerwünschten Ereignisse (UE und SUE) deskriptiv dargestellt, die seit dem Start der Registerstudie (18.12.2019) bis zur Einreichung des Dossiers erfasst wurden.

Relevanz der Verlängerungsstudie LTFU und der Registerstudie 401 für die vorliegende Nutzenbewertung

Da es sich bei der Verlängerungsstudie LTFU um eine nicht-vergleichende Beobachtungsstudie handelt, wurde diese nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Voretigen Neparvovec in der Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen *RPE65*-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen, herangezogen. Die Ergebnisse der Studie werden gemäß den Forderungen des G-BA ergänzend zu den bewertungsrelevanten, vergleichenden Daten der Studie 301 deskriptiv dargestellt.

Auch bei der Registerstudie 401 handelt es sich um eine nicht-vergleichende Beobachtungsstudie, die nicht für die Herleitung des Zusatznutzens von Voretigen Neparvovec herangezogen wurde. Gemäß der Forderung des G-BA werden auch die Sicherheitsdaten der Registerstudie 401 zur Beurteilung der Langzeitsicherheit von Voretigen Neparvovec ergänzend zu den bewertungsrelevanten, vergleichenden Daten der Studie 301 deskriptiv dargestellt.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Analog zu Abschnitt 4.3.1.2 wird das Verzerrungspotenzial der Verlängerungsstudie LTFU und der Registerstudie 401 tabellarisch dargestellt:

Tabelle 4-65: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studie LTFU und 401

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
LTFU	n/a	n/a	nein	nein	ja	ja	hoch
401	n/a	n/a	nein	nein	ja	ja	hoch
n/a: nicht anwendbar, da es sich bei beiden Studien um einarmige, offene Studien handelt							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Verlängerungsstudie LTFU und der Registerstudie 401 handelt es sich jeweils um eine nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte, einarmige Beobachtungsstudie. Solche Studiendesigns gelten laut Einschätzung des G-BA generell als potenziell hoch verzerrt. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial beider Studien daher als „hoch“ eingestuft (siehe Tabelle 4-95 und Tabelle 4-96 in Anhang 4-E für eine detaillierte Beschreibung der Studienmethodik). Aus diesem Grund wird auf die detaillierte Beschreibung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials anhand der Bewertungsbögen in Anhang 4-F für beide Studien verzichtet.

Da es sich bei beiden Studien um nicht-kontrollierte Beobachtungsstudien handelt, werden diese nicht für die Herleitung des Zusatznutzens von Voretigen Neparvovec herangezogen. Gemäß den Auflagen des G-BA werden im Folgenden die Langzeitdaten zu patientenrelevanten Endpunkten und die Sicherheitsdaten derjenigen Patienten aus der Verlängerungsstudie LTFU, die ursprünglich Teil der Studie 301 waren, sowie die Sicherheitsdaten der Registerstudie 401 deskriptiv dargestellt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mobilitätstest	Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test	Gesichtsfeldtest	Sehschärfetest	Fragebogen zur visuellen Funktion	Sicherheit und Verträglichkeit
LTFU	ja	ja	ja	ja	ja	ja
401	nein	nein	nein	nein	nein	ja

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Mobilitätstest, des Vollfeld-Lichtempfindlichkeit Schwellenwert-Tests, des Gesichtsfeldtest, des Sehschärfetests, die auf Sehfähigkeit bezogene Lebensqualität – gemessen mit dem Fragebogen zur visuellen Lebensqualität – sowie die Sicherheit und Verträglichkeit von Voretigen Neparvovec für diejenigen Patienten der Verlängerungsstudie LTFU, die ursprünglich Teil der Studie 301 waren, untersucht und deskriptiv dargestellt.

Des Weiteren werden die Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit von Voretigen Neparvovec der Registerstudie 401 deskriptiv dargestellt.

Diese Ergebnisse werden im vorliegenden Dossier nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sie bestätigen aber die Nachhaltigkeit der Effekte aus dem ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Voretigen Neparvovec.

4.3.2.3.3.1 Mortalität – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-67: Operationalisierung der Mortalität (Todesfälle)

Studie	Operationalisierung
LTFU	Informationen zu Todesfällen wurden im Rahmen der (S)UE Dokumentation erhoben. Die Untersuchungen zur Sicherheit und Verträglichkeit bestanden aus dem Erfassen aller UE und SUE. Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite mittels Befragung oder Bericht des Patienten, mittels körperlicher Beobachtung oder Untersuchung, oder mittels Labor- oder anderer diagnostischer Tests durch den unverblindeten Prüfarzt erfasst. UE wurden mit MedDRA kodiert.
401	Informationen zu Todesfällen wurden im Rahmen der (S)UE Dokumentation erhoben. Die Untersuchungen zur Sicherheit und Verträglichkeit bestanden aus dem Erfassen aller UE und SUE. Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite mittels Befragung oder Bericht des Patienten, mittels körperlicher Beobachtung oder Untersuchung, oder mittels Labor- oder anderer diagnostischer Tests durch den unverblindeten Prüfarzt erfasst. UE wurden mit MedDRA kodiert.
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Verlängerungsstudie LTFU und der Registerstudie 401 handelt es sich jeweils um nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte, einarmige Studien, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzustufen ist.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität (Todesfälle) wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich der Ergebnisse dieses Endpunkts nicht zu erwarten ist. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Mortalität bei beiden Studien als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In der Verlängerungsstudie LTFU und in der Registerstudie 401 traten keine Todesfälle auf.

4.3.2.3.2 Multi-Luminanz-Mobilitätstest – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Operationalisierung des Multi-Luminanz-Mobilitätstests

Studie	Operationalisierung
LTFU	<p>Die Mobilität eines Patienten, die entscheidend durch die Größe des Gesichtsfeldes und die Lichtempfindlichkeit beeinflusst wird, wurde anhand eines Mobilitätstests gemessen und entsprechend der Veränderung im Mobilitätstest-Score jeweils jährlich nach der Behandlung mit Voretigen Neparvovec (Luxturna®) im Vergleich zur Baseline ausgewertet. Für Patienten der Interventionsgruppe der Studie 301 gilt der Score der Baseline-Visite der Studie 301 als Baseline. Für die ursprüngliche Kontrollgruppe der Studie 301, die nach einem Jahr ebenfalls mit Voretigen Neparvovec behandelt wurde (= Kontroll-/Interventionsgruppe), werden zwei Auswertungen mit jeweils unterschiedlicher Definition der Baseline vorgelegt: Für die eine Auswertung wird der Wert/Score der Baseline-Visite der Studie 301 zugrunde gelegt (= Studien-Baseline) und für die andere Auswertung der Wert/Score der letzten Visite vor der ersten Injektion (= Injektions-Baseline).</p> <p>Die zu den Studienvisiten aufgezeichneten Videos zu den Mobilitätstests wurden von unabhängigen und geschulten Prüfern ausgewertet, ohne Zugang zu Informationen der Gruppenzuteilung oder zu anderen Testergebnissen der retinalen/visuellen Funktion eines Patienten. Die gegenüber der Behandlung verblindeten Prüfer beurteilten das Ergebnislevel des Mobilitätstests dabei anhand einer vordefinierten Kombination aus Geschwindigkeit und Präzision bei gegebener Beleuchtungsstärke, die zwischen 1 Lux und 400 Lux liegen konnte. Maßgeblich für die Mobilitätsbeurteilung war die Beleuchtungsstärke, bei der der Patient den Mobilitätstest noch bestehen konnte. Dieser Lux-Wert wurde in einen Mobilitätstest-Score zwischen 6 und -1 umgewandelt, wobei ein höherer Score einer besseren Mobilität entspricht.</p> <p>Analysiert wurden diejenigen Patienten, die ursprünglich Teil der bewertungsrelevanten Studie 301 waren. Für diese wurde die mittlere Veränderung im Mobilitätstest-Score für beide Augen zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline ausgewertet. Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten erfasst, die zu Jahr XB/C eine Verbesserung um ≥ 1 Punkt im Mobilitätstest-Score im Vergleich zur Baseline erreicht hatten.</p>
<p>Jahr XB: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Interventionsgruppe der Studie 301; Jahr XC: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Kontrollgruppe der Studie 301</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Verlängerungsstudie LTFU handelt es sich um eine nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte, einarmige Verlängerungsstudie. Solche Studiendesigns gelten laut Einschätzung des G-BA generell als potenziell hoch verzerrt. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Multi-Luminanz-Mobilitätstest daher automatisch als „hoch“ eingestuft und auf die detaillierte Beschreibung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials anhand der Bewertungsbögen in Anhang 4-F für diese Studie verzichtet.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts Multi-Luminanz-Mobilitätstest von denjenigen Patienten aus der Verlängerungsstudie LTFU, die ursprünglich Teil der bewertungsrelevanten Studie 301 waren, deskriptiv dargestellt. Diese Ergebnisse werden im vorliegenden Dossier nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sie bestätigen aber die Nachhaltigkeit der Effekte aus dem ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Voretigen Neparvovec.

Tabelle 4-69: Deskriptive Analyse der mittleren Veränderung im Mobilitätstest-Score für beide Augen zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in Punkten)

Studie LTFU	Interventionsgruppe ^a (N=20)		Kontroll-/Interventionsgruppe ^b (N=9)		
	Wert	Änderung zur Studien-Baseline	Wert	Änderung zur Injektions-Baseline	Änderung zur Studien-Baseline
Injektions-Baseline					
N			9		
Mittelwert (SD)			3,6 (1,4)		
Median			4		
Min; Max			1; 5		
Studien-Baseline					
N	20		9		
Mittelwert (SD)	3,3 (1,4)		3,3 (0,9)		
Median	3		3		
Min; Max	-1; 5		2; 5		
Jahr 1B/C					
N	20	20	9	9	9
Mittelwert (SD)	5,2 (1,7)	1,9 (1,0)	5,7 (1,0)	2,1 (1,6)	2,3 (1,2)
Median	6	2	6	2	3
Min; Max	-1; 6	0; 4	3; 6	0; 5	0; 4
Jahr 2B/C					
N	20	20	9	9	9
Mittelwert (SD)	5,2 (1,8)	1,9 (1,1)	5,7 (1,0)	2,1 (1,6)	2,3 (1,2)
Median	6	2	6	2	3
Min; Max	-1; 6	0; 4	3; 6	0; 5	0; 4
Jahr 3B/C					

Studie LTFU	Interventionsgruppe ^a (N=20)		Kontroll-/Interventionsgruppe ^b (N=9)		
	Wert	Änderung zur Studien- Baseline	Wert	Änderung zur Injektions- Baseline	Änderung zur Studien- Baseline
N	20	20	8	8	8
Mittelwert (SD)	5,1 (1,7)	1,8 (1,0)	6,0 (0,0)	2,4 (1,5)	2,6 (0,9)
Median	6	2	6	2	3
Min; Max	-1; 6	0; 3	6; 6	1; 5	1; 4
Jahr 4B/C					
N	20	20	8	8	8
Mittelwert (SD)	5,0 (1,7)	1,7 (1,1)	6,0 (0,0)	2,4 (1,5)	2,6 (0,9)
Median	6	1,5	6	2	3
Min; Max	-1; 6	0; 3	6; 6	1; 5	1; 4
Jahr 5B/C					
N	18	18	7	7	7
Mittelwert (SD)	4,9 (1,8)	1,6 (1,1)	6,0 (0,0)	2,4 (1,6)	2,6 (1,0)
Median	6	1,5	6	2	3
Min; Max	-1; 6	0; 3	6; 6	1; 5	1; 4
Jahr 6B/C					
N	13	13	1	1	1
Mittelwert (SD)	5,5 (1,0)	1,8 (1,3)	6,0 (.)	5,0 (.)	4,0 (.)
Median	6	2	6	5	4
Min; Max	3; 6	0; 4	6; 6	5; 5	4; 4
Jahr 7B/C					
N	2	2			
Mittelwert (SD)	2,5 (4,9)	1,5 (2,1)			
Median	2,5	1,5			
Min; Max	-1; 6	0; 3			
<p>a: Ursprüngliche Interventionsgruppe der Studie 301 b: Ursprüngliche Kontrollgruppe der Studie 301, die nach einem Jahr in der Studie ebenfalls mit Voretigen Neparvovec behandelt wurde</p> <p>Analysepopulation: mITT-Population Studien-Baseline: Zeitpunkt der Baseline-Visite der ursprünglichen Studie (301) Injektions-Baseline: Zeitpunkt der letzten Visite vor erster Injektion bei Kontroll-/Interventions-Patienten</p> <p>Jahr XB: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Interventionsgruppe der Studie 301; Jahr XC: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Kontrollgruppe der Studie 301; mITT: modified Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der mITT-Population; SD: Standardabweichung</p>					

Die deskriptive Analyse der mittleren Veränderung im Mobilitätstest-Score für beide Augen zeigt sowohl für Patienten der ursprünglichen Interventionsgruppe aus der Studie 301 als auch für Patienten der Kontroll-/Interventionsgruppe eine Verbesserung des Mobilitätstest-Scores im Vergleich zur jeweiligen Baseline für mindestens 6 Jahre nach der Injektion (Tabelle 4-69).

Tabelle 4-70: Deskriptive Analyse der Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1 Punkt im Mobilitätstest-Score für beide Augen zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie LTFU	Interventionsgruppe ^a (N=20)		Kontroll-/Interventionsgruppe ^b (N=9)		
	N	n (%) Studien- Baseline	N	n (%) Injektions- Baseline	n (%) Studien- Baseline
Jahr 1B/C					
Veränderung ≥ 1 Punkt	20	19 (95,0)	9	8 (88,9)	8 (88,9)
Jahr 2B/C					
Veränderung ≥ 1 Punkt	20	18 (90,0)	9	8 (88,9)	8 (88,9)
Jahr 3B/C					
Veränderung ≥ 1 Punkt	20	19 (95,0)	8	8 (100)	8 (100)
Jahr 4B/C					
Veränderung ≥ 1 Punkt	20	17 (85,0)	8	8 (100)	8 (100)
Jahr 5B/C					
Veränderung ≥ 1 Punkt	18	14 (77,8)	7	7 (100)	7 (100)
Jahr 6B/C					
Veränderung ≥ 1 Punkt	13	11 (84,6)	1	1 (100)	1 (100)
Jahr 7B/C					

Studie LTFU	Interventionsgruppe ^a (N=20)		Kontroll-/Interventionsgruppe ^b (N=9)		
	N	n (%) Studien- Baseline	N	n (%) Injektions- Baseline	n (%) Studien- Baseline
Veränderung \geq 1 Punkt	2	1 (50,0)			
<p>a: Ursprüngliche Interventionsgruppe der Studie 301 b: Ursprüngliche Kontrollgruppe der Studie 301, die nach einem Jahr in der Studie ebenfalls mit Voretigen Neparvovec behandelt wurde</p> <p>Analysepopulation: mITT-Population Studien-Baseline: Zeitpunkt der Baseline-Visite der ursprünglichen Studie (301) Injektions-Baseline: Zeitpunkt der letzten Visite vor erster Injektion bei Kontroll-/Interventions-Patienten</p> <p>Jahr XB: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Interventionsgruppe der Studie 301; Jahr XC: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Kontrollgruppe der Studie 301; mITT: modified Intention-to-treat; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten mit vorhandenem Wert</p>					

Die deskriptive Analyse der Verbesserung um \geq 1 Punkt im Mobilitätstest-Score für beide Augen zeigt, dass sowohl der Anteil der Patienten der ursprünglichen Interventionsgruppe aus der Studie 301 als auch der Anteil der Patienten der Kontroll-/Interventionsgruppe mit einer Verbesserung um \geq 1 Punkt bis zum letzten Analysejahr (7B/C) dauerhaft hoch ist (Tabelle 4-70).

Die Ergebnisse zeigen, dass Voretigen Neparvovec in der Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen RPE65-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen, auch langfristig wirksam ist.

Die Ergebnisse können uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung (über 69 %) eingeschlossen wurden und die medizinischen Versorgungsstandards in den Vereinigten Staaten, in denen die Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

4.3.2.3.3 Vollfeld-Lichtempfindlichkeit Schwellenwert-Test – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-71: Operationalisierung des Vollfeld-Lichtempfindlichkeit Schwellenwert-Tests

Studie	Operationalisierung
LTFU	<p>Die Vollfeld-Lichtempfindlichkeit der Patienten wurde anhand des Vollfeld-Lichtempfindlichkeit Schwellenwert-Tests bewertet. Dieser Test misst die Lichtempfindlichkeit über das gesamte Gesichtsfeld, indem die Leuchtdichte eines Lichtblitzes erfasst wird, bei der ein Patient diesen noch sieht. Die Lichtblitze variierten in der Leuchtdichte (bis zu 80dB Differenz), die zufällig generiert wird. Aus diesen Daten berechnete ein Algorithmus die minimale Leuchtdichte (für jedes Auge), bei der der Patient den entsprechenden Lichtblitz zuverlässig wahrgenommen hat. Die ermittelte Leuchtdichte wurde in einen logarithmischen Wert ($\log_{10}(\text{cd s/m}^2)$) umgewandelt.</p> <p>Details zur Operationalisierung enthält die SOP LCA 016 zur Durchführung des Vollfeld-Lichtempfindlichkeit-Schwellenwert-Tests (48). Das an der Studie beteiligte Fachpersonal war in den Good Clinical Practice (GCP)-Verfahren geschult und auch hinsichtlich der SOP trainiert. Die Durchführung des Tests sah vor, dass mindestens vier Wiederholungen mit Weißlicht durchgeführt wurden, um vier Schwellenwerte zu erhalten. War ein gültiger Test durchgeführt worden, wurde der Test je zweimal für rotes und blaues Licht durchgeführt. Wiederholungen des Tests waren zulässig. Eine Reihenfolge für die Durchführung der verschiedenen Tests war nicht vorgegeben – allerdings mussten die entsprechenden SOP berücksichtigt werden und damit auch entsprechende Zeiträume für Dunkelanpassungen etc. eingehalten werden.</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse (logarithmische Werte) der Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Tests mit Weißlicht dargestellt. Analysiert wurden diejenigen Patienten, die ursprünglich Teil der bewertungsrelevanten Studie 301 waren. Für diese wurde die mittlere Veränderung in der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit, gemittelt über beide Augen, gemessen in $\log_{10}(\text{cd s/m}^2)$, jeweils jährlich im Vergleich zur Baseline ausgewertet. Für Patienten der Interventionsgruppe der Studie 301 gilt der Score der Baseline-Visite der Studie 301 als Baseline. Für die ursprüngliche Kontrollgruppe der Studie 301, die nach einem Jahr ebenfalls mit Voretigen Neparvovec behandelt wurde (= Kontroll-/Interventionsgruppe), werden zwei Auswertungen mit jeweils unterschiedlicher Definition der Baseline vorgelegt: Für die eine Auswertung wird der Wert/Score der Baseline-Visite der Studie 301 zugrunde gelegt (= Studien-Baseline) und für die andere Auswertung der Wert/Score der letzten Visite vor der ersten Injektion (= Injektions-Baseline).</p>
<p>cd s/m^2: Candela-Sekunde pro Quadratmeter; dB: Dezibel; Jahr XB: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Interventionsgruppe der Studie 301; Jahr XC: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Kontrollgruppe der Studie 301; log: Logarithmus</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Verlängerungsstudie LTFU handelt es sich um eine nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte, einarmige Verlängerungsstudie. Solche Studiendesigns gelten laut Einschätzung des G-BA generell als potenziell hoch verzerrt. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Vollfeld-Lichtempfindlichkeit Schwellenwert-Test daher automatisch als „hoch“ eingestuft und auf die detaillierte Beschreibung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials anhand der Bewertungsbögen in Anhang 4-F für diese Studie verzichtet.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts Vollfeld-Lichtempfindlichkeit Schwellenwert-Test von denjenigen Patienten aus der Verlängerungsstudie LTFU, die ursprünglich Teil der bewertungsrelevanten Studie 301 waren, deskriptiv dargestellt. Diese Ergebnisse werden im vorliegenden Dossier nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sie bestätigen aber die Nachhaltigkeit der Effekte aus dem ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Voretigen Neparvovec.

Tabelle 4-72: Deskriptive Analyse der mittleren Veränderung in der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit bei Weißlicht, gemittelt über beide Augen, zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline (in $\log_{10}(\text{cd s/m}^2)$)

Studie LTFU	Interventionsgruppe ^a (N=20)		Kontroll-/Interventionsgruppe ^b (N=9)		
	Wert	Änderung zur Studien-Baseline	Wert	Änderung zur Injektions-Baseline	Änderung zur Studien-Baseline
Injektions-Baseline					
N			9		
Mittelwert (SD)			-1,61 (0,45)		
Median			-1,69		
Min; Max			-2,20; -0,78		
Studien-Baseline					
N	19		9		
Mittelwert (SD)	-1,32 (0,44)		-1,65 (0,35)		
Median	-1,36		-1,60		
Min; Max	-2,14; -0,13		-2,10; -0,91		
Jahr 1B/C					
N	20	19	9	9	9
Mittelwert (SD)	-3,37 (1,48)	-2,10 (1,58)	-4,47 (1,45)	-2,86 (1,49)	-2,82 (1,52)
Median	-3,38	-1,71	-4,93	-3,80	-3,90
Min; Max	-6,09; -1,02	-5,61; 0,30	-6,00; -1,76	-4,15; 0,04	-4,20; -0,18
Jahr 2B/C					
N	20	19	9	9	9
Mittelwert (SD)	-3,51 (1,60)	-2,27 (1,65)	-4,31 (1,31)	-2,69 (1,41)	-2,66 (1,41)
Median	-3,62	-1,95	-4,31	-2,55	-2,77
Min; Max	-6,23; -1,10	-5,84; 0,23	-5,76; -1,84	-4,45; -0,04	-4,32; -0,26
Jahr 3B/C					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie LTFU	Interventionsgruppe ^a (N=20)		Kontroll-/Interventionsgruppe ^b (N=9)		
	Wert	Änderung zur Studien-Baseline	Wert	Änderung zur Injektions-Baseline	Änderung zur Studien-Baseline
N	20	19	8	8	8
Mittelwert (SD)	-3,30 (1,33)	-2,04 (1,43)	-4,50 (1,20)	-2,91 (1,05)	-2,85 (1,22)
Median	-3,01	-1,79	-4,67	-2,81	-2,79
Min; Max	-5,63; -1,14	-5,50; 0,18	-5,96; -2,93	-4,20; -1,38	-4,42; -1,17
Jahr 4B/C					
N	20	19	8	8	8
Mittelwert (SD)	-3,16 (1,22)	-1,90 (1,33)	-4,17 (1,23)	-2,58 (1,04)	-2,51 (1,20)
Median	-3,19	-1,72	-4,22	-2,39	-2,38
Min; Max	-5,67; -1,19	-5,54; 0,13	-5,62; -2,60	-4,03; -1,27	-4,08; -0,96
Jahr 5B/C					
N	18	17	7	7	7
Mittelwert (SD)	-3,23 (1,34)	-2,02 (1,45)	-4,07 (1,33)	-2,57 (1,21)	-2,47 (1,37)
Median	-3,03	-1,78	-3,59	-1,95	-1,82
Min; Max	-5,75; -0,94	-5,62; 0,39	-5,79; -2,72	-4,03; -1,02	-4,25; -0,96
Jahr 6B/C					
N	13	12	1	1	1
Mittelwert (SD)	-3,61 (1,20)	-2,38 (1,39)	-3,82 (–)	-2,13 (–)	-2,01 (–)
Median	-3,67	-2,05	-3,82	-2,13	-2,01
Min; Max	-5,79; -2,21	-5,44; -0,78	-3,82; -3,82	-2,13; -2,13	-2,01; -2,01
Jahr 7B/C					
N	2	2			
Mittelwert (SD)	-1,99 (1,19)	-0,65 (1,16)			
Median	-1,99	-0,65			
Min; Max	-2,83; -1,15	-1,47; 0,18			
<p>a: Ursprüngliche Interventionsgruppe der Studie 301 b: Ursprüngliche Kontrollgruppe der Studie 301, die nach einem Jahr in der Studie ebenfalls mit Voretigen Neparvovec behandelt wurde</p> <p>Analysepopulation: mITT-Population Studien-Baseline: Zeitpunkt der Baseline-Visite der ursprünglichen Studie (301) Injektions-Baseline: Zeitpunkt der letzten Visite vor erster Injektion bei Kontroll-/Interventions-Patienten</p> <p>Jahr XB: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Interventionsgruppe der Studie 301; Jahr XC: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Kontrollgruppe der Studie 301; mITT: modified Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der mITT-Population; SD: Standardabweichung</p>					

Die deskriptive Analyse des über beide Augen gemittelten Wertes der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit bei Weißlicht zeigt sowohl für Patienten der ursprünglichen Interventionsgruppe aus der Studie 301 als auch für Patienten der Kontroll-/Interventionsgruppe eine Verbesserung der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit im Vergleich zur jeweiligen Baseline bis zum letzten Analysejahr (7B/C) (Tabelle 4-72).

Auch diese Ergebnisse zeigen, dass die Wirkung von Voretigen Neparvovec in der Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen *RPE65*-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen, nachhaltig ist.

Die Ergebnisse können uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung (über 69 %) eingeschlossen wurden und die medizinischen Versorgungsstandards in den Vereinigten Staaten, in denen die Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

4.3.2.3.4 Gesichtsfeldtest (Goldmann- / Humphrey-Perimetrie) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-73: Operationalisierung des Gesichtsfeldtests

Studie	Operationalisierung
LTFU	<p>Das periphere Gesichtsfeld wurde anhand der kinetischen Perimetrie nach Goldmann (Goldmann-Perimetrie) ausgewertet. Der bei der Vermessung des peripheren Gesichtsfeldes verwendete Goldmann-Perimeter ist eine hohle Halbkugel mit einem 30 cm Radius und einer fixierten Hintergrundbeleuchtung, vor der sich der Patient platziert. Im Perimeter wird ein Licht erzeugt, das auf die Innenseite der hohlen Halbkugel als visueller Stimulus projiziert wird und sich vom äußeren Rand der Halbkugel in die Mitte bewegt. Sowohl die Hintergrundbeleuchtung als auch die Größe und Lichtintensität des Stimulus kann variiert werden. Der Patient drückt einen Knopf, wenn der Stimulus das erste Mal erscheint oder wenn der Stimulus verschwindet und wiedererscheint. Das Ansprechen des Patienten auf einen speziellen visuellen Stimulus wird genutzt, um die Grenzen des Gesichtsfeldes für diesen Stimulus festzulegen. Die auf der Halbkugel gewonnenen Messwerte werden in Form eines Isopters (Linie der optischen Wahrnehmung von Punkten bei gleicher Lichtempfindlichkeitsgrenze) auf eine ebene Fläche projiziert. Diese ebene Fläche bildet grafisch das Gesichtsfeld ab (azimutale Abbildung) und ist in 24 Meridiane eingeteilt. Für jeden Meridian wird die Gradzahl der ermittelten Grenzen des Gesichtsfeldes bestimmt und schließlich die Gesamtsumme (sum total score) ermittelt, gemittelt über beide Augen. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der Goldmann-Perimetrie mit Stimulus III4e (Größe: 4 mm², Leuchtdichte: 315 cd/m²) und Stimulus V4e (Größe: 64 mm², Leuchtdichte: 315 cd/m²) dargestellt.</p> <p>Bestimmte Areale des Gesichtsfeldes wurden anhand der statischen Perimetrie nach Humphrey (Humphrey-Perimetrie) ausgewertet. Der Aufbau des bei der Vermessung bestimmter Areale des Gesichtsfeldes verwendete Humphrey-Perimeters entspricht dem des Goldmann-Perimeters. Der Unterschied im Verfahren besteht darin, dass bei der statischen Perimetrie ein statisches Licht in unterschiedlichen Bereichen der Innenseite der hohlen Halbkugel als visueller Stimulus computergesteuert erscheint. Die Hintergrundbeleuchtung bleibt dabei konstant, während der statische Stimulus in der Lichtintensität, gesteuert von einem Computeralgorithmus, variiert wird.</p>

Der Patient drückt einen Knopf, wenn der Stimulus wahrgenommen wird, während die entsprechende Leuchtdichte notiert wird. In der statischen Perimetrie werden die ermittelten Schwellenwerte für die Lichtempfindlichkeitsgrenze in der Einheit dB, gemittelt über beide Augen, angegeben. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der Humphrey-Perimetrie im Bereich der Makula und der Fovea dargestellt.

Details zur Operationalisierung enthalten die SOP LCA 001 zur Goldmann-Perimetrie (51) und die SOP LCA 015 zur Humphrey-Perimetrie (52). Das an der Gesichtsfeldmessung beteiligte Fachpersonal war hinsichtlich der SOP geschult. Für die Analyse des Gesichtsfelds wurden standardisierte Messungen nach Goldmann und Humphrey durchgeführt. Beide Tests wurden an undilatierten Augen und unter Ausgleich der Refraktion an beiden Augen durchgeführt. Die Goldmann-Perimetrie wurde zu Baseline mit zwei unterschiedlichen Isoptern (III4e; V4e) gemessen. Bei den Folgevisiten wurde der Test mit dem III4e Isopter (1/16 kleinere Fläche) begonnen. Wenn dieser geeignet war, eindeutige Antworten zu produzieren, wurde der Test mit diesem Isopter durchgeführt und ein Wert in allen 24 Meridianen erlangt. Für die Humphrey-Perimetrie wurde durchgängig ein Isopter der Größe V genutzt. Im Gegensatz zur Goldmann-Perimetrie wird die Humphrey-Perimetrie automatisiert durchgeführt. Die Daten für unterschiedliche Isopter werden separat ausgewertet und berichtet.

Hauptanalyse

Analysiert wurden diejenigen Patienten, die ursprünglich Teil der bewertungsrelevanten Studie 301 waren. Für diese wurde die mittlere Veränderung des Gesichtsfelds, gemittelt über beide Augen, jeweils jährlich im Vergleich zur Baseline ausgewertet. Für Patienten der Interventionsgruppe der Studie 301 gilt der Score der Baseline-Visite der Studie 301 als Baseline. Für die ursprüngliche Kontrollgruppe der Studie 301, die nach einem Jahr ebenfalls mit Voretigen Neparvovec behandelt wurde (= Kontroll-/Interventionsgruppe), werden zwei Auswertungen mit jeweils unterschiedlicher Definition der Baseline vorgelegt: Für die eine Auswertung wird der Wert/Score der Baseline-Visite der Studie 301 zugrunde gelegt (= Studien-Baseline) und für die andere Auswertung der Wert/Score der letzten Visite vor der ersten Injektion (= Injektions-Baseline).

Ausgewertet wurde die mittlere Veränderung des Gesichtsfeldes, gemessen mittels Goldmann-Perimetrie mit Stimulus III4e sowie Humphrey-Perimetrie im Bereich der Makula und Fovea, gemittelt über beide Augen, zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline. Des Weiteren wurde die Anzahl der Patienten erfasst, die zu Jahr XB/C eine Verbesserung um > 3 dB und eine Verschlechterung um > 5 dB im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze im Bereich der Makula und Fovea, gemessen über die Humphrey-Perimetrie, erreicht hatten.

Ergänzende Analyse

Ergänzend wurde die mittlere Veränderung des Gesichtsfeldes, gemessen mittels Goldmann-Perimetrie mit Stimulus V4e, gemittelt über beide Augen, zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline ausgewertet. Die Auswertung erfolgte dabei analog zur Methode der Hauptanalyse.

cd/m²: Candela pro Quadratmeter; cm: Zentimeter; dB: Dezibel; Jahr XB: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Interventionsgruppe der Studie 301; Jahr XC: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Kontrollgruppe der Studie 301; KI: Konfidenzintervall; mm²: Quadratmillimeter

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Verlängerungsstudie LTFU handelt es sich um eine nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte, einarmige Verlängerungsstudie. Solche Studiendesigns gelten laut Einschätzung

des G-BA generell als potenziell hoch verzerrt. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesichtsfeldtest daher automatisch als „hoch“ eingestuft und auf die detaillierte Beschreibung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials anhand der Bewertungsbögen in Anhang 4-F für diese Studie verzichtet.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts Gesichtsfeldtest (Humphrey-Perimetrie im Bereich der Fovea und Makula, Goldmann-Perimetrie mit Stimulus III4e und mit Stimulus V4e), gemittelt über beide Augen, von denjenigen Patienten aus der Verlängerungsstudie LTFU, die ursprünglich Teil der bewertungsrelevanten Studie 301 waren, deskriptiv dargestellt. Diese Ergebnisse werden im vorliegenden Dossier nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sie bestätigen aber die Nachhaltigkeit der Effekte aus dem ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Voretigen Neparvovec.

Hauptanalyse

Tabelle 4-74: Deskriptive Analyse der mittleren Veränderung im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Fovea), gemittelt über beide Augen, zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in dB)

Studie LTFU	Interventionsgruppe ^a (N=20)		Kontroll-/Interventionsgruppe ^b (N=9)		
	Wert	Änderung zur Studien-Baseline	Wert	Änderung zur Injektions-Baseline	Änderung zur Studien-Baseline
Injektions-Baseline					
N			9		
Mittelwert (SD)			21,50 (8,91)		
Median			26,0		
Min; Max			5,5; 30,5		
Studien-Baseline					
N	19		9		
Mittelwert (SD)	23,34 (5,49)		19,17 (7,77)		
Median	24,0		18,5		
Min; Max	10,5; 32,0		8,0; 27,5		
Jahr 1B/C					
N	20	19	9	9	9
Mittelwert (SD)	25,83 (9,07)	2,37 (9,68)	24,72 (9,41)	3,22 (11,49)	5,56 (10,88)
Median	29,5	4,5	27,0	4,0	9,5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie LTFU	Interventionsgruppe ^a (N=20)		Kontroll-/Interventionsgruppe ^b (N=9)		
	Wert	Änderung zur Studien-Baseline	Wert	Änderung zur Injektions-Baseline	Änderung zur Studien-Baseline
Min; Max	0,0; 36,5	-24,0; 18,0	6,0; 35,0	-16,0; 20,5	-13,5; 18,0
Jahr 2B/C					
N	18	18	9	9	9
Mittelwert (SD)	25,94 (8,52)	3,08 (8,48)	26,50 (4,83)	5,00 (8,30)	7,33 (7,34)
Median	29,5	5,8	27,0	2,5	6,5
Min; Max	3,5; 37,0	-20,5; 16,0	17,5; 32,0	-5,5; 21,0	-3,0; 18,5
Jahr 3B/C					
N	20	19	8	8	8
Mittelwert (SD)	26,60 (8,08)	3,03 (8,71)	26,75 (4,09)	4,69 (7,02)	6,88 (7,30)
Median	29,3	5,0	27,0	2,8	7,3
Min; Max	3,5; 35,0	-20,5; 16,5	20,0; 32,5	-5,0; 17,5	-2,5; 17,5
Jahr 4B/C					
N	20	19	7	7	7
Mittelwert (SD)	25,58 (8,22)	1,87 (9,62)	25,36 (4,44)	4,50 (10,11)	4,79 (8,85)
Median	28,3	5,0	26,0	3,5	5,0
Min; Max	0,0; 34,5	-24,0; 17,5	17,5; 30,5	-12,5; 20,5	-10,0; 18,0
Jahr 5B/C					
N	17	16	7	7	7
Mittelwert (SD)	25,74 (8,07)	1,19 (8,08)	25,64 (9,35)	4,71 (6,85)	6,86 (8,49)
Median	29,0	3,5	27,5	3,5	7,0
Min; Max	7,0; 34,0	-17,0; 9,5	9,0; 35,0	-5,5; 17,0	-4,0; 18,5
Jahr 6B/C					
N	13	12	1	1	1
Mittelwert (SD)	26,18 (6,36)	3,28 (5,14)	19,00 (–)	7,50 (–)	8,50 (–)
Median	28,5	3,5	19,0	7,5	8,5
Min; Max	11,0; 35,0	-5,5; 13,0	19,0; 19,0	7,5; 7,5	8,5; 8,5
Jahr 7B/C					
N	2	2			
Mittelwert (SD)	17,25 (15,20)	-7,25 (14,50)			
Median	17,3	-7,3			

Studie LTFU	Interventionsgruppe ^a (N=20)		Kontroll-/Interventionsgruppe ^b (N=9)		
	Wert	Änderung zur Studien-Baseline	Wert	Änderung zur Injektions-Baseline	Änderung zur Studien-Baseline
Min; Max	6,5; 28,0	-17,5; 3,0			
a: Ursprüngliche Interventionsgruppe der Studie 301 b: Ursprüngliche Kontrollgruppe der Studie 301, die nach einem Jahr in der Studie ebenfalls mit Voretigen Neparvovec behandelt wurde Analysepopulation: mITT-Population Studien-Baseline: Zeitpunkt der Baseline-Visite der ursprünglichen Studie (301) Injektions-Baseline: Zeitpunkt der letzten Visite vor erster Injektion bei Kontroll-/Interventions-Patienten Jahr XB: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Interventionsgruppe der Studie 301; Jahr XC: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Kontrollgruppe der Studie 301; mITT: modified Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der mITT-Population; SD: Standardabweichung					

Die deskriptive Analyse der mittleren Veränderung des Schwellenwertes für die Lichtempfindlichkeitsgrenze im Bereich der Fovea über beide Augen gemittelt zeigt sowohl für Patienten der ursprünglichen Interventionsgruppe aus der Studie 301 als auch für Patienten der Kontroll-/Interventionsgruppe eine Verbesserung der Lichtempfindlichkeit im Vergleich zur jeweiligen Baseline bis zum letzten Analysejahr (7B/C) (Tabelle 4-74).

Tabelle 4-75: Deskriptive Analyse der mittleren Veränderung im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Makula), gemittelt über beide Augen, zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in dB)

Studie LTFU	Interventionsgruppe ^a (N=20)		Kontroll-/Interventionsgruppe ^b (N=9)		
	Wert	Änderung zur Studien-Baseline	Wert	Änderung zur Injektions-Baseline	Änderung zur Studien-Baseline
Injektions-Baseline					
N			9		
Mittelwert (SD)			15,81 (7,37)		
Median			16,1		
Min; Max			1,9; 24,8		
Studien-Baseline					
N	19		9		
Mittelwert (SD)	16,55 (5,31)		16,01 (6,58)		
Median	14,7		18,1		
Min; Max	9,6; 26,3		2,6; 22,2		
Jahr 1B/C					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie LTFU	Interventionsgruppe ^a (N=20)		Kontroll-/Interventionsgruppe ^b (N=9)		
	Wert	Änderung zur Studien-Baseline	Wert	Änderung zur Injektions-Baseline	Änderung zur Studien-Baseline
N	20	19	9	9	9
Mittelwert (SD)	23,99 (7,97)	7,66 (6,23)	21,04 (11,93)	5,23 (9,92)	5,03 (10,01)
Median	27,9	7,9	24,0	5,3	4,6
Min; Max	2,2; 32,3	-8,0; 18,9	0,6; 32,9	-12,3; 15,9	-13,5; 16,6
Jahr 2B/C					
N	19	18	9	9	9
Mittelwert (SD)	22,55 (8,66)	6,45 (7,35)	22,87 (9,36)	7,06 (7,23)	6,87 (7,21)
Median	26,6	7,0	23,0	4,1	3,5
Min; Max	4,0; 32,5	-7,3; 19,8	3,5; 33,3	-2,0; 16,7	-0,7; 16,3
Jahr 3B/C					
N	20	19	8	8	8
Mittelwert (SD)	22,89 (6,90)	6,50 (5,77)	22,96 (8,83)	6,78 (6,35)	6,71 (6,15)
Median	24,3	6,5	24,0	6,2	7,5
Min; Max	6,0; 31,5	-4,2; 17,6	3,7; 31,6	-3,4; 14,1	-2,2; 15,0
Jahr 4B/C					
N	20	19	8	8	8
Mittelwert (SD)	21,30 (7,14)	4,77 (6,82)	24,86 (4,39)	8,68 (7,27)	8,61 (6,75)
Median	22,4	7,5	23,8	9,3	10,2
Min; Max	6,0; 30,8	-9,4; 17,1	20,2; 30,2	-3,3; 18,4	-2,0; 17,7
Jahr 5B/C					
N	18	17	7	7	7
Mittelwert (SD)	21,67 (7,13)	4,78 (6,74)	23,31 (5,48)	8,17 (5,22)	7,91 (4,87)
Median	23,3	5,8	22,7	8,9	8,6
Min; Max	5,9; 32,5	-10,1; 16,2	16,0; 30,9	2,0; 14,8	0,9; 13,4
Jahr 6B/C					
N	13	12	1	1	1
Mittelwert (SD)	23,30 (4,62)	6,57 (4,58)	21,00 (–)	19,15 (–)	18,40 (–)
Median	23,2	6,2	21,0	19,2	18,4
Min; Max	11,1; 29,5	-0,1; 13,8	21,0; 21,0	19,2; 19,2	18,4; 18,4
Jahr 7B/C					
N	2	2			
Mittelwert (SD)	13,68 (12,83)	1,28 (9,58)			
Median	13,7	1,3			

Studie LTFU	Interventionsgruppe ^a (N=20)		Kontroll-/Interventionsgruppe ^b (N=9)		
	Wert	Änderung zur Studien-Baseline	Wert	Änderung zur Injektions-Baseline	Änderung zur Studien-Baseline
Min; Max	4,6; 22,8	-5,5; 8,1			
a: Ursprüngliche Interventionsgruppe der Studie 301 b: Ursprüngliche Kontrollgruppe der Studie 301, die nach einem Jahr in der Studie ebenfalls mit Voretigen Neparvovec behandelt wurde Analysepopulation: mITT-Population Studien-Baseline: Zeitpunkt der Baseline-Visite der ursprünglichen Studie (301) Injektions-Baseline: Zeitpunkt der letzten Visite vor erster Injektion bei Kontroll-/Interventions-Patienten Jahr XB: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Interventionsgruppe der Studie 301; Jahr XC: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Kontrollgruppe der Studie 301; mITT: modified Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der mITT-Population; SD: Standardabweichung					

Auch für den Bereich der Makula zeigt die deskriptive Analyse der mittleren Veränderung des Schwellenwertes für die Lichtempfindlichkeitsgrenze über beide Augen gemittelt sowohl für Patienten der ursprünglichen Interventionsgruppe aus der Studie 301 als auch für Patienten der Kontroll-/Interventionsgruppe eine Verbesserung der Lichtempfindlichkeit im Vergleich zur jeweiligen Baseline bis zum letzten Analysejahr (7B/C) (Tabelle 4-75).

Tabelle 4-76: Deskriptive Analyse der mittleren Veränderung im peripheren Gesichtsfeld (Goldmann-Perimetrie, Stimulus III4e), gemittelt über beide Augen, zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in Grad)

Studie LTFU	Interventionsgruppe ^a (N=20)		Kontroll-/Interventionsgruppe ^b (N=9)		
	Wert	Änderung zur Studien-Baseline	Wert	Änderung zur Injektions-Baseline	Änderung zur Studien-Baseline
Injektions-Baseline					
N			9		
Mittelwert (SD)			397,8 (367,3)		
Median			348,5		
Min; Max			45; 1144		
Studien-Baseline					
N	19		9		
Mittelwert (SD)	350,4 (416,9)		474,5 (361,0)		
Median	174,0		517,5		
Min; Max	0; 1418		30; 1042		
Jahr 1B/C					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie LTFU	Interventionsgruppe ^a (N=20)		Kontroll-/Interventionsgruppe ^b (N=9)		
	Wert	Änderung zur Studien-Baseline	Wert	Änderung zur Injektions-Baseline	Änderung zur Studien-Baseline
N	20	19	9	9	9
Mittelwert (SD)	673,9 (423,7)	302,1 (289,6)	592,1 (296,6)	194,3 (244,7)	117,6 (223,9)
Median	591,8	257,0	577,5	176,5	16,5
Min; Max	0; 1405	-59; 820	95; 969	-215; 517	-170; 548
Jahr 2B/C					
N	19	18	9	9	9
Mittelwert (SD)	697,5 (389,7)	311,6 (295,3)	580,4 (276,7)	182,6 (309,9)	105,9 (288,8)
Median	604,5	337,3	550,0	158,5	15,5
Min; Max	96; 1427	-42; 833	86; 951	-349; 743	-144; 773
Jahr 3B/C					
N	19	18	8	8	8
Mittelwert (SD)	625,9 (413,3)	282,2 (256,5)	579,1 (247,8)	157,9 (325,3)	70,3 (344,1)
Median	504,0	267,3	564,3	99,0	8,8
Min; Max	110; 1525	-59; 833	131; 849	-353; 788	-271; 819
Jahr 4B/C					
N	19	18	8	8	8
Mittelwert (SD)	586,6 (388,2)	197,7 (282,7)	599,9 (330,9)	178,8 (241,9)	91,1 (283,4)
Median	508,0	184,8	546,3	127,8	83,8
Min; Max	103; 1532	-505; 785	148; 1054	-90; 591	-245; 622
Jahr 5B/C					
N	16	15	7	7	7
Mittelwert (SD)	533,4 (428,5)	166,6 (208,7)	506,9 (219,8)	188,9 (222,3)	57,6 (306,7)
Median	403,0	108,5	506,0	58,0	2,0
Min; Max	94; 1526	-82; 615	153; 851	36; 621	-284; 651
Jahr 6B/C					
N	13	12	1	1	1
Mittelwert (SD)	587,0 (438,3)	230,0 (237,2)	572,0 (–)	223,5 (–)	37,5 (–)
Median	500,0	173,8	572,0	223,5	37,5
Min; Max	64; 1579	-60; 680	572; 572	224; 224	38; 38
Jahr 7B/C					
N	1	1			
Mittelwert (SD)	135,0 (–)	95,0 (–)			
Median	135,0	95,0			

Studie LTFU	Interventionsgruppe ^a (N=20)		Kontroll-/Interventionsgruppe ^b (N=9)		
	Wert	Änderung zur Studien-Baseline	Wert	Änderung zur Injektions-Baseline	Änderung zur Studien-Baseline
Min; Max	135; 135	95; 95			
a: Ursprüngliche Interventionsgruppe der Studie 301					
b: Ursprüngliche Kontrollgruppe der Studie 301, die nach einem Jahr in der Studie ebenfalls mit Voretigen Neparvovec behandelt wurde					
Analysepopulation: mITT-Population					
Studien-Baseline: Zeitpunkt der Baseline-Visite der ursprünglichen Studie (301)					
Injektions-Baseline: Zeitpunkt der letzten Visite vor erster Injektion bei Kontroll-/Interventions-Patienten					
Jahr XB: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Interventionsgruppe der Studie 301;					
Jahr XC: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Kontrollgruppe der Studie 301;					
mITT: modified Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der mITT-Population; SD: Standardabweichung					

In Bezug auf die über beide Augen gemittelte Gesamtsumme der Gradzahlen der 24 Meridiane, gemessen mittels der Goldmann-Perimetrie unter Verwendung des Stimulus III4e, zeigt die deskriptive Analyse sowohl für Patienten der ursprünglichen Interventionsgruppe aus der Studie 301 als auch für Patienten der Kontroll-/Interventionsgruppe eine Verbesserung der gemittelten Gesamtsumme der Gradzahlen im Vergleich zur jeweiligen Baseline bis zum letzten Analysejahr (7B/C) (Tabelle 4-76).

Tabelle 4-77: Deskriptive Analyse der Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um > 3 dB und Verschlechterung um > 5 dB im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Fovea), gemittelt über beide Augen, zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie LTFU	Interventionsgruppe ^a (N=20)		Kontroll-/Interventionsgruppe ^b (N=9)		
	N	n (%) Studien-Baseline	N	n (%) Injektions-Baseline	n (%) Studien-Baseline
Jahr 1B/C					
Verbesserung > 3 dB	20	13 (65,0)	9	5 (55,6)	5 (55,6)
Verschlechterung > 5 dB	20	3 (15,0)	9	2 (22,2)	2 (22,2)
Jahr 2B/C					
Verbesserung > 3 dB	18	12 (66,7)	9	4 (44,4)	6 (66,7)
Verschlechterung > 5 dB	18	2 (11,1)	9	1 (11,1)	0 (0,0)
Jahr 3B/C					
Verbesserung > 3 dB	20	12 (60,0)	8	4 (50,0)	5 (62,5)
Verschlechterung > 5 dB	20	2 (10,0)	8	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie LTFU	Interventionsgruppe ^a (N=20)		Kontroll-/Interventionsgruppe ^b (N=9)		
	N	n (%) Studien- Baseline	N	n (%) Injektions- Baseline	n (%) Studien- Baseline
Jahr 4B/C					
Verbesserung > 3 dB	20	11 (55,0)	7	4 (57,1)	4 (57,1)
Verschlechterung > 5 dB	20	3 (15,0)	7	1 (14,3)	1 (14,3)
Jahr 5B/C					
Verbesserung > 3 dB	17	8 (47,1)	7	4 (57,1)	4 (57,1)
Verschlechterung > 5 dB	17	3 (17,6)	7	1 (14,3)	0 (0,0)
Jahr 6B/C					
Verbesserung > 3 dB	13	7 (53,8)	1	1 (100)	1 (100)
Verschlechterung > 5 dB	13	1 (7,7)	1	0 (0,0)	0 (0,0)
Jahr 7B/C					
Verbesserung > 3 dB	2	0 (0,0)			
Verschlechterung > 5 dB	2	1 (50,0)			
<p>a: Ursprüngliche Interventionsgruppe der Studie 301 b: Ursprüngliche Kontrollgruppe der Studie 301, die nach einem Jahr in der Studie ebenfalls mit Voretigen Neparvovec behandelt wurde</p> <p>Analysepopulation: mITT-Population Studien-Baseline: Zeitpunkt der Baseline-Visite der ursprünglichen Studie (301) Injektions-Baseline: Zeitpunkt der letzten Visite vor erster Injektion bei Kontroll-/Interventions-Patienten</p> <p>dB: Dezibel; Jahr XB: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Interventionsgruppe der Studie 301; Jahr XC: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Kontrollgruppe der Studie 301; mITT: modified Intention-to-treat; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten mit vorhandenem Wert</p>					

Die deskriptive Analyse der Verbesserung um > 3 dB und Verschlechterung um > 5 dB im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze im Bereich der Fovea über beide Augen gemittelt zeigt, dass sowohl der Anteil der Patienten der ursprünglichen Interventionsgruppe aus der Studie 301 als auch der Anteil der Patienten der Kontroll-/Interventionsgruppe mit einer Verbesserung um ≥ 3 dB bis zum letzten Analysejahr (7B/C) dauerhaft hoch und der Anteil mit einer Verschlechterung um > 5 dB dauerhaft niedrig ist (Tabelle 4-77).

Tabelle 4-78: Deskriptive Analyse der Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um > 3 dB und Verschlechterung um > 5 dB im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze

(Humphrey-Perimetrie, Makula), gemittelt über beide Augen, zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie LTFU	Interventionsgruppe ^a (N=20)		Kontroll-/Interventionsgruppe ^b (N=9)		
	N	n (%) Studien- Baseline	N	n (%) Injektions- Baseline	n (%) Studien- Baseline
Jahr 1B/C					
Verbesserung > 3 dB	20	16 (80,0)	9	5 (55,6)	5 (55,6)
Verschlechterung > 5 dB	20	1 (5,0)	9	2 (22,2)	1 (11,1)
Jahr 2B/C					
Verbesserung > 3 dB	19	11 (57,9)	9	5 (55,6)	5 (55,6)
Verschlechterung > 5 dB	19	2 (10,5)	9	0 (0,0)	0 (0,0)
Jahr 3B/C					
Verbesserung > 3 dB	20	12 (60,0)	8	5 (62,5)	5 (62,5)
Verschlechterung > 5 dB	20	0 (0,0)	8	0 (0,0)	0 (0,0)
Jahr 4B/C					
Verbesserung > 3 dB	20	12 (60,0)	8	6 (75,0)	6 (75,0)
Verschlechterung > 5 dB	20	1 (5,0)	8	0 (0,0)	0 (0,0)
Jahr 5B/C					
Verbesserung > 3 dB	18	12 (66,7)	7	5 (71,4)	5 (71,4)
Verschlechterung > 5 dB	18	1 (5,6)	7	0 (0,0)	0 (0,0)
Jahr 6B/C					
Verbesserung > 3 dB	13	9 (69,2)	1	1 (100)	1 (100)
Verschlechterung > 5 dB	13	0 (0,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)
Jahr 7B/C					
Verbesserung > 3 dB	2	1 (50,0)			
Verschlechterung > 5 dB	2	1 (50,0)			
<p>a: Ursprüngliche Interventionsgruppe der Studie 301 b: Ursprüngliche Kontrollgruppe der Studie 301, die nach einem Jahr in der Studie ebenfalls mit Voretigen Neparvovec behandelt wurde</p> <p>Analysepopulation: mITT-Population Studien-Baseline: Zeitpunkt der Baseline-Visite der ursprünglichen Studie (301) Injektions-Baseline: Zeitpunkt der letzten Visite vor erster Injektion bei Kontroll-/Interventions-Patienten</p> <p>dB: Dezibel; Jahr XB: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Interventionsgruppe der Studie 301; Jahr XC: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Kontrollgruppe der Studie 301; mITT: modified Intention-to-treat; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten mit vorhandenem Wert</p>					

Auch für den Bereich der Makula zeigt die deskriptive Analyse der Verbesserung um > 3 dB und Verschlechterung um > 5 dB im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze über beide Augen gemittelt, dass sowohl der Anteil der Patienten der ursprünglichen Interventionsgruppe aus der Studie 301 als auch der Anteil der Patienten der Kontroll-/Interventionsgruppe mit einer Verbesserung um > 3 dB bis zum letzten Analysejahr (7B/C) dauerhaft hoch und der Anteil mit einer Verschlechterung um > 5 dB dauerhaft niedrig ist (Tabelle 4-78).

Ergänzende Analyse

Tabelle 4-79: Deskriptive Analyse der mittleren Veränderung im peripheren Gesichtsfeld (Goldmann-Perimetrie, Stimulus V4e), gemittelt über beide Augen, zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in Grad)

Studie LTFU	Interventionsgruppe ^a (N=20)		Kontroll-/Interventionsgruppe ^b (N=9)		
	Wert	Änderung zur Studien-Baseline	Wert	Änderung zur Injektions-Baseline	Änderung zur Studien-Baseline
Injektions-Baseline					
N			5		
Mittelwert (SD)			778,8 (301,6)		
Median			730,5		
Min; Max			479; 1163		
Studie 301-Baseline					
N	19		9		
Mittelwert (SD)	921,7 (477,6)		873,2 (425,3)		
Median	1072,5		987,0		
Min; Max	159; 1689		217; 1372		
Jahr 1B/C					
N	11	10	1	1	1
Mittelwert (SD)	1032,8 (592,2)	78,8 (156,9)	442,0 (–)	-37,0 (–)	-70,0 (–)
Median	1302,0	79,3	442,0	-37,0	-70,0
Min; Max	97; 1712	-146; 308	442; 442	-37; -37	-70; -70
Jahr 2B/C					
N	11	10	1	1	1
Mittelwert (SD)	1006,8 (598,5)	63,8 (153,8)	458,5 (–)	-20,5 (–)	-53,5 (–)
Median	1195,5	60,8	458,5	-20,5	-53,5
Min; Max	46; 1821	-113; 380	459; 459	-21; -21	-54; -54
Jahr 3B/C					
N	11	10			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie LTFU	Interventionsgruppe ^a (N=20)		Kontroll-/Interventionsgruppe ^b (N=9)		
	Wert	Änderung zur Studien-Baseline	Wert	Änderung zur Injektions-Baseline	Änderung zur Studien-Baseline
Mittelwert (SD)	884,8 (611,2)	28,7 (130,0)			
Median	1004,5	-28,8			
Min; Max	89; 1785	-99; 262			
Jahr 4B/C					
N	12	11			
Mittelwert (SD)	949,6 (521,9)	-25,0 (228,7)			
Median	1083,5	-33,0			
Min; Max	121; 1745	-594; 338			
Jahr 5B/C					
N	9	8			
Mittelwert (SD)	939,7 (584,6)	-206,2 (300,4)			
Median	802,5	-81,0			
Min; Max	112; 1743	-861; 54			
Jahr 6B/C					
N	3	2			
Mittelwert (SD)	730,0 (643,2)	-218,8 (15,9)			
Median	842,5	-218,8			
Min; Max	38; 1310	-230; -208			
Jahr 7B/C					
N	1	1			
Mittelwert (SD)	75,0 (–)	-83,5 (–)			
Median	75,0	-83,5			
Min; Max	75; 75	-84; -84			
<p>a: Ursprüngliche Interventionsgruppe der Studie 301 b: Ursprüngliche Kontrollgruppe der Studie 301, die nach einem Jahr in der Studie ebenfalls mit Voretigen Neparvovec behandelt wurde</p> <p>Analysepopulation: mITT-Population Studien-Baseline: Zeitpunkt der Baseline-Visite der ursprünglichen Studie (301) Injektions-Baseline: Zeitpunkt der letzten Visite vor erster Injektion bei Kontroll-/Interventions-Patienten</p> <p>Jahr XB: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Interventionsgruppe der Studie 301; Jahr XC: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Kontrollgruppe der Studie 301; mITT: modified Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der mITT-Population; SD: Standardabweichung</p>					

Die ergänzende deskriptive Analyse der mittleren Veränderung im Gesichtsfeld, gemessen mittels der Goldmann-Perimetrie unter Verwendung des Stimulus V4e, zeigt sowohl für Patienten der ursprünglichen Interventionsgruppe aus der Studie 301 als auch für Patienten der Kontroll-/Interventionsgruppe eine Verbesserung des peripheren Sehens im Vergleich zur jeweiligen Baseline bis zum letzten Analysejahr (7B/C) (Tabelle 4-79).

Insgesamt zeigen auch die Langzeitdaten zur Verbesserung des Gesichtsfeldes, dass Voretigen Neparvovec in der Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen *RPE65*-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen, langfristig wirksam ist.

Die Ergebnisse können uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung (über 69 %) eingeschlossen wurden und die medizinischen Versorgungsstandards in den Vereinigten Staaten, in denen die Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

4.3.2.3.3.5 Sehschärfetest – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-80: Operationalisierung des Sehschärfetests

Studie	Operationalisierung
LTFU	<p>Die Sehschärfe wurde anhand des Sehschärfetests ausgewertet. Messungen der Sehschärfe, oder der bestkorrigierten Sehschärfe, werden zur Dokumentation jeglicher Veränderungen des zentralen (fovealen) Sehens durchgeführt. Im Fokus der Messung des zentralen Sehens steht die Fähigkeit, Sehzeichen (auch Optotypen genannt) zu erkennen. In der vorliegenden Studie finden die ETDRS-Tafeln und der altersangepasste HOTV-Test Anwendung. Auf den ETDRS-Tafeln sind verschieden große schwarze Buchstaben auf weißem Hintergrund abgebildet. Die Buchstaben stehen in Reihen von fünf Buchstaben und werden von Reihe zu Reihe um einen festgelegten Anteil kleiner, mit einem geringeren Abstand zueinander als die vorherige Reihe. Der Patient platziert sich in einem gewissen Abstand und muss die Buchstaben vorlesen. Am Reihenrand sind die jeweiligen Sehschärfen notiert. Veränderungen der Sehschärfe zeigen sich in „gewonnenen“ oder „verlorenen“ Buchstaben. Definitionsgemäß ist die Sehschärfe eine dimensionslose Zahl und stellt den Kehrwert des Minimum Angle of Resolution (MAR) dar, bei dem zwei Sehzeichen noch als getrennt wahrgenommen werden. Der MAR wird in der Einheit Winkelminute gemessen, wobei die Auflösung von 1' (einer Winkelminute) einer Auflösung von etwa 1,5 mm bei 5 m Abstand entspricht. Die Sehschärfe wurde für den Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe in den Logarithmus des MAR umgerechnet (LogMAR). Ein abnehmender LogMAR-Wert ist somit mit einer besseren Sehschärfe gleichzusetzen. Die Studienteilnehmer mussten sich an verschiedenen Tagen wiederholten Tests unterziehen, um konsistente Messungen für den Sehschärfetest zu erhalten. Beim HOTV-Test werden die Buchstaben H, O, T, V verwendet, die um eine vertikale Achse zentriert sind und somit auch von Kindern leichter identifiziert werden können.</p> <p>Details zur Operationalisierung enthält die SOP LCA 007 für die Messung der Sehschärfe „Performing a visual acuity test“ (53). Alle Teilnehmer der Studie begannen den Test mit einem Abstand von 4 m und reduzieren dann den Abstand auf 2 m. Wurden nicht mindestens drei</p>

Optotypen (Sehzeichen) bei diesen Entfernungen erkannt, wurde die Entfernung auf 0,5 m reduziert. Wurde auch bei dieser Entfernung kein Sehzeichen erkannt, wurde ein Test auf niedrige Sehschärfe durchgeführt. Identifizierte der Patient auch hier das Sehzeichen nicht, wurde ein Test auf Handbewegung und bei negativem Ausgang final untersucht, ob Hell- und Dunkelunterschiede wahrgenommen werden konnten. Der Testaufbau entsprach dem der Empfehlung der SST Kapitel 9.3 (54) mit entsprechender Standardbeleuchtung der verwendeten Lichtkästen. Ob ein Kind den Test mit der ETDRS-Sehtafel oder HOTV-Sehtafel durchführte, war abhängig von seinen individuellen kognitiven Fähigkeiten. Es gab keine Alterseinstufung. Konnte das Kind den Test nicht mit der ETDRS-Sehtafel durchführen, wurde die HOTV-Sehtafel analog verwendet. Dieser Test musste zweimal an verschiedenen Tagen durchgeführt werden.

Analysiert wurden diejenigen Patienten, die ursprünglich Teil der bewertungsrelevanten Studie 301 waren. Für diese wurde die Veränderung in der Sehschärfe, gemittelt über beide Augen, gemessen in LogMAR, jeweils jährlich im Vergleich zur Baseline ausgewertet. Für Patienten der Interventionsgruppe der Studie 301 gilt der Score der Baseline-Visite der Studie 301 als Baseline. Für die ursprüngliche Kontrollgruppe der Studie 301, die nach einem Jahr ebenfalls mit Voretigen Neparvovec behandelt wurde (= Kontroll-/Interventionsgruppe), werden zwei Auswertungen mit jeweils unterschiedlicher Definition der Baseline vorgelegt: Für die eine Auswertung wird der Wert/Score der Baseline-Visite der Studie 301 zugrunde gelegt (= Studien-Baseline) und für die andere Auswertung der Wert/Score der letzten Visite vor der ersten Injektion (= Injektions-Baseline). Es wurde die Anzahl der Patienten erfasst, die zu Jahr XB/C eine Verbesserung um ≥ 10 und ≥ 15 Buchstaben (Abnahme LogMAR um $\geq 0,2$ und $\geq 0,3$ Einheiten) bzw. eine Verschlechterung um ≥ 10 und ≥ 15 Buchstaben in der Sehschärfe (Zunahme LogMAR um $\geq 0,2$ und $\geq 0,3$ Einheiten) im Vergleich zur Baseline erreicht hatten.

Zusätzlich wurde die mittlere Veränderung in der Sehschärfe, gemittelt über beide Augen, gemessen in LogMAR, zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline stetig ausgewertet.

ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study; Jahr XB: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Interventionsgruppe der Studie 301; Jahr XC: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Kontrollgruppe der Studie 301; LogMAR: Logarithmus des MAR; MAR: Minimum Angle of Resolution

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Verlängerungsstudie LTFU handelt es sich um eine nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte, einarmige Verlängerungsstudie. Solche Studiendesigns gelten laut Einschätzung des G-BA generell als potenziell hoch verzerrt. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Sehschärfetest daher automatisch als „hoch“ eingestuft und auf die detaillierte Beschreibung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials anhand der Bewertungsbögen in Anhang 4-F für diese Studie verzichtet.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts Sehschärfetest von denjenigen Patienten aus der Verlängerungsstudie LTFU, die ursprünglich Teil der bewertungsrelevanten Studie 301

waren, deskriptiv dargestellt. Diese Ergebnisse werden im vorliegenden Dossier nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sie bestätigen aber die Nachhaltigkeit der Effekte aus dem ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Voretigen Neparvovec.

Tabelle 4-81: Deskriptive Analyse der Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 und ≥ 15 Buchstaben (Abnahme LogMAR um $\geq 0,2$ und $\geq 0,3$ Einheiten), gemittelt über beide Augen, zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie LTFU	Interventionsgruppe ^a (N=20)		Kontroll-/Interventionsgruppe ^b (N=9)		
	N	n (%) Studien- Baseline	N	n (%) Injektions- Baseline	n (%) Studien- Baseline
Jahr 1B/C					
Abnahme LogMAR $\geq 0,2$	20	8 (40,0)	9	3 (33,3)	4 (44,4)
Abnahme LogMAR $\geq 0,3$	20	5 (25,0)	9	1 (11,1)	2 (22,2)
Jahr 2B/C					
Abnahme LogMAR $\geq 0,2$	20	8 (40,0)	9	2 (22,2)	4 (44,4)
Abnahme LogMAR $\geq 0,3$	20	5 (25,0)	9	1 (11,1)	1 (11,1)
Jahr 3B/C					
Abnahme LogMAR $\geq 0,2$	20	10 (50,0)	8	2 (25,0)	4 (50,0)
Abnahme LogMAR $\geq 0,3$	20	6 (30,0)	8	1 (12,5)	1 (12,5)
Jahr 4B/C					
Abnahme LogMAR $\geq 0,2$	20	9 (45,0)	8	2 (25,0)	4 (50,0)
Abnahme LogMAR $\geq 0,3$	20	6 (30,0)	8	1 (12,5)	2 (25,0)
Jahr 5B/C					
Abnahme LogMAR $\geq 0,2$	18	7 (38,9)	7	2 (28,6)	3 (42,9)
Abnahme LogMAR $\geq 0,3$	18	6 (33,3)	7	2 (28,6)	1 (14,3)
Jahr 6B/C					
Abnahme LogMAR $\geq 0,2$	13	6 (46,2)	1	0 (0,0)	0 (0,0)
Abnahme LogMAR $\geq 0,3$	13	4 (30,8)	1	0 (0,0)	0 (0,0)
Jahr 7B/C					
Abnahme LogMAR $\geq 0,2$	2	0 (0,0)			

Studie LTFU	Interventionsgruppe ^a (N=20)		Kontroll-/Interventionsgruppe ^b (N=9)		
	N	n (%) Studien- Baseline	N	n (%) Injektions- Baseline	n (%) Studien- Baseline
Abnahme LogMAR $\geq 0,3$	2	0 (0,0)			
<p>a: Ursprüngliche Interventionsgruppe der Studie 301 b: Ursprüngliche Kontrollgruppe der Studie 301, die nach einem Jahr in der Studie ebenfalls mit Voretigen Neparvovec behandelt wurde</p> <p>Analysepopulation: mITT-Population Studien-Baseline: Zeitpunkt der Baseline-Visite der ursprünglichen Studie (301) Injektions-Baseline: Zeitpunkt der letzten Visite vor erster Injektion bei Kontroll-/Interventions-Patienten</p> <p>Jahr XB: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Interventionsgruppe der Studie 301; Jahr XC: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Kontrollgruppe der Studie 301; LogMAR: Logarithmus des MAR; MAR: Minimum Angle of Resolution; mITT: modified Intention-to-treat; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten mit vorhandenem Wert; SD: Standardabweichung</p>					

Die deskriptive Analyse der Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben (Abnahme LogMAR um $\geq 0,2$ Einheiten) bzw. um ≥ 15 Buchstaben (Abnahme LogMAR um $\geq 0,3$ Einheiten), gemittelt über beide Augen, zeigt, dass sowohl der Anteil der Patienten der ursprünglichen Interventionsgruppe aus der Studie 301 als auch der Anteil der Patienten der Kontroll-/Interventionsgruppe mit einer Verbesserung der Sehschärfe bis zum letzten Analysejahr (7B/C) dauerhaft hoch ist (Tabelle 4-81).

Tabelle 4-82: Deskriptive Analyse der mittleren Veränderung in der Sehschärfe, gemittelt über beide Augen, zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in LogMAR)

Studie LTFU	Interventionsgruppe ^a (N=20)		Kontroll-/Interventionsgruppe ^b (N=9)		
	Wert	Änderung zur Studien- Baseline	Wert	Änderung zur Injektions- Baseline	Änderung zur Studien- Baseline
Injektions-Baseline					
N			9		
Mittelwert (SD)			0,95 (0,33)		
Median			0,85		
Min; Max			0,52; 1,63		
Studien-Baseline					
N	20		9		
Mittelwert (SD)	1,14 (0,37)		0,99 (0,30)		
Median	1,03		0,91		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie LTFU	Interventionsgruppe ^a (N=20)		Kontroll-/Interventionsgruppe ^b (N=9)		
	Wert	Änderung zur Studien-Baseline	Wert	Änderung zur Injektions-Baseline	Änderung zur Studien-Baseline
Min; Max	0,72; 2,06		0,51; 1,50		
Jahr 1B/C					
N	20	20	9	9	9
Mittelwert (SD)	0,97 (0,54)	-0,16 (0,34)	0,87 (0,26)	-0,09 (0,22)	-0,12 (0,22)
Median	0,84	-0,17	0,78	-0,08	-0,18
Min; Max	0,43; 2,94	-0,61; 1,07	0,46; 1,15	-0,48; 0,27	-0,37; 0,26
Jahr 2B/C					
N	20	20	9	9	9
Mittelwert (SD)	0,98 (0,55)	-0,16 (0,36)	0,89 (0,27)	-0,06 (0,23)	-0,09 (0,23)
Median	0,85	-0,16	0,82	-0,09	-0,15
Min; Max	0,44; 2,96	-0,79; 1,10	0,41; 1,22	-0,43; 0,36	-0,31; 0,34
Jahr 3B/C					
N	20	20	8	8	8
Mittelwert (SD)	0,98 (0,59)	-0,16 (0,35)	0,85 (0,25)	-0,06 (0,24)	-0,11 (0,23)
Median	0,84	-0,19	0,75	-0,09	-0,19
Min; Max	0,46; 2,96	-0,74; 1,09	0,47; 1,16	-0,47; 0,29	-0,35; 0,28
Jahr 4B/C					
N	20	20	8	8	8
Mittelwert (SD)	1,13 (0,90)	0,00 (0,75)	0,86 (0,26)	-0,06 (0,26)	-0,10 (0,26)
Median	0,86	-0,16	0,79	-0,09	-0,18
Min; Max	0,37; 4,00	-0,86; 2,14	0,43; 1,18	-0,47; 0,32	-0,34; 0,30
Jahr 5B/C					
N	18	18	7	7	7
Mittelwert (SD)	1,11 (0,81)	0,00 (0,64)	0,83 (0,25)	-0,09 (0,27)	-0,14 (0,25)
Median	0,82	-0,13	0,83	-0,07	-0,17
Min; Max	0,48; 3,63	-0,75; 1,76	0,40; 1,12	-0,51; 0,38	-0,39; 0,39
Jahr 6B/C					
N	13	13	1	1	1
Mittelwert (SD)	0,93 (0,44)	-0,15 (0,24)	1,23 (–)	0,12 (–)	-0,05 (–)
Median	0,83	-0,08	1,23	0,12	-0,05
Min; Max	0,50; 2,29	-0,58; 0,23	1,23; 1,23	0,12; 0,12	-0,05; -0,05
Jahr 7B/C					
N	2	2			

Studie LTFU	Interventionsgruppe ^a (N=20)		Kontroll-/Interventionsgruppe ^b (N=9)		
	Wert	Änderung zur Studien-Baseline	Wert	Änderung zur Injektions-Baseline	Änderung zur Studien-Baseline
Mittelwert (SD)	2,47 (2,16)	1,04 (1,55)			
Median	2,47	1,04			
Min; Max	0,94; 4,00	-0,05; 2,14			
<p>a: Ursprüngliche Interventionsgruppe der Studie 301 b: Ursprüngliche Kontrollgruppe der Studie 301, die nach einem Jahr in der Studie ebenfalls mit Voretigen Neparvovec behandelt wurde</p> <p>Analysepopulation: mITT-Population Studien-Baseline: Zeitpunkt der Baseline-Visite der ursprünglichen Studie (301) Injektions-Baseline: Zeitpunkt der letzten Visite vor erster Injektion bei Kontroll-/Interventions-Patienten</p> <p>Jahr XB: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Interventionsgruppe der Studie 301; Jahr XC: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Kontrollgruppe der Studie 301; mITT: modified Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der mITT-Population; SD: Standardabweichung</p>					

Die Analyse des über beide Augen gemittelten Wertes der Sehschärfe zeigt, dass diese sowohl in der ursprünglichen Interventionsgruppe als auch in der ursprünglichen Kontrollgruppe der Studie 301, die nach einem Jahr in der Studie ebenfalls mit Voretigen Neparvovec behandelt wurde, bis zum letzten Analysejahr (Jahr 7B/C) annähernd konstant bleibt (Tabelle 4-82).

Tabelle 4-83: Deskriptive Analyse der Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 und ≥ 15 Buchstaben (Abnahme LogMAR um $\geq 0,2$ und $\geq 0,3$ Einheiten), gemittelt über beide Augen, zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie LTFU	Interventionsgruppe ^a (N=20)		Kontroll-/Interventionsgruppe ^b (N=9)		
	N	n (%) Studien-Baseline	N	n (%) Injektions-Baseline	n (%) Studien-Baseline
Jahr 1B/C					
Abnahme LogMAR $\geq 0,2$	20	8 (40,0)	9	3 (33,3)	4 (44,4)
Abnahme LogMAR $\geq 0,3$	20	5 (25,0)	9	1 (11,1)	2 (22,2)
Jahr 2B/C					
Abnahme LogMAR $\geq 0,2$	20	8 (40,0)	9	2 (22,2)	4 (44,4)
Abnahme LogMAR $\geq 0,3$	20	5 (25,0)	9	1 (11,1)	1 (11,1)
Jahr 3B/C					
Abnahme LogMAR $\geq 0,2$	20	10 (50,0)	8	2 (25,0)	4 (50,0)

Studie LTFU	Interventionsgruppe ^a (N=20)		Kontroll-/Interventionsgruppe ^b (N=9)		
	N	n (%) Studien- Baseline	N	n (%) Injektions- Baseline	n (%) Studien- Baseline
Abnahme LogMAR \geq 0,3	20	6 (30,0)	8	1 (12,5)	1 (12,5)
Jahr 4B/C					
Abnahme LogMAR \geq 0,2	20	9 (45,0)	8	2 (25,0)	4 (50,0)
Abnahme LogMAR \geq 0,3	20	6 (30,0)	8	1 (12,5)	2 (25,0)
Jahr 5B/C					
Abnahme LogMAR \geq 0,2	18	7 (38,9)	7	2 (28,6)	3 (42,9)
Abnahme LogMAR \geq 0,3	18	6 (33,3)	7	2 (28,6)	1 (14,3)
Jahr 6B/C					
Abnahme LogMAR \geq 0,2	13	6 (46,2)	1	0 (0,0)	0 (0,0)
Abnahme LogMAR \geq 0,3	13	4 (30,8)	1	0 (0,0)	0 (0,0)
Jahr 7B/C					
Abnahme LogMAR \geq 0,2	2	0 (0,0)			
Abnahme LogMAR \geq 0,3	2	0 (0,0)			
<p>a: Ursprüngliche Interventionsgruppe der Studie 301 b: Ursprüngliche Kontrollgruppe der Studie 301, die nach einem Jahr in der Studie ebenfalls mit Voretigen Neparvovec behandelt wurde</p> <p>Analysepopulation: mITT-Population Studien-Baseline: Zeitpunkt der Baseline-Visite der ursprünglichen Studie (301) Injektions-Baseline: Zeitpunkt der letzten Visite vor erster Injektion bei Kontroll-/Interventions-Patienten</p> <p>Jahr XB: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Interventionsgruppe der Studie 301; Jahr XC: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Kontrollgruppe der Studie 301; LogMAR: Logarithmus des MAR; MAR: Minimum Angle of Resolution; mITT: modified Intention-to-treat; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten mit vorhandenem Wert; SD: Standardabweichung</p>					

Die deskriptive Analyse der Verbesserung um \geq 10 Buchstaben (Abnahme LogMAR um \geq 0,2 Einheiten) bzw. um \geq 15 Buchstaben (Abnahme LogMAR um \geq 0,3 Einheiten), gemittelt über beide Augen, zeigt, dass sowohl der Anteil der Patienten der ursprünglichen Interventionsgruppe aus der Studie 301 als auch der Anteil der Patienten der Kontroll-/Interventionsgruppe mit einer Verbesserung der Sehschärfe bis zum letzten Analysejahr (7B/C) dauerhaft hoch ist (Tabelle 4-83).

Somit zeigt sich, dass Voretigen Neparvovec in der Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen *RPE65*-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen, auch bei der Verbesserung der Sehschärfe nachhaltig wirksam ist.

Die Ergebnisse können uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung (über 69 %) eingeschlossen wurden und die medizinischen Versorgungsstandards in den Vereinigten Staaten, in denen die Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

4.3.2.3.3.6 Fragebogen zur visuellen Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-84: Operationalisierung des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
LTFU	<p>Die Messung der auf Sehfähigkeit bezogenen Lebensqualität erfolgte mit Hilfe des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität. Dieser patientenberichtete Endpunkt bestand aus 25 Fragen zu Aktivitäten des täglichen Lebens, die von der Sehkraft abhängen oder eine visuelle Komponente einschließen. Patienten und - falls erforderlich - ihr Elternteil / Erziehungsberechtigter, wurden gebeten, den Fragebogen auszufüllen und den wahrgenommenen Schwierigkeitsgrad dieser alltäglichen Aktivitäten auf einer numerischen Skala von 0 bis 10, wobei 0 den höchsten Schwierigkeitsgrad darstellt, zu bewerten. Der Mittelwert der gegebenen Antworten ergab dabei den Score für jeden Patienten. Bei Patienten über 18 Jahre hat nur der Patient selbst den Fragebogen ausgefüllt. Beim Fragebogen zur visuellen Lebensqualität handelt es sich um einen neu erstellten Fragebogen, der sich am VFQ-25 orientiert.</p> <p><u>Hauptanalyse</u></p> <p>Analysiert wurden diejenigen Patienten, die ursprünglich Teil der bewertungsrelevanten Studie 301 waren. Für diese wurde die Veränderung im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten, jeweils jährlich im Vergleich zur Baseline ausgewertet. Für Patienten der Interventionsgruppe der Studie 301 gilt der Score der Baseline-Visite der Studie 301 als Baseline. Für die ursprüngliche Kontrollgruppe der Studie 301, die nach einem Jahr ebenfalls mit Voretigen Neparvovec behandelt wurde (= Kontroll-/Interventionsgruppe), werden zwei Auswertungen mit jeweils unterschiedlicher Definition der Baseline vorgelegt: Für die eine Auswertung wird der Wert/Score der Baseline-Visite der Studie 301 zugrunde gelegt (= Studien-Baseline) und für die andere Auswertung der Wert/Score der letzten Visite vor der ersten Injektion (= Injektions-Baseline).</p> <p>Es wurde die mittlere Veränderung im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten, zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline ausgewertet. Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten erfasst, die zu Jahr XB/C eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte erreicht hatten.</p> <p><u>Ergänzende Analyse</u></p> <p>Ergänzend wurde die Veränderung im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Elternteil / Erziehungsberechtigten, zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline ausgewertet. Die Auswertung erfolgte dabei analog zu den Methoden der Hauptanalyse.</p>
<p>Jahr XB: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Interventionsgruppe der Studie 301; Jahr XC: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Kontrollgruppe der Studie 301; VFQ-25: Visual Function Questionnaire 25</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Verlängerungsstudie LTFU handelt es sich um eine nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte, einarmige Verlängerungsstudie. Solche Studiendesigns gelten laut Einschätzung des G-BA generell als potenziell hoch verzerrt. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt visuelle Lebensqualität (Fragebogen) daher automatisch als „hoch“ eingestuft und auf die detaillierte Beschreibung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials anhand der Bewertungsbögen in Anhang 4-F für diese Studie verzichtet.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts visuelle Lebensqualität (Fragebogen) von denjenigen Patienten aus der Verlängerungsstudie LTFU, die ursprünglich Teil der bewertungsrelevanten Studie 301 waren, deskriptiv dargestellt. Diese Ergebnisse werden im vorliegenden Dossier nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sie bestätigen aber die Nachhaltigkeit der Effekte aus dem ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Voretigen Neparvovec.

Hauptanalyse

Tabelle 4-85: Deskriptive Analyse der mittleren Veränderung im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten, zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in Punkten)

Studie LTFU	Interventionsgruppe ^a (N=20)		Kontroll-/Interventionsgruppe ^b (N=9)		
	Wert	Änderung zur Studien-Baseline	Wert	Änderung zur Injektions-Baseline	Änderung zur Studien-Baseline
Injektions-Baseline					
N			9		
Mittelwert (SD)			5,0 (1,7)		
Median			5,6		
Min; Max			2,4; 6,9		
Studien-Baseline					
N	20		9		
Mittelwert (SD)	4,5 (1,4)		4,9 (1,5)		
Median	4,9		5,4		

Studie LTFU	Interventionsgruppe ^a (N=20)		Kontroll-/Interventionsgruppe ^b (N=9)		
	Wert	Änderung zur Studien-Baseline	Wert	Änderung zur Injektions-Baseline	Änderung zur Studien-Baseline
Min; Max	1,4; 6,8		2,2; 6,3		
Jahr 1B/C					
N	20	20	9	9	9
Mittelwert (SD)	7,0 (1,9)	2,6 (1,8)	6,5 (2,0)	1,5 (1,5)	1,6 (1,3)
Median	7,1	1,9	6,4	1,8	1,2
Min; Max	3,2; 9,7	0,4; 8,3	2,3; 8,8	-0,6; 3,8	0,1; 3,4
Jahr 2B/C					
N	20	20	9	9	9
Mittelwert (SD)	6,6 (1,9)	2,2 (1,5)	5,9 (1,8)	1,0 (1,5)	1,0 (1,5)
Median	6,9	1,8	5,9	0,9	0,3
Min; Max	1,3; 9,5	-0,8; 5,4	2,2; 8,4	-0,7; 3,4	-1,0; 3,1
Jahr 3B/C					
N	20	20	9	9	9
Mittelwert (SD)	6,4 (1,9)	1,9 (1,8)	5,3 (1,7)	0,4 (1,6)	0,4 (1,4)
Median	6,5	1,5	5,6	0,0	0,3
Min; Max	0,9; 9,3	-1,2; 6,7	1,7; 8,4	-1,2; 3,0	-1,5; 2,7
Jahr 4B/C					
N	20	20	9	9	9
Mittelwert (SD)	6,3 (1,9)	1,8 (1,7)	5,4 (1,7)	0,5 (1,4)	0,5 (1,4)
Median	6,7	1,9	5,7	0,2	0,6
Min; Max	0,4; 9,2	-1,6; 5,4	1,6; 7,3	-1,2; 3,2	-1,5; 2,6
Jahr 5B/C					
N	20	20	8	8	8
Mittelwert (SD)	6,4 (2,1)	1,9 (1,9)	5,4 (2,0)	0,6 (1,4)	0,4 (1,4)
Median	6,9	2,0	5,7	0,4	0,0
Min; Max	0,4; 9,6	-1,7; 6,0	1,0; 7,4	-1,6; 2,9	-1,2; 2,3
Jahr 6B/C					
N	20	20	3	3	3
Mittelwert (SD)	6,4 (2,0)	2,0 (1,9)	3,5 (2,2)	0,7 (1,9)	-0,3 (1,0)
Median	6,7	1,6	3,9	1,5	-0,6
Min; Max	0,9; 9,3	-1,2; 6,6	1,1; 5,6	-1,4; 2,2	-1,1; 0,9
Jahr 7B/C					
N	3	3			

Studie LTFU	Interventionsgruppe ^a (N=20)		Kontroll-/Interventionsgruppe ^b (N=9)		
	Wert	Änderung zur Studien-Baseline	Wert	Änderung zur Injektions-Baseline	Änderung zur Studien-Baseline
Mittelwert (SD)	4,3 (3,1)	-0,1 (1,3)			
Median	6,1	-0,2			
Min; Max	0,7; 6,2	-1,4; 1,2			
<p>a: Ursprüngliche Interventionsgruppe der Studie 301 b: Ursprüngliche Kontrollgruppe der Studie 301, die nach einem Jahr in der Studie ebenfalls mit Voretigen Neparvovec behandelt wurde</p> <p>Analysepopulation: mITT-Population Studien-Baseline: Zeitpunkt der Baseline-Visite der ursprünglichen Studie (301) Injektions-Baseline: Zeitpunkt der letzten Visite vor erster Injektion bei Kontroll-/Interventions-Patienten</p> <p>Jahr XB: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Interventionsgruppe der Studie 301; Jahr XC: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Kontrollgruppe der Studie 301; mITT: modified Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der mITT-Population; SD: Standardabweichung</p>					

Die deskriptive Analyse der mittleren Veränderung im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten, zeigt sowohl für Patienten der ursprünglichen Interventionsgruppe aus der Studie 301 als auch für Patienten der Kontroll-/Interventionsgruppe eine Verbesserung des Scores im Vergleich zur jeweiligen Baseline bis zum letzten Analysejahr (7B/C) (Tabelle 4-85).

Tabelle 4-86: Deskriptive Analyse der Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten, zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie LTFU	Interventionsgruppe ^a (N=20)		Kontroll-/Interventionsgruppe ^b (N=9)		
	N	n (%) Studien-Baseline	N	n (%) Injektions-Baseline	n (%) Studien-Baseline
Jahr 1B/C					
Verbesserung ≥ 4 Punkte	20	4 (20,0)	9	0 (0,0)	0 (0,0)
Jahr 2B/C					
Verbesserung ≥ 4 Punkte	20	3 (15,0)	9	0 (0,0)	0 (0,0)
Jahr 3B/C					
Verbesserung ≥ 4 Punkte	20	3 (15,0)	9	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie LTFU	Interventionsgruppe ^a (N=20)		Kontroll-/Interventionsgruppe ^b (N=9)		
	N	n (%) Studien- Baseline	N	n (%) Injektions- Baseline	n (%) Studien- Baseline
Jahr 4B/C					
Verbesserung \geq 4 Punkte	20	3 (15,0)	9	0 (0,0)	0 (0,0)
Jahr 5B/C					
Verbesserung \geq 4 Punkte	20	2 (10,0)	8	0 (0,0)	0 (0,0)
Jahr 6B/C					
Verbesserung \geq 4 Punkte	20	3 (15,0)	3	0 (0,0)	0 (0,0)
Jahr 7B/C					
Verbesserung \geq 4 Punkte	3	0 (0,0)			
<p>a: Ursprüngliche Interventionsgruppe der Studie 301 b: Ursprüngliche Kontrollgruppe der Studie 301, die nach einem Jahr in der Studie ebenfalls mit Voretigen Neparvovec behandelt wurde</p> <p>Analysepopulation: mITT-Population Studien-Baseline: Zeitpunkt der Baseline-Visite der ursprünglichen Studie (301) Injektions-Baseline: Zeitpunkt der letzten Visite vor erster Injektion bei Kontroll-/Interventions-Patienten</p> <p>Jahr XB: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Interventionsgruppe der Studie 301; Jahr XC: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Kontrollgruppe der Studie 301; mITT: modified Intention-to-treat; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten mit vorhandenem Wert</p>					

Die deskriptive Analyse der Verbesserung um \geq 4 Punkte im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten, zeigt, dass der Anteil der Patienten der ursprünglichen Interventionsgruppe aus der Studie 301 mit einer Verbesserung um \geq 4 Punkte dauerhaft hoch ist (Tabelle 4-86).

Ergänzende Analyse

Tabelle 4-87: Deskriptive Analyse der mittleren Veränderung im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Elternteil/Erziehungsberechtigten, zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in Punkten)

Studie LTFU	Interventionsgruppe ^a (N=20)		Kontroll-/Interventionsgruppe ^b (N=9)		
	Wert	Änderung zur Studien- Baseline	Wert	Änderung zur Injektions- Baseline	Änderung zur Studien- Baseline
Injektions-Baseline					
N			5		
Mittelwert (SD)			3,1 (1,8)		
Median			2,1		
Min; Max			1,4; 5,4		
Studien-Baseline					
N	15		5		
Mittelwert (SD)	3,6 (1,3)		3,3 (1,7)		
Median	3,5		3,8		
Min; Max	1,4; 5,8		1,6; 5,6		
Jahr 1B/C					
N	15	15	5	5	5
Mittelwert (SD)	7,5 (1,5)	3,9 (1,9)	6,0 (1,2)	2,9 (1,0)	2,7 (1,7)
Median	7,4	3,9	5,6	3,1	3,6
Min; Max	5,1; 9,5	0,9; 7,6	5,0; 8,0	1,4; 4,2	0,5; 4,2
Jahr 2B/C					
N	14	14	5	5	5
Mittelwert (SD)	7,4 (1,4)	3,7 (1,9)	5,9 (1,3)	2,8 (0,8)	2,6 (1,4)
Median	7,3	4,6	5,3	2,6	3,0
Min; Max	5,2; 9,7	0,2; 6,0	4,7; 7,8	1,8; 3,7	0,9; 4,1
Jahr 3B/C					
N	14	14	5	5	5
Mittelwert (SD)	7,1 (1,6)	3,4 (1,9)	5,5 (1,0)	2,4 (1,0)	2,2 (1,0)
Median	7,3	3,5	5,0	2,4	2,8
Min; Max	4,5; 9,4	-0,5; 6,3	4,5; 6,6	1,1; 3,5	1,0; 3,4
Jahr 4B/C					
N	13	13	4	4	4
Mittelwert (SD)	7,0 (1,2)	3,1 (1,7)	5,6 (0,7)	2,1 (1,3)	1,9 (1,1)
Median	6,4	3,2	5,4	2,4	1,6

Studie LTFU	Interventionsgruppe ^a (N=20)		Kontroll-/Interventionsgruppe ^b (N=9)		
	Wert	Änderung zur Studien-Baseline	Wert	Änderung zur Injektions-Baseline	Änderung zur Studien-Baseline
Min; Max	5,4; 9,2	0,2; 6,0	5,0; 6,5	0,4; 3,1	0,9; 3,4
Jahr 5B/C					
N	12	12	5	5	5
Mittelwert (SD)	6,8 (1,5)	3,0 (2,3)	5,5 (1,0)	2,4 (1,3)	2,2 (1,0)
Median	6,7	3,2	5,1	3,0	1,8
Min; Max	4,7; 9,6	-0,6; 6,8	4,5; 7,0	0,2; 3,2	1,3; 3,5
Jahr 6B/C					
N	12	12	1	1	1
Mittelwert (SD)	6,7 (1,2)	2,9 (1,9)	5,2 (–)	3,8 (–)	3,6 (–)
Median	6,7	2,6	5,2	3,8	3,6
Min; Max	5,0; 9,4	-0,5; 6,2	5,2; 5,2	3,8; 3,8	3,6; 3,6
Jahr 7B/C					
N	1	1			
Mittelwert (SD)	7,7 (–)	4,6 (–)			
Median	7,7	4,6			
Min; Max	7,7; 7,7	4,6; 4,6			
<p>a: Ursprüngliche Interventionsgruppe der Studie 301</p> <p>b: Ursprüngliche Kontrollgruppe der Studie 301, die nach einem Jahr in der Studie ebenfalls mit Voretigen Neparvovec behandelt wurde</p> <p>Analysepopulation: mITT-Population</p> <p>Studien-Baseline: Zeitpunkt der Baseline-Visite der ursprünglichen Studie (301)</p> <p>Injektions-Baseline: Zeitpunkt der letzten Visite vor erster Injektion bei Kontroll-/Interventions-Patienten</p> <p>Jahr XB: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Interventionsgruppe der Studie 301;</p> <p>Jahr XC: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Kontrollgruppe der Studie 301;</p> <p>mITT: modified Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der mITT-Population; SD: Standardabweichung</p>					

Auch die deskriptive Analyse der mittleren Veränderung im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Elternteil/Erziehungsberechtigten, zeigt sowohl für Patienten der ursprünglichen Interventionsgruppe aus der Studie 301 als auch für Patienten der Kontroll-/Interventionsgruppe eine Verbesserung des Scores im Vergleich zur jeweiligen Baseline bis zum letzten Analysejahr (7B/C) (Tabelle 4-87).

Tabelle 4-88: Deskriptive Analyse der Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom

Elternteil/Erziehungsberechtigten, zu Jahr XB/C im Vergleich zur Baseline mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie LTFU	Interventionsgruppe ^a (N=20)		Kontroll-/Interventionsgruppe ^b (N=9)		
	N	n (%) Studien- Baseline	N	n (%) Injektions- Baseline	n (%) Studien- Baseline
Jahr 1B/C					
Verbesserung \geq 4 Punkte	15	6 (40,0)	5	1 (20,0)	2 (40,0)
Jahr 2B/C					
Verbesserung \geq 4 Punkte	14	8 (57,1)	5	0 (0,0)	1 (20,0)
Jahr 3B/C					
Verbesserung \geq 4 Punkte	14	5 (35,7)	5	0 (0,0)	0 (0,0)
Jahr 4B/C					
Verbesserung \geq 4 Punkte	13	5 (38,5)	4	0 (0,0)	0 (0,0)
Jahr 5B/C					
Verbesserung \geq 4 Punkte	12	4 (33,3)	5	0 (0,0)	0 (0,0)
Jahr 6B/C					
Verbesserung \geq 4 Punkte	12	3 (25,0)	1	0 (0,0)	0 (0,0)
Jahr 7B/C					
Verbesserung \geq 4 Punkte	1	1 (100)			
a: Ursprüngliche Interventionsgruppe der Studie 301					
b: Ursprüngliche Kontrollgruppe der Studie 301, die nach einem Jahr in der Studie ebenfalls mit Voretigen Neparvovec behandelt wurde					
Analysepopulation: mITT-Population					
Studien-Baseline: Zeitpunkt der Baseline-Visite der ursprünglichen Studie (301)					
Injektions-Baseline: Zeitpunkt der letzten Visite vor erster Injektion bei Kontroll-/Interventions-Patienten					
Jahr XB: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Interventionsgruppe der Studie 301;					
Jahr XC: X Jahre nach Behandlung des zweiten Auges in der ursprünglichen Kontrollgruppe der Studie 301;					
mITT: modified Intention-to-treat; n: Anzahl der Responder; N: Anzahl der Patienten mit vorhandenem Wert					

Auch die deskriptive Analyse der Verbesserung um \geq 4 Punkte im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Elternteil/Erziehungsberechtigten, zeigt, dass eine Verbesserung um \geq 4 Punkte im Score auch noch 7 Jahre nach der Injektion besteht (Tabelle 4-88).

Die Langzeitergebnisse des Fragebogens bestätigen, dass die visuelle Lebensqualität bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen *RPE65*-Mutationen beruht, und die

über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen, unter Voretigen Neparvovec nachhaltig verbessert werden kann.

Die Ergebnisse können uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung (über 69 %) eingeschlossen wurden und die medizinischen Versorgungsstandards in den Vereinigten Staaten, in denen die Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

4.3.2.3.3.7 Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-89: Operationalisierung der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LTFU	<p>UE wurden zu jeder Studienvisite durch Befragung oder durch den Bericht eines Patienten, durch Beobachtung und / oder durch körperliche Untersuchungen erfasst. Dabei wurden die UE vom Prüfarzt gemäß der Definition im Studienprotokoll als leicht, mittelschwer, schwer, lebensbedrohlich oder mit Todesfolge beschrieben. Zusätzlich konnten UE nach den Kriterien der WHO-Toxizitätsskala, wie sie in Anhang 1 des Studienprotokolls aufgeführt sind (55), mit dem Grad 1 – 4 bewertet werden. Ein SUE war definiert als jedes UE, das zum Tod, zu einem lebensbedrohlichen Ereignis (das den Patienten unmittelbarer Lebensgefahr aussetzt), zu einem stationären Krankenhausaufenthalt oder verlängerten Krankenhausaufenthalt, zu einer anhaltenden oder signifikanten Unfähigkeit oder erheblichen Beeinträchtigung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen zu erfüllen oder zu einer angeborenen Anomalie oder zu einem Geburtsfehler führt.</p> <p>Im vorliegenden Dossier wurden für diejenigen Patienten, die ursprünglich Teil der bewertungsrelevanten Studie 301 waren, folgende Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • SUE • Schwere UE • UE vom Grad ≥ 3 • UE, die zum Therapieabbruch führten <p>Die Sicherheitsendpunkte wurden jeweils nach Gesamtzahl ausgewertet. Zusätzlich erfolgt eine Darstellung der (S)UE nach SOC und PT gemäß MedDRA-Kodierung.</p> <p>Um zwischen den ursprünglichen Behandlungsarmen vergleichbare Zeiträume zugrunde zu legen, wurden die Sicherheitsendpunkte jeweils zwischen der ersten Injektion und dem Datum der zweiten Injektion + 365 Tage („Jahr 1“) sowie zwischen erster Injektion und dem Datum der zweiten Injektion + 1825 Tage („Jahr 5“) ausgewertet.</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse wurden von der medizinischen Aufsicht und dem DSMB überprüft. SUE wurden der medizinischen Aufsicht (und ggf. dem IRB) unverzüglich nach Bekanntwerden des Ereignisses gemeldet. Der Sponsor informierte auch die zuständigen Bundesaufsichtsbehörden. Alle SUE wurden beobachtet, bis sie entweder nicht mehr auftraten oder stabil waren.</p>
Studie 401	In der Studie wurden unerwünschte Ereignisse von substanzspezifischem Interesse (UESI) sowie alle anderen unerwünschten Ereignisse (UE und SUE) erfasst.

Da es in dieser Studie weder eine vorgegebene Visitenfrequenz noch einen standardisierten Sicherheitsfragebogen zur Datenerhebung gab (Ausnahme: UESI, siehe unten), sollte das Auftreten von UE durch nicht-direktive Befragung der Patienten während jeder Visite dokumentiert werden. UE konnten ebenfalls dokumentiert werden, wenn sie durch Patienten während oder zwischen Visiten berichtet oder durch körperliche Untersuchung oder Labortests festgestellt wurden.

Die folgenden Ereignisse wurden als UESI bezeichnet und über standardisierte Sicherheitsfragebögen abgefragt:

- Unerwünschte Ereignisse am oder im Auge
- Mangelnde Wirksamkeit und/oder Abnahme der Wirksamkeit über die Zeit
- Übertragung durch oder an Dritte
- Immunantwort des Wirts
- Entwicklung oder Exazerbation onkologischer, hämatologischer, neurologischer oder autoimmuner Krankheiten

Im vorliegenden Dossier werden folgende Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit, getrennt nach okulären und nicht-okulären Ereignissen, dargestellt:

- UE
- SUE
- Schwere UE
- UESI

Die Sicherheitsendpunkte werden jeweils nach Gesamtzahl ausgewertet. Es erfolgt ebenfalls eine Darstellung der (S)UE nach SOC und PT gemäß MedDRA-Kodierung.

Um zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbare Untersuchungszeiträume zugrunde zu legen, wurden die UE jeweils für zwei Perioden ausgewertet:

- 1) Tag der ersten Injektion bis ein Jahr nach der zweiten Injektion
- 2) Tag der ersten Injektion bis fünf Jahre nach der zweiten Injektion

DSMB: Data and Safety Monitoring Board; IRB: Institutional Review Board; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von substanzspezifischem Interesse

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Verlängerungsstudie LTFU und der Registerstudie 401 handelt es sich jeweils um eine nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte, einarmige Studie, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzustufen ist. Grundsätzlich wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit daher automatisch als „hoch“ eingestuft und auf die detaillierte Beschreibung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials anhand der Bewertungsbögen in Anhang 4-F für diese Studie verzichtet. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SUE wird jedoch als „niedrig“ eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich der Ergebnisse dieses Endpunktes auch bei einem offenen Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patienten noch durch den Arzt zu erwarten ist.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit von denjenigen Patienten aus der Verlängerungsstudie LTFU, die ursprünglich Teil der bewertungsrelevanten Studie 301 waren, sowie der Registerstudie 401 deskriptiv dargestellt. Diese Ergebnisse werden im vorliegenden Dossier nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sie bestätigen aber die Ergebnisse aus dem ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Voretigen Neparvovec.

Tabelle 4-90: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE mit dem zu bewertenden Arzneimittel – aus Verlängerungsstudie LTFU

Studie LTFU	Interventions- gruppe ^a (N=20)	Kontroll-/ Interventions- Gruppe ^b (N=9)	Gesamt (N=29) ^c
Unerwünschte Ereignisse (UE), n (%)			
Erste Injektion bis Jahr 1	20 (100,0)	9 (100,0)	29 (100,0)
Erste Injektion bis Jahr 5	20 (100,0)	9 (100,0)	29 (100,0)
Schwerwiegende UE (SUE), n (%)			
Erste Injektion bis Jahr 1	2 (10,0)	1 (11,1)	3 (10,3)
Erste Injektion bis Jahr 5	4 (20,0)	1 (11,1)	5 (17,2)
Schwere UE, n (%)			
Erste Injektion bis Jahr 1	3 (15,0)	0 (0,0)	3 (10,3)
Erste Injektion bis Jahr 5	4 (20,0)	0 (0,0)	4 (13,8)
UE vom Grad ≥ 3, n (%)			
Erste Injektion bis Jahr 1	11 (55,0)	2 (22,2)	13 (44,8)
Erste Injektion bis Jahr 5	12 (60,0)	2 (22,2)	14 (48,3)
UE, die zum Therapieabbruch führten, n (%)			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erste Injektion bis Jahr 5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
a: Ursprüngliche Interventionsgruppe der Studie 301 b: Ursprüngliche Kontrollgruppe der Studie 301, die nach einem Jahr in der Studie ebenfalls mit Voretigen Neparvovec behandelt wurde c: Insgesamt werden in der Verlängerungsstudie LTFU 41 Patienten aus drei unterschiedlichen Studien nachbeobachtet. In diesem Dossier werden nur die Patienten aus der bewertungsrelevanten Studie 301 dargestellt.			
Analysepopulation: Safety-Population Jahr 1: Zeitpunkt der letzten Injektion + 365 Tage. Jahr 5: Zeitpunkt der letzten Injektion + 1825 Tage.			

n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Safety-Population; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Datenschnitt: 30.06.2020

Tabelle 4-91: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE mit dem zu bewertenden Arzneimittel – aus Registerstudie 401

Studie 401	FAS (N=103)
Unerwünschte Ereignisse (UE), n (%)	39 (37,9)
Okuläre UE, n (%)	35 (34,0)
Nicht-okuläre UE, n (%)	8 (7,8)
Schwerwiegende UE (SUE), n (%)	3 (2,9)
Okuläre SUE, n (%)	2 (1,9)
Nicht-okuläre SUE, n (%)	1 (1,0)
Schwere UE, n (%)	1 (1,0)
Schwere okuläre UE, n (%)	0 (0,0)
Schwere nicht-okuläre UE, n (%)	1 (1,0)
FAS: Full Analysis Set, n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Safety-Population; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	
Datenschnitt: 31.08.2021	

Die Langzeitergebnisse der Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit sowohl der Verlängerungsstudie LTFU (Tabelle 4-90) als auch der Registerstudie 401 (Tabelle 4-91) zeigen, dass Voretigen Neparvovec auch langfristig ein gut kontrollierbares Sicherheitsprofil aufweist.

Eine ausführliche Darstellung der UE, SUE, schweren UE und UE vom Grad ≥ 3 nach SOC und PT für die Verlängerungsstudie LTFU sowie der UE, SUE (getrennt nach okulären und nicht-okulären Ereignissen) und der okulären UESI nach SOC und PT für die Registerstudie 401 erfolgt in Anhang 4-I.

Die Ergebnisse der Verlängerungsstudie LTFU können uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung (über 69 %) eingeschlossen wurden und die medizinischen Versorgungsstandards in den Vereinigten Staaten, in denen die Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Ebenso können die Ergebnisse der Registerstudie 401 uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da es sich um empirische Daten (*Real-World Evidenz*) handelt und die medizinischen Versorgungsstandards in den teilnehmenden

Ländern des Registers mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Voretigen Neparvovec wurde bei allen Patienten gemäß Fachinformation verabreicht und entspricht daher der im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation eingesetzten Dosierung und Anwendungsart.

4.3.2.3.8 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie / Untersuchung	Studienbezeichnung und Quellen
LTFU	<p><i>Studienbericht</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Clinical Study Report Addendum 2020: A Safety and Efficacy Study in Subjects with Leber Congenital Amaurosis (LCA) Using Adeno-Associated Viral Vector to Deliver the Gene for Human RPE65 to the Retinal Pigment Epithelium (RPE) - AAV2-hRPE65v2-301 (LTFU) (57) <p><i>Studienregistereintrag</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ClinicalTrials.gov: NCT03602820 (58)
401	<p><i>Studienbericht</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Non-Interventional Study Interim Report: A Post-Authorization, Multicenter, Multinational, Longitudinal, Observational Safety Registry Study for Patients Treated with Voretigene Neparvovec (CLTW888A12401) (59)

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Voretigen Neparvovec hat seit dem 02. April 2012 den Status als Medikament zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel zur Behandlung von LCA (EU/3/12/981) (5) und seit dem 28.

Juli 2015 zur Behandlung von RP (EU/3/15/1518) (6). Mit Datum vom 22.11.2018 wurde der Orphan Drug Status von Voretigen Neparvovec als Medikament 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, durch das COMP bestätigt (7).

Somit gilt der medizinische Zusatznutzen von Voretigen Neparvovec laut § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt. Ein Nachweis des Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher gemäß VerfO des G-BA nicht erforderlich.

Zum Nachweis des Ausmaßes eines Zusatznutzens, der über das gesetzlich vorgesehene Maß eines Orphan Drug Status hinausgeht, zieht die Novartis Pharma GmbH die im Beratungsgespräch beim G-BA am 25.10.2018 eingeholte zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten heran und legt wie in der ersten Nutzenbewertung von Voretigen Neparvovec die Ergebnisse der Studie 301 zugrunde.

Evidenzstufe

Die Studie 301 entspricht nach der in der VerfO des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib und ist damit für die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens geeignet.

Studienqualität

Es handelt sich um eine randomisierte Phase-III-Studie, die in Übereinstimmung mit den Leitlinien nach ICH GCP und der Deklaration von Helsinki durchgeführt wurde. Die Studie wurde als offene Studie geplant. Die Durchführung einer Scheinoperation in der Kontrollgruppe wurde aus ethischen Gründen und aufgrund der systemischen Vorbehandlung mit oralen Kortikosteroiden, die mit den üblichen Risiken verbunden gewesen wäre, abgelehnt, insbesondere angesichts der Einbeziehung von pädiatrischen Studienteilnehmern. Aus diesem Grund waren die Patienten der beiden Gruppen und die behandelnden Personen nicht verblindet. Die Randomisierung wurde adäquat durchgeführt und die Gruppenzuteilung erfolgte zufällig durch ein unabhängiges Datenmanagementunternehmen, sodass die Prüfer und Studienteilnehmer erst bei der Untersuchung zu Baseline die geplante Zuteilung erfahren haben. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 und war stratifiziert nach Alter der Patienten (≥ 10 Jahre oder < 10 Jahre) und Ergebnislevel des Mobilitätstests (≥ 125 Lux oder < 125 Lux) zum Zeitpunkt des Screenings. Innerhalb jedes Stratum regelten randomisierte Blöcke (Blockgröße von drei) die Zuteilung zur Behandlungsgruppe. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan (SAP) definiert waren oder gemäß VerfO des G-BA berichtet wurden (z. B. die Berechnung der Effektmaße für den Vergleich der Gruppen). Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Analysen erfolgten auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt. Aufgrund des offenen Studiendesigns und der fehlenden Verblindung bei der Durchführung und Auswertung insbesondere der subjektiven, patientenrelevanten Endpunkte (Mobilitätstest, Lichtempfindlichkeitstest, Gesichtsfeldtest und Sehschärfetest) ist das Verzerrungspotenzial der Studie 301 auf Studienebene gemäß G-BA als hoch einzustufen (1).

Validität der Endpunkte

Wie ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2 diskutiert, sind alle in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte in den herangezogenen Operationalisierungen unmittelbar patientenrelevant. Die Erfassung der entsprechenden Zielgrößen erfolgte mit Hilfe validierter Erhebungsinstrumente bzw. standardisierter Messverfahren.

Insgesamt ist die Validität der herangezogenen Endpunkte als „hoch“ einzustufen.

Verfügbare Evidenz

Die bibliografische, systematische Literaturrecherche (Stand 10.01.2022), eine umfassende Recherche in Studienregistern (Stand 10.01.2022) und die ausführliche Sichtung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Stand 10.01.2022) stellen sicher, dass in die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens alle verfügbare Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien eingegangen ist.

Fazit

Unter Berücksichtigung der hohen Evidenzstufe, der guten Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der beschriebenen Limitationen im Studiendesign ergibt sich bezogen auf die Aussagesicherheit ein **Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen** für Voretigen Neparvovec. Dies entspricht der Bewertung des G-BA aus dem ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Voretigen Neparvovec (1).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*

- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Im Folgenden wird der medizinische Zusatznutzen von Voretigen Neparvovec, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, bewertet. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens beruht auf den gemäß der AM-NutzenV festgelegten Kategorien. Dabei wird für jeden Endpunkt das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der Kriterien der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades des entsprechenden Ereignisses sowie der vom IQWiG neu definierten Schwellenwerte zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens (4) hergeleitet. Abschließend erfolgt die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Voretigen Neparvovec im Vergleich zur aktuellen Behandlungsoption, die aufgrund fehlender Therapiealternativen beobachtendes Abwarten vorsieht (Kontrollgruppe) (8).

Die Nutzenbewertung beruht, wie im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Voretigen Neparvovec, auf der randomisierten, kontrollierten offenen Phase-III-Studie 301, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Voretigen Neparvovec bei Patienten der Zielpopulation gegenüber der Kontrollgruppe ohne Behandlung für mindestens ein Jahr nach Baseline evaluiert wurden (1). Die Ergebnisse können uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung (ca. 68 %) eingeschlossen wurden und die medizinischen Versorgungsstandards in den Vereinigten Staaten, in denen die Patienten behandelt wurden, mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Dies wurde im ersten Nutzenbewertungsverfahren von Voretigen Neparvovec bereits durch den G-BA bestätigt (42).

Aufgrund der erbrachten Nachweise begründet sich der Zusatznutzen von Voretigen Neparvovec gegenüber der Kontrollgruppe im Hinblick auf die Nutzenkategorien Morbidität, auf Sehfähigkeit bezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit dabei wie folgt:

Mortalität

In der Studie 301 traten weder in der Interventionsgruppe noch in der Kontrollgruppe Todesfälle auf.

Morbidität

Voretigen Neparvovec ist der Kontrollgruppe hinsichtlich der Verbesserung der Morbidität klinisch relevant und statistisch signifikant überlegen. Dies zeigte sich im zur Messung der sehbedingten Mobilität erhobenen **Mobilitätstest-Score**. Die Gegenüberstellung der ausgewerteten mittleren Veränderungen in der **Vollfeld-Lichtempfindlichkeit** zeigte eine klinisch relevante und statistisch signifikante Überlegenheit von Voretigen Neparvovec gegenüber der Kontrollgruppe. Bezüglich der Gegenüberstellung der mittleren Veränderungen

im **peripheren Gesichtsfeld** (Goldmann-Perimetrie, III4e) konnte ebenfalls die klinisch relevante und statistisch signifikante Überlegenheit gezeigt werden. Auch bei der Untersuchung **bestimmter Areale des Gesichtsfeldes** (Humphrey-Perimetrie) konnte eine klinisch relevante und signifikante Verbesserung festgestellt werden. Dies zeigte sich im Vergleich der mittleren Veränderung im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze im Bereich der Makula (Humphrey-Perimetrie) sowie im Vergleich der mittleren Veränderung im peripheren Gesichtsfeld (Goldmann-Perimetrie, III4e). Darüber hinaus konnte unter Voretigen Neparvovec ebenfalls eine statistisch signifikante Verbesserung in der **Sehschärfe** gezeigt werden. In der Interventionsgruppe wurde eine klinisch relevante Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben (Abnahme LogMAR um $\geq 0,2$ Einheiten) signifikant häufiger erreicht als in der Kontrollgruppe.

Auf Sehfähigkeit bezogene Lebensqualität

Die Gegenüberstellung der ausgewerteten mittleren Veränderungen im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität zu Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline wies eine statistisch signifikante Überlegenheit von Voretigen Neparvovec gegenüber der Kontrollgruppe auf. Die klinische Relevanz des Unterschieds konnte anhand der SMD in Form von Hedges' g gezeigt werden.

Sicherheit und Verträglichkeit

Das Sicherheitsprofil von Voretigen Neparvovec ist mit den Ergebnissen der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit in der Kontrollgruppe vergleichbar. Zwischen beiden Gruppen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der UE, der SUE und der UE vom Grad ≥ 3 . Außerdem wurde die Therapie in beiden Gruppen nicht wegen eines UE abgebrochen. Lediglich bei der Darstellung der UE nach SOC und PT zeigte Voretigen Neparvovec bezüglich des UE einer Leukozytose eine statistisch signifikante Unterlegenheit im Vergleich zur Kontrollgruppe. Vorübergehend auftretende Leukozytosen sind als Reaktion auf die Gabe von Kortikosteroiden zu erwarten und keiner der aufgetretenen Fälle war als schwere Leukozytose klassifiziert. Zudem wurde weder die Therapie im Interventionsarm noch das Beobachten im Kontrollarm wegen eines UE abgebrochen. Die Ergebnisse der Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit zeigen somit, dass Voretigen Neparvovec ein gut kontrollierbares Sicherheitsprofil aufweist.

Anhand dieser Ergebnisse wurde der Zusatznutzen von Voretigen Neparvovec im ersten Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA als beträchtlich eingestuft (1). Auf Basis derselben Daten ergibt sich für Voretigen Neparvovec unter Berücksichtigung der kürzlich angepassten Schwellenwerte in der aktuellen IQWiG-Methodik (4) nun ein **erheblicher Zusatznutzen**.

Eine zusammenfassende Darstellung der Bewertung des Zusatznutzens findet sich in der nachfolgenden Tabelle 4-92. Es sind diejenigen Endpunkte **fettgedruckt und kursiv** hervorgehoben, die im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Voretigen Neparvovec bereits vom G-BA berücksichtigt wurden (1, 2), und die daher im vorliegenden Dossier erneut für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen wurden.

Tabelle 4-92: Ausmaß des Zusatznutzens von Voretigen Neparvovec auf Endpunktebene mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
<i>Tod</i>	<i>Es sind keine Todesfälle aufgetreten</i>	=
Morbidität		
<i>Mittlere Veränderung im Mobilitätstest-Score für beide Augen</i>	<i>SMD = 1,50 [0,66; 2,34] < 0,001</i>	+++
Verbesserung um ≥ 1 Punkt im Mobilitätstest-Score für beide Augen	RR = 2,26 [1,14; 7,56] 0,006	+++
<i>Mittlere Veränderung in der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit bei Weißlicht gemittelt über beide Augen</i>	<i>SMD = -1,52 [-2,41; -0,63] < 0,001</i>	+++
<i>Mittlere Veränderung im Schwellenwert der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Makula)</i>	<i>SMD = 1,45 [0,61; 2,29] < 0,001</i>	+++
<i>Mittlere Veränderung im peripheren Gesichtsfeld (Goldmann-Perimetrie, III4e)</i>	<i>SMD = 1,27 [0,41; 2,12] 0,006</i>	++
Verbesserung um > 3 dB in der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Makula)	RR = 7,62 [1,53; 233,47] 0,001	+++
Verbesserung um > 3 dB in der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Fovea)	RR = 3,10 [1,03; 28,75] 0,054	+
Verschlechterung um > 5 dB in der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Makula)	RR = n/a 1,000	=
Verschlechterung um > 5 dB in der Lichtempfindlichkeitsgrenze (Humphrey-Perimetrie, Fovea)	RR = n/a 0,533	=
Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben in der Sehschärfe (Abnahme LogMAR um $\geq 0,2$ Einheiten), gemittelt über beide Augen [ETDRS- + HOTV-Sehtafel]	RR = n/a 0,032	+
Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben in der Sehschärfe (Abnahme LogMAR um $\geq 0,2$ Einheiten), gemittelt über beide Augen • <i>ETDRS-Sehtafel</i> • <i>HOTV-Sehtafel</i>	RR = n/a <i>0,071</i> 1,000	=
Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben in der Sehschärfe (Abnahme LogMAR um $\geq 0,3$ Einheiten), gemittelt über beide Augen [ETDRS- + HOTV-Sehtafel]	RR = n/a 0,147	=

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Verschlechterung um ≥ 10 Buchstaben in der Sehschärfe (Zunahme LogMAR um $\geq 0,2$ Einheiten), gemittelt über beide Augen [ETDRS- + HOTV-Sehtafel]	RR = n/a 1,000	=
Verschlechterung um ≥ 15 Buchstaben in der Sehschärfe (Zunahme LogMAR um $\geq 0,3$ Einheiten), gemittelt über beide Augen [ETDRS- + HOTV-Sehtafel]	RR = n/a 1,000	=
Mittlere Veränderung in der Sehschärfe, gemittelt über beide Augen	MW-Differenz = -0,16 [-0,41; 0,08] 0,175	=
Auf Sehfähigkeit bezogene Lebensqualität		
Mittlere Veränderung im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten	SMD = 1,4 [0,56; 2,24] < 0,001	+++
Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Score des Fragebogens zur visuellen Lebensqualität, ausgefüllt vom Patienten	RR = n/a 0,277	=
Sicherheit und Verträglichkeit		
<i>UE</i>	<i>RR = n/a</i> <i>1,000</i>	=
<i>SUE</i>	<i>RR = n/a</i> <i>1,000</i>	=
<i>Schwere UE</i>	<i>RR = n/a</i> <i>1,000</i>	=
<i>UE vom Grad ≥ 3</i>	<i>RR = 2,48 [0,80; 24,37]</i> <i>0,130</i>	=
<i>UE, das zum Therapieabbruch führte</i>	<i>Es gab keine Therapieabbrecher aufgrund von UE</i>	=
<p>Zur Beurteilung der Signifikanz wird das KI betrachtet, der p-Wert wird unterstützend dargestellt, insbesondere in den Fällen, in dem das RR nicht berechnet werden konnte.</p> <p>+++ : Erheblicher Zusatznutzen gegenüber der Kontrollgruppe ++ : Beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der Kontrollgruppe + : Geringer Zusatznutzen gegenüber der Kontrollgruppe = : Kein Zusatznutzen nachweisbar</p> <p>dB: Dezibel; ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study; KI: Konfidenzintervall; LogMAR: Logarithmus des MAR; MAR: Minimum Angle of Resolution; MW: Mittelwert; n/a: nicht anwendbar; RR: Relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UE: unerwünschte Ereignisse</p>		

Zusammenfassung

Der Zusatznutzen von Voretigen Neparvovec in der Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf

nachgewiesenen biallelischen *RPE65*-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen, ergibt sich aus der Verbesserung der sehbedingten Mobilität, der Verbesserung der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit, der Verbesserung des Gesichtsfeldes und der Verbesserung in der Sehschärfe. Aufgrund des offenen Studiendesigns und der fehlenden Verblindung bei der Durchführung und Auswertung insbesondere der subjektiven, patientenrelevanten Endpunkte ist das Verzerrungspotential der Studie 301 gemäß G-BA als hoch einzustufen. Dennoch ist eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens auf Grundlage der erbrachten Nachweise möglich und die Studie wurde für die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Voretigen Neparvovec bereits als geeignet eingestuft.

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

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

Darüber hinaus konnte das gute Sicherheitsprofil von Voretigen Neparvovec sowohl in der Verlängerungsstudie LTFU als auch in der Registerstudie 401 bestätigt werden.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-93: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und pädiatrische Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen RPE65-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen	Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 6.1 vom 24.01.2022. 2022.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
 8. 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.
 9. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - Am-NutzenV). 2017.
 10. Spark Therapeutics. Clinical Study Report: A Safety and Efficacy Study in Subjects with Leber Congenital Amaurosis (LCA) Using Adeno-Associated Viral Vector to Deliver the Gene for Human RPE65 to the Retinal Pigment Epithelium (RPE)2017.
 11. Spark Therapeutics. Mobility Test Validation Study: single-center observational study comparing the performance of normal-sighted and visually-impaired subjects on standardized obstacle courses2015.
 12. Chung DC, McCague S, Yu Z-F, Thill S, DiStefano-Pappas J, Bennett J, et al. Novel mobility test to assess functional vision in patients with inherited retinal dystrophies. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2018;46(3):247-259.
 13. Roman AJ, Schwartz SB, Aleman TS, Cideciyan AV, Chico JD, Windsor EAM, et al. Quantifying rod photoreceptor-mediated vision in retinal degenerations: dark-adapted thresholds as outcome measures. *Experimental eye research*. 2005;80(2):259-272.
 14. Talib M, Dagnelie G, Boon CJF. Recording and Analysis of Goldmann Kinetic Visual Fields. *Retinal Gene Therapy*. 2018;1715(n.a.):327-338.
 15. Bainbridge JWB, Mehat MS, Sundaram V, Robbie SJ, Barker SE, Ripamonti C, et al. Long-term effect of gene therapy on Leber's congenital amaurosis. *The New England journal of medicine*. 2015;372(20):1887-1897.
 16. Bennett J, Wellman J, Marshall KA, McCague S, Ashtari M, DiStefano-Pappas J, et al. Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by RPE65 mutations: a follow-on phase 1 trial. *The Lancet*. 2016;388(10045):661-672.
 17. Pierrache LHM, Hartel BP, van Wijk E, Meester-Smoor MA, Cremers FPM, Baere E, et al. Visual Prognosis in USH2A-Associated Retinitis Pigmentosa Is Worse for Patients with Usher Syndrome Type IIa Than for Those with Nonsyndromic Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1151-1160.
 18. Talib M, van Schooneveld MJ, van Genderen MM, Wijnholds J, Florijn RJ, Brink JB, et al. Genotypic and Phenotypic Characteristics of CRB1-Associated Retinal Dystrophies: A Long-Term Follow-up Study. *Ophthalmology*. 2017;124(6):884-895.
 19. Sayo A, Ueno S, Kominami T, Nishida K, Inooka D, Nakanishi A, et al. Longitudinal study of visual field changes determined by Humphrey Field Analyzer 10-2 in patients with Retinitis Pigmentosa. *Scientific Reports*. 2017;7(1):16383.
 20. Elichev VP, Ermolaev AP, Antonov AA, Grigoryan GL, Kosova DV. New visual field testing possibilities (a preliminary report). *Vestnik oftalmologii (RUSSIAN ANNALS OF OPHTHALMOLOGY)*. 2018;134(2):66-72.

21. Jaumandreu L, Muñoz-Negrete FJ, Oblanca N, Rebolleda G. Mapping the Structure-Function Relationship in Glaucoma and Healthy Patients Measured with Spectralis OCT and Humphrey Perimetry. *Journal of Ophthalmology*. 2018;2018:1-12.
22. Patino CM, Varma R, Azen SP, Conti DV, Nichol MB, McKean-Cowdin R, et al. The impact of change in visual field on health-related quality of life the los angeles latino eye study. *Ophthalmology*. 2011;118(7):1310-1317.
23. European Medicines Agency (EMA). EU Regulatory Workshop – Ophthalmology – Summary and Report. 2012.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Aflibercept (neues Anwendungsgebiet). 2015.
25. Katta M, Udani P, Heemraz BS, Lee CN, Hammond CJ, Mahroo OA. Exploring correlations between change in visual acuity following routine cataract surgery and improvement in quality of life assessed with the Glasgow Benefit Inventory. *Eye (London, England)*. 2018;32(9):1549-1550.
26. Roh M, Selivanova A, Shin HJ, Miller JW, Jackson ML. Visual acuity and contrast sensitivity are two important factors affecting vision-related quality of life in advanced age-related macular degeneration. *PLoS ONE*. 2018;13(5):e0196481.
27. Mangione CM. Psychometric Properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). *Archives of Ophthalmology*. 1998;116(11):1496.
28. Revicki DA, Rentz AM, Harnam N, Thomas VS, Lanzetta P. Reliability and validity of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 in patients with age-related macular degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2010;51(2):712-717.
29. Finger RP, Fleckenstein M, Holz FG, Scholl HPN. Quality of life in age-related macular degeneration: a review of available vision-specific psychometric tools. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2008;17(4):559-574.
30. Orr P, Rentz AM, Margolis MK, Revicki DA, Dolan CM, Colman S, et al. Validation of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) in age-related macular degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011;52(6):3354-3359.
31. Submacular Surgery Trials Research Group. Evaluation of minimum clinically meaningful changes in scores on the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ) SST Report Number 19. *Ophthalmic Epidemiology*. 2007;14(4):205-215.
32. RAND Health. Visual Functioning Questionnaire - 25 (VFQ-25). In: Institute NE, editor. 2000.
33. Spark Therapeutics. Fragebogen zur visuellen Lebensqualität. 2011.
34. Suñer IJ, Kokame GT, Yu E, Ward J, Dolan C, Bressler NM. Responsiveness of NEI VFQ-25 to changes in visual acuity in neovascular AMD: validation studies from two phase 3 clinical trials. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2009;50(8):3629-3635.
35. Gillespie BW, Musch DC, Niziol LM, Janz NK. Estimating minimally important differences for two vision-specific quality of life measures. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2014;55(7):4206-4212.
36. IQVIA. Statistical Analysis Plan: Voretigene Neparvovec. 2018.

37. Hedges LV, Olkin I, Wasserman S. Statistical Methods for Meta-Analysis. Journal of Educational Statistics. 1988;13(1):75.
38. 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.
39. ClinicalTrials.gov. NCT00999609 - Safety and Efficacy Study in Subjects With Leber Congenital Amaurosis. 2009 [Zuletzt aktualisiert 13.12.2021; abgerufen am 11.02.2022];
Abrufbar unter:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00999609?term=NCT00999609&rank=1>.
40. E. U. Clinical Trails Register. 2016-002109-20 - A Safety and Efficacy Study in Subjects with Leber Congenital Amaurosis (LCA) Using Adeno-Associated Viral Vector to Deliver the Gene for Human RPE65 to the Retinal Pigment Epithelium (RPE) [AAV2-hRPE65v2-301]. 2016 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 11.02.2022];
Abrufbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002109-20/3rd>.
41. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Voretigen Neparvovec (Luxturna®) - Modul 4 A. 2019.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Voretigen Neparvovec. 2019.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Amendment zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Voretigen Neparvovec. 2019.
44. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Luxturna® (Stand: 11/2021). 2021.
45. Spark Therapeutics. Statistical Analysis Plan: A Safety and Efficacy Study in Subjects with Leber Congenital Amaurosis (LCA) Using Adeno-Associated Viral Vector to Deliver the Gene for Human RPE65 to the Retinal Pigment Epithelium (RPE)2015.
46. IQVIA. Zusatzanalysen (data on file).2019.
47. Novartis Pharma GmbH. Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Voretigen Neparvovec 2019.
48. Spark Therapeutics. SOP LCA 016 Performing Full-field Light Sensitivity Threshold Testing. 2014.
49. Spark Therapeutics. Clinical Study Report: AAV2-hRPE65v2-301 - Study Procedures. 2016.
50. Spark Therapeutics. Clinical Study Report: AAV2-hRPE65v2-301 - Protocol and Protocol Amendments. 2016.
51. Spark Therapeutics. SOP LCA 001 Performing Visual Fields using the Goldmann Perimeter. 2014.
52. Spark Therapeutics. SOP LCA 015 Performing Static Threshold Visual Fields using the Humphrey Visual Field Analyzer. 2014.
53. Spark Therapeutics. SOP LCA 007 Performing a Visual Acuity Test. 2014.
54. Submacular Surgery Trials Research Group. Submacular Surgery Trials - Manual of Procedures. Baltimore, USA1998.
55. Spark Therapeutics. Clinical Protocol AAV2-hRPE65v2-301 - Appendix 1. Toxicity Criteria Table. 2012.

56. European Medicines Agency (EMA). Luxturna: EPAR - Product information (Stand: 11/2021). Abruflbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/luxturna#product-information-section>. 2021.
57. Spark Therapeutics. Clinical Study Report Addendum 2020: A Safety and Efficacy Study in Subjects with Leber Congenital Amaurosis (LCA) Using Adeno-Associated Viral Vector to Deliver the Gene for Human RPE65 to the Retinal Pigment Epithelium (RPE) - AAV2-hRPE65v2-301. 2021.
58. ClinicalTrials.gov. NCT03602820 - Long-term Follow-up Study in Subjects Who Received Voretigene Neparvovec-rzyl (AAV2-hRPE65v2). 2018 [Zuletzt aktualisiert 10.12.2021; abgerufen am 11.02.2022]; Abruflbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03602820?term=NCT03602820&draw=2&rank=1>.
59. Novartis. Non-Interventional Study Interim Report: A Post-Authorization, Multicenter, Multinational, Longitudinal, Observational Safety Registry Study for Patients Treated with Voretigene Neparvovec (CLTW888A12401). 2022.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.01.2022	
Zeitsegment	1946 to January 07, 2022	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Erweitert um den Suchbegriff "randomised" im Freitext	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp voretigene neparvec/	0
2	voretigen*.mp.	67
3	neparvec*.mp.	68
4	luxturna*.mp.	67
5	1646819-03-5.m.	0
6	or/1-5	99
7	(rpe65 or (rpe adj "65")).mp.	950
8	6 or 7	997
9	randomized controlled trial.pt.	555225
10	(randomized or randomised).mp.	978224
11	placebo.mp.	231874
12	or/9-11	1040163
13	8 and 12	13
14	limit 13 to yr="2018-2022"	7
15	remove duplicates from 14	7

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.01.2022	
Zeitsegment	1974 to 2022 January 07	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp voretigene neparvovec/	282
2	voretigen*.mp.	299
3	neparvovec*.mp.	297
4	luxturna*.mp.	186
5	1646819-03-5.m.	271
6	or/1-5	331
7	(rpe65 or (rpe adj "65")).mp.	1652
8	6 or 7	1863
9	random*.tw.	1739463
10	placebo*.mp.	486936
11	double-blind*.tw.	226363
12	or/9-11	2004583
13	8 and 12	42
14	limit 13 to yr=2018-2022	25
15	remove duplicates from 15	25

Datenbankname	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.01.2022	
Zeitsegment	1991 – December 2021	
Suchfilter	Keine Filter angewendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp voretigene neparvovec/	0
2	voretigen*.mp.	20
3	neparvovec*.mp.	20
4	luxturna*.mp.	2
5	1646819-03-5.rn.	0
6	or/1-5	20
7	(rpe65 or rpe adj 65).mp.	45
8	6 or 7	46
9	limit 8 to yr=2018-2022	17
10	remove duplicates from 9	17

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht durchgeführt

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht durchgeführt

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht durchgeführt

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	10.01.2022
Suchstrategie	voretigene OR neparvovec OR AAV2-hRPE65v2 OR rpe65
Treffer	21

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	10.01.2022
Suchstrategie	voretigene OR neparvovec OR rpe65
Treffer	8

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	10.01.2022
Suchstrategie	rpe65 OR luxturna OR voretigene OR hrpe65
Treffer	31 records for 26 trials found

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht durchgeführt

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht durchgeführt

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht durchgeführt

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
1	Tuohy, GP, Megaw, R. A Systematic Review and Meta-Analyses of Interventional Clinical Trial Studies for Gene Therapies for the Inherited Retinal Degenerations (IRDs). [Review] Biomolecules. 2021;11.	Keine RCT
2	Maguire, AM, Russell, S, Chung, DC, et al. Durability of Voretigene Neparvovec for Biallelic RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease: Phase 3 Results at 3 and 4 Years. Ophthalmology. 2021;128:1460.	Keine RCT
3	Wang, X, Yu, C, Tzekov, RT, et al. The effect of human gene therapy for RPE65-associated Leber's congenital amaurosis on visual function: a systematic review and meta-analysis. [Review] Orphanet J Rare Dis. 2020;15:49.	Keine RCT
4	Maguire, AM, Russell, S, Wellman, JA, et al. Efficacy, Safety, and Durability of Voretigene Neparvovec-rzyl in RPE65 Mutation-Associated Inherited Retinal Dystrophy: Results of Phase 1 and 3 Trials. Ophthalmology. 2019;126:1273.	Keine RCT

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht durchgeführt

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht durchgeführt

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht durchgeführt

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov		
1	Study of Efficacy and Safety of Voretigene Neparvovec in Japanese Patients With Biallelic RPE65 Mutation-associated Retinal Dystrophy. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04516369	Keine RCT
2	Long-term Follow-up Study in Subjects Who Received Voretigene Neparvovec-rzyl (AAV2-hRPE65v2). 2018. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602820	Keine RCT
3	A Patient Registry Study for Patients Treated With Voretigene Neparvovec in US. 2018. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03597399	Keine RCT
4	Phase 1 Follow-on Study of AAV2-hRPE65v2 Vector in Subjects With Leber Congenital Amaurosis (LCA) 2. 2010. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01208389	Keine RCT
5	Natural History of Patients With Inherited Retinal Diseases Due to Mutations in RPE65 Gene. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04525261	Keine RCT
6	Safety Study in Subjects With Leber Congenital Amaurosis. 2007. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00516477	Keine RCT
7	Clinical Gene Therapy Protocol for the Treatment of Retinal Dystrophy Caused by Defects in RPE65. 2011. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01496040	Keine RCT
8	Clinical Trial of Gene Therapy for the Treatment of Leber Congenital Amaurosis (LCA). 2016. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781480	Keine RCT
9	Long-Term Follow-Up Gene Therapy Study for Leber Congenital Amaurosis OPTIRPE65 (Retinal Dystrophy Associated With Defects in RPE65). 2016. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02946879	Keine RCT

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
10	Phase 1/2 Safety and Efficacy Study of AAV-RPE65 Vector to Treat Leber Congenital Amaurosis. 2008. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00749957	Keine RCT
11	Clinical Trial of Gene Therapy for Leber Congenital Amaurosis Caused by RPE65 Mutations. 2009. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00821340	Keine RCT
12	Natural History Study in Inherited Retinal Disease Subjects Caused by Mutations in RPE65 or LRAT. 2015. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575430	Keine RCT
13	Phase I Trial of Gene Vector to Patients With Retinal Disease Due to RPE65 Mutations. 2007. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00481546	Keine RCT
14	Natural History Study of Patients With Leber Congenital Amaurosis Associated With Mutations in RPE65. 2016. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02714816	Keine RCT
15	Oral QLT091001 in Retinitis Pigmentosa (RP) Subjects With an Autosomal Dominant Mutation in Retinal Pigment Epithelial 65 Protein (RPE65). 2012. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01543906	Keine RCT
16	Safety/Proof of Concept Study of Oral QLT091001 in Subjects With Leber Congenital Amaurosis (LCA) or Retinitis Pigmentosa (RP) Due to Retinal Pigment Epithelial 65 Protein (RPE65) or Lecithin:Retinol Acyltransferase (LRAT) Mutations. 2009. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01014052	Keine RCT
17	Safety Study of RPE65 Gene Therapy to Treat Leber Congenital Amaurosis. 2008. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00643747	Keine RCT
18	Repeated Treatments of QLT091001 in Subjects With Leber Congenital Amaurosis or Retinitis Pigmentosa (Extension of Study RET IRD 01). 2012. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01521793	Keine RCT
19	Genetic Study of Patients Suffering From Congenital Amaurosis of Leber or From an Early Severe Retinal Dystrophy. 2007. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00422721	Keine RCT
20	Safety and Efficacy of Zuretinol Acetate in Subjects With Inherited Retinal Disease. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04311112	Andere Intervention
EU Clinical Trials Register		
21	Prospective study on safety and efficacy of gene therapy with voretigene neparvovec (Luxturna®) in patients with RPE65-associated inherited retinal degenerations. 2021. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000265-33	Keine RCT

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
22	Long term follow-up study of participants following an open label, multi-centre, Phase I/II dose escalation trial of an adeno-associated virus vector (AAV2/5-OPTIRPE65) for gene therapy of adults a... 2016. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000898-20	Keine RCT
23	AN OPEN-LABEL DOSE ESCALATION STUDY OF AN ADENO-ASSOCIATED VIRUS VECTOR (AAV2/2-hRPE65p-hRPE65) FOR GENE THERAPY OF SEVERE EARLY-ONSET RETINAL DEGENERATION. 2006. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001571-37	Keine RCT
24	An Open-label, Multi-centre, Phase I/II Dose Escalation Trial of an Adeno-Associated Virus Vector (AAV2/5-OPTIRPE65) for Gene Therapy of Adults and Children with Retinal Dystrophy associated with D... 2016. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003418-25	Keine RCT
25	An Open-Label Study to Evaluate the Effects of Repeated Treatments of Oral QLT091001 on Safety and Vision Outcome in Subjects with Leber Congenital Amaurosis (LCA) or Retinitis Pigmentosa (RP) Due ... 2012. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004214-42	Keine RCT
26	A Study of the Efficacy and Safety of QLT091001 in Subjects with Inherited Retinal Disease (IRD) Caused by Mutation in Retinal Pigment Epithelium Protein 65 (RPE65) or Lecithin:Retinol Acyltransferase... 2016. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005393-22	Andere Intervention
27	THOR - Tübingen Choroideremia gene therapy trial open label Phase 2 clinical trial using an adeno-associated viral vector (AAV2) encoding Rab-escort protein 1 (REP1). 2015. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005004-21	Keine RCT
International Clinical Trials Registry Platform		
28	Prospective study on safety and efficacy of gene therapy with voretigene neparvovec (Luxturna®) in patients with RPE65-associated inherited retinal degenerations. 2021. Abrufbar unter: https://trialregister.nl/trial/9321	Keine RCT
29	Prospective study on safety and efficacy of gene therapy with voretigene neparvovec (Luxturna®) in patients with RPE65-associated inherited retinal degenerations. 2021. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000265-33	Keine RCT
30	RPE65 Gene Therapy (LX101)for Leber's Congenital Amaurosis. 2021. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04731883	Andere Intervention

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
31	Study of Efficacy and Safety of Voretigene Neparvovec in Japanese Patients With Biallelic RPE65 Mutation-associated Retinal Dystrophy. 2020. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04516369	Keine RCT
32	Natural History of Patients With Inherited Retinal Diseases Due to Mutations in RPE65 Gene. 2020. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04525261	Keine RCT
33	Long-term Follow-up Study in Subjects Who Received Voretigene Neparvovec-rzyl (AAV2-hRPE65v2). 2018. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03602820	Keine RCT
34	A Patient Registry Study for Patients Treated With Voretigene Neparvovec in US. 2018. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03597399	Keine RCT
35	A study in subjects with rare inherited eye conditions caused by gene mutations to see if treatment with QLT091001 is safe and works to improve subjects' vision.. 2016. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005393-22	Andere Intervention
36	A study in subjects with rare inherited eye conditions caused by gene mutations to see if treatment with QLT091001 is safe and works to improve subjects' vision.. 2016. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005393-22	Andere Intervention
37	Long-Term Follow-Up Gene Therapy Study for Leber Congenital Amaurosis OPTIRPE65 (Retinal Dystrophy Associated With Defects in RPE65). 2016. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02946879	Keine RCT
38	Clinical Trial of Gene Therapy for the Treatment of Leber Congenital Amaurosis (LCA). 2016. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02781480	Keine RCT
39	Natural History Study of Patients With Leber Congenital Amaurosis Associated With Mutations in RPE65. 2016. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02714816	Keine RCT
40	Gene Therapy Trial for LCA2 OPTIRPE65. 2016. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003418-25	Duplikat
41	Natural History Study in Inherited Retinal Disease Subjects Caused by Mutations in RPE65 or LRAT. 2015. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02575430	Keine RCT
42	Oral QLT091001 in Retinitis Pigmentosa (RP) Subjects With an Autosomal Dominant Mutation in Retinal Pigment Epithelial 65 Protein (RPE65). 2012. Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01543906	Keine RCT

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
43	Repeated Treatments of QLT091001 in Subjects With Leber Congenital Amaurosis or Retinitis Pigmentosa (Extension of Study RET IRD 01). 2012. Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01521793	Keine RCT
44	Clinical Gene Therapy Protocol for the Treatment of Retinal Dystrophy Caused by Defects in RPE65. 2011. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01496040	Keine RCT
45	Phase 1 Follow-on Study of AAV2-hRPE65v2 Vector in Subjects With Leber Congenital Amaurosis (LCA) 2. 2010. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01208389	Keine RCT
46	Safety/Proof of Concept Study of Oral QLT091001 in Subjects With Leber Congenital Amaurosis (LCA) or Retinitis Pigmentosa (RP) Due to Retinal Pigment Epithelial 65 Protein (RPE65) or Lecithin:Retinol Acyltransferase (LRAT) Mutations. 2009. Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01014052	Keine RCT
47	Clinical Trial of Gene Therapy for Leber Congenital Amaurosis Caused by RPE65 Mutations. 2009. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00821340	Keine RCT
48	AN OPEN-LABEL DOSE ESCALATION STUDY OF AN ADENO-ASSOCIATED VIRUS VECTOR (AAV2/2-hRPE65p-hRPE65) FOR GENE THERAPY OF SEVERE EARLY-ONSET RETINAL DEGENERATION - RPE65 gene therapy. 2008. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001571-37	Keine RCT
49	Phase 1/2 Safety and Efficacy Study of AAV-RPE65 Vector to Treat Leber Congenital Amaurosis. 2008. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00749957	Keine RCT
50	Safety Study of RPE65 Gene Therapy to Treat Leber Congenital Amaurosis. 2008. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00643747	Keine RCT
51	Safety Study in Subjects With Leber Congenital Amaurosis. 2007. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00516477	Keine RCT
52	Phase I Trial of Gene Vector to Patients With Retinal Disease Due to RPE65 Mutations. 2007. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00481546	Keine RCT

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht durchgeführt.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht durchgeführt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht durchgeführt.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-94 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-94 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 301

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäres Studienziel:</u> Untersuchung, ob die nicht-simultane, bilaterale subretinale Verabreichung von AAV2-hRPE65v2 (Voretigene Neparvovec (Luxturna®)) die Navigationsfähigkeit (gemessen anhand von Mobilitätstests) bei Erwachsenen und Kindern, im Alter von drei Jahren oder älter, mit LCA aufgrund einer biallelischen Mutationen im Gen <i>RPE65</i> verbessert.</p> <p><u>Sekundäres Studienziel:</u> Fortlaufende Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von AAV2-hRPE65v2.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Es handelte sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie mit gentherapeutischer Intervention in Form von subretinaler Verabreichung von AAV2-hRPE65v2.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 in Form einer Block-Randomisierung, stratifiziert nach Alter der Patienten (≥ 10 Jahre versus < 10 Jahre) und Ergebnislevel des Mobilitätstests (bestehen bei ≥ 125 Lux versus < 125 Lux).</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das Studienprotokoll wurde zwischen Version 1 (19. Oktober 2009) und Version 6 (20. August 2013) insgesamt fünfmal geändert. Version 5 war die erste Version, die in der Klinik implementiert wurde, da die beiden Studienzentren im November 2012 und Januar 2013 erst eröffnet wurden.</p> <p><u>Protokoll Version 5 vom 10. Oktober 2012:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden Änderungen bei der Patientenrekrutierung vorgenommen, sodass 10 % oder drei Patienten zusätzlich aufgenommen werden konnten (zwei in der Interventionsgruppe, einer in der Kontrollgruppe), um vollständige Daten zur Wirksamkeit von mindestens 24 Patienten nach einem Jahr zu erhalten. • Administrative Änderungen hinsichtlich der Kennzeichnung von Blut-, Urin- und Tränenproben wurden vorgenommen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Protokoll Version 6 vom 20. August 2013:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Frühere Studienunterlagen setzten die Grenze bei mindestens 27 auswertbaren Patienten, die im Verhältnis 2:1 randomisiert werden sollten, für den Fall, dass einer der 24 Patienten, die in der Studie und den Analysen beschrieben waren, nicht für die Bewertung der Wirksamkeit nach einem Jahr verfügbar ist. Obwohl die Patientenrekrutierung endete, wenn mindestens 18 Patienten der Interventionsgruppe und neun Patienten der Kontrollgruppe eine Injektion in das zweite Auge erhalten haben, kann es erforderlich sein, bis zu vier weitere, geeignete Patienten (oder bis zu 31 auswertbare Patienten) mittels den vier Stratifizierungsfaktoren zu randomisieren. • Falls ein Patient aufgrund einer Kontraindikation innerhalb eines festgelegten Zeitraums von 18 Tagen nach der ersten Injektion nur einseitig behandelt werden konnte, wurde ein zusätzlicher Patient aufgenommen. Dieser ersetzt jedoch nicht den einseitig behandelten Patienten in der Interventionsgruppe, sondern wird ebenfalls randomisiert. Diese zusätzliche Aufnahme von Patienten sollte nicht öfter als zweimal im Laufe der Studie stattfinden. Die Daten von unilateral behandelten Patienten aus dem ersten Jahr der Nachbehandlung wurden in die Wirksamkeitsanalyse miteinbezogen. • Das Einschlusskriterium, das die Grenze für die Sehschärfe und / oder das Gesichtsfeld beschreibt, wurde aktualisiert, um zu verdeutlichen, dass die Sehschärfe beider Augen schlechter als 20 / 60 und / oder das Gesichtsfeld beider Augen weniger als 20° in jedem Meridian sein muss. • Es wurden unabhängige, verblindete Prüfer geschult, um die Navigationsfähigkeit der Patienten im Mobilitätstest bewerten zu können. Der Vergleich der Leistung eines Patienten zu Baseline erfolgte separat davon, im Rahmen der Datenanalyse. • Verdeutlichung der Formulierung, dass intraokulare Flüssigkeit, die normalerweise aus dem Auge entfernt wird, nach dem Ermessen des Chirurgen aufbewahrt werden kann. Diese Flüssigkeitsprobe ist nicht Bestandteil der im Protokoll definierten Analysen und ist möglicherweise nicht von allen Patienten verfügbar. Die Studienteilnehmer wurden dennoch gefragt, ob sie mit der möglichen zukünftigen Nutzung dieser Proben einverstanden sind. • Administrative Änderungen umfassen: Änderung des Sponsors zu Spark Therapeutics; Aktualisierungen bezüglich der Phase-I-Studie; Aktualisierung des SAPs; das Volumen der Blutentnahme wurde korrigiert, Referenzen zu verbesserten Behandlungsoptionen von LCA wurden aktualisiert.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bereitschaft zur Einhaltung des Protokolls und der Langzeit-Nachbeobachtung (long-term follow-up, LTFU), belegt durch schriftliche Einwilligung oder Zustimmung der Eltern und Zustimmung des Patienten (sofern möglich).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>2. Patienten mit der Diagnose LCA aufgrund von Mutationen im Gen <i>RPE65</i>; Durchführung oder Bestätigung der Molekulardiagnostik erfolgte durch ein CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988)-zertifiziertes Labor.</p> <p>3. Alter der Patienten drei Jahre oder älter.</p> <p>4. Sehschärfe schlechter als 20 / 60 (beide Augen) und / oder ein Gesichtsfeld kleiner als 20° in jedem Meridian (beide Augen), gemessen mit beispielsweise III4e Isopter.</p> <p>5. Ausreichend lebensfähige Netzhautzellen, bestimmt durch nicht-invasive Methoden wie OCT und / oder Ophthalmoskopie. Folgendes muss der Patient erfüllen: 1) Vorhandensein eines Bereiches der Netzhaut innerhalb des hinteren Pols von > 100 µm Dicke sichtbar durch OCT oder 2) ≥ 3 Papillendurchmesser der Netzhaut ohne Atrophie oder Pigmentdegeneration innerhalb des hinteren Pols oder 3) ein verbleibendes Gesichtsfeld innerhalb von 30° der Fixation, gemessen mit III4e Isopter oder gleichwertigem.</p> <p>6. Die Patienten müssen auswertbar für den Mobilitätstest (Primärer Endpunkt) sein, um für die Studie geeignet zu sein. Auswertbar wird wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Fähigkeit, den Mobilitätstest in dem in der Studie untersuchten Bereich der Beleuchtungsstärke zu absolvieren. Die einzelnen Patienten müssen einen Präzisionswert von ≤ 1 bei einem Mobilitätstest zum Zeitpunkt des Screenings von 400 Lux oder weniger erreichen. Patienten mit einem Präzisionswert von > 1 bei allen Mobilitätstests zum Zeitpunkt des Screenings, oder die die Teilnahme verweigern, sind von der Studienteilnahme ausgeschlossen. • Die Patienten dürfen den Mobilitätstest zum Zeitpunkt des Screenings bei einer Beleuchtungsstärke von 1 Lux nicht bestehen, um für die Studie geeignet zu sein; Patienten, die einen oder mehrere Mobilitätstests zum Zeitpunkt des Screenings bei 1 Lux bestehen, sind von der Studienteilnahme ausgeschlossen. <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient ist nicht in der Lage oder nicht gewillt die Anforderungen der Studie zu erfüllen, was auch den Erhalt von bilateralen, subretinalen Injektionen des Vektors beinhaltet. 2. Jede vorherige Teilnahme an einer Studie, bei der ein gentherapeutischer Vektor verabreicht wurde. 3. Teilnahme an einer klinischen Studie mit einem Prüfpräparat in den vergangenen sechs Monaten. 4. Verwendung von Retinoid-Verbindungen oder Vorläufersubstanzen, die möglicherweise mit der biochemischen Aktivität des Enzyms RPE65 interagieren; Patienten, die die Verwendung dieser Verbindungen für 18 Monate einstellen, konnten zur Studienteilnahme berechtigt werden. 5. Vorangegangene intraokulare Operation innerhalb von sechs Monaten. 6. Bekannte Empfindlichkeiten gegenüber Medikamenten, die in der perioperativen Phase verwendet werden sollen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>7. Vorerkrankungen des Auges oder erschwerende systemische Erkrankungen, die die geplante Operation nicht zulassen, oder die Interpretation der Studie beeinträchtigen würden. Zu den erschwerenden systemischen Erkrankungen gehören solche, bei denen die Krankheit an sich oder die Behandlung der Erkrankung die Funktion des Auges verändern kann. Beispiele sind Malignome, deren Behandlung die Funktion des zentralen Nervensystems beeinflussen kann (z. B.: Strahlenbehandlung der Augenhöhle; Leukämie mit Beteiligung des Zentralen Nervensystems / Sehnervs). Patienten mit Diabetes oder Sichelzellerkrankung werden ausgeschlossen, wenn sie eine fortgeschrittene Retinopathie (z. B. Makulaödem oder proliferative Veränderung) haben. Patienten mit einer Immunschwäche (erworben oder angeboren) werden ebenfalls ausgeschlossen, da es eine Anfälligkeit für opportunistische Infektionen geben kann.</p> <p>8. Patientinnen im gebärfähigen Alter, die schwanger sind oder nicht bereit sind, eine sichere Empfängnisverhütung für bis zu vier Monate nach Verabreichung des Vektors anzuwenden.</p> <p>9. Patienten, die nicht in der Lage sind einen Mobilitätstest aus anderen Gründen als schlechtem Sehen durchzuführen, einschließlich körperlicher und geistiger Einschränkungen.</p> <p>10. Jede andere Gegebenheit, die es dem potentiellen Patienten nicht erlaubt eine Nachbeobachtungsuntersuchung im Laufe der Studie zu beenden, oder die, nach Ansicht des Prüfers, den potentiellen Studienteilnehmer für die Studie ungeeignet macht.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Zwei Studienzentren in den USA haben Patienten in die Studie eingeschlossen.</p> <p>Studienzentren mit Anzahl der Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Children's Hospital of Philadelphia (CHOP), N=19 • University of Iowa (Iowa), N=12
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Interventionsgruppe (N=21):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht-simultane Injektionen von 1.5E11 Vg AAV2-hRPE65v2 mit einem Gesamtvolumen von 300 µl, in den subretinalen Bereichen jedes Auges; die sequentielle subretinale Injektion sollte innerhalb von 18 Tagen erfolgen. <p>Zur 1. Verabreichung von AAV2-hRPE65v2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prednison zur oralen Anwendung: <ul style="list-style-type: none"> - 1 mg/kg/Tag (max. 40 mg/Tag) für 7 Tage ab dem 3. Tag vor der ersten Injektion - 0,5 mg/kg/Tag (max. 20 mg/Tag) für weitere 5 Tage - 0,5 mg/kg/QOD (jeden zweiten Tag) (max. 20 mg/Tag) bis 3 Tage vor der zweiten Injektion <p>Zur 2. Verabreichung von AAV2-hRPE65v2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prednison zur oralen Anwendung: <ul style="list-style-type: none"> - 1 mg/kg/Tag (max. 40 mg/Tag) für 7 Tage ab dem 3. Tag vor der zweiten Injektion - 0,5 mg/kg/Tag (max. 20 mg/Tag) bis 8 Tage nach der zweiten Injektion

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Kontrollgruppe (N = 10):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Keine Verabreichung von AAV2-hRPE65v2 für einen Zeitraum von mindestens einem Jahr nach Baseline. Nach einer Seh- und Netzhautfunktionsanalyse, einschließlich eines Mobilitätstests nach einem Jahr, erhalten die Patienten eine nicht-simultane Injektion von 1.5E11 Vg AAV2-hRPE65v2 in jedes Auge (ebenfalls innerhalb von 18 Tagen), sofern sie noch alle Einschlusskriterien erfüllen. <p><u>Angaben zur Verabreichung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> AAV2-hRPE65v2 wurde in 1 ml Aliquots in 1,5 ml Kryoröhrchen als Suspension mit einer Konzentration von etwa 5E12 Vg/ml bereitgestellt. Das Produkt wurde in sterilem Wasser mit 180 mM Natriumchlorid, 10 mM Natriumphosphat und 0,001 % Lutrol F68[®] (auch bekannt als Pluronic F68 und Poloxamer 188), pH 7,3, hergestellt. Der Hilfsstoff wurde als 4,5 ml Aliquots in 5 ml Kryoröhrchen bereitgestellt. AAV2-hRPE65v2 wurde bei -60°C oder kälter gelagert. AAV2-hRPE65v2 wurde mit einer handelsüblichen Kanüle für subretinale Injektionen verabreicht. Jedes einzelne Injektionsinstrument bestand aus einer Bausch and Lomb Storz[®] Retinalkanüle, die mit einer 1 ml BD (Becton Dickinson)-Spritze (REF 309628) über ein Schlauch (Eagle Fluid Tubing Extension Kit; REF 169-30L-6) verbunden ist.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Mobilitätstest: Veränderung im Mobilitätstest-Score (bilateral, Durchführung mit beiden Augen) nach Jahr 1B (Jahr 1 in der Interventionsgruppe nach 2. Injektion) oder Jahr 1C (Jahr 1 in der Kontrollgruppe nach Baseline) im Vergleich zur Baseline:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mobilitätstests in den früheren Phase-I-Studien stützen die Rationale für die Durchführung von diesen Tests, die visuell abhängige Aktivität des täglichen Lebens darstellen; zusätzlich wurde von November 2011 bis September 2014 eine simultane Studie zur inhaltlichen und Konstruktvalidität von Mobilitätstests durchgeführt. Die Navigationsfähigkeit unter unterschiedlichen Lichtverhältnissen hängt von der Größe des Gesichtsfelds und der Lichtempfindlichkeit ab, beides Funktionen, die speziell von der Art der Netzhautdegeneration, die bei Patienten mit Mutationen im Gen <i>RPE65</i> auftritt, betroffen sind. Eine Verbesserung der Navigationsfähigkeit ist auf den ersten Blick klinisch relevant; der Einsatz von Mobilitätstests als primärer Wirksamkeitsendpunkt umgeht Ersatzmarker für gutes Sehen und zeigt einen direkten klinischen Nutzen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Nach einer 40-minütigen Gewöhnungsphase der Augen an die Dunkelheit musste jeder Patient zuerst mit dem ersten Auge, dann mit dem zweiten Auge und zuletzt mit beiden Augen unter mindestens zwei unterschiedlichen Lichtverhältnissen einen Hindernisparcours durchlaufen (insgesamt mindestens sechs Mobilitätstests). Die Beleuchtungsstärken wurden so gewählt, dass sie Lichtverhältnisse widerspiegeln, die den Patienten im Alltag begegnen. Die Lichtempfindlichkeitsgrenze, bei der der Patient den Mobilitätstest noch bestand, wurde bei 1, 4, 10, 50, 125, 250 oder 400 Lux (ausgehend vom schwächsten zum hellsten) eingestuft. • Die Mobilitätstests wurden bei jeder Studienvisite gefilmt. Die Auswertung erfolgte von verblindeten, unabhängigen Prüfern, die sowohl in der spezifischen Durchführung des Mobilitätstests als auch in der allgemeinen Orientierungs- und Mobilitätsmessung geschult waren, anhand der Aufnahmen der Patienten zu Baseline und nach einem Jahr (Jahr 1B/C) ohne Zugang zu Informationen der Gruppenzuteilung oder zu anderen Testergebnissen der retinalen / visuellen Funktion eines Patienten. • Die Gestaltung des Hindernisparcours wurde zufällig nach jedem Test anhand von zwölf standardisierten Vorlagen neu gewählt, um den Einfluss eines möglichen Lerneffektes zu minimieren. <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <p>Vollfeld-Lichtempfindlichkeit Schwellenwert-Test: Veränderung in der Lichtempfindlichkeit (Durchschnitt beider Augen) für weißes Licht nach einem Jahr (Jahr 1B/C) im Vergleich zur Baseline:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Misst die Lichtempfindlichkeit des gesamten Gesichtsfelds, indem die Leuchtdichte erfasst wird, bei der ein Patient den entsprechenden Lichtblitz noch sieht. • Der Test kann bei Patienten mit schlechter Sehschärfe, einem kleinen Gesichtsfeld und Nystagmus durchgeführt werden. Er ist ein subjektiver physiologischer Test der Netzhautfunktion, der für die Untersuchung des Sehdefizits von Patienten mit Sehstörungen aufgrund von Mutationen im Gen <i>RPE65</i> relevant ist. • Nach einer 40-minütigen Gewöhnungsphase der Augen an die Dunkelheit wurde der Test an Patienten mit geweiteten Pupillen durchgeführt; Patienten sitzen vor einem Ganzfeld-ERG in dem ein Lichtblitz erzeugt wird. Die Lichtempfindlichkeit von jedem Auge wird separat gemessen, indem das erste Auge und dann das zweite mit einer Augenklappe abgedeckt wird. Ein Ton wird zum Zeitpunkt des Lichtblitzes und zu anderen Zeitpunkten während des Tests erzeugt. Der Patient drückt parallel zum erzeugten Ton einen Knopf, wenn er einen Lichtblitz sieht und einen zweiten Knopf, wenn er keinen Lichtblitz sieht. Die Lichtblitze variieren in ihrer Leuchtdichte (in einem Bereich von ~80 dB Differenz), die zufällig generiert wird, außer zu Beginn des Tests, hier wird mit schwachen Lichtblitzen begonnen. Aus diesen Daten berechnet ein Algorithmus die minimale Leuchtdichte (für jedes Auge), bei der der Patient den entsprechenden Lichtblitz zuverlässig wahrgenommen hat. • Die Ergebnisse der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit Schwellenwert-Tests mit Weißlicht wurden für die Sekundäranalyse verwendet, aber auch chromatische Lichttests (rot und blau) wurden durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Monokularer Mobilitätstest: Veränderung im Mobilitätstest-Score (unilateral, Durchführung mit dem Auge das zuerst behandelt wurde) nach einem Jahr (Jahr 1B/C) im Vergleich zur Baseline.</p> <p>Sehschärfetest: Veränderung der Sehschärfe (Durchschnitt beider Augen) nach einem Jahr (Jahr 1B/C) im Vergleich zur Baseline:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Messungen der Sehschärfe, oder der bestkorrigierten Sehschärfe, werden zur Dokumentation jeglicher Veränderungen des peripheren Sehens durchgeführt. • Ausgewertet wird die Fähigkeit, standardisierte Bilder, dargestellt als Optotypen / Buchstaben, zu erkennen. • Diese Untersuchungen wurden unter anderem mit ETDRS-Tafeln und dem altersangepassten HOTV-Test durchgeführt; bei dem HOTV-Test werden die Buchstaben H, O, T, V, die auch von kleinen Kindern identifiziert werden können und die um eine vertikale Achse liegen, verwendet. • Die Sehschärfe wird zu Vergleichszwecken in einen Score, ausgedrückt als LogMAR, umgerechnet. • Möglicherweise mussten die Patienten sich an verschiedenen Tagen wiederholten Tests unterziehen, um konsistente Messungen zu Baseline zu erhalten. • Für die sekundäre Analyse wurden zudem LogMAR Messungen mit der Skala aus Holladay 2004 verwendet. <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <p>Seh- und Netzhautfunktionstest:</p> <p>Es gibt wenige Tests zur Messung der Veränderung der Seh- und Netzhautfunktion bei Patienten mit hochgradig eingeschränktem Sehvermögen wie bei Patienten mit Mutationen im Gen <i>RPE65</i>. Daher war es notwendig, spezifische Tests auf die Fähigkeiten des einzelnen Patienten, basierend auf Alter, Schwere des Nystagmus und verbleibender Sehfunktion, zuzuschneiden. Das spezifische Bewertungsparadigma, bezogen auf die Auswahl der Tests und dessen Durchführung (z. B. Einsetzen des Stimulus V4e oder III4e bei der kinetischen Perimetrie nach Goldmann), wurde individuell an die Patienten angepasst, abhängig von ihren individuellen Zielen, dem Grad der Sehfunktion, dem Grad des Verständnisses der Durchführungen, der Ausprägung des Nystagmus und der Kooperationsfähigkeit und Geduld bei längeren Testsitzungen. Das Studiendesign basierte auf dem Vergleich der Seh- und Netzhautfunktion nach einem Jahr (Jahr 1B/C) im Vergleich zur Baseline. Möglicherweise mussten die Patienten sich an verschiedenen Tagen wiederholten Tests unterziehen, um konsistente Messungen zu Baseline zu erhalten.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Pupillenreflextest: Die Bewertung des Pupillenreflexes ist ein objektiver physiologischer Test der Netzhautfunktion, die relevant für das Sehdefizit von Patienten mit Krankheiten aufgrund von Mutationen im Gen <i>RPE65</i> ist. Die Pupillometrie ermittelt die Verbesserung der Netzhautfunktion; die Kontrolle der Verengung der Pupillen hängt von einem Signal ab, das von der Netzhaut an das Gehirn und zurück an den Irisschließmuskel des Auges weitergeleitet wird. Der Pupillenreflextest dokumentiert den Grad der Verengung beider Pupillen in Abhängigkeit von der Exposition, erst des einen und dann des anderen Auges, gegenüber Licht unterschiedlicher Intensität. Die Verbesserung wurde durch eine ansteigende Amplitude in der Verengung im Vergleich zur Baseline ermittelt. Veränderungen in der Geschwindigkeit der Verengung wurde sekundär gemessen. • Gesichtsfeldtests: Gesichtsfeldtests wurden eingesetzt, um die Veränderung in der Funktion verschiedener Areale der Netzhaut zu messen; dazu wurde die kinetische Perimetrie nach Goldmann und die statische Perimetrie nach Humphrey eingesetzt. Postoperative Gesichtsfeldtests wurden einen Monat nach der Operation das erste Mal durchgeführt, sofern die kognitive und Kooperationsfähigkeit des Patienten es erlaubten. • Kontrastempfindlichkeit: Ein Test bezüglich der Kontrastempfindlichkeit wurde eingesetzt, um zu messen, inwieweit ein Patient Objekte mit unterschiedlichem Kontrast erkennen kann. • Orientierungs- und Mobilitätsmessungen: Eine Bewertung der Leistung im Alltag wurde für jeden Patienten zu Baseline und nach einem Jahr durchgeführt; diese Untersuchungen, die unter der direkten Aufsicht von geschulten Personen in Orientierungs- und Mobilitätsmessungen durchgeführt und ausgewertet wurden, fanden möglichst im Wohnumfeld des Patienten statt. • Patientenberichteter Endpunkt: Die Prüfer entwickelten außerdem einen Fragebogen zur visuellen Lebensqualität, die relevant für das Sehdefizit aufgrund von Mutationen im Gen <i>RPE65</i> ist. Dieser patientenberichtete Endpunkt bestand aus 25 Fragen zu Aktivitäten des täglichen Lebens, die von der Sehkraft abhängen oder eine visuelle Komponente einschließen. Patienten und ihr Elternteil oder Ehrziehungsberechtigter, falls erforderlich, wurden gebeten Antworten bezüglich des wahrgenommenen Schwierigkeitsgrades dieser alltäglichen Aktivitäten zu geben. <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Patienten nahmen an der Untersuchung zu Baseline teil. • Patienten der Interventionsgruppe erhielten innerhalb von 90 Tagen nach Baseline die nicht-simultane Injektion von AAV2-hRPE65v2 (A: erste Injektion, B: zweite Injektion); Erhebungszeitpunkte: <ul style="list-style-type: none"> - Tag 0A/B: erste / zweite Verabreichung des Vektors - Tag 1A/B und 3A/B: wiederholte Untersuchungen - Tag 14B, 30B, 90B, 180B und Jahr 1B-15B: nach der zweiten Injektion (Tag 0B) • Patienten der Kontrollgruppe erhielten bis zum Zeitpunkt Jahr 1C keine Injektion, dann Cross-over zur Interventionsgruppe, wenn möglich; Erhebungszeitpunkte: <ul style="list-style-type: none"> - Tag 30C, 90C, 180C und Jahr 1C nach Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Befragung oder Bericht des Patienten. • Beobachtung und / oder körperliche Untersuchung. • Ergebnisse von Labortests oder anderen diagnostischen Tests. • Die UE sollten als mild, moderat, schwer, lebensbedrohlich oder mit Todesfolge beschrieben werden. • Der Prüfer sollte anhand der folgenden Kriterien seine Meinung über das Verhältnis der einzelnen UE zur Studienmedikation dokumentieren: <ul style="list-style-type: none"> - Zusammenhang ist unwahrscheinlich - Zusammenhang ist möglich - Zusammenhang ist wahrscheinlich • Alle UE sollten von der medizinischen Aufsicht und dem DSMB überprüft werden. • Ein SUE war definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das zu einem der folgenden Resultate führt: <ul style="list-style-type: none"> - Tod - einem lebensbedrohlichen Ereignis (das den Patienten unmittelbarer Lebensgefahr aussetzt) - einem stationären Krankenhausaufenthalt oder verlängerten Krankenhausaufenthalt - einer anhaltenden oder signifikanten Unfähigkeit oder erheblichen Beeinträchtigung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen zu erfüllen - eine angeborene Anomalie / Geburtsfehler • Alle SUE wurden der medizinischen Aufsicht (und ggf. dem IRB) vom Prüfer oder Verantwortlichen unverzüglich nach Bekanntwerden des Ereignisses gemeldet. Der Sponsor informierte auch die zuständigen Bundesaufsichtsbehörden. Alle SUE wurden beobachtet, bis sie entweder nicht mehr auftraten oder stabil waren. • UE wurden während der Durchführung der Studie laufend erhoben und bewertet. Die Patienten wurden bei jeder Studienvisite gefragt, ob seit dem letzten Besuch UE aufgetreten sind.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> • Die ursprünglich geplante Analyse des primären Endpunkts (Mobilitätstest), sollte anhand der Veränderung im Mobilitätstest-Summenscore für das rechte Auge, das linke Auge und beide Augen gemessen werden, wie im Protokoll und im ursprünglichen SAP beschrieben. Nach Unterstützung der EMA bei der Erstellung des Protokolls am 29. Juli 2013 wurde eine zweite Version des SAP erstellt (10. März 2014; eingereicht zu Investigational new drug (IND) 13408 am 12. März 2014) und insofern geändert, dass der primäre Endpunkt nur den Mobilitätstest beider Augen umfasst. Die bilaterale Testbedingung spiegelt den geplanten Nutzen und die realen Bedingungen wider, die in den meisten Fällen von der Funktion beider Augen abhängen, ohne jedes Auge zweimal zu zählen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Während Gesprächen im Juni 2015, empfahl die Food and Drug Administration (FDA), dass der Sponsor einen co-primären Endpunkt in Betracht zieht, der die Veränderung des Mobilitätstest-Scores, des zuerst behandelten Auges der Interventionsgruppe, mit dem Score des ersten Auges von Patienten der Kontrollgruppe, vergleicht. Der monokulare Mobilitätstest des zuerst behandelten Auges wurde als ein sekundärer Endpunkt aufgenommen. • Zusätzlich wurde implementiert, dass die Tests der sekundären Endpunkte hierarchisch durchgeführt werden (1. Vollfeld-Lichtempfindlichkeit Schwellenwert-Test, 2. Monokularer Mobilitätstest, 3. Sehschärfetest), um eine strikte Kontrolle der Typ-I-Fehlerrate in den drei sekundären Analysen zu gewährleisten. • Im Rahmen der Änderungen im SAP wurde der Pupillenreflextest aufgrund von Schwierigkeiten mit zuverlässigen, quantitativen und unabhängigen Analysen, als ein explorativer Endpunkt deklariert.
7	Fallzahl	<p><u>Geplante Rekrutierungszahl:</u> N ≥ 27 (Interventionsgruppe N ≥ 18; Kontrollgruppe N ≥ 9)</p> <p><u>Zahl der tatsächlich rekrutierten Patienten:</u> N = 31 (Interventionsgruppe N = 21; Kontrollgruppe N = 10)</p>
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<ul style="list-style-type: none"> • Da es sich um eine extrem seltene Erkrankung (ultra-orphan disease) handelt, steht nur eine kleine Anzahl von Patienten für eine Phase-III-Studie zur Verfügung. Die Studie sollte ein möglichst breites Patientenspektrum einschließen, da es wichtig ist zu verstehen, wie sich AAV2-hRPE65v2 auf das gesamte Krankheitsspektrum auswirkt. Daher war es für den Sponsor wichtig eine große Altersspanne, einschließlich Kinder aufzunehmen, trotz der zu erwartenden Schwierigkeit, die subjektive Sehfunktion bei sehr kleinen Kindern zuverlässig zu messen. • Eine weitere Herausforderung bei sehr kleinen Zielpopulationen und damit bei sehr kleinen klinischen Studien, ist die Maximierung der Effizienz der Studie. • Bei Erkrankungen mit einer sehr kleinen Zielpopulation, können die Entwickler der Studie den Stichprobenumfang nicht erhöhen und müssen daher Methoden zur Erhöhung der Genauigkeit jeder Messung in Betracht ziehen. • Erfahrungen mit Phase-I-Studien zu AAV2-hRPE65v2 deuten darauf hin, dass mindestens 50 % der Patienten eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Navigationsfähigkeit ein Jahr nach der gentherapeutischen Intervention zeigen würden (gemessen durch Mobilitätstests). • Es sollten mindestens 27 Patienten mit nachgewiesenen Mutationen im Gen <i>RPE65</i>, im Alter von drei Jahren oder älter, von den Studienzentren CHOP oder Iowa rekrutiert werden. • Die Studiendurchführung und Analysen wurden für insgesamt 24 Patienten mit bilateraler Eignung beschrieben; die Studie sah jedoch vor, mindestens weitere 10 % oder drei Patienten zu randomisieren (zwei in der Interventionsgruppe, einer in der Kontrollgruppe), falls einer der Patienten nicht für die Bewertung der Wirksamkeit nach einem Jahr verfügbar ist.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Die Patientenrekrutierung endete, wenn mindestens 18 Patienten die Injektion in das zweite Auge erhalten hatten und mindestens neun Patienten in die Kontrollgruppe aufgenommen wurden. Das führte dazu, dass eine Randomisierung weiterer vier geeigneter Patienten, auf Basis der vier Stratifizierungsfaktoren, notwendig war.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Zwischenanalyse geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<ul style="list-style-type: none"> Die Studie war eine offene Studie, bei der die Patienten in Interventions- oder Kontrollgruppe randomisiert wurden. Die Randomisierung in die beiden Gruppen wurde von einem unabhängigen Datenmanagementunternehmen durchgeführt, sodass die Prüfer und Studienteilnehmer erst bei der Untersuchung zu Baseline über die geplante Zuteilung erfahren haben.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<ul style="list-style-type: none"> Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 und war stratifiziert nach Alter der Patienten beim Screening (≥ 10 Jahre oder < 10 Jahre) und Ergebnislevel des Mobilitätstests (≥ 125 Lux oder < 125 Lux) zum Zeitpunkt des Screenings. Innerhalb jedes Stratums regelten randomisierte Blöcke (Blockgröße von 3) die Zuteilung zur Behandlungsgruppe.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<ul style="list-style-type: none"> Es handelte sich um eine offene Studie, bei der die Patienten im Verhältnis 2:1 in Interventions- oder Kontrollgruppe randomisiert wurden. Prüfer und Studienteilnehmer haben erst bei der Untersuchung zu Baseline über die geplante Zuteilung in Interventions- und Kontrollgruppe erfahren. Jeder randomisierte Patient erhielt eine Patienten-ID.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<ul style="list-style-type: none"> Die Zuteilung der Patienten wurde von einem unabhängigen Datenmanagementunternehmen durchgeführt. Die Aufnahme der Patienten erfolgte durch die beiden Studienzentren in Philadelphia und Iowa.
11	Verblindung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) Nein (die Patienten waren nicht verblindet)</p> <p>b) Nein (diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, waren nicht verblindet)</p> <p>c) Ja (Bewertung der primären Zielgröße), Nein (Bewertung der anderen Zielgrößen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Studie wurde als offene Studie geplant, die Durchführung einer Scheinoperation in der Kontrollgruppe wurde aus ethischen Gründen und aufgrund der systemischen Vorbehandlung mit oralen Kortikosteroiden, die mit den üblichen Risiken verbunden gewesen wäre, abgelehnt, insbesondere angesichts der Einbeziehung von pädiatrischen Studienteilnehmern. • Prüfer, die unabhängig vom Sponsor und den klinischen Studienteams waren, sollten den primären Endpunkt (Mobilitätstest) bewerten und analysieren, nachdem sie eine Schulung in der spezifischen Durchführung des Mobilitätstests als auch in der allgemeinen Orientierungs- und Mobilitätsmessung halten hatten. Diese Prüfer erhielten wöchentlich kodierte Videos mit den Mobilitätstests; sie erhielten keine Informationen über die Patienten, den Untersuchungsplan, die Behandlungsgruppe, die Ergebnisse anderer Seh- und Netzhautfunktionsanalysen oder Angaben zur Art der klinischen Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Analysepopulationen:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ITT (Intention-to-treat)-Population: umfasst alle randomisierten Patienten. 2. mITT (modified ITT)-Population: umfasst alle randomisierten Patienten, die nicht ausschieden oder nicht ausscheiden mussten bevor der Patient selbst, ein Elternteil, der Hauptprüfer (Principal Investigator) oder die medizinische Aufsicht (Medical Monitor) die zugewiesene Behandlung kannte. 3. PP (Per Protocol)-Population: umfasst alle ITT-Patienten, die 1) alle Einschluss- und Ausschlusskriterien erfüllten; und 2) nicht ausschieden oder ausscheiden mussten bevor der Patient selbst, ein Elternteil, der Hauptprüfer oder die medizinische Aufsicht die zugewiesene Behandlung kannte. In der Interventionsgruppe wurden die Patienten, die nur eine Injektion erhalten hatten, ausgeschlossen. 4. Safety-Population: umfasst alle Patienten der Interventionsgruppe, die eine Injektion in eines der beiden Augen erhalten hatten und alle Patienten der Kontrollgruppe, die nicht ausschieden oder ausscheiden mussten bevor der Patient selbst, ein Elternteil, der Hauptprüfer oder die medizinische Aufsicht die zugewiesene Behandlung kannte. <p>In dieser Studie waren die mITT- und Safety-Population identisch.</p> <p><u>Statistische Methoden zur Bewertung der Endpunkte:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Alle gesammelten Daten wurden gelistet und deskriptiv für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst. • Kategoriale Variablen wurden mittels Häufigkeiten und Prozentangaben zusammengefasst. • Kontinuierliche Daten wurden mittels Anzahl der Patienten, Mittelwert, Median, SD oder SE, relevanter Perzentile und minimaler und maximaler Werte zusammengefasst. • Alle Ergebnisse wurden mit der Computersoftware SAS[®] (Version 9.4 oder höher) oder R berechnet. • Die Auflistungen der Studiendaten wurden von Westat bereitgestellt. • Statistische Analysen, inklusive Analysetabellen, Grafiken, und Auflistungen zu Wirksamkeit und Sicherheit wurden von Statistics Collaborative, Inc. (SCI) bereitgestellt. • Der primäre Endpunkt wurde mit einer zweiseitigen Typ-I-Fehlerrate von 0,05 getestet. • Die drei sekundären Endpunkte wurden hierarchisch getestet: <ul style="list-style-type: none"> • Wenn die Veränderung im Mobilitätstest-Score statistisch signifikant war, wurde die Veränderung im Vollfeld-Lichtempfindlichkeit Schwellenwert mit einer zweiseitigen Typ-I-Fehlerrate von 0,05 getestet. • Wenn die Veränderung im Vollfeld-Lichtempfindlichkeit Schwellenwert statistisch signifikant war, wurde die Veränderung im monokularen Mobilitätstest-Score mit einer zweiseitigen Typ-I-Fehlerrate von 0,05 getestet. • Wenn die Veränderung im monokularen Mobilitätstest-Score statistisch signifikant war, wurde die Veränderung in der Sehschärfe mit einer zweiseitigen Typ-I-Fehlerrate von 0,05 getestet. • Primärer Endpunkt (Mobilitätstest): <ul style="list-style-type: none"> • Ausgewertet wurde die Veränderung im Mobilitätstest-Score (bilateral) nach einem Jahr (Jahr 1B/C) im Vergleich zur Baseline. • Für die Analyse wurde ein nicht-parametrischer Permutationstest basierend auf einem Wilcoxon-Rangsummen-Test mit exaktem p-Wert verwendet. • Für die Berechnung der Teststatistik des Wilcoxon Rangsummen-Tests wurde der durchschnittliche Rang verwendet, wenn die Beobachtungen den gleichen Wert hatten (d.h. gebunden waren). • Für den Permutationstest wurden alle möglichen Permutationen herangezogen. • Sekundäre Endpunkte (Vollfeld-Lichtempfindlichkeit Schwellenwert-Test, Monokularer Mobilitätstest, Sehschärfetest): <ul style="list-style-type: none"> - Monokularer Mobilitätstest: Ausgewertet wurde die Veränderung im Mobilitätstest-Score (unilateral) nach einem Jahr (Jahr 1B/C) im Vergleich zur Baseline. Der Monokulare Mobilitätstest wurde analog zum primären Endpunkt ausgewertet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Vollfeld-Lichtempfindlichkeit Schwellenwert-Test und Sehschärfetest: Ausgewertet wurde die Veränderung nach einem Jahr (Jahr 1B/C) im Vergleich zur Baseline. Für die Analyse wurde ein generalisiertes lineares Modell mit wiederholten Messungen verwendet, mit Studienmonat als fixen Effekt. Die mittlere Veränderung nach Jahr 1B/C im Vergleich zur Baseline und das zugehörige 95 %-KI wurden mit Hilfe des Modells berechnet. • Weitere Endpunkte (Pupillenreflextest, Gesichtsfeldtests, Kontrastempfindlichkeit, Orientierungs- und Mobilitätsmessungen, Patientenberichteter Endpunkt) <ul style="list-style-type: none"> - Deskriptiv ausgewertet wurde die Veränderung nach einem Jahr (Jahr 1B/C) im Vergleich zur Baseline. • Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit <ul style="list-style-type: none"> - UE wurden auf Basis einzelner SOC und PT gemäß MedDRA-Kodierung (Version 14.0) ausgewertet. - UE wurden pro Patient erfasst. - Die Datenauflistungen aus dem Case Report Form (CRF) beinhalten alle gesammelten Daten. - Für die Interventionsgruppe wurden die behandlungsbedingten UE (Treatment emergent adverse events, TEAE) zu oder nach der ersten Injektion oder vor der ersten Injektion, mit verschlechtertem Schweregrad nach der ersten Injektion, erfasst. - Für die Kontrollgruppe gab es ähnliche Regelungen in Bezug auf den ersten Tag der Auswertung zu Baseline. - Es wurden TEAE bis 30 Tage nach Studienabbruch erfasst mit dem Datum des ersten Auftretens und dem Datum, an dem es nicht mehr auftrat, mit der Ernsthaftigkeit, der Schwere, dem Grad (falls zutreffend), dem Bezug zur Studienmedikation und der Art der Verabreichung, den Maßnahmen und dem Ergebnis. - Es wurden Laborparameter pro Zeitpunkt, Patient und Behandlungsgruppe erfasst. - Werte und Veränderungen zur Baseline zu jedem protokollspezifischen Zeitpunkt wurden aufgeführt. - Im Rahmen der regelmäßigen Sicherheitsüberwachung traf sich ein unabhängiges DSMB, um die Sicherheit zu besprechen und halbjährlich die Daten der Zwischenprüfungen während der Studie zu überprüfen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Supportive Analysen</u></p> <p>Es wurden supportive Analysen für den Mobilitätstest (primärer Endpunkt) durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit für das Durchlaufen des Hindernisparcours: Bei der Durchführung eines Mobilitätstests wurde die Zeit für das Durchlaufen des Hindernisparcours, die Anzahl der Hindernisse, die der Patient nicht überwinden konnte und die Häufigkeit, mit der der Patient vom Hindernisparcours abkam, erfasst. Ausgewertet wurde die Veränderung in der Zeit für das Durchlaufen des Hindernisparcours nach einem Jahr (Jahr 1B/C) im Vergleich zur Baseline. Für die Analyse wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) mit der Behandlungsgruppe als Kovariate verwendet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Mobilitätstest durchgeführt auf individuellen Hindernisparcours: Um die quantitativen Effekte der Gestaltung eines Hindernisparcours zu untersuchen, wurde als supportive Analyse eine ANOVA modelliert, die das Alter (kategorisiert in zwei oder drei Kategorien) und Gestaltung als fester Effekte und den Patienten als zufälligen Effekt einschließt. • Mobilitätstest-Summenscore: Der Mobilitätstest-Summenscore berechnet die Summe der Veränderung für das rechte Auge, das linke Auge und beide Augen. <p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden Sensitivitätsanalysen für den Mobilitätstest (primärer Endpunkt) durchgeführt, hierfür wurden die Veränderungen im Mobilitätstest-Scores für die mITT- und PP-Populationen ausgewertet.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Anzahl der randomisierten Patienten Interventionsgruppe: N=21 Kontrollgruppe: N=10 b) Anzahl der tatsächlich behandelten Patienten Interventionsgruppe: N=20 Kontrollgruppe: N=9 c) Anzahl der bei der Analyse berücksichtigten Patienten Interventionsgruppe: N=21 Kontrollgruppe: N=10
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	1. Interventionsgruppe: Frühzeitiges Ausscheiden aus der Studie: 1 von 21 (4,8 %) <ul style="list-style-type: none"> - Entscheidung des Arztes (n=1) 2. Kontrollgruppe: Frühzeitiges Ausscheiden aus der Studie: 1 von 10 (10 %) <ul style="list-style-type: none"> - Entscheidung des Patienten (n=1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> • Der erste Patient wurde am 15. November 2012 in die Studie aufgenommen. • Der letzte Besuch eines Patienten war am 06. April 2015. • Der Datenschnitt war am 16. Juli 2015. • Die Interventionsgruppe hatte von Jahr 1B - Jahr 5B jährliche Nachbeobachtungsuntersuchungen. Die Nachbeobachtung läuft für alle Patienten, die den AAV2-hRPE65v2 Vektor verabreicht bekommen haben, für 10 Jahre weiter (Visiten oder Telefonkontakt).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	<ul style="list-style-type: none"> Die Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse Jahr 1B/C zeigten für den primären Endpunkt (Veränderung im Mobilitätstest-Score) einen signifikanten Behandlungseffekt auf. Das Langzeit-Nachbeobachtung läuft noch vom 2. bis zum 15. Jahr (Jahr 2B-Jahr 15B) weiter. Dabei erfolgte / erfolgt die Langzeit-Nachbeobachtung in den ersten fünf Jahren per Studiervisite und danach per Telefonkontakt.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

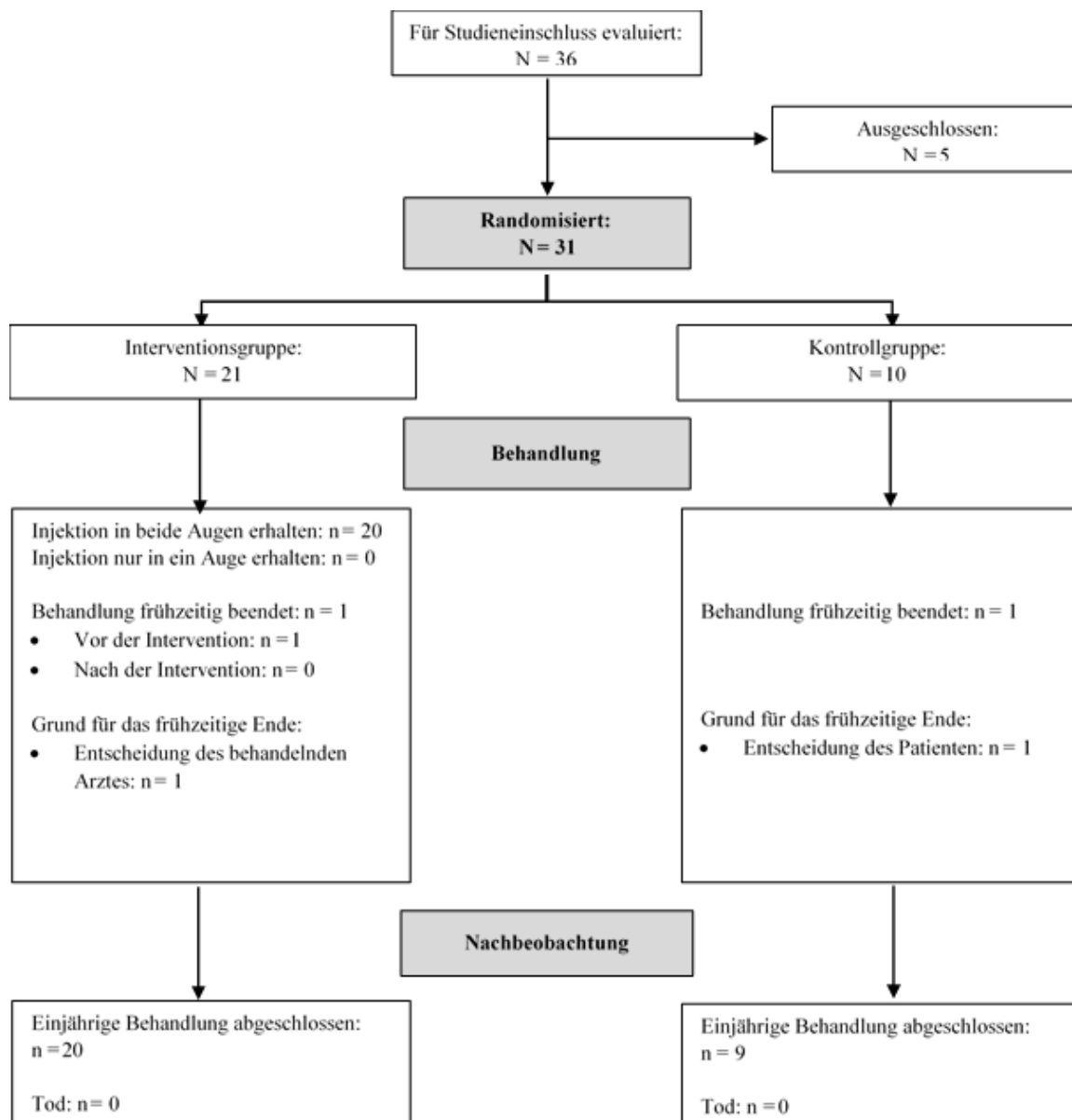


Abbildung 4-4: Flow-Chart der Studie 301

Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Verlängerungsstudie LTFU

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2	Hintergrund/Rationale	<p>Vorangegangene klinische Gentransferstudien mit subretinal verabreichtem AAV2-hRPE65v2 (Voretigen Neparvovec (Luxturna[®])), schlossen Erwachsene und Kinder mit vererbter Netzhautdegeneration aufgrund autosomal-rezessiv vererbter <i>RPE65</i>-Genmutation zwischen Oktober 2007 und November 2013 ein. 41 Patienten erhielten Voretigen Neparvovec über eine subretinale Injektion in einem von zwei Studienzentren – im Children's Hospital of Philadelphia (CHOP) oder an der University of Iowa Hospital and Clinics.</p> <p>Gemäß der FDA-Richtlinie zur Langzeitnachsorge (<i>Long-term follow-up</i>, LTFU) von Patienten, die gentherapeutische Prüfpräparate erhalten, soll diese Studie die langfristige Wirksamkeit sowie die Art und Schwere von Nebenwirkungen nach dem Voretigen Neparvovec-Gentransfer untersuchen. Soweit möglich, werden nach der subretinalen Verabreichung von Voretigen Neparvovec Daten für 15 Jahre erhoben.</p> <p>Die Studie ist derzeit noch nicht abgeschlossen. Es existiert ein Studienbericht vom 30.07.2021 für den aktuellen Datenschnitt vom 30.06.2020.</p>
3	Zielsetzungen	<ul style="list-style-type: none"> • Erhebung von spät auftretenden UE bei Patienten, die mit dem Prüfpräparat Voretigen Neparvovec behandelt worden sind • Untersuchung, ob UE im Zusammenhang mit der Gentherapie stehen, um die langfristigen Folgen einer subretinalen Voretigen Neparvovec-Verabreichung zu bewerten • Bestimmung der Expressionsdauer des verabreichten Transgens (<i>RPE65</i>) nach der subretinalen Injektion von Voretigen Neparvovec durch Auswertung von Netzhaut-/Sehfunktionstests
Methoden		
4	Studiendesign	<p>Bei dieser Studie handelt es sich um eine nicht-randomisierte, nicht-interventionelle Langzeit-Nachbeobachtungsstudie mit Patienten, die an früheren Voretigen Neparvovec-Gentherapiestudien teilgenommen haben.</p> <p>Voraussetzungen für den Studieneintritt eines Patienten waren die erfolgte subretinale Verabreichung von Voretigen Neparvovec in einer vorherigen klinischen Studie sowie eine unterschriebene Einverständniserklärung für diese Verlängerungsstudie. Die Studiendauer beträgt 15 Jahre ab dem Zeitpunkt der Verabreichung von Voretigen Neparvovec für jeden Patienten. In diesem Zeitraum finden jährliche Visiten statt. Diese orientieren sich an dem Datum der letzten Injektion und tolerieren ein zulässiges Visitenfenster von ± 60 Tagen.</p> <p>Alle schwerwiegenden UE (SUE) sowie alle UE, die möglicherweise oder wahrscheinlich im Zusammenhang mit der Verabreichung von Voretigen Neparvovec stehen, einschließlich spät auftretender Ereignisse (z. B. hämatologische, neurologische und Autoimmunerkrankungen) werden gesammelt und der FDA, den IRBs und anderen Aufsichtsbehörden gemäß den Meldepflichten gemeldet.</p>

5	Rahmen	<p>In die LTFU-Studie sollten bis zu 41 frühere Patienten aus der Studie AAV2-hRPE65v2-101 (Studie 101) bzw. der Folgestudie AAV2-hRPE65v2-102 (Studie 102) sowie der bewertungsrelevanten Studie AAV2-hRPE65v2-301 (Studie 301) eingeschlossen werden. Die Studienzentren befinden sich im CHOP und an den University of Iowa Hospital and Clinics.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datum der Studieninitiierung: 15.11.2012 • Erster Patient, der aus Studie 301 in LTFU-Studie gewechselt ist: Juni 2015. • Letzter Patient, der aus Studie 301 in LTFU-Studie gewechselt ist: 14.12.2016 • Durchführung jährlicher Datenschnitte • Aktueller Datenschnitt: 30.06.2020
6	Studienteilnehmer	<p><u>Einschlusskriterium:</u> Patienten, die an vorangegangenen subretinalen Voretigen Neparvovec-Gentherapiestudien teilgenommen haben</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, die der Studie nicht zustimmen 2. Patienten, von denen die Prüfer glauben, dass diese nicht in der Lage sind, die Studienuntersuchungen durchzuführen
7	Endpunkte	<p><u>Wirksamkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mobilitätstest • Pupillenreflextest • Vollfeld-Lichtempfindlichkeit Schwellenwert-Test • Sehschärfetest • Fragebogen zur visuellen Funktion • Gesichtsfeldtest – Perimetrie nach Goldmann bzw. Humphrey • Kontrastempfindlichkeit • Orientierungs- und Mobilitätsmessungen (nur Teilnehmer der ursprünglichen Interventionsgruppe der 301 im zweiten Jahr nach letzter Injektion) <p><u>Sicherheit:</u></p> <p>Die jährlichen Studienvisiten umfassen Anamnese, körperliche und ophthalmologische Untersuchungen (einschließlich optische Kohärenztomografie (OCT), Fundusfotografie und Erfassung von spät auftretenden Ereignissen, die auf das Verabreichungsverfahren zurückzuführen sind, z. B. Katarakt), Schwangerschaftsverläufe, Bluttests und Urinanalyse. Es können zusätzliche medizinische Informationen erforderlich sein, um den Zusammenhang zwischen UE und dem Gentherapievektor Voretigen Neparvovec zu bestimmen.</p> <p><i>Anmerkung:</i> Gemäß der Forderung des G-BA wurden für das vorliegende Dossier nur diejenigen Endpunkte der Verlängerungsstudie LTFU analysiert und deskriptiv dargestellt, die bereits in der Studie 301 erhoben wurden.</p>
8	Datenquellen/Messmethoden	<p><u>Wirksamkeit:</u></p> <p>Die jährlichen Visiten können einen oder mehrere der folgenden Netzhaut-/Sehfunktionstests umfassen, die allen Patienten aus ihrer Teilnahme an früheren Gentherapiestudien bekannt sind:</p>

		<p>Mobilitätstest [Jahr 2 – Jahr 15 nach der zweiten Injektion]: Veränderung im Mobilitätstest-Score (bilateral, Durchführung mit beiden Augen) im Vergleich zur Baseline:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach einer 40-minütigen Gewöhnungsphase der Augen an die Dunkelheit muss jeder Patient zuerst mit dem ersten Auge, dann mit dem zweiten Auge und zuletzt mit beiden Augen unter mindestens zwei unterschiedlichen Lichtverhältnissen einen Hindernisparcours durchlaufen (insgesamt mindestens sechs Mobilitätstests). Die Beleuchtungsstärken werden so gewählt, dass sie Lichtverhältnisse widerspiegeln, die den Patienten im Alltag begegnen. Die Lichtempfindlichkeitsgrenze, bei der der Patient den Mobilitätstest noch besteht, wird bei 1, 4, 10, 50, 125, 250 oder 400 Lux (ausgehend vom schwächsten zum hellsten) eingestuft. • Die Mobilitätstests werden bei jeder Studienvisite gefilmt. Die Auswertung erfolgt von verblindeten, unabhängigen Prüfern, die sowohl in der spezifischen Durchführung des Mobilitätstests als auch in der allgemeinen Orientierungs- und Mobilitätsmessung geschult sind, anhand der Aufnahmen der Patienten zu Baseline und nach zwei Jahren, drei Jahren, usw. bis nach 15 Jahren, ohne Zugang zu Informationen der Gruppenzuteilung oder zu anderen Testergebnissen der retinalen / visuellen Funktion eines Patienten. • Die Gestaltung des Hindernisparcours wird zufällig nach jedem Test anhand von zwölf standardisierten Vorlagen neu gewählt, um den Einfluss eines möglichen Lerneffektes zu minimieren. <p>Pupillenreflextest [Jahr 2 – Jahr 15 nach der zweiten Injektion]: Die Bewertung des Pupillenreflexes ist ein objektiver physiologischer Test der Netzhautfunktion, die relevant für das Sehdefizit von Patienten mit Krankheiten aufgrund von Mutationen im Gen <i>RPE65</i> ist. Die Pupillometrie ermittelt die Verbesserung der Netzhautfunktion; die Kontrolle der Verengung der Pupillen hängt von einem Signal ab, das von der Netzhaut an das Gehirn und zurück an den Irisschließmuskel des Auges weitergeleitet wird. Der Pupillenreflextest dokumentiert den Grad der Verengung beider Pupillen in Abhängigkeit von der Exposition, erst des einen und dann des anderen Auges, gegenüber Licht unterschiedlicher Intensität. Die Verbesserung wird durch eine ansteigende Amplitude in der Verengung im Vergleich zur Baseline ermittelt. Veränderungen in der Geschwindigkeit der Verengung werden sekundär gemessen.</p> <p>Vollfeld-Lichtempfindlichkeit Schwellenwert-Test [Jahr 2 – Jahr 15 nach der zweiten Injektion]: Veränderung in der Lichtempfindlichkeit (Durchschnitt beider Augen) für weißes Licht im Vergleich zur Baseline:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Misst die Lichtempfindlichkeit des gesamten Gesichtsfelds, indem die Leuchtdichte erfasst wird, bei der ein Patient den entsprechenden Lichtblitz noch sieht. • Der Test kann bei Patienten mit schlechter Sehschärfe, einem kleinen Gesichtsfeld und Nystagmus durchgeführt werden. Er ist ein subjektiver physiologischer Test der Netzhautfunktion, der für die Untersuchung des Sehdefizits von Patienten mit Sehstörungen aufgrund von Mutationen im Gen <i>RPE65</i> relevant ist.
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> • Nach einer 40-minütigen Gewöhnungsphase der Augen an die Dunkelheit wird der Test an Patienten mit geweiteten Pupillen durchgeführt; Patienten sitzen vor einem Ganzfeld-ERG in dem ein Lichtblitz erzeugt wird. Die Lichtempfindlichkeit von jedem Auge wird separat gemessen, indem das erste Auge und dann das zweite mit einer Augenklappe abgedeckt wird. Ein Ton wird zum Zeitpunkt des Lichtblitzes und zu anderen Zeitpunkten während des Tests erzeugt. Der Patient drückt parallel zum erzeugten Ton einen Knopf, wenn er einen Lichtblitz sieht und einen zweiten Knopf, wenn er keinen Lichtblitz sieht. Die Lichtblitze variieren in ihrer Leuchtdichte (in einem Bereich von ~80 dB Differenz), die zufällig generiert wird, außer zu Beginn des Tests, hier wird mit schwachen Lichtblitzen begonnen. Aus diesen Daten berechnet ein Algorithmus die minimale Leuchtdichte (für jedes Auge), bei der der Patient den entsprechenden Lichtblitz zuverlässig wahrgenommen hat. <p>Sehschärfetest [Jahr 2 – Jahr 15 nach der zweiten Injektion]: Veränderung der Sehschärfe (Durchschnitt beider Augen) im Vergleich zur Baseline:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Messungen der Sehschärfe, oder der bestkorrigierten Sehschärfe, werden zur Dokumentation jeglicher Veränderungen des peripheren Sehens durchgeführt. • Ausgewertet wird die Fähigkeit, standardisierte Bilder, dargestellt als Optotypen / Buchstaben, zu erkennen. • Diese Untersuchungen werden unter anderem mit ETDRS-Tafeln und dem altersangepassten HOTV-Test durchgeführt; bei dem HOTV-Test werden die Buchstaben H, O, T, V, die auch von kleinen Kindern identifiziert werden können und die um eine vertikale Achse liegen, verwendet. • Die Sehschärfe wird zu Vergleichszwecken in einen Score, ausgedrückt als LogMAR, umgerechnet. • Möglicherweise müssen sich die Patienten an verschiedenen Tagen wiederholten Tests unterziehen, um konsistente Messungen zu erhalten. <p>Fragebogen zur visuellen Funktion [Jahr 2 – Jahr 15 nach der zweiten Injektion]: Die Prüfer entwickelten einen Fragebogen zur visuellen Lebensqualität, die relevant für das Sehdefizit aufgrund von Mutationen im Gen <i>RPE65</i> ist. Dieser patientenberichtete Endpunkt besteht aus 25 Fragen zu Aktivitäten des täglichen Lebens, die von der Sehkraft abhängen oder eine visuelle Komponente einschließen. Patienten und ihr Elternteil oder Ehrziehungsberechtigter, falls erforderlich, werden gebeten, Antworten bezüglich des wahrgenommenen Schwierigkeitsgrades dieser alltäglichen Aktivitäten zu geben.</p> <p>Gesichtsfeldtests: Gesichtsfeldtests werden eingesetzt, um die Veränderung in der Funktion verschiedener Areale der Netzhaut zu messen; dazu wird die kinetische Perimetrie nach Goldmann und die statische Perimetrie nach Humphrey eingesetzt.</p> <p>Kontrastempfindlichkeit: Ein Test bezüglich der Kontrastempfindlichkeit wird eingesetzt, um zu messen, inwieweit ein Patient Objekte mit unterschiedlichem Kontrast erkennen kann.</p>
--	--	---

		<p>Orientierungs- und Mobilitätsmessungen [Jahr 2; nur für Patienten aus der ursprünglichen Interventionsgruppe der Studie 301]: Für Studienteilnehmer der Studie 301, die in die Interventionsgruppe randomisiert wurden, fand zwei Jahre nach der letzten Injektion von Luxturna® eine einmalige Leistungsbewertung statt. Studienteilnehmer der Studie 301, die ursprünglich in die Kontrollgruppe randomisiert wurden, wurden vor dem Übergang in die LTFU-Studie drei Orientierungs- und Mobilitätsmessungen unterzogen (d. h. Baseline, Jahr 1C und Jahr 1B der Studie 301). Diese Untersuchungen, die unter der direkten Aufsicht von geschulten Personen in Orientierungs- und Mobilitätsmessungen durchgeführt und ausgewertet wurden, fanden möglichst im Wohnumfeld des Patienten statt.</p> <p><u>Sicherheit [Jahr 2 – Jahr 15 nach der zweiten Injektion]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragebogen zur Anamnese, einschließlich Dokumentation von Nebenwirkungen, Begleitmedikation und Exposition mit mutagenen Wirkstoffen • Erhebung von UE und SUE; die Dokumentation von UE konzentriert sich auf solche im Zusammenhang mit der Vektorverabreichung sowie SUE und alle neu auftretenden oder sich verschlechternden klinischen Ereignisse in den vier allgemeinen Krankheitskategorien: onkologische, hämatologische, neurologische und autoimmune Ereignisse • Dokumentation des Auftretens und der Verläufe/Ausgänge von Schwangerschaften bei Probanden und Partnerinnen von Probanden; für Partnerinnen von Probanden müssen vor der Datenerhebung zusätzliche Genehmigungsformulare für die Freigabe medizinischer Informationen ausgefüllt werden • Körperliche Untersuchung, einschließlich Vitalfunktionen • Ophthalmologische Untersuchung, einschließlich Fundusfotografie, OCT und Auswertung von spät auftretenden Ereignissen in direktem Zusammenhang mit dem Verabreichungsprozedur, z. Katarakt • Laborparameter: Serumanalysen, einschließlich Leber- und Nierenfunktionstest, Blutuntersuchung (großes Blutbild inkl. Differentialblutbild) und Urinanalyse
9	Bias	Es handelt sich um eine einarmige Studie, in der keine Vergleiche durchgeführt werden.
10	Studiengröße	Die Teilnahme an dieser Studie wurde allen Patienten angeboten, die zuvor in Phase-I- und Phase-III-Genstransferstudien mit Voretigen Neparvovec eingeschlossen waren. Insgesamt wurden alle 41 Patienten an den beiden Studienzentren eingeschlossen.
11	Quantitative Variablen	Quantitative Zielgrößen werden stetig ausgewertet.
12	Statistische Methoden	Der Analyseplan sieht eine deskriptive Analyse vor.
Resultate		
13	Teilnehmer	<p><u>Teilnehmer aus der Studie 101/102:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • N = 11 <p><u>Teilnehmer aus der bewertungsrelevanten Studie 301:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: N = 20

		<ul style="list-style-type: none"> • Kontroll-/Interventionsgruppe: N = 9 <p>In Studie 301 wurden 21 bzw. 10 Patienten in die Interventions- bzw. Kontrollgruppe randomisiert. Jeweils ein Patient in beiden Behandlungsgruppen schied zu Beginn der Studie 301 aus.</p> <p>Anzahl der Patienten aus der ursprünglichen Studie 301 in der LTFU-Studie mit bereits abgeschlossenen Visiten bis zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts (30.06.2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe zu Jahr 2: n = 20 • Interventionsgruppe zu Jahr 3: n = 20 • Interventionsgruppe zu Jahr 4: n = 20 • Interventionsgruppe zu Jahr 5: n = 18 • Interventionsgruppe zu Jahr 6: n = 13 • Interventionsgruppe zu Jahr 7: n = 2 • Kontroll-/Interventionsgruppe zu Jahr 2: n = 9 • Kontroll-/Interventionsgruppe zu Jahr 3: n = 8 • Kontroll-/Interventionsgruppe zu Jahr 4: n = 8 • Kontroll-/Interventionsgruppe zu Jahr 5: n = 7 • Kontroll-/Interventionsgruppe zu Jahr 6: n = 1 • Kontroll-/Interventionsgruppe zu Jahr 7: n = 0
a: nach STROBE 2007.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Entfällt, da Studiendesign und -methodik für die Verlängerungsstudie LTFU anhand der STROBE-Kriterien dargestellt wurden.

Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Registerstudie 401

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2	Hintergrund/Rationale	<p>Für die Beurteilung der Langzeitsicherheit von Voretigen Neparvovec in der Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen <i>RPE65</i>-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen, erteilte die EMA die Auflage einer <i>Post-Authorisation Safety</i> (PASS)-Registerstudie.</p> <p>Das Ziel dieser Registerstudie ist die langfristige Erhebung von Sicherheitsdaten im Zusammenhang mit Voretigen Neparvovec, dem subretinalen Injektionsverfahren, der gleichzeitigen Anwendung von Kortikosteroiden oder einer Kombination dieser Verfahren und Produkte, die nach der europäischen Zulassung von Voretigen Neparvovec (22.11.2018) auftreten. Patienten in der Registerstudie werden bis zu fünf Jahre nach der Behandlung mit Voretigen Neparvovec beobachtet.</p> <p>Die Registerstudie ist derzeit noch nicht abgeschlossen. Es existiert ein Studienbericht vom 16.03.2022 für den aktuellen Datenschnitt vom 31.08.2021.</p>
3	Zielsetzungen	<u>Primäres Studienziel:</u>

		<p>Dokumentation der unerwünschten Ereignisse von substanzspezifischem Interesse (UESI) sowie aller anderen (schweren) unerwünschten Ereignisse (UE und SUE), die durch die subretinale Verabreichung von Voretigen Neparvovec bei Erwachsenen und Kindern mit LCA aufgrund einer biallelischen Mutationen im Gen <i>RPE65</i> auftreten.</p> <p><u>Sekundäre Studienziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Voretigen Neparvovec bei Schwangerschaft (Patientinnen sowie Partnerinnen von Patienten) • Langfristige Untersuchung des Sehvermögens (z. B. durch Messung der Sehschärfe (VA), Gesichtsfeld-Untersuchung (VF), Vollfeld-Lichtempfindlichkeit Schwellenwert-Test (FST) und optische Kohärenztomografie (OCT))
Methoden		
4	Studiendesign	<p>Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, multinationale, longitudinale, beobachtende Sicherheitsstudie (Registerstudie) nach der europäischen Zulassung von Voretigen Neparvovec. Dies ist eine nicht-interventionelle Studie ohne Therapieprotokoll, ohne standardisierte Verfahren zur Datenerhebung und ohne vorgegebene Visiten. Eingeschlossene Patienten werden gemäß der lokalen Zulassung und ärztlichen Routinepraxis in Bezug auf Häufigkeit der Visiten und der durchgeführten Untersuchungen behandelt, und nur diese Daten werden im Rahmen der Studie erhoben.</p>
5	Rahmen	<p>Die Registerstudie wird bisher an 39 Studienzentren durchgeführt. Der Aufnahme- und Beobachtungszeitraum beträgt fünf Jahre ab der ersten Behandlung nach der europäischen Zulassung von Voretigen Neparvovec. Die Registerstudie soll mindestens 40 Patienten umfassen und die Patienten werden für fünf Jahre beobachtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datum der Studieninitiierung: 18.12.2019 • 1. Datenschnitt: 31.08.2020 • Aktueller Datenschnitt: 31.08.2021
5b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das Studienprotokoll wurde nach Version 01 (11. Juli 2019) einmal geändert.</p> <p><u>Protokoll Version 01-CH.01 vom 12. Juni 2020:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Spezifizierung der ophthalmologischen Beurteilungsmethoden für Studienzentren in der Schweiz (lokale Änderung für die Schweiz)
6	Studienteilnehmer	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Geplante oder bereits erhaltene Injektion von Voretigen Neparvovec in mindestens ein Auge 2. Schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme oder Zustimmung der Eltern und Zustimmung des Patienten (sofern möglich) <p><u>Ausschlusskriterium:</u></p> <p>Teilnahme an einer interventionellen klinischen Studie mit Voretigen Neparvovec</p>

7	Endpunkte	<p>Das Sicherheitsprofil von Voretigen Neparvovec soll basierend auf Untersuchungen zu allgemeinen demografischen und Sicherheitsvariablen bewertet werden, einschließlich spezifischer klinischer Endpunkte:</p> <p><u>Vorbehandlungs- und Baseline-Charakteristika:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Demografische Daten (z. B. Alter, Geschlecht, Rasse, ethnische Zugehörigkeit und Wohnsitz) • Anamnese und chirurgische Vorgeschichte (einschließlich vorangegangener Gen- und Zelltherapien) • Ophthalmologische Merkmale (einschließlich Informationen zu lebensfähigen Netzhautzellen und augenärztlichen Untersuchungsergebnissen) • Genetische und klinische Diagnosen im Zusammenhang mit der erblichen Netzhautdystrophie • Begleitmedikationen und -verfahren • Patient Reported Outcomes (PRO) und Fragebögen <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die folgenden Ereignisse werden als UESI bezeichnet und werden über standardisierte Sicherheitsfragebögen abgefragt: <ul style="list-style-type: none"> ○ UE am oder im Auge ○ Mangelnde Wirksamkeit und/oder Abnahme der Wirksamkeit über die Zeit ○ Übertragung durch oder an Dritte ○ Immunantwort des Wirts ○ Entwicklung oder Exazerbation onkologischer, hämatologischer, neurologischer oder autoimmuner Erkrankungen • Andere UE und SUE • Informationen zu Schwangerschaft, Schwangerschaftsverlauf und Stillzeit (von Patientinnen und Partnerinnen von Patienten) • Ophthalmologische Untersuchungsergebnisse für VA, VF, FST und OCT • Fragebogen zu patientenberichteten Ergebnissen (VFQ-25) • <i>Burden Index of Caregivers</i> (BIC)-Fragebogen • Neu hinzukommende Begleitmedikamente und -verfahren. <p><i>Anmerkung:</i> Mit Ausnahme der Sicherheitsendpunkte war die Erhebung der Endpunkte in der Registerstudie 401 optional. Gemäß der Forderung des G-BA wurden im vorliegenden Dossier nur die Sicherheitsdaten der einarmigen Registerstudie 401 deskriptiv dargestellt.</p>
8	Datenquellen/Messmethoden	<p>Die Datenquellen für die Erhebung von Vorbehandlungs- und Baseline-Charakteristika, Sicherheitsvariablen und chirurgischen Details umfassen Arztberichte, elektronische Krankenakten und Krankenhausentlassungsakten, die während der Routineversorgung erstellt wurden oder die aus augenärztlichen Untersuchungen einschließlich VA, VF, FST und OCT resultieren. UESIs werden mit einem standardisierten Sicherheitsfragebogen erfasst. Von Patienten und Pflegekräften gemeldete Daten werden durch Fragebögen von Patienten und Pflegekräften erhoben.</p>

		Da es sich um eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie handelt, gibt es kein vorgeschriebenes Therapieprotokoll, keine standardisierten Verfahren zur Datenerhebung in dieser Studie und keine vorgegebene Visitenfrequenz. Eingeschlossene Patienten werden gemäß der lokalen Zulassung und ärztlichen Routinepraxis in Bezug auf Häufigkeit der Visiten und der durchgeführten Untersuchungen behandelt, und nur diese Daten werden im Rahmen der Studie erhoben. Der behandelnde Arzt wird gebeten, – wenn möglich – bei jeder Visite das entsprechende CRF auszufüllen.
9	Bias	Es handelt sich um eine einarmige Studie, in der keine Vergleiche durchgeführt werden.
10	Studiengröße	Da diese Studie darauf ausgelegt ist, langfristige Sicherheitsinformationen zu erheben, basiert die Stichprobengröße nicht auf statistischen Schätzungen. Es soll versucht werden, alle Patienten, die mit Voretigen Neparvovec behandelt werden, in die Studie aufzunehmen. Es wird erwartet, dass mindestens 40 Patienten über einen Zeitraum von fünf Jahren eingeschlossen werden.
11	Quantitative Variablen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	Fehlende Werte werden nicht imputiert. Da es sich um deskriptive Analysen handelt, wird keine Annahme über die Verteilung fehlender Werte getroffen.
Resultate		
13	Teilnehmer	<p>Bis zum Datenschnitt am 31.08.2021 wurden 105 Teilnehmer eingeschlossen. Drei Teilnehmer wurden in keinem Auge behandelt und sind deswegen nicht Teil der Analysen.</p> <p>Anzahl der Patienten in der Registerstudie 401 nach Beobachtungszeitraum zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts (31.08.2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 1 Jahr (< 365 Tage): n = 78 • 1 – 2 Jahre (365 – 730 Tage): n = 17 • 2 – 3 Jahre (731 – 1095 Tage): n = 7
a: nach STROBE 2007.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Entfällt, da Studiendesign und -methodik für die Registerstudie 401 anhand der STROBE-Kriterien dargestellt wurden.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 301

Studie: AAV2-hRPE65v2-301

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report AAV2-hRPE65v2-301	CSR Studie 301

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie wurde randomisiert durchgeführt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 in Form einer Block-Randomisierung (Blocklänge 3), stratifiziert nach Alter der Patienten (≥ 10 Jahre versus < 10 Jahre) und Ergebnislevel des Mobilitätstests (bestehen bei ≥ 125 Lux versus < 125 Lux).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung in die beiden Gruppen erfolgte zufällig durch ein unabhängiges Datenmanagementunternehmen; Prüfer und Studienteilnehmer haben erst nach der Untersuchung zu Baseline über die geplante Zuteilung erfahren.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine offene Studie handelt, waren die Patienten der beiden Gruppen nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine offene Studie handelt, waren die behandelnden Personen nicht verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle im Protokoll spezifizierten Endpunkte wurden im CSR berichtet.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte Phase-III-Studie, die in Übereinstimmung mit den Leitlinien nach ICH GCP und der Deklaration von Helsinki durchgeführt wurde. Die Studie wurde als offene Studie geplant. Die Durchführung einer Scheinoperation in der Kontrollgruppe wurde aus ethischen Gründen und aufgrund der systemischen Vorbehandlung mit oralen Kortikosteroiden, die mit den üblichen Risiken verbunden gewesen wäre, abgelehnt, insbesondere angesichts der Einbeziehung von pädiatrischen Studienteilnehmern. Aus diesem Grund waren die Patienten der beiden Gruppen und die behandelnden Personen nicht verblindet. Die Randomisierung wurde adäquat durchgeführt und die Gruppenteilung erfolgte zufällig durch ein unabhängiges Datenmanagementunternehmen, sodass die Prüfer und Studienteilnehmer erst bei der Untersuchung zu Baseline über die geplante Zuteilung erfahren haben. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 und war stratifiziert nach Alter der Patienten (≥ 10 Jahre oder < 10 Jahre) und Ergebnislevel des Mobilitätstests (≥ 125 Lux oder < 125 Lux) zum Zeitpunkt des Screenings. Innerhalb jedes Stratum regelten randomisierte Blöcke (Blockgröße von drei) die Zuteilung zur Behandlungsgruppe. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan (SAP) definiert waren oder gemäß VerFO des G-BA berichtet wurden (z. B. die Berechnung der Effektmaße für den Vergleich der Gruppen). Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Analysen erfolgten auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt. Aufgrund des offenen Studiendesigns und der fehlenden Verblindung bei der Durchführung und Auswertung insbesondere der subjektiven Endpunkte kann es zu einer Verzerrung der Ergebnisse kommen. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Studie 301 auf Studienebene insgesamt als hoch eingestuft.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde die Safety-Population berücksichtigt. Diese schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden und die eine Injektion in beide Augen erhalten haben (Interventionsgruppe) oder aus der Studie nicht ausgeschieden sind oder nicht ausscheiden mussten bevor der Patient selbst, ein Elternteil, der Hauptprüfer oder die medizinische Aufsicht die zugewiesene Behandlung kannte (Kontrollgruppe). Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine sonstigen (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität (Todesfälle) wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich der Ergebnisse dieses Endpunkts auch bei einem offenen Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Arzt nicht zu erwarten ist. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Mortalität als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Multi-Luminanz-Mobilitätstest

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Mobilitätstest wurde von verblindeten, unabhängigen Prüfern, die in der spezifischen Durchführung des Mobilitätstests geschult waren, ausgewertet, ohne Zugang zu Informationen der Gruppenzuteilung oder zu anderen Testergebnissen der retinalen / visuellen Funktion eines Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde die Intention-to-treat (ITT)-Population berücksichtigt. Diese schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine sonstigen (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts Mobilitätstest ist auch bei einem offenen Studiendesign durch den Endpunkterheber nicht zu erwarten. Der Endpunkt Mobilitätstest wurde von verblindeten, unabhängigen Prüfern ausgewertet. Die Gestaltung des Hindernisparcours wurde zufällig nach jedem Test anhand von zwölf standardisierten Vorlagen neu gewählt, um den Einfluss eines möglichen Lerneffektes zu minimieren. Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschloss. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann jedoch die Kenntnis der Behandlungszuordnung die Durchführung des Tests durch den Patienten beeinflusst haben. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Mobilitätstest daher als hoch eingestuft.

Endpunkt: Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde die ITT-Population berücksichtigt. Diese schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine sonstigen (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als hoch eingestuft, da der Endpunkterheber nicht verblindet war und die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts bei einem offenen Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Endpunkterheber nicht ausgeschlossen werden kann. Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschloss. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Vollfeld-Lichtempfindlichkeits-Schwellenwert-Test als hoch eingestuft.

Endpunkt: Gesichtsfeldtest (Goldmann-/Humphrey-Perimetrie)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine sonstigen (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als hoch eingestuft, da der Endpunkterheber nicht verblindet war und die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts bei einem offenen Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Endpunkterheber nicht ausgeschlossen werden kann. Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Analyse der Goldmann-/Humphrey-Perimetrie erfolgte auf Basis von > 90 % der randomisierten Patienten aus der ITT-Population. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesichtsfeldtest als hoch eingestuft.

Endpunkt: Sehschärfetest

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde die ITT-Population berücksichtigt. Diese schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine sonstigen (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als hoch eingestuft, da der Endpunkterheber nicht verblindet war und die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts bei einem offenen Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Endpunkterheber nicht ausgeschlossen werden kann. Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschloss. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Sehschärfetest als hoch eingestuft.

Endpunkt: Fragebogen zur visuellen Funktion

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei diesem subjektiv erhobenen Endpunkt ist der Endpunkterheber der Patient / Elternteil. Da die Patienten / Elternteile in der Studie nicht verblindet waren, liegt keine verblindete Endpunkterhebung bezüglich des Fragebogens zur visuellen Funktion vor.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine sonstigen (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als hoch eingestuft, da der Endpunkterheber, der Patient bzw. der Elternteil, nicht verblindet war und die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts bei einem offenen Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Patienten bzw. den Elternteil nicht ausgeschlossen werden kann. Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschloss. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Fragebogen zur visuellen Lebensqualität als hoch eingestuft.

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde die Safety-Population berücksichtigt. Diese schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden und die eine Injektion in beide Augen erhalten haben (Interventionsgruppe) oder aus der Studie nicht ausgeschieden sind oder nicht ausscheiden mussten bevor der Patient selbst, ein Elternteil, der Hauptprüfer oder die medizinische Aufsicht die zugewiesene Behandlung kannte (Kontrollgruppe). Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauer zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe ist die Aussagekraft der nicht-zeitadjustierten Effektschätzer eingeschränkt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als hoch eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts bei einem offenen Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Patienten und den Arzt nicht ausgeschlossen werden kann. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Safety-Population. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauer zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe ist die Aussagekraft der nicht-zeitadjustierten Effektschätzer eingeschränkt. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit als hoch eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Visual Functioning Questionnaire – 25

PB/SA

National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire - 25 (VFQ-25)

version 2000

(SELF-ADMINISTERED FORMAT)

January 2000

RAND hereby grants permission to use the "National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire 25 (VFQ-25) July 1996, in accordance with the following conditions which shall be assumed by all to have been agreed to as a consequence of accepting and using this document:

1. Changes to the NEI VFQ-25 - July 1996 may be made without the written permission of RAND. However, all such changes shall be clearly identified as having been made by the recipient.
2. The user of this NEI VFQ-25 - July 1996 accepts full responsibility, and agrees to hold RAND harmless, for the accuracy of any translations of the NEI VFQ-25 Test Version - July 1996 into another language and for any errors, omissions, misinterpretations, or consequences thereof.
3. The user of this NEI VFQ-25 - July 1996 accepts full responsibility, and agrees to hold RAND harmless, for any consequences resulting from the use of the NEI VFQ-25.
4. The user of the NEI VFQ-25 - July 1996 will provide a credit line when printing and distributing this document or in publications of results or analyses based on this instrument acknowledging that it was developed at RAND under the sponsorship of the National Eye Institute.
5. No further written permission is needed for use of this NEI VFQ-25 - July 1996.

7/29/96

- 1 -

version 2000

The following is a survey with statements about problems which involve your vision or feelings that you have about your vision condition. After each question please choose the response that best describes your situation.

Please answer all the questions as if you were wearing your glasses or contact lenses (if any).

Please take as much time as you need to answer each question. All your answers are confidential. In order for this survey to improve our knowledge about vision problems and how they affect your quality of life, your answers must be as accurate as possible. Remember, if you wear glasses or contact lenses, please answer all of the following questions as though you were wearing them.

INSTRUCTIONS:

1. In general we would like to have people try to complete these forms on their own. If you find that you need assistance, please feel free to ask the project staff and they will assist you.
2. Please answer every question (unless you are asked to skip questions because they don't apply to you).
3. Answer the questions by circling the appropriate number.
4. If you are unsure of how to answer a question, please give the best answer you can and make a comment in the left margin.
5. Please complete the questionnaire before leaving the center and give it to a member of the project staff. Do not take it home.
6. If you have any questions, please feel free to ask a member of the project staff, and they will be glad to help you.

STATEMENT OF CONFIDENTIALITY:

All information that would permit identification of any person who completed this questionnaire will be regarded as strictly confidential. Such information will be used only for the purposes of this study and will not be disclosed or released for any other purposes without prior consent, except as required by law.

- 2 -

version 2000

3. How much of the time do you worry about your eyesight?*(Circle One)*

- None of the time..... 1
A little of the time..... 2
Some of the time 3
Most of the time 4
All of the time? 5

4. How much pain or discomfort have you had in and around your eyes (for example, burning, itching, or aching)? Would you say it is:*(Circle One)*

- None 1
Mild 2
Moderate 3
Severe, or 4
Very severe? 5

PART 2 - DIFFICULTY WITH ACTIVITIES

The next questions are about how much difficulty, if any, you have doing certain activities wearing your glasses or contact lenses if you use them for that activity.

5. How much difficulty do you have reading ordinary print in newspapers? Would you say you have:*(Circle One)*

- No difficulty at all..... 1
A little difficulty 2
Moderate difficulty 3
Extreme difficulty..... 4
Stopped doing this because of your eyesight 5
Stopped doing this for other reasons or not interested in doing this 6

- 3 -

version 2000

6. How much difficulty do you have doing work or hobbies that require you to see well up close, such as cooking, sewing, fixing things around the house, or using hand tools? Would you say:

(Circle One)

- No difficulty at all..... 1
A little difficulty 2
Moderate difficulty 3
Extreme difficulty..... 4
Stopped doing this because of your eyesight 5
Stopped doing this for other reasons or not
interested in doing this 6

7. Because of your eyesight, how much difficulty do you have finding something on a crowded shelf?

(Circle One)

- No difficulty at all..... 1
A little difficulty 2
Moderate difficulty 3
Extreme difficulty..... 4
Stopped doing this because of your eyesight 5
Stopped doing this for other reasons or not
interested in doing this 6

8. How much difficulty do you have reading street signs or the names of stores?

(Circle One)

- No difficulty at all..... 1
A little difficulty 2
Moderate difficulty 3
Extreme difficulty..... 4
Stopped doing this because of your eyesight 5
Stopped doing this for other reasons or not
interested in doing this 6

- 4 -

version 2000

9. **Because of your eyesight, how much difficulty do you have going down steps, stairs, or curbs in dim light or at night?**

(Circle One)

No difficulty at all..... 1
A little difficulty 2
Moderate difficulty 3
Extreme difficulty..... 4
Stopped doing this because of your eyesight 5
Stopped doing this for other reasons or not
interested in doing this 6

10. **Because of your eyesight, how much difficulty do you have noticing objects off to the side while you are walking along?**

(Circle One)

No difficulty at all..... 1
A little difficulty 2
Moderate difficulty 3
Extreme difficulty..... 4
Stopped doing this because of your eyesight 5
Stopped doing this for other reasons or not
interested in doing this 6

11. **Because of your eyesight, how much difficulty do you have seeing how people react to things you say?**

(Circle One)

No difficulty at all..... 1
A little difficulty 2
Moderate difficulty 3
Extreme difficulty..... 4
Stopped doing this because of your eyesight 5
Stopped doing this for other reasons or not
interested in doing this 6

- 5 -

version 2000

12. Because of your eyesight, how much difficulty do you have picking out and matching your own clothes?

(Circle One)

- No difficulty at all..... 1
A little difficulty 2
Moderate difficulty 3
Extreme difficulty..... 4
Stopped doing this because of your eyesight 5
Stopped doing this for other reasons or not
interested in doing this 6

13. Because of your eyesight, how much difficulty do you have visiting with people in their homes, at parties, or in restaurants ?

(Circle One)

- No difficulty at all..... 1
A little difficulty 2
Moderate difficulty 3
Extreme difficulty..... 4
Stopped doing this because of your eyesight 5
Stopped doing this for other reasons or not
interested in doing this 6

14. Because of your eyesight, how much difficulty do you have going out to see movies, plays, or sports events?

(Circle One)

- No difficulty at all..... 1
A little difficulty 2
Moderate difficulty 3
Extreme difficulty..... 4
Stopped doing this because of your eyesight 5
Stopped doing this for other reasons or not
interested in doing this 6

- 6 -

version 2000

15. Are you currently driving, at least once in a while?*(Circle One)*Yes 1 *Skip To Q 15c*

No 2

15a. IF NO: Have you never driven a car or have you given up driving?*(Circle One)*Never drove 1 *Skip To Part 3, Q 17*

Gave up..... 2

15b. IF YOU GAVE UP DRIVING: Was that mainly because of your eyesight, mainly for some other reason, or because of both your eyesight and other reasons?*(Circle One)*Mainly eyesight 1 *Skip To Part 3, Q 17*Mainly other reasons 2 *Skip To Part 3, Q 17*Both eyesight and other reasons ... 3 *Skip To Part 3, Q 17***15c. IF CURRENTLY DRIVING: How much difficulty do you have driving during the daytime in familiar places? Would you say you have:***(Circle One)*

No difficulty at all 1

A little difficulty 2

Moderate difficulty 3

Extreme difficulty 4

- 7 -

version 2000

16. How much difficulty do you have driving at night? Would you say you have:

(Circle One)

- No difficulty at all..... 1
- A little difficulty..... 2
- Moderate difficulty..... 3
- Extreme difficulty..... 4
- Have you stopped doing this because of your eyesight..... 5
- Have you stopped doing this for other reasons or are you not interested in doing this 6

16A. How much difficulty do you have driving in difficult conditions, such as in bad weather, during rush hour, on the freeway, or in city traffic? Would you say you have:

(Circle One)

- No difficulty at all..... 1
- A little difficulty..... 2
- Moderate difficulty..... 3
- Extreme difficulty..... 4
- Have you stopped doing this because of your eyesight..... 5
- Have you stopped doing this for other reasons or are you not interested in doing this 6

- 8 -

version 2000

PART 3: RESPONSES TO VISION PROBLEMS

The next questions are about how things you do may be affected by your vision. For each one, please circle the number to indicate whether for you the statement is true for you all, most, some, a little, or none of the time.

READ CATEGORIES:	<i>(Circle One On Each Line)</i>				
	All of the time	Most of the time	Some of the time	A little of the time	None of the time
17. <u>Do you accomplish less than you would like because of your vision?</u>	1	2	3	4	5
18. <u>Are you limited in how long you can work or do other activities because of your vision?</u>	1	2	3	4	5
19. <u>How much does pain or discomfort in or around your eyes, for example, burning, itching, or aching, keep you from doing what you'd like to be doing? Would you say:</u>	1	2	3	4	5

- 9 -

version 2000

For each of the following statements, please circle the number to indicate whether for you the statement is definitely true, mostly true, mostly false, or definitely false for you or you are not sure.

(Circle One On Each Line)

	Definitely True	Mostly True	Not Sure	Mostly False	Definitely False
20. I <u>stay home most of the time</u> because of my eyesight.....	1	2	3	4	5
21. I feel <u>frustrated</u> a lot of the time because of my eyesight.....	1	2	3	4	5
22. I have <u>much less control</u> over what I do, because of my eyesight.	1	2	3	4	5
23. Because of my eyesight, I have to <u>rely too much on what other people tell me..</u>	1	2	3	4	5
24. I need a lot of help from others because of my eyesight.....	1	2	3	4	5
25. I worry about <u>doing things that will embarrass myself or others</u> , because of my eyesight.....	1	2	3	4	5

Appendix of Optional Additional Questions

SUBSCALE: GENERAL HEALTH

A1. How would you rate your overall health, on a scale where zero is as bad as death and 10 is best possible health?

(Circle One)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Worst **Best**

SUBSCALE: GENERAL VISION

A2. How would you rate your eyesight now (with glasses or contact lens on, if you wear them), on a scale of from 0 to 10, where zero means the worst possible eyesight, as bad or worse than being blind, and 10 means the best possible eyesight?

(Circle One)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Worst **Best**

SUBSCALE: NEAR VISION

**A3. Wearing glasses, how much difficulty do you have reading the small print in a telephone book, on a medicine bottle, or on legal forms?
 Would you say:**

(Circle One)

No difficulty at all..... 1
 A little difficulty 2
 Moderate difficulty 3
 Extreme difficulty 4
 Stopped doing this because of your eyesight 5
 Stopped doing this for other reasons or not
 interested in doing this 6

A4. Because of your eyesight, how much difficulty do you have figuring out whether bills you receive are accurate?

(Circle One)

- No difficulty at all 1
A little difficulty 2
Moderate difficulty 3
Extreme difficulty 4
Stopped doing this because of your eyesight 5
Stopped doing this for other reasons or not
interested in doing this 6

A5. Because of your eyesight, how much difficulty do you have doing things like shaving, styling your hair, or putting on makeup?

(Circle One)

- No difficulty at all 1
A little difficulty 2
Moderate difficulty 3
Extreme difficulty 4
Stopped doing this because of your eyesight 5
Stopped doing this for other reasons or not
interested in doing this 6

SUBSCALE: DISTANCE VISION

A6. Because of your eyesight, how much difficulty do you have recognizing people you know from across a room?

(Circle One)

- No difficulty at all 1
A little difficulty 2
Moderate difficulty 3
Extreme difficulty 4
Stopped doing this because of your eyesight 5
Stopped doing this for other reasons or not
interested in doing this 6

- A7. Because of your eyesight, how much difficulty do you have taking part in active sports or other outdoor activities that you enjoy (like golf, bowling, jogging, or walking)?**

(Circle One)

- No difficulty at all..... 1
A little difficulty 2
Moderate difficulty 3
Extreme difficulty 4
Stopped doing this because of your eyesight 5
Stopped doing this for other reasons or not
interested in doing this 6

- A8. Because of your eyesight, how much difficulty do you have seeing and enjoying programs on TV?**

(Circle One)

- No difficulty at all..... 1
A little difficulty 2
Moderate difficulty 3
Extreme difficulty 4
Stopped doing this because of your eyesight 5
Stopped doing this for other reasons or not
interested in doing this 6

SUBSCALE: SOCIAL FUNCTION

- A9. Because of your eyesight, how much difficulty do you have entertaining friends and family in your home?**

(Circle One)

- No difficulty at all..... 1
A little difficulty 2
Moderate difficulty 3
Extreme difficulty 4
Stopped doing this because of your eyesight 5
Stopped doing this for other reasons or not

interested in doing this 6

SUBSCALE: DRIVING

A10. [This item, “driving in difficult conditions”, has been included as part of the base set of 25 items as item 16a.]

SUBSCALE: ROLE LIMITATIONS

A11. The next questions are about things you may do because of your vision. For each item, please circle the number to indicate whether for you this is true for you all, most, some, a little, or none of the time.

(Circle One On Each Line)

	All of the time	Most of the time	Some of the time	A little of the time	None of the time
a. <u>Do you have more help from others because of your vision?</u>	1	2	3	4	5
b. <u>Are you limited in the kinds of things you can do because of your vision?</u>	1	2	3	4	5

- 14 -

version 2000

SUBSCALES: WELL-BEING/DISTRESS (#A12) and DEPENDENCY (#A13)

The next questions are about how you deal with your vision. For each statement, please circle the number to indicate whether for you it is definitely true, mostly true, mostly false, or definitely false for you or you don't know.

(Circle One On Each Line)

	Definitely True	Mostly True	Not Sure	Mostly False	Definitely False
A12. I am often <u>irritable</u> because of my eyesight.	1	2	3	4	5
A13. I <u>don't go out of my home alone</u> , because of my eyesight.....	1	2	3	4	5

Anhang 4-H: Fragebogen zur visuellen Lebensqualität

Version 1: dated April 8, 2011

VISUAL FUNCTION QUESTIONNAIRE

1. When using your vision alone and in good light, do you make mistakes when dressing (e.g. mismatched socks, wrong outfit, confusing left vs. right shoe)?

<u>Always</u>	<u>Sometimes</u>	<u>Never</u>	Not Answered
0 1 2 3	4 5 6 7 8	9 10	

2. When using your vision alone, do you make mistakes when using the bathroom or bathing (e.g., unable to locate bottles, bathroom fixtures)?

<u>Always</u>	<u>Sometimes</u>	<u>Never</u>	Not Answered
0 1 2 3	4 5 6 7 8	9 10	

3. Can you read lighted dials or lights on electronic equipment (for example, LED lights on clocks, cellular phones, radios, or hand-held video games)?

<u>Never</u>	<u>Sometimes</u>	<u>Always</u>	Not Answered
0 1 2 3	4 5 6 7 8	9 10	

4. Using your vision alone, can you locate doorknobs and handles without first passing your hand over them?

<u>Never</u>	<u>Sometimes</u>	<u>Always</u>	Not Answered
0 1 2 3	4 5 6 7 8	9 10	

5. If your things are moved from their normal spots, can you find them quickly using your vision alone?

<u>Never</u>	<u>Sometimes</u>	<u>Always</u>	Not Answered
0 1 2 3	4 5 6 7 8	9 10	

6. Can you walk in unfamiliar outdoor places by yourself without help (e.g. canes, guides) at dusk?

<u>Never</u>	<u>Sometimes</u>	<u>Always</u>	Not Answered
0 1 2 3	4 5 6 7 8	9 10	

7. In your home or school environment, if someone accidentally leaves a cabinet door, a gate, a locker door, or some other moveable object in a new position, are you likely to bump into it?

<u>Always</u>	<u>Sometimes</u>	<u>Never</u>	Not Answered
0 1 2 3	4 5 6 7 8	9 10	

8. Do you need assistance such as a guide or a cane to walk confidently in new places?

<u>Always</u>	<u>Sometimes</u>	<u>Never</u>	Not Answered
0 1 2 3	4 5 6 7 8	9 10	

Version 1: dated April 8, 2011

18. Using your vision (only), can you find your plate, fork and spoon in a restaurant that is dimly lit?

<u>Never</u>		<u>Sometimes</u>		<u>Always</u>	Not Answered					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

19. Can you read labels on cans/food products/medicine bottles?

<u>Never</u>		<u>Sometimes</u>		<u>Always</u>	Not Answered					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

20. Using your vision (only), do you have difficulty judging whether someone is male or female?

<u>Always</u>		<u>Sometimes</u>		<u>Never</u>	Not Answered					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

21. Using your vision (only), do you have trouble determining the expression (happy, sad, neutral) on unfamiliar faces?

<u>Always</u>		<u>Sometimes</u>		<u>Never</u>	Not Answered					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

22. Do you have trouble identifying simple shapes (circle, rectangle, square)?

<u>Always</u>		<u>Sometimes</u>		<u>Never</u>	Not Answered					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

23. Do you have difficulty seeing which direction hands on a clock (non-digital) are facing?

<u>Always</u>		<u>Sometimes</u>		<u>Never</u>	Not Answered					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

24. Do you put things down in specific places so that you can find them by feel/touch?

<u>Always</u>		<u>Sometimes</u>		<u>Never</u>	Not Answered					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

25. Can you read street signs or signage in buildings (such as STOP and EXIT signs)?

<u>Never</u>		<u>Sometimes</u>		<u>Always</u>	Not Answered					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Version 1: dated April 8, 2011

9. Can you recognize people first by vision alone (rather than by some other means, for example the sound of their voice or the way they walk)?

<u>Never</u>		<u>Sometimes</u>		<u>Always</u>	Not Answered					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

10. In unfamiliar surroundings, how often do you run into things by mistake (e.g. stub your toe, hit your shoulder, trip)?

<u>Always</u>		<u>Sometimes</u>		<u>Never</u>	Not Answered					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

11. In familiar surroundings, how often do you get lost or disoriented, even briefly?

<u>Always</u>		<u>Sometimes</u>		<u>Never</u>	Not Answered					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

12. Are there activities that make you uncomfortable or nervous because of the way your vision is?

<u>Always</u>		<u>Sometimes</u>		<u>Never</u>	Not Answered					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

13. Can you find a new bus stop (e.g. school bus or public transportation) by yourself?

<u>Never</u>		<u>Sometimes</u>		<u>Always</u>	Not Answered					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

14. Do you hesitate before using stairs or getting onto an escalator or going through a revolving door by yourself because of difficulty seeing?

<u>Always</u>		<u>Sometimes</u>		<u>Never</u>	Not Answered					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

15. Can you read normal print books or see details in pictures without magnifiers or computer/television screens?

<u>Never</u>		<u>Sometimes</u>		<u>Always</u>	Not Answered					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

16. If you are walking around a familiar place, such as your home, do you overshoot objects or run into things if they have been moved from their usual spot?

<u>Always</u>		<u>Sometimes</u>		<u>Never</u>	Not Answered					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

17. Can you see a movie in a theater or a planetarium show?

<u>Never</u>		<u>Sometimes</u>		<u>Always</u>	Not Answered					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Version 1: dated April 8, 2011

Visual Function Questionnaire: Standard Operating Procedure

Subjects are asked to respond about the previous month's activities.

NOTE: The answers to this questionnaire are arranged so that the individual will receive the lowest scores for each question (i.e., "0") if their vision is bad. The person assisting the individual in completing the questionnaire should note that in some answers, "Always" is listed on the left (score=0; question #1, for example) and for others it is on the right (score=10; question #3, for example). In other words, the answers are content-driven.

Administering the Test:

- Both the subject and the person accompanying the subject (parent/guardian, spouse, etc.) will respond to the questions, where possible.
- Evaluations will be done separately and the responses of both the subject and the person accompanying the subject (parent/guardian, spouse, etc.) will be recorded.
- For those unable to read the questionnaire, the questionnaire will be read aloud.
- The questions will be read without inflections (i.e. as close to monotone as possible) in order to reduce the possibility of influencing responses. The questions may also be recorded and played by the person administering the test.
- An interpreter will be present if necessary.
- There is no set time constraint for responding to the questions, though the test must be completed by the end of the given study visit.
- Any question left unanswered will be marked as "not answered"; however, subjects will be encouraged to provide a response for each question.

Analysis of test results:

- The answers to the questionnaire are arranged so that the lowest score possible (i.e. poorest vision) is a "0" and the highest score possible (i.e. best vision) is 10.
- A raw score, or not answered, will be recorded for each of the 25 questions.
- The average of all of the numerical responses will be reported as the final score.
- The subject score and the caretaker score (where available) will be followed individually, i.e. not averaged, over time.

Anhang 4-I: Darstellung (S)UE nach SOC und PT

Tabelle 4-98: UE nach SOC und PT – aus Studie 301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21) n (%)	Kontrollgruppe (N=10) n (%)	OR [95%-KI] ^a	RR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^b p-Wert ^c
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	9 (45,0)	0 (0,0)	-	-	0,45 [0,04; 0,69] 0,027
Leukozytose	9 (45,0)	0 (0,0)	-	-	0,45 [0,04; 0,69] 0,027
Herzerkrankungen	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Tachykardie	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Augenerkrankungen	10 (50,0)	1 (11,1)	8,00 [1,00; 58,11]	4,50 [0,95; 124,40]	0,39 [-0,03; 0,66] 0,096
Katarakt	3 (15,0)	0 (0,0)	-	-	0,15 [-0,20; 0,38] 0,532
Bindehautzyste	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Augenentzündung	2 (10,0)	0 (0,0)	-	-	0,10 [-0,25; 0,32] 1,000
Augenreizung	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Augenschmerzen	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Augenjucken	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Schwellung des Auges	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Fremdkörpergefühl im Auge	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 301	Inter- ventions- gruppe (N=21) n (%)	Kontroll- gruppe (N=10) n (%)	OR [95%-KI] ^a	RR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^b p-Wert ^c
Iritis	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Makuladegeneration	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Makulafibrose	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Makulaloch	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Photopsie	0 (0,0)	1 (11,1)	0,00 [0,00; 1,77]	0,00 [0,00; 6,46]	-0,11 [-0,48; 0,09] 0,310
Pseudopapilloedem	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Netzhautblutung	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Netzhautleinriss	2 (10,0)	0 (0,0)	-	-	0,10 [-0,25; 0,32] 1,000
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (65,0)	3 (33,3)	3,71 [0,73; 18,57]	1,95 [0,84; 12,91]	0,32 [-0,11; 0,64] 0,226
Bauch aufgetrieben	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Abdominalschmerz	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Schmerzen Oberbauch	2 (10,0)	0 (0,0)	-	-	0,10 [-0,25; 0,32] 1,000
unregelmässige Stühle	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Obstipation	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21) n (%)	Kontrollgruppe (N=10) n (%)	OR [95%-KI] ^a	RR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^b p-Wert ^c
Diarrhoe	2 (10,0)	1 (11,1)	0,89 [0,09; 7,87]	0,90 [0,08; 24,37]	-0,01 [-0,38; 0,24] 1,000
Gastritis	0 (0,0)	1 (11,1)	0,00 [0,00; 1,77]	0,00 [0,00; 6,46]	-0,11 [-0,48; 0,09] 0,310
gastrooesophageale Refluxerkrankung	0 (0,0)	1 (11,1)	0,00 [0,00; 1,77]	0,00 [0,00; 6,46]	-0,11 [-0,48; 0,09] 0,310
Lippenschmerzen	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Uebelkeit	7 (35,0)	1 (11,1)	4,31 [0,53; 31,62]	3,15 [0,60; 82,84]	0,24 [-0,17; 0,52] 0,371
Erbrechen	9 (45,0)	2 (22,2)	2,86 [0,50; 15,40]	2,03 [0,64; 15,92]	0,23 [-0,18; 0,54] 0,412
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (60,0)	1 (11,1)	12,00 [1,49; 87,84]	5,40 [1,05; 154,72]	0,49 [0,04; 0,74] 0,020
unerwünschte Arzneimittelwirkung	2 (10,0)	0 (0,0)	-	-	0,10 [-0,25; 0,32] 1,000
Brustkorbschmerz	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Schüttelfrost	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Gesichtsschmerzen	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Ermüdung	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Schmerz	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Fieber	9 (45,0)	1 (11,1)	6,55 [0,82; 47,56]	4,05 [0,80; 110,04]	0,34 [-0,06; 0,62] 0,107

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 301	Interventionen- gruppe (N=21) n (%)	Kontroll- gruppe (N=10) n (%)	OR [95%-KI] ^a	RR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^b p-Wert ^c
schwellendes Gesicht	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0,0)	1 (11,1)	0,00 [0,00; 1,77]	0,00 [0,00; 6,46]	-0,11 [-0,48; 0,09] 0,310
Jahreszeitbedingte Allergie	0 (0,0)	1 (11,1)	0,00 [0,00; 1,77]	0,00 [0,00; 6,46]	-0,11 [-0,48; 0,09] 0,310
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	12 (60,0)	5 (55,6)	1,20 [0,26; 5,73]	1,08 [0,56; 3,47]	0,04 [-0,33; 0,44] 1,000
akute Sinusitis	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
virale Konjunktivitis	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Ohreninfektion	1 (5,0)	1 (11,1)	0,42 [0,04; 4,67]	0,45 [0,01; 14,86]	-0,06 [-0,42; 0,18] 0,532
Infektion der unteren Atemwege	2 (10,0)	0 (0,0)	-	-	0,10 [-0,25; 0,32] 1,000
Nasopharyngitis	7 (35,0)	3 (33,3)	1,08 [0,21; 5,30]	1,05 [0,34; 6,56]	0,02 [-0,38; 0,37] 1,000
Otitis media	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Pharyngitis durch Streptokokken	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Sinusitis	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Infektion der oberen Atemwege	2 (10,0)	3 (33,3)	0,22 [0,03; 1,47]	0,30 [0,03; 1,65]	-0,23 [-0,60; 0,09] 0,287
Virusinfektion	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21) n (%)	Kontrollgruppe (N=10) n (%)	OR [95%-KI] ^a	RR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^b p-Wert ^c
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (25,0)	2 (22,2)	1,17 [0,19; 6,62]	1,13 [0,26; 7,34]	0,03 [-0,37; 0,34] 1,000
Tierbiss	2 (10,0)	0 (0,0)	-	-	0,10 [-0,25; 0,32] 1,000
Knoechelfraktur	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Geschlossene Augapfelverletzung	0 (0,0)	1 (11,1)	0,00 [0,00; 1,77]	0,00 [0,00; 6,46]	-0,11 [-0,48; 0,09] 0,310
Fraktur des Fusses	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Baenderzerrung	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Muskelzerrung	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Hautabschuerfung	0 (0,0)	1 (11,1)	0,00 [0,00; 1,77]	0,00 [0,00; 6,46]	-0,11 [-0,48; 0,09] 0,310
Hauteinriss	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Untersuchungen	7 (35,0)	1 (11,1)	4,31 [0,53; 31,62]	3,15 [0,60; 82,84]	0,24 [-0,17; 0,52] 0,371
alkalische Phosphatase im Blut erhoecht	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Cholesterin im Blut erhoecht	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Blutdruck erhoecht	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Elektrokardiogramm Umkehrung der T-Welle	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21) n (%)	Kontrollgruppe (N=10) n (%)	OR [95%-KI] ^a	RR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^b p-Wert ^c
intraokularer Druck erhoecht	4 (20,0)	0 (0,0)	-	-	0,20 [-0,15; 0,44] 0,280
Gewicht erniedrigt	0 (0,0)	1 (11,1)	0,00 [0,00; 1,77]	0,00 [0,00; 6,46]	-0,11 [-0,48; 0,09] 0,310
Stoffwechsel- und Ernährungsstoerungen	2 (10,0)	0 (0,0)	-	-	0,10 [-0,25; 0,32] 1,000
Hyperkaliaemie	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Hypoglykaemie	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (5,0)	1 (11,1)	0,42 [0,04; 4,67]	0,45 [0,01; 14,86]	-0,06 [-0,42; 0,18] 0,532
Rueckenschmerzen	0 (0,0)	1 (11,1)	0,00 [0,00; 1,77]	0,00 [0,00; 6,46]	-0,11 [-0,48; 0,09] 0,310
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Nackenschmerzen	0 (0,0)	1 (11,1)	0,00 [0,00; 1,77]	0,00 [0,00; 6,46]	-0,11 [-0,48; 0,09] 0,310
Schmerz im einer Extremitaet	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Mundfibrom	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Erkrankungen des Nervensystems	10 (50,0)	3 (33,3)	2,00 [0,40; 9,68]	1,50 [0,60; 6,61]	0,17 [-0,25; 0,51] 0,454
Schwindelgefuehl	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21) n (%)	Kontrollgruppe (N=10) n (%)	OR [95%-KI] ^a	RR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^b p-Wert ^c
Kopfschmerz	8 (40,0)	2 (22,2)	2,33 [0,41; 12,61]	1,80 [0,54; 14,86]	0,18 [-0,23; 0,49] 0,431
Migraene	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Praesynkope	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Krampfanfall	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Sinuskopfschmerzen	2 (10,0)	0 (0,0)	-	-	0,10 [-0,25; 0,32] 1,000
Synkope	0 (0,0)	1 (11,1)	0,00 [0,00; 1,77]	0,00 [0,00; 6,46]	-0,11 [-0,48; 0,09] 0,310
Psychiatrische Erkrankungen	2 (10,0)	1 (11,1)	0,89 [0,09; 7,87]	0,90 [0,08; 24,37]	-0,01 [-0,38; 0,24] 1,000
Angst	0 (0,0)	1 (11,1)	0,00 [0,00; 1,77]	0,00 [0,00; 6,46]	-0,11 [-0,48; 0,09] 0,310
Aufmerksamkeitsdefizit- Hyperaktivitätsstörung	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Emetophobie	0 (0,0)	1 (11,1)	0,00 [0,00; 1,77]	0,00 [0,00; 6,46]	-0,11 [-0,48; 0,09] 0,310
Schlaflosigkeit	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (15,0)	1 (11,1)	1,41 [0,16; 11,45]	1,35 [0,15; 34,78]	0,04 [-0,35; 0,30] 1,000
Haematurie	3 (15,0)	1 (11,1)	1,41 [0,16; 11,45]	1,35 [0,15; 34,78]	0,04 [-0,35; 0,30] 1,000
Anomalie des Urins	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21) n (%)	Kontrollgruppe (N=10) n (%)	OR [95%-KI] ^a	RR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^b p-Wert ^c
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	3 (15,0)	0 (0,0)	-	-	0,15 [-0,20; 0,38] 0,532
Dysmenorrhoe	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Menometrorrhagie	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Menstruation unregelmässig	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (65,0)	6 (66,7)	0,93 [0,19; 4,73]	0,98 [0,54; 2,45]	-0,02 [-0,37; 0,38] 1,000
Husten	9 (45,0)	2 (22,2)	2,86 [0,50; 15,40]	2,03 [0,64; 15,92]	0,23 [-0,18; 0,54] 0,412
Dyspnoe	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
Epistaxis	2 (10,0)	0 (0,0)	-	-	0,10 [-0,25; 0,32] 1,000
Nasenschleimhautschwellung	2 (10,0)	0 (0,0)	-	-	0,10 [-0,25; 0,32] 1,000
Schmerzen im Oropharynx	7 (35,0)	4 (44,4)	0,67 [0,14; 3,20]	0,79 [0,30; 2,94]	-0,09 [-0,49; 0,28] 0,694
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (5,0)	1 (11,1)	0,42 [0,04; 4,67]	0,45 [0,01; 14,86]	-0,06 [-0,42; 0,18] 0,532
Akne	0 (0,0)	1 (11,1)	0,00 [0,00; 1,77]	0,00 [0,00; 6,46]	-0,11 [-0,48; 0,09] 0,310
Ekzem	0 (0,0)	1 (11,1)	0,00 [0,00; 1,77]	0,00 [0,00; 6,46]	-0,11 [-0,48; 0,09] 0,310
Ausschlag	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21) n (%)	Kontrollgruppe (N=10) n (%)	OR [95%-KI] ^a	RR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^b p-Wert ^c
Gefassserkrankungen	1 (5,0)	1 (11,1)	0,42 [0,04; 4,67]	0,45 [0,01; 14,86]	-0,06 [-0,42; 0,18] 0,532
Hypertonie	1 (5,0)	1 (11,1)	0,42 [0,04; 4,67]	0,45 [0,01; 14,86]	-0,06 [-0,42; 0,18] 0,532
<p>a: Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, das KI wurde mittels exakter Methode berechnet b: Es wurde die Vierfeldertafel verwendet, das KI wurde mittels exakter Methode berechnet c: Es wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet</p> <p>Analysepopulation: Safety-Population</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Safety-Population; OR: Odds Ratio; PT: preferred term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; SOC: system organ class</p>					

Tabelle 4-99: SUE nach SOC und PT - aus Studie 301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 301	Interventionsgruppe (N=21) n (%)	Kontrollgruppe (N=10) n (%)	OR [95%-KI] ^a	RR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^b p-Wert ^c
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (10,0)	0 (0,0)	-	-	0,10 [-0,25; 0,32] 1,000
unerwünschte Arzneimittelwirkung	2 (10,0)	0 (0,0)	-	-	0,10 [-0,25; 0,32] 1,000
Erkrankungen des Nervensystems	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 301	Inter- ventions- gruppe (N=21) n (%)	Kontroll- gruppe (N=10) n (%)	OR [95%-KI] ^a	RR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^b p-Wert ^c
Krampfanfall	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29; 0,25] 1,000
a: Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, das KI wurde mittels exakter Methode berechnet					
b: Es wurde die Vierfeldertafel verwendet, das KI wurde mittels exakter Methode berechnet					
c: Es wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet					
Analysepopulation: Safety-Population					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Safety-Population; OR: Odds Ratio; PT: preferred term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOC: system organ class					

Tabelle 4-100: Schwere UE nach SOC und PT - aus Studie 301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 301	Intervention (N=21)	Kontrolle (N=10)	OR [95%-KI] ^a	RR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^b p-Wert ^c
Herzerkrankungen	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29;0,25] 1,000
Tachykardie	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29;0,25] 1,000
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (10,0)	0 (0,0)	-	-	0,10 [-0,25;0,32] 1,000
Uebelkeit	2 (10,0)	0 (0,0)	-	-	0,10 [-0,25;0,32] 1,000
Erbrechen	2 (10,0)	0 (0,0)	-	-	0,10 [-0,25;0,32] 1,000
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (10,0)	0 (0,0)	-	-	0,10 [-0,25;0,32] 1,000
unerwünschte Arzneimittelwirkung	2 (10,0)	0 (0,0)	-	-	0,10 [-0,25;0,32] 1,000

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 301	Intervention (N=21)	Kontrolle (N=10)	OR [95%-KI] ^a	RR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^b p-Wert ^c
Brustkorbschmerz	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29;0,25] 1,000
Erkrankungen des Nervensystems	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29;0,25] 1,000
Krampfanfall	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29;0,25] 1,000
<p>a: Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, das KI wurde mittels exakter Methode berechnet b: Es wurde die Vierfeldertafel verwendet, das KI wurde mittels exakter Methode berechnet c: Es wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet</p> <p>Analysepopulation: Safety-Population</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Safety-Population; OR: Odds Ratio; PT: preferred term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOC: system organ class</p>					

Tabelle 4-101: UE vom Grad ≥ 3 nach SOC und PT - aus Studie 301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 301	Intervention (N=21)	Kontrolle (N=10)	OR [95%-KI] ^a	RR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^b p-Wert ^c
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	9 (45,0)	0 (0,0)	-	-	0,45 [0,04;0,69] 0,027
Leukozytose	9 (45,0)	0 (0,0)	-	-	0,45 [0,04;0,69] 0,027
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (10,0)	0 (0,0)	-	-	0,10 [-0,25;0,32] 1,000
Uebelkeit	2 (10,0)	0 (0,0)	-	-	0,10 [-0,25;0,32] 1,000
Erbrechen	2 (10,0)	0 (0,0)	-	-	0,10 [-0,25;0,32] 1,000
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verbreichungsort	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29;0,25] 1,000

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 301	Intervention (N=21)	Kontrolle (N=10)	OR [95%-KI] ^a	RR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^b p-Wert ^c
unerwünschte Arzneimittelwirkung	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29;0,25] 1,000
Untersuchungen	0 (0,0)	1 (11,1)	0,00 [0,00;1,77]	0,00 [0,00;6,46]	-0,11 [-0,48;0,09] 0,310
Gewicht erniedrigt	0 (0,0)	1 (11,1)	0,00 [0,00;1,77]	0,00 [0,00;6,46]	-0,11 [-0,48;0,09] 0,310
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29;0,25] 1,000
Hyperkaliaemie	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29;0,25] 1,000
Erkrankungen des Nervensystems	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29;0,25] 1,000
Krampfanfall	1 (5,0)	0 (0,0)	-	-	0,05 [-0,29;0,25] 1,000
Gefässkrankungen	0 (0,0)	1 (11,1)	0,00 [0,00;1,77]	0,00 [0,00;6,46]	-0,11 [-0,48;0,09] 0,310
Hypertonie	0 (0,0)	1 (11,1)	0,00 [0,00;1,77]	0,00 [0,00;6,46]	-0,11 [-0,48;0,09] 0,310
a: Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, das KI wurde mittels exakter Methode berechnet					
b: Es wurde die Vierfeldertafel verwendet, das KI wurde mittels exakter Methode berechnet					
c: Es wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet					
Analysepopulation: Safety-Population					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Safety-Population; OR: Odds Ratio; PT: preferred term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOC: system organ class					

Tabelle 4-102: UE nach SOC und PT - aus Studie LTFU mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie LTFU	Intervention (N=20)	Kontrolle (N=9)	Gesamt (N=29)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Erste Injektion bis Jahr 1	9 (45,0)	2 (22,2)	11 (37,9)

Studie LTFU	Intervention (N=20)	Kontrolle (N=9)	Gesamt (N=29)
Erste Injektion bis Jahr 5	9 (45,0)	2 (22,2)	11 (37,9)
Leukozytose			
Erste Injektion bis Jahr 1	9 (45,0)	2 (22,2)	11 (37,9)
Erste Injektion bis Jahr 5	9 (45,0)	2 (22,2)	11 (37,9)
Herzerkrankungen			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Tachykardie			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Augenerkrankungen			
Erste Injektion bis Jahr 1	10 (50,0)	6 (66,7)	16 (55,2)
Erste Injektion bis Jahr 5	11 (55,0)	6 (66,7)	17 (58,6)
Katarakt			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	1 (11,1)	2 (6,9)
Erste Injektion bis Jahr 5	5 (25,0)	1 (11,1)	6 (20,7)
chorioideale Blutung			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)
Bindehautzyste			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Bindehauthyperaemie			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)
Augenentzündung			
Erste Injektion bis Jahr 1	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (6,9)
Erste Injektion bis Jahr 5	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (6,9)
Augenreizung			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Augenschmerzen			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	1 (11,1)	2 (6,9)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	1 (11,1)	2 (6,9)
Augenjucken			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)

Studie LTFU	Intervention (N=20)	Kontrolle (N=9)	Gesamt (N=29)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	1 (11,1)	2 (6,9)
Schwellung des Auges			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Augenlidptosis			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Fremdkoerpergefuehl im Auge			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Iritis			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Makuladegeneration			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Makulafibrose			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Makulaloch			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	1 (11,1)	2 (6,9)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	1 (11,1)	2 (6,9)
Augenbeschwerden			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)
Pseudopapilloedem			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Netzhautablagerungen			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	3 (33,3)	3 (10,3)
Erste Injektion bis Jahr 5	0 (0,0)	3 (33,3)	3 (10,3)
Netzhautablosung			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erkrankung der Netzhautgrube			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)

Studie LTFU	Intervention (N=20)	Kontrolle (N=9)	Gesamt (N=29)
Erste Injektion bis Jahr 5	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)
Netzhautblutung			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Netzhauteinriss			
Erste Injektion bis Jahr 1	2 (10,0)	1 (11,1)	3 (10,3)
Erste Injektion bis Jahr 5	2 (10,0)	1 (11,1)	3 (10,3)
Strabismus			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erste Injektion bis Jahr 5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Erste Injektion bis Jahr 1	12 (60,0)	5 (55,6)	17 (58,6)
Erste Injektion bis Jahr 5	12 (60,0)	5 (55,6)	17 (58,6)
abdominale Beschwerden			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)
Bauch aufgetrieben			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Abdominalschmerz			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Schmerzen Oberbauch			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	1 (11,1)	2 (6,9)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	1 (11,1)	2 (6,9)
unregelmässige Stühle			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Obstipation			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Diarrhoe			
Erste Injektion bis Jahr 1	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (6,9)
Erste Injektion bis Jahr 5	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (6,9)
Lippenschmerzen			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)

Studie LTFU	Intervention (N=20)	Kontrolle (N=9)	Gesamt (N=29)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Uebelkeit			
Erste Injektion bis Jahr 1	6 (30,0)	4 (44,4)	10 (34,5)
Erste Injektion bis Jahr 5	6 (30,0)	4 (44,4)	10 (34,5)
Erbrechen			
Erste Injektion bis Jahr 1	8 (40,0)	2 (22,2)	10 (34,5)
Erste Injektion bis Jahr 5	8 (40,0)	2 (22,2)	10 (34,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Erste Injektion bis Jahr 1	10 (50,0)	2 (22,2)	12 (41,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	10 (50,0)	2 (22,2)	12 (41,4)
unerwünschte Arzneimittelwirkung			
Erste Injektion bis Jahr 1	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (6,9)
Erste Injektion bis Jahr 5	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (6,9)
Brustkorbschmerz			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Schuettelfrost			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Gesichtsschmerzen			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Ermuedung			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Schmerz			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Fieber			
Erste Injektion bis Jahr 1	7 (35,0)	2 (22,2)	9 (31,0)
Erste Injektion bis Jahr 5	7 (35,0)	2 (22,2)	9 (31,0)
schwellendes Gesicht			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen			

Studie LTFU	Intervention (N=20)	Kontrolle (N=9)	Gesamt (N=29)
Erste Injektion bis Jahr 1	11 (55,0)	3 (33,3)	14 (48,3)
Erste Injektion bis Jahr 5	11 (55,0)	3 (33,3)	14 (48,3)
virale Konjunktivitis			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
COVID-19-Lungenentzündung			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erste Injektion bis Jahr 5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ohreninfektion			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Infektion der unteren Atemwege			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Nasopharyngitis			
Erste Injektion bis Jahr 1	7 (35,0)	1 (11,1)	8 (27,6)
Erste Injektion bis Jahr 5	7 (35,0)	1 (11,1)	8 (27,6)
Pharyngitis durch Streptokokken			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Pneumonie			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Sinusitis			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Hautinfektion			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)
Infektion der oberen Atemwege			
Erste Injektion bis Jahr 1	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (6,9)
Erste Injektion bis Jahr 5	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (6,9)
Vaginalinfektion			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)

Studie LTFU	Intervention (N=20)	Kontrolle (N=9)	Gesamt (N=29)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Erste Injektion bis Jahr 1	5 (25,0)	2 (22,2)	7 (24,1)
Erste Injektion bis Jahr 5	5 (25,0)	2 (22,2)	7 (24,1)
Tierbiss			
Erste Injektion bis Jahr 1	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (6,9)
Erste Injektion bis Jahr 5	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (6,9)
Knoechelfraktur			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Fraktur des Fusses			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Baenderzerrung			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Muskelzerrung			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Hautabschuerfung			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)
Hauteinriss			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Wunddehiszenz			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)
Untersuchungen			
Erste Injektion bis Jahr 1	7 (35,0)	2 (22,2)	9 (31,0)
Erste Injektion bis Jahr 5	7 (35,0)	2 (22,2)	9 (31,0)
alkalische Phosphatase im Blut erhoecht			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Cholesterin im Blut erhoecht			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)

Studie LTFU	Intervention (N=20)	Kontrolle (N=9)	Gesamt (N=29)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Blutdruck erhöht			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Herzgeräusch			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)
Elektrokardiogramm Umkehrung der T-Welle			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
intraokularer Druck erhöht			
Erste Injektion bis Jahr 1	4 (20,0)	1 (11,1)	5 (17,2)
Erste Injektion bis Jahr 5	4 (20,0)	1 (11,1)	5 (17,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Erste Injektion bis Jahr 1	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (6,9)
Erste Injektion bis Jahr 5	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (6,9)
Hyperkaläemie			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Hypoglykämie			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	2 (22,2)	3 (10,3)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	2 (22,2)	3 (10,3)
Arthralgie			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	1 (11,1)	2 (6,9)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	1 (11,1)	2 (6,9)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Mundfibrom			

Studie LTFU	Intervention (N=20)	Kontrolle (N=9)	Gesamt (N=29)
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erkrankungen des Nervensystems			
Erste Injektion bis Jahr 1	10 (50,0)	6 (66,7)	16 (55,2)
Erste Injektion bis Jahr 5	10 (50,0)	6 (66,7)	16 (55,2)
Schwindelgefuehl			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	1 (11,1)	2 (6,9)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	1 (11,1)	2 (6,9)
Kopfschmerz			
Erste Injektion bis Jahr 1	7 (35,0)	6 (66,7)	13 (44,8)
Erste Injektion bis Jahr 5	7 (35,0)	6 (66,7)	13 (44,8)
Migraene			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Paraesthesie			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)
Praesynkope			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Krampfanfall			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Synkope			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erste Injektion bis Jahr 5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen			
Erste Injektion bis Jahr 1	2 (10,0)	2 (22,2)	4 (13,8)
Erste Injektion bis Jahr 5	2 (10,0)	2 (22,2)	4 (13,8)
Angst			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	2 (22,2)	2 (6,9)
Erste Injektion bis Jahr 5	0 (0,0)	2 (22,2)	2 (6,9)
Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitaetsstoerung			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Schlaflosigkeit			

Studie LTFU	Intervention (N=20)	Kontrolle (N=9)	Gesamt (N=29)
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Erste Injektion bis Jahr 1	3 (15,0)	0 (0,0)	3 (10,3)
Erste Injektion bis Jahr 5	3 (15,0)	0 (0,0)	3 (10,3)
Haematurie			
Erste Injektion bis Jahr 1	3 (15,0)	0 (0,0)	3 (10,3)
Erste Injektion bis Jahr 5	3 (15,0)	0 (0,0)	3 (10,3)
Anomalie des Urins			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese			
Erste Injektion bis Jahr 1	3 (15,0)	0 (0,0)	3 (10,3)
Erste Injektion bis Jahr 5	3 (15,0)	0 (0,0)	3 (10,3)
Dysmenorrhoe			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Menometrorrhagie			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Menorrhagie			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Menstruation unregelmässig			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Erste Injektion bis Jahr 1	9 (45,0)	4 (44,4)	13 (44,8)
Erste Injektion bis Jahr 5	10 (50,0)	4 (44,4)	14 (48,3)
Husten			
Erste Injektion bis Jahr 1	5 (25,0)	2 (22,2)	7 (24,1)
Erste Injektion bis Jahr 5	6 (30,0)	2 (22,2)	8 (27,6)
Dyspnoe			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)

Studie LTFU	Intervention (N=20)	Kontrolle (N=9)	Gesamt (N=29)
Epistaxis			
Erste Injektion bis Jahr 1	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (6,9)
Erste Injektion bis Jahr 5	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (6,9)
Nasenschleimhautschwellung			
Erste Injektion bis Jahr 1	2 (10,0)	2 (22,2)	4 (13,8)
Erste Injektion bis Jahr 5	2 (10,0)	2 (22,2)	4 (13,8)
Schmerzen im Oropharynx			
Erste Injektion bis Jahr 1	6 (30,0)	1 (11,1)	7 (24,1)
Erste Injektion bis Jahr 5	6 (30,0)	1 (11,1)	7 (24,1)
Sinus Sekretstauung			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	4 (44,4)	5 (17,2)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	4 (44,4)	5 (17,2)
Akne			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)
Ekzem			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)
Ausschlag			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	1 (11,1)	2 (6,9)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	1 (11,1)	2 (6,9)
Hautstriae			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)
Gefaesserkrankungen			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Hypertonie			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)

Studie LTFU	Intervention (N=20)	Kontrolle (N=9)	Gesamt (N=29)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Analysepopulation: Safety-Population Jahr 1: Zeitpunkt der letzten Injektion + 365 Tage. Jahr 5: Zeitpunkt der letzten Injektion + 1825 Tage. N: Anzahl der Patienten in der Safety-Population; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis Datenschnitt: 30.06.2020			

Tabelle 4-103: SUE nach SOC und PT - aus Studie LTFU mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie LTFU	Intervention (N=20)	Kontrolle (N=9)	Gesamt (N=29)
Augenerkrankungen			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	1 (11,1)	2 (6,9)
Netzhautablosung			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erkrankung der Netzhautgrube			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (3,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Erste Injektion bis Jahr 1	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (6,9)
Erste Injektion bis Jahr 5	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (6,9)
unerwünschte Arzneimittelwirkung			
Erste Injektion bis Jahr 1	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (6,9)
Erste Injektion bis Jahr 5	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (6,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
COVID-19-Lungenentzündung			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erste Injektion bis Jahr 5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pneumonie			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie LTFU	Intervention (N=20)	Kontrolle (N=9)	Gesamt (N=29)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erkrankungen des Nervensystems			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Krampfanfall			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Menorrhagie			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Analysepopulation: Safety-Population Jahr 1: Zeitpunkt der letzten Injektion + 365 Tage. Jahr 5: Zeitpunkt der letzten Injektion + 1825 Tage.			
N: Anzahl der Patienten in der Safety-Population; PT: preferred term; SOC: system organ class; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis			
Datenschnitt: 30.06.2020			

Tabelle 4-104: Schwere UE nach SOC und PT - aus Studie LTFU mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie LTFU	Intervention (N=20)	Kontrolle (N=9)	Gesamt (N=29)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erste Injektion bis Jahr 5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Leukozytose			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erste Injektion bis Jahr 5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Erste Injektion bis Jahr 1	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (6,9)
Erste Injektion bis Jahr 5	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (6,9)
Uebelkeit			
Erste Injektion bis Jahr 1	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (6,9)

Studie LTFU	Intervention (N=20)	Kontrolle (N=9)	Gesamt (N=29)
Erste Injektion bis Jahr 5	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (6,9)
Erbrechen			
Erste Injektion bis Jahr 1	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (6,9)
Erste Injektion bis Jahr 5	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (6,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Erste Injektion bis Jahr 1	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (6,9)
Erste Injektion bis Jahr 5	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (6,9)
unerwünschte Arzneimittelwirkung			
Erste Injektion bis Jahr 1	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (6,9)
Erste Injektion bis Jahr 5	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (6,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Pneumonie			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erste Injektion bis Jahr 5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperkaliaemie			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erste Injektion bis Jahr 5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Krampfanfall			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Menorrhagie			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie LTFU	Intervention (N=20)	Kontrolle (N=9)	Gesamt (N=29)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Analysepopulation: Safety-Population Jahr 1: Zeitpunkt der letzten Injektion + 365 Tage. Jahr 5: Zeitpunkt der letzten Injektion + 1825 Tage. N: Anzahl der Patienten in der Safety-Population; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis Datenschnitt: 30.06.2020			

Tabelle 4-105: UE vom Grad ≥ 3 nach SOC und PT - aus Studie LTFU mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie LTFU	Intervention (N=20)	Kontrolle (N=9)	Gesamt (N=29)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Erste Injektion bis Jahr 1	9 (45,0)	2 (22,2)	11 (37,9)
Erste Injektion bis Jahr 5	9 (45,0)	2 (22,2)	11 (37,9)
Leukozytose			
Erste Injektion bis Jahr 1	9 (45,0)	2 (22,2)	11 (37,9)
Erste Injektion bis Jahr 5	9 (45,0)	2 (22,2)	11 (37,9)
Kongenitale, familiaere und genetische Erkrankungen			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
kongenitale Pneumonie			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Erste Injektion bis Jahr 1	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (6,9)
Erste Injektion bis Jahr 5	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (6,9)
Uebelkeit			
Erste Injektion bis Jahr 1	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (6,9)
Erste Injektion bis Jahr 5	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (6,9)
Erbrechen			
Erste Injektion bis Jahr 1	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (6,9)
Erste Injektion bis Jahr 5	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (6,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)

Studie LTFU	Intervention (N=20)	Kontrolle (N=9)	Gesamt (N=29)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
unerwünschte Arzneimittelwirkung			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Pneumonie			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Hyperkaliaemie			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erkrankungen des Nervensystems			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Krampfanfall			
Erste Injektion bis Jahr 1	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Menorrhagie			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Atemnotsyndrom Neugeborenes			
Erste Injektion bis Jahr 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erste Injektion bis Jahr 5	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (3,4)

Studie LTFU	Intervention (N=20)	Kontrolle (N=9)	Gesamt (N=29)
Analysepopulation: Safety-Population Jahr 1: Zeitpunkt der letzten Injektion + 365 Tage. Jahr 5: Zeitpunkt der letzten Injektion + 1825 Tage.			
N: Anzahl der Patienten in der Safety-Population; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis			
Datenschnitt: 30.06.2020			

Tabelle 4-106: Okuläre UE nach SOC und PT – aus Studie 401 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 401	FAS (N=103)
Augenerkrankungen	27 (26,2)
Katarakt	1 (1,0)
Dyschromatopsie	1 (1,0)
Augenentzündung	3 (2,9)
Augenschmerzen	1 (1,0)
Foveale Degeneration	4 (3,9)
Blenden	1 (1,0)
Makuladegeneration	1 (1,0)
Makulafibrose	1 (1,0)
Makulaloch	1 (1,0)
Makulanarbe	1 (1,0)
Metamorphopsie	5 (4,9)
Photophobie	1 (1,0)
Netzhautdegeneration	5 (4,9)
Netzhauterkrankung	2 (1,9)
Retinoschisis	1 (1,0)
Sehschärfe vermindert	1 (1,0)
Gesichtsfelddefekt	1 (1,0)
Glaskörperblutung	2 (1,9)
Vitritis	4 (3,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (11,7)
Injektionsstelle atrophisch	12 (11,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (3,9)
Problem mit der absichtlichen Verwendung eines Produkts	1 (1,0)

Studie 401	FAS (N=103)
Komplikation nach einem Eingriff	1 (1,0)
Schmerzen während eines Eingriffes	1 (1,0)
Nahtkomplikation	1 (1,0)
Untersuchungen	5 (4,9)
intraokularer Druck erhöht	5 (4,9)
FAS: Full Analysis Set, N: Anzahl der Patienten gesamt; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis	
Datenschnitt: 31.08.2021	

Tabelle 4-107: Nicht-okuläre UE nach SOC und PT – aus Studie 401 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 401	FAS (N=103)
Herzerkrankungen	1 (1,0)
kardiovaskuläre Erkrankung	1 (1,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (1,0)
Vertigo	1 (1,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (1,9)
Sturz	1 (1,0)
Verletzung	1 (1,0)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (3,9)
Kopfschmerz	4 (3,9)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	1 (1,0)
Schwangerschaftskomplikation	1 (1,0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (1,0)
Aggression	1 (1,0)
Agitiertheit	1 (1,0)
Delirium	1 (1,0)
FAS: Full Analysis Set, N: Anzahl der Patienten gesamt; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis	
Datenschnitt: 31.08.2021	

Tabelle 4-108: Okuläre SUE nach SOC und PT – aus Studie 401 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 401	FAS (N=103)
Augenerkrankungen	1 (1,0)
Augenentzündung	1 (1,0)
Untersuchungen	1 (1,0)
intraokularer Druck erhöht	1 (1,0)
FAS: Full Analysis Set, N: Anzahl der Patienten gesamt; PT: preferred term; SOC: system organ class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	
Datenschnitt: 31.08.2021	

Tabelle 4-109: Nicht-okuläre SUE nach SOC und PT – aus Studie 401 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 401	FAS (N=103)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (1,0)
Aggression	1 (1,0)
Agitiertheit	1 (1,0)
Delirium	1 (1,0)
FAS: Full Analysis Set, N: Anzahl der Patienten gesamt; PT: preferred term; SOC: system organ class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	
Datenschnitt: 31.08.2021	

Tabelle 4-110: Okuläre UESI nach SOC und PT – aus Studie 401 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 401	FAS (N=103)
Ausdehnung der Fovea	4 (3,9)
Foveale Degeneration	4 (3,9)
Makulanarbe	1 (1,0)
Erhöhter intraokularer Druck	5 (4,9)
intraokularer Druck erhöht	5 (4,9)
Intraokuläre Entzündung und/oder Infektion im Zusammenhang mit der Verabreichung	7 (6,8)
Augenentzündung	3 (2,9)
Vitritis	4 (3,9)

Studie 401	FAS (N=103)
Makulaloch	1 (1,0)
Makulaloch	1 (1,0)
Makulopathie (z. B. epiretinale Membran, Makula Pucker)	2 (1,9)
Makulafibrose	1 (1,0)
Retinoschisis	1 (1,0)
Netzhautenriss	2 (1,9)
Netzhautenriss	2 (1,9)
FAS: Full Analysis Set, N: Anzahl der Patienten gesamt; PT: preferred term; SOC: system organ class; UESI: unerwünschtes Ereignis von substanzspezifischem Interesse	
Datenschnitt: 31.08.2021	