



IQWiG-Berichte – Nr. 789

**Voretigen Neparvovec  
(erbliche  
Netzhautdystrophie) –**

**Bewertung gemäß  
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: G19-10  
Version: 1.0  
Stand: 10.07.2019

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Voretigen Neparvovec (erbliche Netzhautdystrophie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

09.04.2019

**Interne Auftragsnummer:**

G19-10

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Daniela Claessens, Augenheilkunde Lindenthal, Köln

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:**

- Corinna ten Thoren
- Min Ripoll
- Astrid Seidl

**Schlagwörter:** Voretigen Neparvovec, Netzhautdystrophien, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

**Keywords:** Voretigene Neparvovec, Retinal Dystrophies, Health Care Costs, Epidemiology

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>4</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>4</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	4
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>8</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	8
3.2.2 Verbrauch .....	8
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	8
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	9
3.2.6 Versorgungsanteile .....	9
<b>3.3 Konsequenzen für die Bewertung</b> .....	<b>9</b>
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>10</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>10</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>10</b>
<b>4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>10</b>
<b>4.4 Kosten der Therapie für die GKV</b> .....	<b>11</b>
<b>4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>11</b>
<b>5 Literatur</b> .....	<b>12</b>
<b>Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)</b> .....	<b>14</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	10
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient.....	11

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LCA	Leber's congenital Amaurosis (lebersche kongenitale Amaurose)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RP	Retinopathia pigmentosa
RPE65-Gen	retinales pigmentepithelspezifisches 65-kDA-Protein-Gen
SECORD	Severe Early Childhood Onset Retinal Dystrophy (schwere frühkindliche retinale Dystrophie)
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung

## 1 Hintergrund

Voretigen Neparvovec ist ein Arzneimittel zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen Mutationen des retinalen pigmentepithelspezifischen 65-kDA-Protein-Gens (RPE65-Gen) beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen. Voretigen Neparvovec ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen<sup>1</sup> ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

### 1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung einer externen Sachverständigen (einer Beraterin zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

---

<sup>1</sup> nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe VerfO des G-BA [1]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

## **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).



## **2 Nutzenbewertung**

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt die Erkrankung der biallelischen RPE65-Gen-Mutation-assoziierten Netzhautdystrophie nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [2]. Demnach wird Voretigen Neparvovec angewendet zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen RPE65-Gen-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen.

##### **3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation über mehrere Rechenschritte. Ausgehend von dem prognostizierten Bevölkerungsumfang des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2018 (81 573 000 nach Abschätzung auf Basis der Variante 1, Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung [3]) ermittelt er zunächst die Anzahl der erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit leberscher kongenitaler Amaurose (LCA) mit einer biallelischen RPE65-Gen-Mutation-assoziierten Netzhautdystrophie (Schritt 1). Anschließend ermittelt er zusätzlich die Anzahl der erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Retinopathia pigmentosa (RP) bedingt durch eine biallelische RPE65-Gen-Mutation (Schritt 2). Im Anschluss daran schätzt der pU den Anteil behandelbarer Patientinnen und Patienten an allen Patientinnen und Patienten mit LCA oder RP und biallelischer RPE65-Gen-Mutation (Schritt 3).

##### **1) Patientinnen und Patienten mit LCA und biallelischer RPE65-Gen-Mutation**

Angaben zur Prävalenz der LCA gewinnt der pU aus 3 Quellen: Bei der Studie von Bertelsen et al. [4] handelt es sich um die Auswertung eines Registers mit dem Datenstand zum Anfang des Jahres 2013, das die dänische Bevölkerung umfasst. Es ergab sich hierin eine Prävalenz der LCA von 23,7 Betroffenen pro 1 Mio. Einwohnerinnen und Einwohner. Zusätzlich zieht der pU eine US-amerikanische Studie [5] mit dem Betrachtungszeitraum von 1993 bis 2007 heran, in der eine Prävalenz von 12,3 Betroffenen pro 1 Mio. Einwohnerinnen und Einwohner geschätzt wurde. Diese Angabe verwendet der pU als Untergrenze einer Spanne. Die Obergrenze von 30 Betroffenen pro 1 Mio. Einwohnerinnen und Einwohner entnimmt der pU einer Publikation, in dem Prävalenzdaten aus dem Jahr 1957 zitiert werden [6].

Zur Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit LCA und einer biallelischen RPE65-Gen-Mutation berechnet der pU einen gewichteten Mittelwert über die entsprechenden Angaben in insgesamt 24 internationalen Studien. Dabei gewinnt er Angaben zu 13 dieser

Studien aus einem Übersichtsartikel von den Hollander et al. [7] und ergänzt diese Analyse mit weiteren 11 Studien [5,8-17]. Insgesamt berechnet der pU einen gewichteten Mittelwert von 7,4 % Patientinnen und Patienten mit RPE65-Gen-Mutation an allen Patientinnen und Patienten mit LCA als Referenzwert. Den niedrigsten in den Studien gefundenen Anteil größer 0 (1,7 % [18]) nimmt der pU als Untergrenze einer Spanne und den höchsten (16,7 % [16]) entsprechend als Obergrenze.

## **2) Patientinnen und Patienten mit RP und biallelischer RPE65-Gen-Mutation**

RP assoziiert mit biallelischen RPE65-Gen-Mutationen können sowohl im Rahmen von medizinischen Syndromen als auch unabhängig von diesen auftreten. Bei RP, die unabhängig von einem medizinischen Syndrom auftritt, kann eine biallelische RPE65-Gen-Mutation sowohl autosomal rezessiv vererbt sein, als auch in sogenannten Simplex-Fällen auftreten, in denen sich in den betreffenden Familien nur eine erkrankte Person findet. Für die Herleitung der Zielpopulation hat der pU nur Studien berücksichtigt, in denen sich sowohl Angaben zur Prävalenz der RP, die unabhängig von einem medizinischen Syndrom auftritt, als auch zu Simplex-Fällen finden. Er gibt 3 Publikationen an: 1 Publikation von Bunker et al. aus dem Jahr 1984 zu einer US-amerikanischen Patientengruppe [19], 1 Publikation aus dem Jahr 1991 von Puech et al. zu einer französischen Patientengruppe [20] und 1 Publikation von Bertelsen et al. aus dem Jahr 2014 zu einer dänischen Patientengruppe [4]. Der pU entnimmt den 3 Publikationen jeweils den Anteil der Fälle, in denen entweder eine Vererbung oder ein spontanes Auftreten der RP zu beobachten war und berechnet so eine mittlere Prävalenz über die 3 Publikationen (123 Fälle pro 1 Mio. Einwohnerinnen und Einwohner) als mittleren Referenzwert. Die Prävalenzangabe aus der Publikation von Bertelsen et al. (105 Fälle pro 1 Mio. Einwohnerinnen und Einwohner [4]) nimmt der pU als untere Grenze und die Angabe aus der Publikation von Puech et al. (137 Fälle pro 1 Mio. Einwohnerinnen und Einwohner [20]) als obere Grenze einer Spanne.

Den Anteil der Patientinnen und Patienten mit RP und biallelischer RPE65-Gen-Mutation gewinnt der pU ebenfalls aus 3 Quellen: 1 Studie von Morimura et al. aus dem Jahr 1998 an einer Patientengruppe aus den USA entnimmt der pU einen Anteil 2,0 % [21], 1 Studie von Thompson et al. aus dem Jahr 2000 an Patientengruppen aus den USA und Deutschland einen Anteil von 2,1 % [22] und 1 Studie von Haer-Wigman et al. aus dem Jahr 2017 an einer niederländischen Patientengruppe einen Anteil von 2,2 % [14]. Der pU berechnet aus den Angaben zum Anteil biallelischer RPE65-Gen-Mutationen den gewichteten Mittelwert (2,1 %), welchen er als mittleren Referenzwert nimmt und verwendet darüber hinaus den minimalen (2,0 %) und maximalen (2,2 %) Anteil als Grenzen einer Spanne.

Insgesamt berechnet der pU so für die weitere Herleitung der Zielpopulation 355 (188 bis 655) Patientinnen und Patienten mit LCA oder RP und biallelischen RPE65-Gen-Mutationen.

## **3) Behandelbare Patientinnen und Patienten**

Der pU gibt an, dass keine Quellen identifiziert werden konnten, um den Anteil der Patientinnen und Patienten abzuschätzen, die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen. Er hat

deshalb zum einen einen klinischen Sachverständigen befragt, der den Anteil der behandelbaren Patientinnen und Patienten auf mindestens 60 % einschätzt. Diese Angabe nimmt der pU als Untergrenze einer Spanne. Zum anderen gewinnt der pU Angaben aus der Zulassungsstudie des zu bewertenden Arzneimittels: Von den insgesamt 36 gescreenten Patientinnen und Patienten mit LCA dieser Studie wurden 5 basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien aus der Studie ausgeschlossen. Der pU beschreibt, dass bei 2 der 5 ausgeschlossenen Patientinnen und Patienten die Ausschlussgründe auf nicht versorgungsrelevante Kriterien zurückzuführen sind und berechnet hierauf basierend einen Anteil von rund 92 % ( $33/36 = 91,7\%$ ) behandelbare Patientinnen und Patienten als Obergrenze.

Insgesamt berechnet der pU unter Annahme eines GKV-Anteils von 88,6 % somit 189 bis 290 (100 bis 534) Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation. Die 1. Spanne ergibt sich daraus, dass der minimale und maximale Anteil behandelbarer Patientinnen und Patienten auf den vom pU ermittelten Referenzwert zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit LCA oder RP und biallelischen RPE65-Gen-Mutationen angewendet wird (355 Patientinnen und Patienten). In der 2. Spanne wurden der minimale und maximale Anteil behandelbarer Patientinnen und Patienten auf die vom pU ermittelte Spanne der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit LCA oder RP und biallelischen RPE65-Gen-Mutationen angewendet (188 bis 655 Patientinnen und Patienten).

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist weitgehend nachvollziehbar, die Angaben zum Umfang der Zielpopulation liegen in einer plausiblen Größenordnung, sind allerdings mit Unsicherheit behaftet. Dies wird im Folgenden näher ausgeführt:

#### ***Berücksichtigte Diagnosen***

Der pU hat sowohl Patientinnen und Patienten mit LCA als auch mit RP berücksichtigt. Patientinnen und Patienten mit anderen Krankheitsbildern, denen ebenfalls biallelische RPE65-Gen-Mutationen zugrunde liegen können (beispielsweise Severe Early Childhood Onset Retinal Dystrophie, SECORD) könnten bei diesem Vorgehen zum Teil unberücksichtigt geblieben sein. Da allerdings die Diagnosen für die einzelnen infrage kommenden Krankheitsbilder nicht ausreichend trennscharf verwendet werden und somit über die Diagnosen RP sowie LCA der Großteil der Betroffenen erfasst worden sein dürfte, ist das Vorgehen des pU bei der Auswahl der einbezogenen Diagnosen nachvollziehbar.

#### ***Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit LCA***

Die Übertragbarkeit der Prävalenzangaben zu LCA aus anderen Ländern auf die deutsche Bevölkerung ist mit Unsicherheit verbunden. Darüber hinaus entstammt die Prävalenzangabe in der Publikation von Koenekoop et al. [6], die der pU zur Bestimmung der Obergrenze herangezogen hat, einer Publikation aus dem Jahr 1957. Diese kann, wie der pU selbst darstellt, als veraltet angesehen werden.

### **zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit RP**

Für die Herleitung der Zielpopulation hat der pU nur Studien berücksichtigt, bei denen Angaben zur Prävalenz der RP unabhängig von medizinischen Syndromen, als auch zu den sogenannten Simplex-Fällen an der gleichen Patientengruppe gewonnen wurden. Dieses Vorgehen ist einerseits methodisch nachvollziehbar, kann andererseits aber auch zu einer allzu starken Eingrenzung der einbezogenen Studien geführt haben. Weiterhin liegt der Zeitraum der Datenerhebung bei 2 der 3 berücksichtigten Studien [19,20] bereits über 30 Jahre zurück. Darüber hinaus ist hier wiederum die Übertragbarkeit der Angaben aus internationalen Studien zur Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit RP sowie zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit biallelischer RPE65-Gen-Mutation auf die deutsche Bevölkerung mit Unsicherheit verbunden.

### **Zu Schritt 3: Behandelbare Patientinnen und Patienten**

Für die Behandlung mit Voretigen Neparvovec kommen Patientinnen und Patienten laut Fachinformation [2] nur dann infrage, wenn sie über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen. Bei der Bestimmung der Untergrenze gibt der pU in Modul 3A des Dossiers an, dass nach Aussage des von ihm befragten Experten mindestens 60 % der Patientinnen und Patienten behandelbar sein dürften. Den Aussagen des Experten ist hierbei allerdings zu entnehmen, dass dieser von ihm geschätzte Anteil neben dem Kriterium der lebensfähigen Netzhautzellen auch andere individuelle Ausschlussgründe berücksichtigt. Unter ausschließlicher Berücksichtigung des Kriteriums einer ausreichenden Anzahl lebensfähiger Netzhautzellen schätzt der Experte den Anteil behandelbarer Patientinnen und Patienten auf ca. 90 %. Angaben zur Obergrenze behandelbarer Patientinnen und Patienten (rund 92 %) bestimmt der pU anhand der Anzahl der gescreenten und aufgrund von Ausschlusskriterien nicht in die Zulassungsstudie (NCT00999609) eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Als grundsätzlich ebenfalls für eine Behandlung geeignet wurden dabei in der Berechnung des pU diejenigen Patientinnen und Patienten klassifiziert, die nach Aussage des pU aus „nicht versorgungsrelevanten Kriterien“ von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen wurden. Tatsächlich wurden aber keine der insgesamt 5 gescreenten und nicht in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten aufgrund von zu wenigen lebensfähigen Netzhautzellen ausgeschlossen. Insgesamt würden sich bei dem vom pU gewählten Vorgehen in diesem Berechnungsschritt also mehr behandelbare Patientinnen und Patienten ergeben, als vom pU geschätzt.

Jedoch wurden in der Zulassungsstudie ausschließlich Patientinnen und Patienten mit LCA eingeschlossen. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit RP und mit ausreichend lebensfähigen Netzhautzellen könnte abweichen. Weiterhin ist davon auszugehen, dass die Menge lebensfähiger Netzhautzellen bei den Betroffenen mit zunehmender Erkrankungsdauer sinkt. Insgesamt werden die Angaben des pU zum Anteil behandelbarer Patientinnen und Patienten deshalb als unsicher, aber dennoch weitgehend in einer plausiblen Größenordnung liegend, bewertet.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU erwartet aufgrund der Tatsache, dass es sich um eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung handelt, keine wesentlichen Änderungen der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Angaben in der Fachinformation [2].

#### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Angaben in der Fachinformation [2].

#### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels**

Die Angaben des pU geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe zum 15.04.2019 wieder. Der pU gibt an, dass Voretigen Neparvovec nicht über öffentliche Apotheken verfügbar sein wird und gibt deshalb den Krankenhausapothekeneinkaufspreis an. Zuzüglich der gesetzlichen Mehrwertsteuer von 19 % ergeben sich für die Behandlung eines Auges und pro Patientin oder Patient Kosten in Höhe von 410 550,00 € (für die Behandlung beider Augen würden sich entsprechend Kosten in Höhe von 821 100 € ergeben).

#### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU stellt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen umfassend im Rahmen einer Kostenspanne dar (5770,78 € bis 9566,71 €). In der Gesamtschau sind die dargestellten Kosten allerdings überschätzt: Die vom pU angesetzten Kosten für den genetischen Test auf biallelische RPE65-Gen-Mutation in Höhe von 2777,22 € bis 3453,50 € fallen unabhängig von der Behandlung mit Voretigen Neparvovec für alle Patientinnen und Patienten an und werden deshalb nicht berücksichtigt. Bei der Berechnung der Gesamtkosten für die Bestimmung des Vorhandenseins lebensfähiger Netzhautzellen mittels optischer Kohärenztomografie (OCT) sowie bei den Gesamtkosten für postoperative Kontrollen wurden Grundpauschalen einbezogen, die im Rahmen einer standardisierten Kostenbetrachtung ebenfalls nicht berücksichtigt werden sollten. Die vom pU angesetzten Kosten für die immunmodulatorische Begleitmedikation und die subretinale Pars-plana-Vitrektomie sind plausibel. Für die Untersuchung auf Infektionskrankheiten setzt der pU keine zusätzlichen Kosten an mit der Begründung, dass diese in den stationären Kosten für die intravitreale Injektion enthalten seien. Dies ist ebenfalls plausibel. Weiterhin sollte laut Fachinformation [2] der Anstieg des Augeninnendrucks vor und nach der Verabreichung des Arzneimittels überwacht werden. Hierzu finden sich keine Angaben in Modul 3 des Dossiers.

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU gibt Jahrestherapiekosten pro Patientin oder Patient in Höhe von 826 870,78 € bis 830 666,71 € an. Diese Kosten beinhalten die Arzneimittelkosten sowie die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die angegebenen Jahrestherapiekosten liegen trotz der Überschätzung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in einer plausiblen Größenordnung.

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU führt Kontraindikationen an und geht insgesamt von einer geringen Zahl an Therapieabbrüchen aus. Er stellt dar, dass bereits bei der Herleitung der Zielpopulation berücksichtigt wurde, dass Voretigen Neparvovec nicht bei allen diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit biallelischer RPE65-Gen-Mutation-assoziiertes Netzhautdystrophie angewendet werden kann. Der pU gibt keinen expliziten Versorgungsanteil an, geht insgesamt aber davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten der Zielpopulation für eine Behandlung infrage kommen.

### 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zum Umfang der Zielpopulation liegen in einer weitgehend plausiblen Größenordnung, sind allerdings mit Unsicherheit behaftet.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten liegen trotz einer Überschätzung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in einer plausiblen Größenordnung.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Voretigen Neparvovec ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen RPE65-Gen-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Voretigen Neparvovec	Patientinnen und Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen RPE65-Gen-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen	189–290 <sup>b</sup> (100–534) <sup>c</sup>	Die Angaben des pU zum Umfang der Zielpopulation liegen weitgehend in einer plausiblen Größenordnung, sind allerdings mit Unsicherheit behaftet.
<p>a: Angabe des pU  b: Berücksichtigung des minimalen und maximalen Anteils behandelbarer Patientinnen und Patienten bezogen auf den vom pU ermittelten Referenzwert zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit LCA oder RP und biallelischen RPE65-Gen-Mutationen  c: Berücksichtigung des minimalen und maximalen Anteils behandelbarer Patientinnen und Patienten bezogen auf die Spanne der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit LCA oder RP und biallelischen RPE65-Gen-Mutationen  GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LCA: lebersche kongenitale Amaurose; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RP: Retinopathia pigmentosa; RPE65-Gen: retinales pigmentepithelspezifisches 65-kDA-Protein-Gen</p>			



#### 4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie kosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Voretigen Neparvovec	Patientinnen und Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen RPE65-Gen-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen	826 870,78– 830 666,71	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten liegen trotz einer Überschätzung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in einer plausiblen Größenordnung.
<p>a: Angaben des pU. Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.            GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RPE65-Gen: retinales pigmentepithelspezifisches 65-kDA-Protein-Gen</p>			

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

## 5 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. Novartis Pharma. Luxturna: Fachinformation [online]. 01.2019. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Statistisches Bundesamt. 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung: Bevölkerung Deutschlands bis 2060 [online]. 2015. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204159004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204159004.pdf?__blob=publicationFile).
4. Bertelsen M, Jensen H, Bregnhøj JF, Rosenberg T. Prevalence of generalized retinal dystrophy in Denmark. *Ophthalmic Epidemiol* 2014; 21(4): 217-223.
5. Stone EM. Leber congenital amaurosis: a model for efficient genetic testing of heterogeneous disorders; LXIV Edward Jackson memorial lecture. *Am J Ophthalmol* 2007; 144(6): 791-811.e6.
6. Koenekoop RK. An overview of Leber congenital amaurosis: a model to understand human retinal development. *Surv Ophthalmol* 2004; 49(4): 379-398.
7. Den Hollander AI, Roepman R, Koenekoop RK, Cremers FPM. Leber congenital amaurosis: genes, proteins and disease mechanisms. *Prog Retin Eye Res* 2008; 27(4): 391-419.
8. Astuti GDN, Bertelsen M, Preising MN, Ajmal M, Lorenz B, Faradz SMH et al. Comprehensive genotyping reveals RPE65 as the most frequently mutated gene in Leber congenital amaurosis in Denmark. *Eur J Hum Genet* 2016; 24(7): 1071-1079.
9. Bocquet B, Lacroux A, Surget MO, Baudoin C, Marquette V, Manes G et al. Relative frequencies of inherited retinal dystrophies and optic neuropathies in Southern France: assessment of 21-year data management. *Ophthalmic Epidemiol* 2013; 20(1): 13-25.
10. Coppieters F, Casteels I, Meire F, Jaegere S, Hooghe S, Van Regemorter N et al. Genetic screening of LCA in Belgium: predominance of CEP290 and identification of potential modifier alleles in AHI1 of CEP290-related phenotypes. *Hum Mutat* 2010; 31(10): E1709-E1766.
11. Eisenberger T, Neuhaus C, Khan AO, Decker C, Preising MN, Friedburg C et al. Increasing the yield in targeted next-generation sequencing by implicating CNV analysis, non-coding exons and the overall variant load: the example of retinal dystrophies. *PLoS One* 2013; 8(11): e78496.
12. Ellingford JM, Barton S, Bhaskar S, O'Sullivan J, Williams SG, Lamb JA et al. Molecular findings from 537 individuals with inherited retinal disease. *J Med Genet* 2016; 53(11): 761-767.

13. Galvin JA, Fishman GA, Stone EM, Koenekoop RK. Evaluation of genotype-phenotype associations in leber congenital amaurosis. *Retina* 2005; 25(7): 919-929.
  14. Haer-Wigman L, Van Zelst-Stams WAG, Pfundt R, Van den Born LI, Klaver CCW, Verheij JBG et al. Diagnostic exome sequencing in 266 Dutch patients with visual impairment. *Eur J Hum Genet* 2017; 25(5): 591-599.
  15. Lotery AJ, Jacobsen SG, Weleber RG, Iannaccone A, Namperumalsamy P, Fishman GA et al. Prevalence of mutations in the RPE65, CRX, AIPL1, TULP1, GUCY2D and CRB1 genes in Leber congenital amaurosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(13): 2301.
  16. Marlhens F, Bareil C, Griffoin JM, Zrenner E, Amalric P, Eliaou C et al. Mutations in RPE65 cause Leber's congenital amaurosis. *Nat Genet* 1997; 17(2): 139-141.
  17. Verma A, Perumalsamy V, Shetty S, Kulm M, Sundaresan P. Mutational screening of LCA genes emphasizing RPE65 in South Indian cohort of patients. *PLoS One* 2013; 8(9): e73172.
  18. Yzer S, Leroy BP, Baere E, Ravel TJ, Zonneveld MN, Voeselek K et al. Microarray-based mutation detection and phenotypic characterization of patients with Leber congenital amaurosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(3): 1167-1176.
  19. Bunker CH, Berson EL, Bromley WC, Hayes RP, Roderick TH. Prevalence of retinitis pigmentosa in Maine. *Am J Ophthalmol* 1984; 97(3): 357-365.
  20. Puech B, Kostrubiec B, Hache JC, François P. Epidemiology and prevalence of hereditary retinal dystrophies in the Northern France [Französisch]. *J Fr Ophtalmol* 1991; 14(3): 153-164.
  21. Morimura H, Fishman GA, Grover SA, Fulton AB, Berson EL, Dryja TP. Mutations in the RPE65 gene in patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa or Leber congenital amaurosis. *Am J Ophthalmol* 1998; 95(6): 3088-3093.
  22. Thompson DA, Gyürüs P, Fleischer LL, Bingham EL, McHenry CL, Apfelstedt-Sylla E et al. Genetics and phenotypes of RPE65 mutations in inherited retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(13): 4293-4299.
- Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

**Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)****Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 3 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 4 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>
Daniela Claessens	ja	ja / nein	nein / nein	nein / nein	nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?