



(21179) LUXTURNA, Novartis Pharma Schweiz AG

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. November 2021

1 Zulassung Swissmedic

LUXTURNA wurde von Swissmedic per 14. Februar 2020 mit folgender Indikation zugelassen:

„LUXTURNA wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen RPE65-Mutationen beruht und über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügt.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkstoffklasse, Wirkmechanismus

LUXTURNA wurde entwickelt, um eine normale Kopie des Gens, das für das menschliche retinale Pigmentepithel-spezifische 65-Kilodalton-Protein (RPE65) kodiert, an Zellen der Netzhaut bei Personen mit reduziertem oder fehlendem Gehalt an biologisch aktivem RPE65 zu liefern. RPE65 wird in den retinalen Pigmentepithelzellen (RPE) produziert und wandelt all-trans-Retinol in 11-cis-Retinol um, das anschliessend während des Sehzyklus (Retinoidzyklus) zum Chromophor 11-cis-Retinal umgewandelt wird. Der Sehzyklus ist entscheidend bei der Phototransduktion, d.h. die biologische Umwandlung eines Lichtphotons in ein elektrisches Signal in der Netzhaut. Mutationen im RPE65-Gen führen zu einer verminderten oder fehlenden Aktivität der RPE65-Isomerohydrolase, was den Sehzyklus blockiert. Im Laufe der Zeit führt die Akkumulation von toxischen Zwischenprodukten zum Absterben der Zellen des retinalen Pigmentepithels und in der Folge zum fortschreitenden Zelltod der Photorezeptoren, und somit zu einer Beeinträchtigung des Sehvermögens und letztlich zu einer vollständigen Erblindung.

Beschreibung der Indikation und kurz der bisher in dieser Indikation eingesetzten Therapien:

Patienten mit einer erblich bedingten Netzhautdystrophie erfahren meistens im Jugendalter oder in den mittleren Lebensjahren eine eintretende Nachtblindheit und das Gesichtsfeld verengt sich anschliessend. Kontrast- und Farbsehen sowie später auch die Sehschärfe verschlechtern sich, so dass die Sehkraft allmählich nachlässt, was nicht selten bis hin zur Erblindung führt. Neben einer genetischen Testung werden zur Diagnose ERG (Ganzfeld-Elektroretinogramm) erstellt sowie die Sehschärfe, das FST (Lichtempfindlichkeit) sowie die Perimetrie (Gesichtsfeld) geprüft.

Das wichtigste Ziel der Behandlung ist es, das Fortschreiten der Krankheit zu verlangsamen. Als protektive Antioxidantien werden Vitamin A-Palmitat und Lutein-DHA verordnet. Der Reduktion des zystoiden Makulaödems dienen orale Gaben von Azetazolamid und die topische Anwendung von Dorzolamid. Die Extraktion der Linse wird erforderlich, wenn die Katarakt die Sehkraft einschränkt. Sonnenbrillen mit UV-Filter verbessern die visuelle Orientierung, optische Hilfsmittel werden empfohlen.

Im Endstadium der Erkrankung sind rehabilitative Massnahmen für das Lesen und die Fortbewegung erforderlich.

Studie 1

Russel S. 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; Lancet 2017; 390: 849–60

NCT00999609

In dieser randomisierten kontrollierten open-label Phase 3-Studie wurden Patienten ≥ 3 Jahre eingeschlossen mit einer bestätigten genetischen Diagnose einer biallelischen RPE65-Genmutation. Die eingeschränkte Sehstärke beider Augen betrug 20/60 oder schlechter, die Einschränkung des Sehfeldes betrug weniger als 20 Grad in jedem Meridian. Ausreichend vorhandene lebensfähige Netzhautzellen mussten vorliegen, bestimmt durch nichtinvasive Methoden (z.B. optische Kohärenztomographie und/oder Ophthalmoskopie). Weiter mussten die Patienten die Fähigkeit haben, den MLMT durchzuführen, wobei dieser bei 1 Lux fehlschlagen musste. Ausgeschlossen wurden Patienten, die vorgängig bereits eine Gentherapie erhalten oder an einer Arzneimittelstudie teilgenommen hatten. Weiter als Ausschlusskriterien galten hohe Vitamin A-Dosen in den letzten 18 Monaten ($> 7'500$ Retinol-Äquivalente oder > 3300 IU/Tag), intraokuläre Operationen innerhalb der letzten 6 Monate, bekannte Sensitivität auf die geplante Medikation für die perioperative Periode sowie okuläre oder systemische Konditionen, die mit den Studienresultaten interferieren könnten.

21 Patienten im Alter zwischen 4 und 44 Jahren erhielten jeweils 1 subretinale Injektion pro Auge im Abstand von 6-18 Tagen. 10 Patienten im Alter zwischen 4 und 31 Jahren waren die Kontrollgruppe; nach 1 Jahr erhielten diese Patienten ebenfalls die subretinalen Injektionen der Studienmedikation.

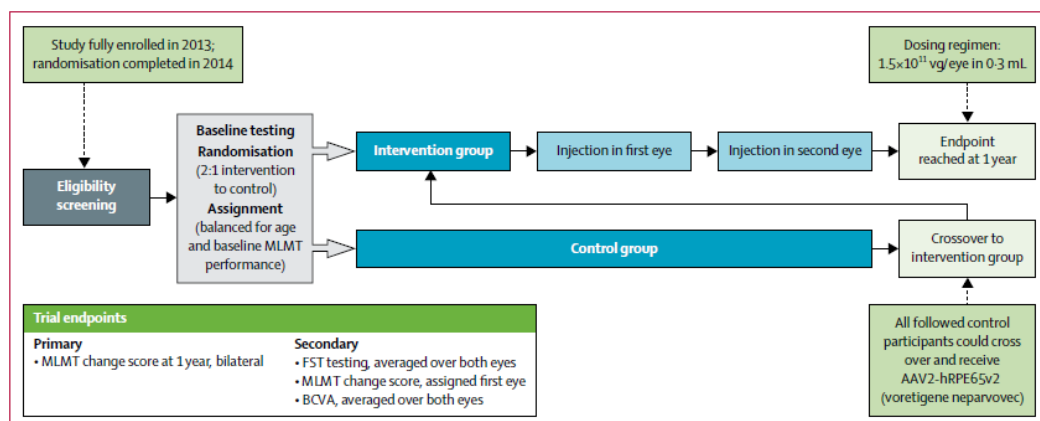


Figure 1: Phase 3 trial design

Visual field and a visual function questionnaire were additional, protocol-specified efficacy endpoints. vg=vector genomes. MLMT=multi-luminance mobility test. BCVA=best-corrected visual acuity. FST=full-field light sensitivity threshold.

Als primärer Endpunkt wurde die Änderung des MLMT-Wertes bestimmt:

Nach 1 Jahr betrug die Änderung des MLMT-Scores in der ITT-Population der Interventionsgruppe 1.8 (SD 1.1) gegenüber 0.2 (SD 1.0) in der Kontrollgruppe, was einer Differenz von 1.6 (95% KI 0.72-2.41; $p=0.0013$) entspricht.

Als sekundärer Endpunkt zeigte der FST (Untersuchung der Lichtempfindlichkeitsschwelle) in der Interventionsgruppe eine rasche, um 2log bessere Sensitivität nach 30 Tagen, die über 1 Jahr stabil blieb. In der Kontrollgruppe zeigte sich keine nennenswerte Verbesserung. Die Differenz von -2.11 (95% KI -3.19 bis -1.04) zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe war statistisch signifikant ($p=0.0004$). Es wurde festgestellt, dass Patienten, die im MLMT-Test eine Verbesserung zeigten, ebenfalls eine solche beim FST aufweisen konnten.

Der weitere sekundäre Endpunkt BCVA (best corrected visual acuity – bestkorrigierte Sehschärfe) ergab Folgendes: In der Interventionsgruppe wurde eine Verbesserung von 8.1 Buchstaben gezeigt gegenüber 1.6 Buchstaben in der Kontrollgruppe. In der ITT-Population der Interventionsgruppe wurde eine Verbesserung von 0.16 LogMAR gezeigt gegenüber der Baseline, in der Kontrollgruppe eine solche von 0.01 LogMAR. Die Differenz betrug -0.16 LogMAR (95% KI -0.41 bis 0.08, $p=0.17$).

Studie 2

Maguire AM et al. Safety and Efficacy of Gene Transfer for Leber's Congenital Amaurosis, N Engl J Med 2008; 358: 2240-8

Studie 101, NCT00516477

3 Patienten mit LCA2 zwischen 19 und 26 Jahren erhielten im schlechteren Auge, bei allen Patienten das rechte Auge, eine subretinale Gabe des AAV2.hRPE65v2-Vektors (1.5×10^{10} Vg) appliziert.

Nach der Injektion von AAV2.hRPE65v2 wurde bei jedem Patienten das Auge, welches eine Injektion erhielt, effektiver bei der Steuerung der Pupillenreaktion. Jedes Auge, das die Injektion erhielt, wurde ungefähr dreimal so empfindlich für Licht wie zu Beginn der Studie, und die Empfindlichkeit des Auges, das die Injektion erhielt, übertraf die des (zuvor besser funktionierenden) anderen Auges.

Es gab keine offensichtlichen lokalen oder systemischen unerwünschten Ereignisse, die durch die Exposition mit dem AAV-Vektor ausgelöst wurden.

Das Makulaforamen, das sich 2 Wochen nach der subretinalen Injektion im rechten Auge von Patient 2 entwickelte, schien nicht mit AAV2.hRPE65v2 in Verbindung zu stehen, da keine Anzeichen einer Entzündung oder akuten Netzhauttoxizität beobachtet wurden.

Maguire AM et al. Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. The Lancet, 2009; 374: 1597-1605

12 Patienten im Alter zwischen 8 und 44 Jahren mit einer RPE65-assoziierten Leberschen Kongenitalen Amaurose erhielten eine subretinale Injektion des AAV2-hRPE65v2 in 3 verschiedenen Stärken (1.5×10^{10} Vg, 4.8×10^{10} Vg oder 1.5×10^{11} Vg)

AAV2-hRPE65v2 wurde gut vertragen und alle Patienten zeigten eine Verbesserung in den subjektiven und objektiven Messungen des Sehvermögens (z.B. Anpassung an Dunkelheit, Pupillometrie, Elektroretinographie, Nystagmus und im Bewegungsverhalten). Die Ergebnisse waren während des ganzen Follow-up stabil. Die besten Ergebnisse wurden bei Kindern erzielt.

Keiner der Patienten hatte schwere UAW und der Vektor wurde vorübergehend in Proben der Tränen und im Blut gefunden.

Testa F et al, Three-year follow-up after unilateral subretinal delivery of adeno-associated virus in patients with Leber congenital amaurosis type 2; Ophthalmology, 213; 120: 1283-1291

In dieser Studie wurde die Wirksamkeit von 5 von 12 Patienten nach 3 Jahren evaluiert. Es wurde die BCVA, das kinetische Gesichtsfeld, der Nystagmustest und der Pupillarlichtreflex getestet. Der BCVA zeigte bei allen Patienten nach 3 Jahren eine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber der Baseline ($p < 0.001$). Bei allen Patienten konnte eine Vergrößerung des Gesichtsfeldes festgestellt werden, welches 3 Jahre nach der Injektion anhielt. Ebenso war die Nystagmus-Frequenz reduziert gegenüber der Baseline. Darüber hinaus wurde bei drei Patienten zum 1- und 3-Jahres-Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied in der Pupillenkonstriktion des behandelten Auges ($p < 0,05$) im Vergleich zum unbehandelten Auge beobachtet. Bei keinem Patienten traten im 3-Jahres-Zeitraum nach der Injektion schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit dem Vektor auf.

Studie 3

Bennett 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; Lancet 2016; 338(10045): 661-672

Studie 102 – NCT01208389

In dieser Follow-on Phase 1-Studie wurde eine Dosis AAV2-HRPE65v2 (1.5×10^{11} Vg) in einem Volumen von 0.3ml subretinal in das contralaterale, vorgängig unbehandelte Auge injiziert bei 11 Kindern und Erwachsenen im Alter von 11 bis 46 Jahren, wobei die Therapie 1.78 bis 4.58 Jahre nach der ersten Gabe appliziert wurde.

Vorliegend wurden die Sicherheit, die Immunantwort, die retinale und visuelle Funktion, die funktionelle Sehstärke sowie die Aktivierung des visuellen Cortex von der Baseline bis 3 Jahre erfasst.

Es wurden keine AAV-bezogenen UAW verzeichnet, diejenige, die sich auf die Operation bezogen, waren meist milde (Dellenbildung bei 3 Patienten und Katarakt bei 2 Patienten). Ein Patient entwickelte eine bakterielle Endophthalmitis und wurde von der Analyse ausgeschlossen. Es wurden bei den meisten Patienten eine Wirksamkeit festgestellt, ohne signifikante Immunogenität. Im Vergleich zum Ausgangswert zeigte die gepoolte Analyse von zehn Patienten Verbesserungen in der mittleren Beweglichkeit und der Vollfeld-Lichtempfindlichkeit im injizierten Auge an Tag 30, die bis zum Jahr 3 anhielten (Beweglichkeit $p = 0.0003$, Weisslicht-Vollfeld-Empfindlichkeit $p < 0.0001$), eine signifikante

Veränderung wurde in den zuvor behandelten Augen über den gleichen Zeitraum nicht gesehen (Beweglichkeit p=0.7398, Weisslicht-Vollfeld-Empfindlichkeit p=0.6709). Änderungen der Sehschärfe vom Ausgangswert bis zum Jahr 3 waren in der gepoolten Analyse weder bei den zweiten Augen noch bei den zuvor injizierten Augen statistisch signifikant (p>0.49 für alle Zeitpunkte im Vergleich zum Ausgangswert).

Sicherheit / Verträglichkeit

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

Bei drei Patienten traten während des klinischen Entwicklungsprogramms im Zusammenhang mit dem Verabreichungsverfahren schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf. Einer von 41 Patienten (2%) meldete einen erhöhten Augeninnendruck als schwerwiegendes Ereignis (sekundär zur Verabreichung eines Depot-Steroids), das mit der Behandlung einer Endophthalmitis assoziiert war. Diese trat im Zusammenhang mit dem Verabreichungsverfahren auf und führte zu einer Atrophie des Nervus opticus. Eine Netzhauterkrankung (Verlust der Foveafunktion) und eine Netzhautablösung wurden jeweils von einem Patienten berichtet (1/41; 2%).

Die häufigsten in Zusammenhang mit dem Verabreichungsverfahren bedingten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Inzidenz von $\geq 5\%$) waren Bindehauthyperämie, Katarakt, erhöhter intraokulärer Druck, Netzhaut einriss, Hornhautdellen (Verdünnung des Hornhautstromas), Makulaloch (Makulaforamen), subretinale Ablagerungen, Augenentzündung, Augenreizung, Augenschmerz und Makulopathie (Faltenbildung auf der Makulaoberfläche).

In der Phase 3-Studie wurden folgende UAW ausgewiesen, inkl. deren Verlauf:

	Participants (n=20)	Number of events	Severity	Outcome
Elevated intraocular pressure	4 (20%)	5	Mild	Recovered or resolved
Cataract	3 (15%)	4	Mild	Ongoing in two participants; recovered or resolved in one participant (following extraction)
Retinal tear	2 (10%)	2	Mild to moderate	Recovered or resolved (following laserpepy)
Eye inflammation	2 (10%)	6	Mild	Recovered or resolved
Conjunctival cyst	1 (5%)	1	Mild	Recovered or resolved
Conjunctivitis viral	1 (5%)	1	Mild	Recovered or resolved
Eye irritation	1 (5%)	1	Moderate	Recovered or resolved
Eye pain	1 (5%)	1	Mild	Recovered or resolved
Eye pruritus	1 (5%)	1	Moderate	Ongoing
Eye swelling	1 (5%)	1	Mild	Recovered or resolved
Foreign body sensation in eyes	1 (5%)	1	Mild	Recovered or resolved
Iritis	1 (5%)	1	Mild	Recovered or resolved
Macular hole/ degeneration	1 (5%)	2*	Mild to moderate	Recovered or resolved with sequelae; recovered or resolved
Maculopathy/ epiretinal membrane	1 (5%)	2	Mild	Ongoing
Pseudopapilledema †	1 (5%)	1	Mild	Recovered or resolved
Retinal hemorrhage	1 (5%)	1	Mild	Recovered or resolved

One participant in the control group experienced 1 event of photopsia, which was classified as mild and resolved without sequelae. mITT=modified intention to treat. *In the same eye of a single subject, a full-thickness macular hole spontaneously resolved (with sequelae) to thinning, which subsequently resolved (without sequelae). This was classified as two adverse events, but occurred in the same clinical course of events. †Disc elevation unrelated to increased intracranial pressure or optic nerve oedema.

Table 4: Treatment-emergent ocular adverse events in the intervention group in 1 year (mITT)

Medizinische Leitlinien

Zum aktuellen Zeitpunkt liegen keine medizinischen Leitlinien für die Behandlung der erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen RPE65-Mutationen beruht, vor.

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Da es sich bei LUXTURNA um die erste medikamentöse Therapie der erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen RPE65-Mutationen beruht, handelt, liegen keine Vergleiche mit anderen Arzneimitteln vor.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In zwei Phase 1- und einer Phase 3-Studie konnte bei insgesamt 43 Patienten gezeigt werden, dass sich die Symptome verbessern bzw. die Verschlechterung der Sehfähigkeit verlangsamt.

Für die Phase 3-Studie wurde der eigens dafür entwickelte MLMT-Test verwendet. Dabei handelt es sich um ein aufwändiges Setting, welches ausserhalb der Studien kaum realisierbar sein dürfte.

Es ist davon auszugehen, dass folgende Tests gemacht werden: FST, Sehtests, Gesichtsfeldmessung, Sehschärfe-Prüfung; Pupillen-Reaktionstest, Kontrastempfindlichkeitstest.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

LUXTURNA wird als Konzentrat und dem dazugehörigen Lösungsmittel zur Verdünnung zur Verfügung gestellt. Das Arzneimittel ist vor der Herstellung bei $\leq -65^{\circ}\text{C}$ zu lagern und zu transportieren. Für die Herstellung wird diverses weiteres Material benötigt wie z.B. diverse Spritzen. Das Konzentrat wird im Verhältnis 1:10 verdünnt. Anschliessend werden 2 Spritzen vorbereitet, wobei eine Spritze als Ersatz dient. Die Vorbereitung von LUXTURNA muss innerhalb von 4 Stunden vor der Verabreichung unter Verwendung steriler Techniken und unter aseptischen Bedingungen in einer biologischen Sicherheitswerkbank (biological safety cabinet, BSC) der Klasse II mit vertikalem Laminar-Flow-System erfolgen.

Patienten erhalten jeweils eine Einzeldosis von 1.5×10^{11} Vg (Vektorgenom) LUXTURNA pro Auge. Jede Dosis wird in einem Gesamtvolumen von 0.3 ml in den subretinalen Raum verabreicht. LUXTURNA darf nicht als intravitreale Injektion verabreicht werden. Die individuelle Verabreichung pro Auge erfolgt an unterschiedlichen Tagen innerhalb eines kurzen Zeitintervalls, das jedoch mindestens 6 Tage betragen muss. 3 Tage vor bis 14 Tage nach dem Eingriff haben die Patienten zudem Prednison einzunehmen.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

Der **EPAR der EMA**, welcher erstmals am 11. Januar 2019 publiziert wurde, nennt folgende Gründe, weshalb LUXTURNA in der EU zugelassen wurde:

Es hat sich gezeigt, dass LUXTURNA das Sehvermögen und die Fähigkeit der Patienten verbessert, Hindernisse zu umgehen, vor allem bei schwachem Licht, und es ist zu erwarten, dass sich ihre Lebensqualität verbessert. Dies wurde als wichtiger klinischer Nutzen angesehen, bei dem der Mangel an zugelassenen Behandlungen für diese fortschreitende, degenerative Erkrankung berücksichtigt wurde. Die Sicherheit von LUXTURNA wurde als akzeptabel und die Nebenwirkungen wurden als beherrschbar erachtet. Die Europäische Arzneimittel-Agentur gelangte daher zu dem Schluss, dass der Nutzen von LUXTURNA gegenüber den Risiken überwiegt und dass es in der EU zugelassen werden kann.

Die EMA verlangt zudem folgende Massnahmen für die Gewährleistung der sicheren und wirksamen Anwendung von LUXTURNA:

Das Unternehmen, das LUXTURNA in Verkehr bringt, wird ein Schulungsprogramm auflegen und Schulungsmaterialien für Ärzte und Apotheker erstellen, die LUXTURNA anwenden und handhaben sollen. Dadurch sollen die korrekte Anwendung des Arzneimittels sichergestellt und die mit dem Arzneimittel und seiner Verabreichung verbundenen Risiken minimiert werden. LUXTURNA wird nur in Zentren zur Verfügung stehen, in denen das Schulungsprogramm umgesetzt wird. Außerdem wird ein Informationspaket für Patienten und ihre Pflegekräfte bereitgestellt.

Darüber hinaus muss das Unternehmen alle Patienten, die LUXTURNA in den Hauptstudien erhalten haben, 15 Jahre lang nachbeobachten, um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels zu charakterisieren und ein Register zur Erhebung langfristiger Sicherheitsdaten bei mit LUXTURNA behandelten Patienten einzurichten.

Der klinische Review der **FDA** fasst die Ergebnisse der Studie wie folgt zusammen:

In conclusion, biallelic RPE65 mutation-associated retinal dystrophy is a serious and sight-threatening genetic disorder with an unmet medical need. The Phase 3 study was an adequate and well-controlled investigation, and provided substantial evidence of effectiveness of voretigene neparvovec. Efficacy was based on improvement in multi-luminance mobility testing (MLMT), which was maintained throughout the 2-year follow-up period, and denotes an improvement in functional vision. The more serious risks associated with subretinal administration of voretigene neparvovec and concomitant oral corticosteroid use include endophthalmitis, permanent vision loss, increased intraocular pressure, retinal tears or breaks, and cataract development and/or progression. These risks might have long-term consequences, especially if left untreated. However, these risks can be mitigated by routine medical management, adequate Prescribing Information (PI), and postmarketing plan proposed by the applicant. The efficacy and safety data in the BLA support a favorable benefit-risk profile for patients with biallelic RPE65 mutation-associated retinal dystrophy. Therefore, the reviewer recommends regular approval of voretigene neparvovec with a recommended dose of 1.5×10^{11} vector genomes (vg) for each eye, administered by subretinal injection in a total volume of 0.3 mL.

Beurteilung ausländischer Institute

Die Kurzfassung, die das **IQWiG** am 17. Oktober 2019 publizierte, lautet wie folgt:

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels LUXTURNA® mit dem Wirkstoff Voretigen Neparvovec.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „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“.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der pivotalen, zulassungsbegründenden Phase-III-RCT 301 vor, die vergleichende Aussagen für Voretigen Neparvovec gegenüber dem beobachtenden Abwarten ermöglichen. Auch liegen aus der einarmigen Verlängerungsstudie 302 erste Ergebnisse über 2 bzw. 3 Jahre vor; diese wurden für den primären Endpunkt zur Orientierungsfähigkeit (MLMT) ergänzend berücksichtigt.

In der Kategorie der Morbidität zeigen sich in den Endpunkten MLMT (funktionales Sehen/Orientierung), FST (Lichtempfindlichkeit) sowie Perimetrie (Gesichtsfeld) statistisch signifikante, klinisch relevante Vorteile zugunsten von Voretigen Neparvovec vorhanden; eine statistisch signifikante Veränderung der Sehschärfe konnte für Voretigen Neparvovec gegenüber dem beobachtenden Abwarten nicht gezeigt werden. Für die Lebensqualität liegen für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vor. In der Endpunktkategorie 12 Nebenwirkungen lassen sich zum jetzigen Zeitpunkt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen ableiten.

Die Aussagekraft der beiden vorgelegten Studien wird als limitiert eingeordnet. Dies ist u.a. begründet durch das jeweilige Studiendesign sowie die vorhandenen Unsicherheiten in Bezug auf die zur Erfassung der Morbidität eingesetzten subjektiven Tests und deren Wiederholbarkeit. Zur Nachhaltigkeit der positiven Effekte können auf Basis der vorliegenden Studien keine belastbaren Aussagen getroffen werden.

In der Gesamtschau wird 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, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Voretigen Neparvovec gegenüber dem beobachtenden Abwarten abgeleitet und der Beschluss aufgrund ausstehender Studienergebnisse bis zum 31. Dezember 2021 befristet.

NICE hat am 09. Oktober 2019 folgende Empfehlungen veröffentlicht:

Voretigene neparvovec is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating RPE65-mediated inherited retinal dystrophies in people with vision loss caused by inherited retinal

dystrophy from confirmed biallelic RPE65 mutations and who have sufficient viable retinal cells. It is recommended only if the company provides voretigene neparvovec according to the commercial arrangement.

Zur Begründung publiziert NICE weiter:

RPE65-mediated inherited retinal dystrophies are rare and serious. They involve progressive loss of vision. This ultimately leads to near-total blindness, and severely affects the quality of life of people with the condition, and their families and carers. Current treatment is supportive care.

Clinical trial evidence shows that, in the short term, voretigene neparvovec improves vision and prevents the condition from getting worse. There is no long-term clinical evidence, but it is biologically plausible that the treatment effect is likely to continue for decades.

Some assumptions in the economic modelling are uncertain, particularly around the utility values and how long the treatment effect lasts. Despite the uncertainties, voretigene neparvovec is likely to provide important clinical benefits for people with RPE65-mediated inherited retinal dystrophies, and is considered an appropriate use of NHS resources within the context of a highly specialised service. It is therefore recommended for use in the NHS.

Am 10. Februar 2020 hat **SMC** folgenden Entschluss publiziert:

From July 2020 voretigene neparvovec can be prescribed within the ultra-orphan pathway while further evidence on its effectiveness is generated. After 3 years the company will provide an updated submission for reassessment to allow a decision on its routine use in NHSScotland.

Weiter wurden hierzu diese Key Points genannt:

- *Inherited retinal dystrophy due to RPE65 mutations leads to progressive blindness and there are no available treatments.*
- *In a clinical trial, voretigene neparvovec improved functional vision at one year compared with no treatment, measured by a multi-luminance mobility test.*
- *Uncontrolled follow-up data support that treatment effect is maintained at four years. Whilst it is biologically plausible that the treatment effect will continue, it is not known if effectiveness is sustained in the long term.*
- *A retrospectively validated visual function questionnaire showed improved activities of daily living, but there is uncertainty over how this relates to actual quality of life.*
- *A model-based economic evaluation projected a substantial gain in quality-adjusted life years compared to best supportive care. However, there were uncertainties particularly surrounding utility values and also how long the treatment effect lasts.*
- *Despite a Patient Access Scheme (PAS), the treatment's cost in relation to its health benefits remains high.*

Im September 2020 hat **NCPE** zur Anwendung von LUXTURNA die folgende Empfehlung gemacht: *The NCPE recommends that voretigene neparvovec (LUXTURNA®) is not considered for reimbursement unless costeffectiveness can be improved relative to existing treatments.*

Weiter begründet NCPE den Entscheid hiermit:

„After reviewing the data presented by the pharmaceutical company, we recommend that the HSE consider not providing voretigene neparvovec unless the HSE can agree a suitable price reduction with the pharmaceutical company. This is because we believe the medicine may work as well or better than other ways to manage this condition. However, the price of the medicine is too high compared with other ways to manage this condition, and we believe that the medicine is very poor value for money.“

HAS bewertete am 3. April 2019 den SMR von LUXTURNA mit wichtig, ebenso den Mehrnutzen (ASMR II):

AMSR: *Prenant en compte :*

- *la qualité de la démonstration de l'efficacité de LUXTURNA dans une étude de phase III comparative versus l'absence de traitement, randomisée, multicentrique, malgré le caractère ouvert de l'étude,*

- la pertinence du critère de jugement principal évaluant la vision fonctionnelle des patients par un test de mobilité (MLMT) et la pertinence clinique de la quantité d'effet observée après 1 an de suivi par rapport à l'absence de traitement,
- le besoin médical non couvert dans une maladie invalidante et cécitante,
- l'absence de démonstration robuste d'un effet de LUXTURNA sur la qualité de vie, la Commission considère que LUXTURNA 5 x 1012 génomes de vecteur/ml, solution à diluer injectable, apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge des patients adultes et pédiatriques ayant une perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire résultant de mutations bi-alléliques confirmées du gène RPE65 et possédant suffisamment de cellules rétiniennes viables.

Zudem fordert HAS ein Register, welches diverse Daten zu den behandelten Patienten erfasst, wie z.B. die Merkmale der Patienten (Alter, klinische Symptome, etc.), Bedingungen für die Behandlung (Gentest, Elektroretinogramm, etc.), Anwendungsbedingungen (Anzahl Injektionen, Zeitabstand zwischen Behandlung der beiden Augen, u.a.m.) sowie Auswirkungen der kurz- und langfristigen Behandlung auf die Sehfunktion bewertet durch den Mobilitätstest in variabler Lichtumgebung (MLMT) und die Kurz- und Langzeitverträglichkeit, einschliesslich unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit dem Injektionsverfahren, immunogenen Risiko und systemischen Wirkungen.

TLV kommt mit seiner am 6. Mai 2019 publizierten Bewertung zu folgendem Schluss:

Die Unsicherheiten in den Daten und die Ergebnisse, die TLV präsentiert, werden als sehr hoch eingestuft. Diese Unsicherheiten sollten jedoch im Lichte der Seltenheit der Krankheit verstanden werden. Die Unsicherheiten liegen in den im gesundheitsökonomischen Modell verwendeten Wirkungsmassen und wie gut diese die Entwicklung der Krankheit widerspiegeln. Zusätzliche Kenntnisse über das Behandlungsschema sind erforderlich, um die Langzeitwirkung der Behandlung zu verstehen. Darüber hinaus besteht grosse Unsicherheit hinsichtlich der Nutzwerte, die das Unternehmen in seinem Basisszenario zur Schätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet. TLV ist jedoch der Ansicht, dass die Behandlung mit LUXTURNA eine verbesserte Lebensqualität für die Patienten bedeuten kann, was für die Patienten von großem Nutzen ist.

TLV führt insbesondere die Unterschiede seines Basisszenarios im Vergleich mit demjenigen der Zulassungsinhaberin auf und nennt z.B., dass im Markov-Modell der Zulassungsinhaberin ca. 10% der Patienten in einen höheren Gesundheitszustand (Verbesserung ihrer Krankheit) versetzt werden, was angesichts des Fortschreitens der Krankheit nicht möglich sei. Es könne vernünftig sein anzunehmen, dass die Behandlung über einen langen Zeitraum wirke. Es würden jedoch Daten für diese Annahme fehlen, weshalb dieser Parameter im Basisszenario des TLV variiert werde.

Gleichzeitig sei es denkbar, dass die Gewichtung von Brown et al. nicht alle Aspekte der Lebensqualität eines Patienten, die die Krankheit mit sich bringt, ausreichend berücksichtige, unter anderem, weil diese in erster Linie auf der Sehschärfe des Patienten beruhen würden.

Der **dänische Arzneimittelrat (Medicinrådet)** hat am 27. April 2020 seine Vereinbarung gegenüber derjenigen von 2019 dahingehend angepasst, dass die Regionen die Kosten für das Medikament in Raten statt auf einmal übernehmen - und zwar nur dann, wenn es wirkt: Die Patienten müssen sich zu bestimmten Zeitpunkten untersuchen lassen, und wenn sich herausstellt, dass das Medikament nicht die gewünschte Wirkung hat, müssen die nachfolgenden Raten nicht bezahlt werden.

Medizinischer Bedarf

Es gibt derzeit keine operativen oder medikamentösen Behandlungsoptionen bei der erblichen Netzhautdystrophie mit nachgewiesener biallelischer RPE65-Mutation.

Die beste unterstützende Behandlung (wie z.B. Einsatz von Blindenhunden, Hilfsgeräten) therapiert nicht die zugrundeliegende Erkrankung, kann aber den progressiven Verlust des Sehvermögens zu einem Teil kompensieren.

Es besteht daher ein grosser ungedeckter medizinischer Bedarf nach einer Behandlung mit guter Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

LUXTURNA stellt eine Therapieoption dar für Patienten mit erblicher Netzhautdystrophie mit nachgewiesener biallelischen RPE65-Mutation.

Die Herstellung ist sehr aufwändig, zudem ist jeweils ein grosser Teil der Wirksubstanz zu entsorgen. Die Haltbarkeit von 4 Stunden ab Start der Herstellung in einer biologischen Sicherheitswerkbank bis zur Applikation im Operationssaal setzen einen reibungslosen Ablauf verschiedener Beteiligten voraus. Sollte es an einem Punkt der Kette Herstellung – Eingriff zu einer unerwarteten Verzögerung kommen, ist zu befürchten, dass das Transplantat zu verwerfen ist. Neben dem Wirkstoff sind für die Herstellung diverse Gegenstände (z.B. Spritzen, Kanülen, u.a.) nötig. Trotz des hohen geforderten Preises sind diese Gegenstände von der Herstelleinheit zusätzlich bereitzustellen.

Die EMA verlangte, dass ein Register zur Erhebung langfristiger Sicherheitsdaten bei mit LUXTURNA behandelten Patienten einzurichten sei. Die Daten der in der Schweiz behandelten Patienten sollen ebenfalls erfasst werden, idealerweise sind diese im bereits bestehenden europäischen Register einzupflegen.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandpreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde zu folgenden Bedingungen in die Spezialitätenliste (SL) aufgenommen:

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Trockensubstanz c solv)	Fr. 359'095.77	Fr. 368'319.15

- mit einer Limitierung:

„Nach Kostengutsprache des Krankenversicherers nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes 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 (retinaler Bereich innerhalb des hinteren Pols von > 100 Mikrometer Dicke) verfügen.

Keine Vergütung für Kinder unter 3 Jahren. Die Vergütung von LUXTURNA erfolgt pro Patient und Auge nur einmalig. Die Applikation von LUXTURNA wird nur in einem zertifizierten Behandlungszentrum durchgeführt.

Die Novartis Pharma Schweiz AG erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede bezogene Packung LUXTURNA einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Sie gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückerstattung bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.“

- mit folgenden Auflagen:

- Das BAG gibt Krankenversicherern auf deren Verlangen zwecks Rückerstattung von konkreten Forderungen oder zur Bestimmung der Höhe der Vergütung im Einzelfall (Art. 71 a-d KVV) den festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises für jede bezogene Packung LUXTURNA bekannt. Diese Information ist auch von der Zulassungsinhaberin auf Anfrage von Krankenversicherern bekanntzugeben und kann zusätzlich auch auf einer gesicherten elektronischen Plattform (z.B. smartmip etc.) publiziert werden.
- Die Novartis Pharma Schweiz AG verpflichtet sich im Rahmen des Gesuchs um Neuaufnahme vor Ablauf der Befristung die Anzahl und Höhe der getätigten Rückerstattung pro Krankenversicherer und Indikation, beglaubigt von ihrer externen Revisionsstelle zu melden.

- Die Berechnung der Wirtschaftlichkeit in Kapitel 2.3.5 der Verfügung ist nicht öffentlich zugänglich und wird dementsprechend auch nicht publiziert. Im Rahmen der Publikation der Neuaufnahmen erfolgt auf der Website des BAG deshalb nur der Hinweis, dass auf Grund eines Preismodells keine näheren Angaben zur Wirtschaftlichkeit offengelegt werden können.
- Parteien in anderweitigen Preisfestsetzungsverfahren (Aufnahme/Änderungen der SL) können vom BAG auf Verlangen ohne vorgängige Anhörung der Novartis Pharma Schweiz AG soweit erforderlich Einsicht in die Berechnung der Wirtschaftlichkeit aus vorstehender Erwägung in Kapitel 2.3.5. der Verfügung, sowie Angaben zum wirtschaftlichen Preis gewährt werden. Das BAG informiert die anfragende Partei, dass diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer Zulassungsinhaberinnen vertraulich zu behandeln sind. Für Zuwiderhandlungen anderer Zulassungsinhaberinnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.
- Die Aufnahme erfolgt befristet bis zum 30. November 2022. Die Novartis Pharma Schweiz AG reicht dem BAG auf den 3. EAK-Termin 2022 ein vollständiges, reguläres Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von LUXTURNA ab dem 01. Dezember 2022 ein. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft. Hierzu hat die Zulassungsinhaberin auch aktualisierte Studienergebnisse sowie Resultate aus den Post-Marketing-Studien einzureichen. Ohne Einreichung dieses Gesuches wird LUXTURNA nicht mehr in der SL aufgeführt werden.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. November 2022.