

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Eladocagene Exuparvovec (Aromatische-L-Aminosäure-
Decarboxylase-(AADC)-Mangel, ≥ 18 Monate)

Vom 2. Februar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Februar 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Dezember 2022 (BAnz AT 22.02.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Eladocagene Exuparvovec wie folgt ergänzt:**

Eladocagene Exuparvovec

Beschluss vom: 2. Februar 2023
In Kraft getreten am: 2. Februar 2023
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Juli 2022):

Upstaza ist indiziert für die Behandlung von Patienten im Alter ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. Februar 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Eladocagene Exuparvovec ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Patientinnen und Patienten im Alter ab 18 Monate mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Eladocagene Exuparvovec:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Patientinnen und Patienten im Alter ab 18 Monate mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	↑	Vorteil bei den motorischen Meilensteinen „Vollständige Kopfkontrolle“ und „Sitzen ohne Unterstützung“.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie AADC-010: prospektive, monozentrische, einarmige Phase-I/II-Studie; Kinder > 2 Jahre mit bestätigter Diagnose eines AADC-Mangels

Studie AADC-011: prospektive, monozentrische, einarmige Phase-IIb-Studie; Kinder zwischen 2 und 6 Jahren mit bestätigter Diagnose eines AADC-Mangels

Studie AADC-CU/1601: monozentrische, einarmige Studie (Härtefallprogramm) mit anschließender retrospektiver Studie zur Nachbeobachtung; Kinder zwischen 2 und 6 Jahren mit bestätigter Diagnose eines AADC-Mangels

Studie AADC-1602: Langzeitnachbeobachtung der Patientinnen und Patienten aus den Studien AADC-010, AADC-011, AADC-CU/1601; Datenschnitt 15. Juli 2022

Studie zur externen Kontrolle: „natural history data base“ (NHDB); natürliche Verlaufskohorte aus publizierten Fällen (Recherche vom Juli 2022)

Indirekter Vergleich: Eladocagene Exuparvovec (AADC-1602) vs. natürlicher Verlauf (NHDB)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. November 2022) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 18. Januar 2023, sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Studie AADC-1602 Endpunkt	Eladocagene Exuparvovec	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtmortalität	21	6 (28,6)

Morbidität

Endpunkt	Eladocagene Exuparvovec (AADC-1602)		NHDB		Eladocagene Exuparvovec vs. NHDB Hazard Ratio [95%-KI] ^a ; p-Wert ^a
	N	n (%)	N	n (%)	
Erreichen von Meilensteinen basierend auf PDMS-2					
Vollständige Kopfkontrolle ^b	21	14 (66,7)	46	3 (6,5)	8,6 [2,5; 30,1]; 0,0007
Sitzen ohne Unterstützung ^c	21	13 (61,9)	46	2 (4,3)	10,1 [2,3; 45,2]; 0,0024

Endpunkt	Eladocagene Exuparvovec (AADC-1602)		NHDB mit bekanntem genetischem Defekt		Eladocagene Exuparvovec vs. NHDB mit bekanntem genetischem Defekt Hazard Ratio [95%-KI] ^a ; p-Wert ^a
	N	n (%)	N	n (%)	
Erreichen von Meilensteinen basierend auf PDMS-2					
Vollständige Kopfkontrolle ^b	21	14 (66,7)	35	2 (5,7)	11,0 [2,5; 48,5]; 0,0015
Sitzen ohne Unterstützung ^c	21	13 (61,9)	35	2 (5,7)	8,7 [2,0; 38,6]; 0,0045

Studie AADC-1602 Endpunkt	Eladocagene Exuparvovec	
	N	n (%)
Erreichen von Meilensteinen basierend auf PDMS-2		
Gehen mit Unterstützung ^{d,e}	21	4 (19,0)
	N	n (%) LS-Mean-Differenz [95%-KI] ^f
PDMS-2 Gesamtwert^g		
Monat 60 Veränderung zu Baseline	21	15 (71) 115,0 [93,0; 136,9]
AIMS Gesamtwert^h		
Monat 60 Veränderung zu Baseline	21	13 (62) - ⁱ
	N ^j	n (%) LS-Mean-Differenz [95%-KI] ^f
BSID-III^g		
Kognitive Skala Monat 60 Veränderung zu Baseline	13	10 (77) 21,7 [17,3; 26,1]
Expressive Kommunikation Monat 60 Veränderung zu Baseline	13	10 (77) 6,4 [3,7; 9,1]
Rezeptive Kommunikation Monat 60 Veränderung zu Baseline	13	10 (77) 7,6 [6,2; 8,9]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Studie AADC-010 ^k		Studie AADC-011 ^k		Studie AADC-CU/1601 ^k	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)	10	10 (100)	3	3 (100)	8	8 (100)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	10	8 (80)	3	3 (100)	8	8 (100)
SUE mit Inzidenz ≥ 20 % in einer der Studien nach MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term						

Endpunkt	Studie AADC-010 ^k		Studie AADC-011 ^k		Studie AADC-CU/1601 ^k	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10	8 (80,0)	3	3 (100)	8	6 (75,0)
Gastroenteritis	10	4 (40,0)	3	2 (66,7)	8	4 (50,0)
Pneumonie	10	6 (60,0)	3	2 (66,7)	8	6 (75,0)
Pneumonie nach einem Eingriff	10	2 (20,0)	3	0 (0)	8	0 (0)
Infektion der oberen Atemwege	10	2 (20,0)	3	1 (33,3)	8	1 (12,5)
Pneumonie durch Haemophilus	10	0 (0)	3	1 (33,3)	8	0 (0)
Virale Pneumonie	10	0 (0)	3	1 (33,3)	8	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10	3 (30,0)	3	0 (0)	8	5 (62,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10	3 (30,0)	3	0 (0)	8	2 (25,0)
Fieber	10	3 (30,0)	3	0 (0)	8	1 (12,5)
Gefäßerkrankungen	10	2 (20,0)	3	0 (0)	8	4 (50,0)
Hypovolämischer Schock	10	1 (10,0)	3	0 (0)	8	2 (25,0)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	10	2 (20,0)	3	0 (0)	8	0 (0)
Entwicklungsbedingte Hüftdysplasie	10	2 (20,0)	3	0 (0)	8	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10	1 (10)	3	1 (33,3)	8	5 (62,5)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	10	0 (0)	3	0 (0)	8	2 (25,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10	1 (10,0)	3	3 (100)	8	1 (12,5)
Dehydratation	10	1 (10,0)	3	3 (100)	8	1 (12,5)
Erkrankungen des Nervensystems	10	1 (10,0)	3	0 (0)	8	2 (25,0)
Herzerkrankungen	10	1 (10,0)	3	0 (0)	8	0 (0)

Endpunkt	Studie AADC-010 ^k		Studie AADC-011 ^k		Studie AADC-CU/1601 ^k	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Zyanose	10	0 (0)	3	0 (0)	8	2 (25,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10	0 (0)	3	1 (33,3)	8	2 (25,0)

^a Post hoc berechnet mittels Cox-Modell. Keine Informationen zum Modellaufbau identifiziert.
^b Erfüllen des PDMS-2-Items 10 der Subskala „Grobmotorik – Balance“, indem das Kind an der Hüfte gestützt sitzt und den Kopf ausrichtet, während es den Kopf dreht, um einem Spielzeug 8 Sekunden lang zu folgen.
^c Erfüllen des PDMS-2-Items 14 der Subskala „Grobmotorik – Balance“, indem das Kind ohne Unterstützung sitzt und das Gleichgewicht 60 Sekunden lang in einer sitzenden Position hält.
^d Daten aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers.
^e Erreichen eines Werts von „2“ im PDMS-2-Item 34 der Subskala „Grobmotorik – Bewegung“, indem das Kind mindestens 8 Fuß (2,4 Meter) mit abwechselnden Schritten gehen musste, wobei die Prüfungsperson neben dem Kind steht und nur eine Hand des Kindes hält.
^f Analyse mit wiederholten Messungen mit Zeitpunkt, Alter bei der Gentherapie (in Monaten) und dem Ausgangswert als feste Effekte unter Berücksichtigung der Messwertwiederholungen pro Person.
^g Höhere Werte stehen für eine bessere Funktion. Es wurden keine Angaben identifiziert, welcher Gesamtwert maximal erreicht werden kann.
^h Der Gesamtwert kann Werte zwischen 0 und 58 annehmen, wobei höhere Werte für eine bessere motorische Entwicklung stehen.
ⁱ Anteil vorhandener Werte zu gering im Vergleich zu ITT-Population.
^j Umfasst die Studien AADC-010 und AADC-011.
^k Datenschnitt vom 15. Juli 2022.

Abkürzungen:
AIMS: Alberta Infant Motor Scale; BSID-III: Bayley Scales of Infant Development - Third Edition; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; PDMS-2: Peabody Developmental Motor Scales - Second Edition.; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patientinnen und Patienten im Alter ab 18 Monate mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp

ca. 4 - 30 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Upstaza

(Wirkstoff: Eladocagene Exuparvovec) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. Dezember 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/upstaza-epar-product-information_de.pdf

Mit Beschluss vom 20. Oktober 2022 wurde die Erforderlichkeit eines Beschlusses nach § 136a Absatz 5 SGB V gemäß 9. Kapitel § 5 Satz 2 VerfO für die Anwendung von Eladocagene Exuparvovec im Anwendungsgebiet „Behandlung eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels“ festgestellt. Sobald entsprechende Regelungen zu Maßnahmen zur Qualitätssicherung gemäß ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie in Kraft treten, sind sie außerdem zu beachten.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Eladocagene Exuparvovec muss in einer Behandlungseinrichtung, die auf stereotaktische Neurochirurgie spezialisiert ist, von einem qualifizierten Neurochirurgen bzw. einer qualifizierten Neurochirurgin unter kontrollierten aseptischen Bedingungen durchgeführt werden.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial (d. h. die chirurgische Anleitung und das Apothekenhandbuch) für medizinisches Fachpersonal (d. h. Neurologinnen bzw. Neurologen, Neurochirurginnen bzw. Neurochirurgen und Pharmazeutinnen bzw. Pharmazeuten) und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zur Vorbereitung und Durchführung der stereotaktischen Verabreichung von Eladocagene Exuparvovec. Die chirurgische Anleitung für Eladocagene Exuparvovec dient der Sicherstellung der korrekten Anwendung des Produkts zur Minimierung der Risiken in Zusammenhang mit der Verabreichung, einschließlich des Austretens von zerebrospinaler Flüssigkeit. Der Risikomanagement-Plan sieht im Detail vor, dass das Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal relevante Informationen für die sichere Handhabung und Entsorgung der betroffenen Materialien 14 Tage nach der Verabreichung des Produkts enthält, zusammen mit Informationen bezüglich des Ausschlusses vom Spenden von Blut, Organen, Geweben, Zellen für die Transplantation nach der Verabreichung von Eladocagene Exuparvovec. Das Apothekenhandbuch enthält Informationen zu Empfang, Lagerung, Ausgabe, Vorbereitung, Rückgabe und/oder Vernichtung und Rückverfolgbarkeit des Produkts. Vor der Planung des Eingriffs geht ein Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers die chirurgische Anleitung für Eladocagene Exuparvovec mit dem Neurochirurgen bzw. der Neurochirurgin und das Apothekenhandbuch mit dem Apotheker bzw. der Apothekerin durch.

Die Kriterien für Behandlungseinrichtungen sollten Folgendes umfassen:

- Vorhandensein von oder Zusammenarbeit mit einem Neurochirurgen bzw. einer Neurochirurgin mit Erfahrung in stereotaktischer Neurochirurgie, der bzw. die in der Lage ist, Eladocagene Exuparvovec zu verabreichen;
- Vorhandensein einer Krankenhausapotheke, die die Handhabung und Vorbereitung Adeno-assoziiertes Virusvektor-basierter Gentherapieprodukte übernehmen kann;
- Verfügbare Tiefsttemperatur-Gefriergeräte ($\leq -65\text{ °C}$) innerhalb der Apotheke der Behandlungseinrichtung für die Aufbewahrung der Behandlung.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientinnen und Patienten im Alter ab 18 Monate mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Eladocagene Exuparvovec ²	4 165 000,00 €
Intrapataminale Infusion	ca. 13 253,99 € ³

Kosten der Klinikpackung zzgl. der Mehrwertsteuer von 19% (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Eladocagene Exuparvovec eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Eladocagene Exuparvovec für die Behandlung eines AADC-Mangels mit einem schweren Phänotyp eingesetzt werden können:

Patientinnen und Patienten im Alter ab 18 Monate mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp

Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

² Eladocagene Exuparvovec wird einmalig angewendet.

³ Abgebildet sind die Kosten für einen stationären Eingriff.

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 2. Februar 2023 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Februar 2028 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken