

Tragende Gründe

zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Eladocagene Exuparvovec (Upstaza) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Befristung und Geltungsdauer des Beschlusses.....	9
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	10
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
2.4	Therapiekosten	12
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Eladocagene Exuparvovec eingesetzt werden können	15
3.	Bürokratiekostenermittlung	15
4.	Verfahrensablauf	15

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für zugelassene Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes besteht gemäß § 35a Abs. 1b SGB V die Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V. Die ärztliche Behandlung mit einem solchen Arzneimittel unterliegt nicht der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach den §§ 135, 137c oder 137h.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden

Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Eladocagene Exuparvovec am 15. August 2022 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 15. August 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Eladocagene Exuparvovec zur 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“ ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen. Bei Eladocagene Exuparvovec handelt es sich um eine Gentherapie im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. November 2022 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G12-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Eladocagene Exuparvovec nicht abgestellt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Eladocagene Exuparvovec (Upstaza) gemäß Fachinformation

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 zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Eladocagene Exuparvovec wie folgt bewertet:

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

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

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung von Eladocagene Exuparvovec die einarmigen Studien AADC-010, AADC-011, AADC-CU/1601 sowie die Langzeitnachbeobachtungsstudie AADC-1602 vor. Darüber hinaus reicht der pharmazeutische Unternehmer eine natürliche Verlaufskohorte (NHDB) aus publizierten Fällen ein.

Studie AADC-010: Bei der Studie AADC-010 handelt es sich um eine offene, einarmige, monozentrische, prospektive Phase-I/II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Eladocagene Exuparvovec bei Kindern > 2 Jahre mit bestätigter Diagnose eines AADC-Mangels. Es wurden 10 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten erhielten eine einmalige Injektion von Eladocagene Exuparvovec ins Gehirn und wurden zunächst bis zu 5 Jahre nachbeobachtet. Die Studie endete am 31. Dezember 2021.

Studie AADC-011: Es handelt sich um eine offene, einarmige, monozentrische, prospektive Phase-IIb-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Eladocagene Exuparvovec bei Kindern zwischen 2 und 6 Jahren mit bestätigter Diagnose eines AADC-Mangels. Der Wirkstoff wurde in zwei Dosierungen angewendet ($1,8 \times 10^{11}$ Vg; $2,4 \times 10^{11}$ Vg), wobei für die Nutzenbewertung ausschließlich die mit der zugelassenen Dosierung von $1,8 \times 10^{11}$ Vg behandelten Patientinnen und Patienten ($n = 3$) relevant sind. Nach der Verabreichung von Eladocagene Exuparvovec ins Gehirn wurden die Kinder bis zu 12 Monate nachbeobachtet. Zu Monat 13 erfolgte eine telefonische Abschlussvisite zur Monitorisierung der Sicherheit. Das Studienende war für Januar 2022 vorgesehen.

Primärer Endpunkt der Studien AADC-010 und AADC-011 war jeweils die Messung der motorischen Funktion mittels der Peabody Developmental Motor Scales – Second Edition (PDMS-2). Dabei wurde der Anteil der Personen bestimmt, die den Kopf vollständig kontrollieren konnten, die ohne Hilfe sitzen konnten, die mit Unterstützung stehen konnten

und die mit Unterstützung gehen konnten. Sekundäre Endpunkte waren u. a. Erhebungen mittels Alberta Infant Motor Scale (AIMS) und Bayley Scales of Infant Development – Third Edition (BSID-III), Veränderungen des Körpergewichts, AADC-bezogene Symptome, Muskelkraft und tiefe Sehnenreflexe.

Studie AADC-CU/1601: Die Studie AADC-CU ist eine prospektive, einarmige, monozentrische Studie zur Verabreichung von Eladocagene Exuparvovec im Rahmen eines Härtefallprogramms. Kinder zwischen 2 und 6 Jahren mit einer bestätigten Diagnose eines AADC-Mangels erhielten Eladocagene Exuparvovec. Die Studie AADC-1601 ist eine retrospektive, einarmige, monozentrische Studie zur Nachbeobachtung der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Eladocagene Exuparvovec bei Patientinnen und Patienten mit AADC-Mangel aus der Studie AADC-CU. Die Datensammlung hat auf Basis der Krankenakten stattgefunden. Es wurden 8 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und bis zu Monat 60 nachbeobachtet. Primärer Endpunkte waren Veränderungen der motorischen und geistigen Entwicklung sowie Veränderungen der Neurotransmitter-Metaboliten HVA oder 5-HIAA im Liquor. Sekundäre Endpunkte beinhalteten u. a. Veränderungen des Körpergewichts.

Studie AADC-1602: In die Langzeitbeobachtungsstudie AADC-1602 wurden Patientinnen und Patienten mit entsprechendem Einverständnis aus den Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 eingeschlossen und nachbeobachtet. Der pharmazeutische Unternehmer hat einen Datenschnitt vom 15. Juli 2022 eingereicht. Dieser bildet nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers die Basis für die Zulassung bei der FDA (U.S. Food and Drug Administration).

Indirekte Vergleiche

Der pharmazeutische Unternehmer reicht im Rahmen der Nutzenbewertung indirekte Vergleiche ohne Brückenkompator für die Endpunkte Mortalität und motorische Funktion ein. Dazu vergleicht der pharmazeutische Unternehmer die Daten der Langzeitbeobachtungsstudie AADC-1602 (Datenschnitt 15. Juli 2022) mit einer natürlichen Verlaufskohorte (NHDB).

Zur Bildung der NHDB führt der pharmazeutische Unternehmer eine systematische Recherche nach publizierten AADC-Fällen durch.

Im Rahmen der Konsensusleitlinie² von 2017 wurde eine natürliche Verlaufskohorte aus 117 bestätigten AADC-Fällen identifiziert und veröffentlicht, von denen 103 ausreichend Informationen zur Schweregradeinteilung aufwiesen. Als „schwer“ wurden 82 Kinder eingestuft, die „keine oder sehr eingeschränkte Entwicklungsmeilensteine (vollständig abhängig)“ vorwiesen. Diese Kohorte bildet die Grundlage des von der EMA für die Zulassung von Eladocagene Exuparvovec herangezogenen indirekten Vergleichs („Wassenberg“-Kohorte). Die „Wassenberg“-Kohorte wurde aufgrund der limitierten Quelldaten und fehlender Aktualität vorliegend nicht herangezogen.

Der pharmazeutische Unternehmer führte eine erneute Recherche (bis Juli 2022) durch. Dabei wurden 185 AADC-Fälle mit ausreichenden Patientendaten identifiziert, von denen 163 nicht am Entwicklungsprogramm von Eladocagene Exuparvovec beteiligt waren. Des Weiteren mussten die Patientinnen und Patienten das für die klinischen Studien definierte früheste Studieneinschlussalter von mindestens 24 Monaten lebend und gleichzeitig ohne vollständige Kopfkontrolle erreicht haben. Es konnten 46 Kinder identifiziert werden, die diesen Anforderungen entsprachen. Diese Vergleichskohorte wurde ebenfalls im Rahmen des

² Wassenberg T, Molero-Luis M, Jeltsch K, Hoffmann GF, Assmann B, Blau N, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. Orphanet J Rare Dis 2017;12(1):12.

Zulassungsprozesses eingereicht, jedoch aufgrund des geringen Stichprobenumfangs von der EMA nicht herangezogen.

Zusätzlich reicht der pharmazeutische Unternehmer Ereigniszeitanalysen für das Erreichen der motorischen Meilensteine der Patientinnen und Patienten aus der Studie AADC-1602 im Vergleich zur NHDB mit bekanntem genetischem AADC-Defekt (n = 35) ein.

Die vorgelegten indirekten Vergleiche für Mortalität und Morbidität sind mit erheblichen methodischen Limitationen behaftet.

Aufgrund des fehlenden Nachweises der Strukturgleichheit wird der indirekte Vergleich als unsicher eingeschätzt. Es liegen keine Informationen zu bekannten krankheitsmodifizierenden Faktoren vor, die als mögliche Effektmodifikatoren in Betracht gezogen werden könnten. Darüber hinaus liegen nur für wenige Merkmale Patientencharakteristika vor. Für die NHDB-Population stehen keine Informationen zu symptomorientierten Therapien zur Verfügung.

Des Weiteren ist zu beachten, dass die Kinder der AADC-Studien zu Baseline im Median 51 Monate alt waren. Damit lag das mediane Alter deutlich über 24 Monaten, wobei für die NHDB lediglich die fehlende Kopfkontrolle zu Monat 24 ausschlaggebend war für einen Einschluss. Kinder, die frühzeitig verstarben, konnten somit nicht in die AADC-Studien eingeschlossen werden. Sofern diese Kinder jedoch in wissenschaftlichen Publikationen erfasst wurden, konnten sie in die NHDB eingehen. Demzufolge liegt ein Immortal time bias zugunsten von Eladocagene Exuparvovec vor, da frühzeitig auftretende Ereignisse in der Intervention nicht auftreten konnten. Außerdem kann nicht ausgeschlossen werden, dass aufgrund des unterschiedlichen Alters zu Baseline Patientinnen und Patienten mit besonders schwerem Krankheitsverlauf und frühzeitigem Versterben überwiegend in der NHDB erfasst sind.

Darüber hinaus weichen die Beobachtungszeiten der NHDB und AADC-Population sehr stark voneinander ab. Das mediane Alter zum letzten Beobachtungszeitpunkt lag für die AADC-Population bei 117 Monaten (Min; Max: 41,1; 206,8) gegenüber einem medianen Alter von 63 Monaten (Min; Max: 24; 228) bei der NHDB. Es liegen keine Informationen zu den Regeln oder Gründen von Zensierungen vor, die insbesondere in der NHDB-Kohorte mit 93,5% mit einer sehr hohen Rate vorlagen.

Des Weiteren zeigt sich hinsichtlich des Zeitpunkts der Diagnosestellung, dass die Kinder der NHDB im Median 28 Monate alt waren. Damit waren die Kinder der NHDB zu diesem Zeitpunkt älter als die Kinder der Studien AADC-010 (10,5 Monate), AADC-011 (9 Monate) und AADC-1601 (15 Monate). Unklar ist, inwieweit die spätere Diagnose in der NHDB den Zugang zu symptomorientierten Therapien beeinflusste und ob diese Therapien unabhängig vom Versorgungskontext gleichermaßen verfügbar waren.

Vor dem Hintergrund der nicht ausreichend belegten Strukturgleichheit der beiden Studienpopulationen wird der indirekte Vergleich nicht als ausreichend valide eingestuft und kann nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Die NHDB dokumentiert jedoch einen deterministisch verlaufenden natürlichen Krankheitsverlauf bei Kindern mit AADC-Mangel, in dem die motorischen Meilensteine von der weit überwiegenden Mehrheit der Patientinnen und Patienten nicht erreicht werden. Daher können die dramatischen Effekte von Eladocagene Exuparvovec in den Meilensteinanalysen im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Mortalität

Es traten 6 Todesfälle in der Langzeitbeobachtungsstudie AADC-1602 zum Datenschnitt 15. Juli 2022 auf.

Morbidität

Peabody Developmental Motor Scales – Second Edition (PDMS-2)

Der Peabody Developmental Motor Scales – Second Edition (PDMS-2) wurde zur Bestimmung der motorischen Fähigkeiten eingesetzt. Der PDMS-2 ist ein standardisierter Test der bei Säuglingen und Kindern von der Geburt bis zum Alter von 5 Jahren die Grob- und Feinmotorik misst. Jedes der 249 Items entspricht einer bestimmten motorischen Fähigkeit, die durch eine Untersuchungsperson auf einer 3-Punkt-Skala von 0 bis 2 eingeschätzt wird. Dabei stellt „2“ die maximale Punktzahl dar, d.h. die festgelegten Kriterien werden vollständig erfüllt. Bei einer „1“ zeigt die Leistung des Kindes zwar eine deutliche Ähnlichkeit mit den Kriterien für die Bewältigung der Aufgabe, die Kriterien werden aber nicht vollständig erfüllt. Höhere Werte stehen für eine bessere Funktion. In den AADC-Studien wurde die Testbewertung zur Vereinfachung geändert, sodass nur „0“ für „Fähigkeit nicht vorhanden“ und „2“ für „Fähigkeit vorhanden“ erfasst wurden. Der pharmazeutische Unternehmer führt in seiner schriftlichen Stellungnahme aus, dass Zwischenwerte („1“) als nicht erreicht („0“) gewertet wurden. Die Auswertung fand als Rohwerte und nicht gegenüber der Normpopulation statt. Auf der Grundlage dieser Erhebung leitet der pharmazeutische Unternehmer in den Studien AADC-010, AADC-011, AADC-CU/1601 sowie der daran anschließenden Langzeitnachbeobachtungsstudie AADC-1602 die motorischen Meilensteine „vollständige Kopfkontrolle“, „Sitzen ohne Unterstützung“, „Stehen mit Unterstützung“ und „Gehen mit Unterstützung“ ab.

Die Veränderung im PDMS-2 Gesamtwert zwischen Baseline und Monat 60 betrug für die Langzeitnachbeobachtungsstudie AADC-1602 115 Punkte. Die Veränderungen deuten darauf hin, dass die Kinder im Vergleich zu Baseline eine bessere Funktion aufwiesen. Es wurden keine Angaben identifiziert, welches Maximum der PDMS-2 Gesamtwert annehmen kann. Daher ist eine weitergehende Interpretation dieser Veränderungen nicht möglich.

Für einen indirekten Vergleich der Endpunkte „Erreichen der motorischen Meilensteine“ wird der Datenschnitt vom 15. Juli 2022 der Langzeitnachbeobachtungsstudie AADC-1602 mit der natürlichen Verlaufskohorte vorgelegt. Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen zu den Meilensteinen „Vollständige Kopfkontrolle“ und „Sitzen ohne Unterstützung“ zeigen sehr große Effekte zugunsten von Eladocagene Exuparvovec, die im Bereich von „dramatischen Effekten“ liegen. Eine Auswertung für den nächsten definierten Meilenstein („Stehen mit Unterstützung“) wurde nicht vorgelegt. Der Gruppenunterschied im folgenden Meilenstein „Gehen mit Unterstützung“ erreichte keine statistische Signifikanz.

Bayley Scales of Infant Development – Third Edition (BSID-III), Sprachskala und kognitive Skala

Die Bayley Scales of Infant Development – Third Edition (BSID-III) ist eine standardisierte, normenbezogene Beurteilung von Entwicklungsfunktionen bei Säuglingen und Kleinkindern bis 42 Monate. Das Instrument ist unterteilt in 5 Bereiche: kognitives, sprachliches, motorisches, sozial-emotionales und adaptives Verhalten. In den Studien AADC-010 und AADC-011 sowie der daran anschließenden Langzeitnachbeobachtungsstudie AADC-1602 kamen lediglich die Subskalen „Kognitives Verhalten“ und „Sprachliches Verhalten“ zum Einsatz.

Im Vergleich zu Baseline wurde für die gepoolte AADC-Population in der kognitiven Skala zu Monat 60 eine Veränderung um 22 Punkte erzielt. Geringere Veränderungen zeigten sich in den Sprachskalen; für die Skala expressive Kommunikation zeigte sich zwischen Baseline und Monat 60 eine Veränderung um 6 Punkte und für die Skala rezeptive Kommunikation zu Monat 60 eine Veränderung um 8 Punkte.

Da Angaben zu möglichen Maximalwerten der Skalen fehlen, können neben der positiven Richtung der Veränderungen für eine Verbesserung der Funktion keine weiteren Aussagen getroffen werden.

Alberta Infant Motor Scale (AIMS)

Die Alberta Infant Motor Scale (AIMS) ist ein Beobachtungsinstrument zur Identifizierung einer verzögerten motorischen Entwicklung von der Geburt bis zum selbstständigen Gehen. Das Beobachtungsinstrument wurde in den Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 sowie der daran anschließenden Langzeitnachbeobachtungsstudie AADC-1602 eingesetzt.

Die Veränderungen im AIMS-Gesamtwert für die Studie AADC-1602 betrug zwischen Baseline und Monat 36 25 Punkte.

Bei einem maximalen Gesamtwert von 58 Punkten und den sehr niedrigen Ausgangswerten in den AADC-Studien kann daher von einer besseren motorischen Funktion zu diesem Zeitpunkt bei den Studienteilnehmenden im Vergleich zu Baseline ausgegangen werden.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse wurden bei Patientinnen und Patienten der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 im Rahmen der Langzeitnachbeobachtungsstudie AADC-1602 erhoben.

Es traten bei allen Patientinnen und Patienten unerwünschte Ereignisse bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei nahezu allen Studienteilnehmenden beobachtet.

Gesamtbewertung

Für Eladocagene Exuparvovec zur Behandlung von 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 liegen Ergebnisse der einarmigen Langzeitnachbeobachtungsstudie AADC-1602 zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor. Darüber hinaus wurde ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator für die Endpunkte Mortalität sowie dem Morbiditätspunkt „Erreichen der motorischen Meilensteine“ vorgelegt. Dazu vergleicht der pharmazeutische Unternehmer die Daten der Langzeitbeobachtungsstudie AADC-1602 (Datenschnitt 15. Juli 2022) mit einer natürlichen Verlaufskohorte (NHDB).

Der vorgelegte indirekte Vergleich kann aufgrund der beschriebenen Limitationen nicht berücksichtigt werden.

Auch wenn der indirekte Vergleich nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann, dokumentiert die NHDB einen deterministisch verlaufenden natürlichen Krankheitsverlauf bei Kindern mit AADC-Mangel, in dem die motorischen Meilensteine von der weit überwiegenden Mehrheit der Patientinnen und Patienten nicht erreicht werden. Daher können die in der Langzeitnachbeobachtungsstudie AADC-1602 gezeigten dramatischen Effekte in den Meilenstein-Analysen für die Nutzenbewertung berücksichtigt und mit hinreichender Sicherheit Vorteile von Eladocagene Exuparvovec für die Endpunkte „Erreichen der vollständigen Kopfkontrolle“ und „Sitzen ohne Unterstützung“ im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf abgeleitet werden.

Da keine robusten Daten für eine vergleichende Bewertung vorliegen, ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Darüber hinaus bestehen aufgrund fehlender Daten zur Lebensqualität und fehlender vergleichender Daten zur Mortalität und zum Sicherheitsprofil von Eladocagene Exuparvovec relevante Unsicherheiten, die eine Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht ermöglichen.

Insgesamt wird für Eladocagene Exuparvovec ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Für die Nutzenbewertung konnten nur einarmige Daten berücksichtigt werden.

Das Verzerrungspotenzial der einarmigen Studiendaten wird auf Studien- und Endpunktebene als hoch eingeschätzt.

Die Aussagekraft der Nachweise wird entsprechend als „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.1.3 Befristung und Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Eladocagene Exuparvovec findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Diese ergeben sich aus den mit der Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen verbundenen Auflagen: ein Register für Patientinnen und Patienten mit AADC-Mangel, die entweder mit Eladocagene Exuparvovec behandelt wurden oder nicht (PTC-AADC-MA-406 (AADCAchieve)). Dabei sollen unter anderem Daten zur Langzeitwirksamkeit sowie Sicherheit von Eladocagene Exuparvovec gesammelt werden. Neben jährlichen Interimsberichten werden die finalen Daten für das Jahr 2036 erwartet. Des Weiteren werden finale Daten für die Langzeitbeobachtungsstudie AADC-1602 im Jahr 2030 erwartet, auch hier gibt es jährliche Interimsberichte. Diese erwarteten zusätzlichen Daten werden als relevant für die Nutzenbewertung eingestuft und sollen nach Ablauf der Befristung eingereicht werden.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses von 5 Jahren bis zum 15. Februar 2028 als angemessen erachtet.

Auch wenn zu diesem Zeitpunkt noch nicht die finalen Daten vorgelegt werden können, wird es als sachgerecht erachtet zu diesem Zeitpunkt eine erneute Bewertung der neuen Daten durchzuführen.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse aus den jeweiligen Interimsanalysen zu allen patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere auch zu den motorischen Meilensteinen „Stehen mit Unterstützung“ und „Gehen mit Unterstützung“, die für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden, aus den Studien AADC-MA-406 und AADC-1602 vorgelegt werden.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Eladocagene Exuparvovec erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Eladocagene Exuparvovec einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Abs. 1 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vorliegt, weil die erforderlichen Nachweise nicht vollständig sind.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Eladocagene Exuparvovec aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Upstaza“ mit dem Wirkstoff Eladocagene Exuparvovec. Upstaza wurde als Orphan Drug und unter besonderen Bedingungen 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 zugelassen. Für Eladocagene Exuparvovec zur Behandlung von 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 liegen Ergebnisse der einarmigen Langzeitnachbeobachtungsstudie AADC-1602 zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor. Darüber hinaus wurde ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich ohne Brückenkompator für die Endpunkte Mortalität sowie dem Morbiditätspunkt „Erreichen der motorischen Meilensteine“ vorgelegt. Dazu vergleicht der pharmazeutische Unternehmer die Daten der Langzeitbeobachtungsstudie AADC-1602 (Datenschnitt 15. Juli 2022) mit einer natürlichen Verlaufskohorte (NHDB).

Der vorgelegte indirekte Vergleich kann aufgrund der beschriebenen Limitationen nicht berücksichtigt werden.

Auch wenn der indirekte Vergleich nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann, dokumentiert die NHDB einen deterministisch verlaufenden natürlichen Krankheitsverlauf bei Kindern mit AADC-Mangel, in dem die motorischen Meilensteine von der weit überwiegenden Mehrheit der Patientinnen und Patienten nicht erreicht werden. Daher können die in der Langzeitnachbeobachtungsstudie AADC-1602 gezeigten dramatischen Effekte in den Meilenstein-Analysen für die Nutzenbewertung berücksichtigt und mit hinreichender Sicherheit Vorteile von Eladocagene Exuparvovec für die Endpunkte „Erreichen der vollständigen Kopfkontrolle“ und „Sitzen ohne Unterstützung“ im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf abgeleitet werden.

Da keine robusten Daten für eine vergleichende Bewertung vorliegen, ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Darüber hinaus bestehen aufgrund fehlender Daten zur Lebensqualität und fehlender vergleichender Daten zur Mortalität und zum Sicherheitsprofil von Eladocagene Exuparvovec relevante Unsicherheiten, die eine Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht ermöglichen. Das Verzerrungspotenzial der einarmigen Studiendaten wird auf Studien- und Endpunktebene als hoch eingeschätzt.

Insgesamt wird für Eladocagene Exuparvovec ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen. Der pharmazeutische Unternehmer geht bei der Berechnung der Untergrenze der Spanne implizit von einer vollständigen Erfassung des Krankheitsbildes in Deutschland aus. Dies ist nicht nachvollziehbar. Daher ist bei der Untergrenze von einer Unterschätzung auszugehen. Die Obergrenze der Spanne ist plausibel.

2.3 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, das 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-assoziiierter 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2023).

Eladocagene Exuparvovec ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur als Klinikpackung abgegeben³. Der Wirkstoff unterliegt demnach derzeit nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach § 130 bzw. § 130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der Klinikpackung zzgl. 19 % Mehrwertsteuer zu Grunde gelegt.

Für die Berechnung der Therapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung zzgl. Mehrwertsteuer berechnet.

Eladocagene Exuparvovec ist zur einmaligen bilateralen intraputaminale Infusion während einer chirurgischen Sitzung in zwei Bereiche pro Putamen vorgesehen. Die Patienten erhalten eine Gesamtdosis von $1,8 \times 10^{11}$ Vektorgenome (Vg) als vier (zwei pro Putamen) 0,08-ml-Infusionen ($0,45 \times 10^{11}$ Vg). Jede Durchstechflasche enthält $2,8 \times 10^{11}$ Vg Eladocagene Exuparvovec in 0,5 ml extrahierbarer Lösung.

³ Es wird von einer stationären Anwendung ausgegangen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Eladocagene Exuparvovec	Einmalgabe; 2 x Infusionen pro Putamen	1	1	1

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Eladocagene Exuparvovec	4 x $0,45 \times 10^{11}$ Vektor- genom (Vg)	4 x $0,45 \times 10^{11}$ Vg	1 x $2,8 \times 10^{11}$ Vg	1	1 x $2,8 \times 10^{11}$ Vg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)	Mehrwertsteuer (19 %)	Kosten des Arzneimittels
Zu bewertendes Arzneimittel				
Eladocagene Exuparvovec $2,8 \times 10^{11}$ Vg	1 INF	3 500 000 €	665 000 €	4 165 000 €
Abkürzungen: INF = Infusionslösung, Vg = Vektorgenom				

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der

Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Die Applikation von Eladocagene Exuparvovec erfolgt stationär durch bilaterale intraputaminale Infusion in auf stereotaktische Neurochirurgie spezialisierten Zentren. Berechnungsgrundlage der stationären Kosten bildet die Bewertungsrelation der DRG B20A (8,4) multipliziert mit dem Bundesbasisfallwert 2022 (3 833,07 €). Des Weiteren wird der Pflegeerlös in den stationären Kosten berücksichtigt. Dieser berechnet sich aus der mittleren Verweildauer der DRG B20A (8,4 Tage) multipliziert mit dem Pflegeentgeltwert § 15 Abs. 2a KHEntgG (seit Juli 2022: 200 €) und der Pflegeerlösbewertungsrelation (1,6902).

Die Berechnung der Kosten der invasiven Behandlungsmethode wird im Folgenden auf Grundlage des DRG-Fallpauschalen-Katalogs 2022 und des Pflegeerlöskatalogs 2022, des Basisfallwerts des Jahres 2022 sowie des Pflegeentgeltwerts gem. § 15 Abs. 2a KHEntgG vereinheitlicht, da der Bundesbasisfallwert für das Jahr 2023 zum Zeitpunkt der Kostenberechnung noch nicht verfügbar war.

Berechnungs-jahr	DRG	Mittlere Verweildauer	DRG-Bewertungsrelation (Hauptabteilung)	Bundesbasisfallwert	Pflegeerlösbewertungsrelation	Pflegeentgeltwert	Fallpauschalen-erlös	Pflegeerlös	Summe Fallpauschalen-erlös und Pflegeerlös
2022	B20A	8,4	2,717	3 833,07 €	1,6902	200 €	10 414,45 €	2 839,54 €	13 253,99 €

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel				
Eladocagene Exuparvovec	Intraputaminale Infusion eines Arzneimittels für neuartige Therapien mit internationaler Zulassung ^{4,5} (Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) Codes: 5-014.8) bzw. 5-936.1) + Pflegeerlös	1	ca. 13 253,99 €	ca. 13 253,99 €

⁴ Die Kosten der intraputaminale Infusion basieren auf einer stationären Behandlung und einer Abrechnung über DRG-Code B20A.

⁵ Abgebildet sind die Kosten für einen stationären Eingriff.

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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 15. August 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Eladocagene Exuparvovec beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. November 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Dezember 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 19. Dezember 2022 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 18. Januar 2023 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. Januar 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Februar 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. November 2022	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA

AG § 35a	14. Dezember 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	19. Dezember 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	4. Januar 2023 18. Januar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Januar 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Februar 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken