

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Eladocagene exuparvovec (UpstazaTM)

PTC Therapeutics International Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.08.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ergebniszusammenfassung der Studienergebnisse.....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	23

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AADC	Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase
AADC-Mangel	Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-Mangel
AAV	adeno-associated viruses (<i>Adeno-assoziierte Dependoparvoviren</i>)
AIMS	Alberta Infant Motor Scales
ASK-Nummer	Arzneistoffkatalog-Nummer
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Bayley (-III)	Bayley Scales of Infant and Toddler Development (3. Ausgabe)
CDIIT	Comprehensive Developmental Inventory for Infants and Toddlers
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases (and Related Health Conditions)
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LS-MW	Kleinste-Quadrate Mittelwert
MAO	Monoaminoxidase
n.e.	nicht erreicht
SmPC	Summary of Product Characteristics
NHDB	Natural History Database
PDMS (-2)	Peabody Developmental Motor Scales (Second Edition)
PZN	Pharmazentralnummer
SD	Standard deviation (<i>Standardabweichung</i>)
SmPC	Summary of Product Characteristics
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class nach MedDRA
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	PTC Therapeutics International Limited
Anschrift:	5th Floor, 3 Grand Canal Plaza Grand Canal Street Upper Dublin 4 DE04 EE70 Irland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	PTC Therapeutics International Limited
Anschrift:	70 Sir John Rogerson's Quay Dublin 2 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Eladocagene exuparvovec
Handelsname:	Upstaza TM
ATC-Code:	Noch nicht zugewiesen
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45345
Pharmazentralnummer (PZN)	18106360
ICD-10-GM-Code	G24.8 (Sonstige Dystonie), G24.9 (Dystonie, nicht näher bezeichnet), E70.8 (sonstige Störungen des Stoffwechsels aromatischer Aminosäuren), E70.9 (Störung des Stoffwechsels aromatischer Aminosäuren, nicht näher bezeichnet)
Alpha-ID	I118222 (AADC [Aromatische-L-Aminosäuredecarboxylase]-Mangel)

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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 (siehe Abschnitt 5.1). <u>Abschnitt 5.1:</u> „[...] Diese Patienten hatten bei Baseline keine Meilensteine in der motorischen Entwicklung erreicht, einschließlich der Fähigkeit zu sitzen, stehen oder gehen, was einem schweren Phänotyp entspricht. [...]“	18.07.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten ab 18 Monaten mit AADC-Mangel	Therapie nach Maßgabe des Arztes bzw. Nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Eladocagene exuparvovec ist das erste und einzige kausal wirksame und spezifisch zur Behandlung von AADC-Mangel zugelassene Arzneimittel im Rahmen dieser besonderen Fallkonstellation.

Auf Grund des Orphan Status von Eladocagene exuparvovec ist gemäß § 35 a Abs. 1 Satz 10 SGB V keine zweckmäßige Vergleichstherapie angezeigt. Nachweise gemäß § 35 a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Die Darstellung einer ZVT ist gesetzlich nicht erforderlich, wird von PTC jedoch vorgenommen und für einen Vergleich gegenüber einer natürlichen Kohorte herangezogen. Neben Eladocagene exuparvovec stehen keine kausalen Therapieoptionen zur Verfügung. Die verschiedenen, in der Leitlinie genannten symptomorientierten Behandlungen, wurden vom G-BA unter „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ zusammengefasst.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Anwendungsgebiet A (AADC-Mangel):

Im Rahmen der Nutzenbewertung der besonderen Fallkonstellation von Eladocagene exuparvovec (UPSTAZA™) wird untersucht, welches Ausmaß der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber einer natürlichen Kohorte hat. Die dabei zu untersuchende Patientenpopulation (Zielpopulation) sind Patienten ab 18 Monaten mit einem aromatischen L-Aminosäure Decarboxylase (AADC)-Mangel.

Bewertungsrelevant innerhalb dieser besonderen Fallkonstellation sind Studien, in denen Eladocagene exuparvovec in der zulassungskonformen Dosierung und Anwendung verwendet wurde. Die Bewertung erfolgt auf Basis von Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten.

Der Zusatznutzen dieser besonderen Fallkonstellation wird anhand der einarmigen klinischen Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 für Eladocagene exuparvovec und einer Datenbank einer natürlichen Kohorte auf Basis von publizierten Fallserien und Fallberichten in einem historischen Vergleich hergeleitet. Die erfolgte Dauer der Nachbeobachtung von Eladocagene exuparvovec beträgt median mehrere Jahre. Der historische Vergleich liegt für wesentliche Endpunkte vor und zeigt in den Ergebnissen einen dramatischen Effekt, so dass die Grundvoraussetzungen für die Verwendbarkeit des historischen Vergleichs gegeben sind.

In der folgenden Tabelle 1-7 werden für diese besondere Fallkonstellation die Ergebnisse der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 (Pool genannt) sowie des historischen Vergleichs gegen eine natürliche Kohorte zusammengefasst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ergebniszusammenfassung der Studienergebnisse

Endpunktkategorie Endpunkt	Eladocagene exuparvovec bzw. Eladocagene exuparvovec vs. Komparator	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
<u>Gesamtüberleben</u> Pool AADC-010, AADC-011, AADC-1601 (alle Patienten)* Historischer Vergleich Pool vs. Natürliche Kohorte	Medianes Überleben [95% KI] 63,4 [63,4; n.e.] Verstorben: 2 von 21 Patienten (9,5%) 9,5% vs. 6,5% HR = 1,37 (95% KI [0,23; 8,23])	Zusatznutzen; Ausmaß: nicht quantifizierbar
Morbidität		
<u>Motorische Funktion</u> <u>PDMS-2 Gesamtscore (Pool*)</u> <u>AIMS Gesamtscore (Pool*)</u> <u>Motorische Meilensteine (Pool*, basierend auf PDMS-2)</u> Historischer Vergleich Kopfkontrolle Sitzen ohne Unterstützung Gehen mit Unterstützung	Anstieg im Vergleich zu Baseline # LS-MW 93,0 (95% KI [-21,3; 207,2]) Anstieg im Vergleich zu Baseline # LS-MW 22,6 (95% KI [16,8; 28,4]) 61,9% vs. 6,5% + HR = 8,51 (95%-KI: [2,42; 29,91]) + 47,6% vs. 4,3% + HR = 9,07 (95%-KI: [1,98; 41,45]) + 9,5% vs. 4,3% + HR = 1,49 (95%-KI: [0,21; 10,65]) +	Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
<u>Kognitive und Sprachentwicklung</u> <u>Bayley-III Gesamtscore (AADC-010 und AADC-011)</u> <u>CDIIT Gesamtscore (AADC-1601)</u>	Anstieg im Vergleich zu Baseline # LS-MW 26,5 (95% KI [19,6; 33,4]) Anstieg im Vergleich zu Baseline # LS-MW 36,4 (95% KI [25,1; 47,7])	Zusatznutzen; Ausmaß: nicht quantifizierbar
<u>Körperliche Entwicklung (Pool*)</u> <u>Körpergewicht</u> <u>Muskelkraft</u>	Anstieg im Vergleich zu Baseline # LS-MW 3,9 (95% KI [2,6; 5,3])	Zusatznutzen; Ausmaß: nicht quantifizierbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Rechter Arm	Anstieg im Vergleich zu Baseline # LS-MW 1,2 (95% KI [0,8; 1,7])	
Linker Arm	Anstieg im Vergleich zu Baseline # LS-MW 1,2 (95% KI [0,8; 1,6])	
Rechtes Bein	Anstieg im Vergleich zu Baseline # LS-MW 1,4 (95% KI [0,9; 1,9])	
Linkes Bein	Anstieg im Vergleich zu Baseline # LS-MW 1,4 (95% KI [0,9; 1,8])	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Keine bewertbaren Daten verfügbar		
Sicherheit und Verträglichkeit		
<u>Unerwünschte Ereignisse*</u>	n (%) 21/21 (100%)	Zusatznutzen; Ausmaß: nicht quantifizierbar
<u>Schwere UE*</u>	9/21 (42,9%)	
<u>Schwerwiegende UE*</u>	18/21 (85,7%)	
AADC: Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase; AIMS: Alberta Infant Motor Scales; CDIIT: Comprehensive Development Inventory of Infants and Toddlers; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; N': Anzahl auswertbarer Patienten; n. b.: nicht bestimmbar; n.e.: nicht erreicht; LS-MW: Kleinste-Quadrate Mittelwert; PDMS-2: Peabody Development Motor Scales Second Edition; SD: Standard deviation [Standardabweichung].		
* Pool: alle zulassungskonform behandelten Patienten der Studien AADC-010, AADC-011, AADC-1601 (alle Patienten) # Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population der Studien. Es wurde der zweite Datenschnitt der integrierten Wirksamkeitsanalyse genutzt. Zur Auswertung wurde ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit den Kovariaten Studie (nur für gepoolte Daten), Zeitpunkt, Alter bei Beginn der Gentherapie und Baseline Score genutzt.		
+ Kaplan-Meier-Plot bzw. Cox-Modell		

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten ab 18 Monaten mit AADC-Mangel	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Bei den verfügbaren Studien zu Eladocagene exuparvovec handelt es sich um drei einarmige, offene Studien. Um eine Aussage zur Wirksamkeit im Vergleich zu bisherigen Therapieoptionen zu ermöglichen, wurden die Studienergebnisse zu Eladocagene exuparvovec mit historischen Kontrollen verglichen. Der historische Vergleich liegt für wesentliche Endpunkte vor und zeigt in den Ergebnissen einen dramatischen Effekt, so dass die Grundvoraussetzungen für die Verwendbarkeit des historischen Vergleichs gegeben sind.

Mortalität

In den dargestellten Studien traten zwei Todesfälle auf, jeweils einer in den Studien AADC-010 und AADC-1601. In der Studie AADC-010 starb ein Patient etwa 12 Monate nach der Behandlung an einer Enzephalopathie in Folge einer Influenza-B-Erkrankung. Das Ereignis wurde vom Prüfarzt als unabhängig von der Behandlung bewertet. In der Studie AADC-1601 verstarb ein Patient 4 Monate nach der Beendigung der 60-monatigen Beobachtungsdauer in Verbindung mit dem zugrundeliegenden AADC-Mangel. Das Ereignis wurde zugunsten einer konservativen Betrachtungsweise in die Analyse miteinbezogen.

Die Gesamtüberlebensdauer der Patienten in der gepoolten Analyse der drei vorgelegten Studien beträgt im Median 63,4 Monate (95%-KI: [63,4; n.e.]), wobei dieser Wert auch direkt von der Dauer der Nachbeobachtung abhängig ist.

Während in den Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 mit insgesamt 21 Patienten zwei Todesfälle auftraten (9,5%), wurden in der natürlichen Kohorte drei Todesfälle unter 46 Patienten verzeichnet (6,5%). Die Hazard Ratio beträgt 1,37 (95%-KI: [0,23; 8,23], $p=0,7335$) und zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Die Auswertung der PDMS-2-Tests zeigte in allen motorischen Meilensteinen („Kontrolle des Kopfes“, „Sitzen ohne Unterstützung“, „Stehen mit Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“) in der Zeit nach Verabreichung von Eladocagene exuparvovec einen Anstieg der Zahl der Patienten, die die jeweilige motorische Funktion aufwiesen.

Im PDMS-2-Test zeigt sich ein kontinuierlicher Anstieg der Gesamtscores aller drei vorgelegten Studien, mit einem maximalen Medianwert von 166,00 nach 78 Monaten gegenüber Baseline, was auf eine klare Entwicklung der motorischen Fähigkeiten hinweist.

Bedingt durch die unterschiedlichen Nachbeobachtungsdauern der Studien (AADC-011: 36 Monate, AADC-010: 60 Monate, AADC-1601: 108 Monate) ergab sich in der Analyse der ITT-Population mit Non-Responder-Imputation zu späteren Zeitpunkten eine nur scheinbare Abnahme der Zahl der Patienten, die den jeweiligen motorischen Meilenstein erreicht hatten. Insgesamt (über alle drei Studien hinweg) konnten 57,1% der Patienten zu Monat 36 ihre Kopfbewegungen kontrollieren, 42,9% der Patienten konnten zu Monat 36 ohne Unterstützung sitzen, 19,0% zu Monat 48 ohne Unterstützung stehen und 9,5% zu Monat 54 ohne Unterstützung gehen. Bei der Auswertung „wie beobachtet“ (keine Imputation fehlender Werte) konnten bis zu 100% der Patienten ihre Kopfbewegungen kontrollieren und ohne Unterstützung sitzen, 33,3% ohne Unterstützung stehen und 20,0% ohne Unterstützung gehen.

In den AADC-Studien erreichten insgesamt 61,9% (13 von 21 Patienten) eine Kontrolle des Kopfes, in der natürlichen Kohorte (NHDB) waren es 6,5% (3 von 46 Patienten), dies bedeutet einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Eladocagene exuparvovec mit einer Hazard-Ratio von 8,51 (95%-KI: [2,42; 29,91]), p -Wert: 0,0008). Ebenfalls signifikant mehr Patienten (47,6%; 10 von 21 Patienten) konnten in den AADC-Studien ohne Unterstützung sitzen im Vergleich zur natürlichen Kohorte (4,3%; 2 von 46 Patienten), die Hazard Ratio beträgt 9,07 (95%-KI: [1,98; 41,45]), p -Wert: 0,0045). Beim Gehen mit Unterstützung ergab sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Eladocagene exuparvovec (9,5% in den AADC-Studien gegenüber 4,3% in der natürlichen Kohorte) mit einer Hazard Ratio von 1,49 (95%-KI: [0,21; 10,65]; p -Wert: 0,6921). Zu berücksichtigen ist dabei, dass die Mehrheit der Patienten in den herstellereigenen Studien bei Studienende noch nicht das Alter erreicht hatten, zu dem Meilensteine wie Gehen mit Unterstützung zu erwarten sind.

Mit den Alberta Infant Motor Scales (AIMS) wurden die motorischen Fähigkeiten der Patienten auf den Subskalen „Geneigt“, „Sitzend“, „Stehend“ und „Rückenlage“ erfasst und bewertet. Der AIMS-Gesamtscore der gepoolten Studien stieg während der Beobachtungsdauer kontinuierlich über den Baseline-Wert an und erreichte nach 60 Monaten eine mediane Zunahme um 31,00 Punkte auf der von 0 bis 58 reichenden Skala. Bei gepoolter Betrachtung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der drei Studien auf Ebene der Subskalen konnten Steigerungen um bis zu 13,00 Punkte im Median gegenüber Baseline für die Kategorie „Geneigt“ gezeigt werden, in der Kategorie „Sitzend“ noch bis zu 11,00 Punkte, in der Kategorie „Rückenlage“ bis zu 9,00 Punkte und in der Kategorie „Stehen“ maximal 3,00 Punkte.

Die Auswertung der Bayley-III-Fragebögen der Studien AADC-010 und AADC-011 zur kognitiven und Sprachentwicklung zeigten einen klaren Anstieg der Gesamtscores im Verlauf der Zeit nach Behandlung. Bei gemeinsamer Betrachtung stieg der Gesamtscore über 60 Monate (Nachbeobachtungszeit AADC-010) kontinuierlich um bis zu 32,50 Punkte im Median im Vergleich zu Baseline. Damit ist gibt es klare Hinweise auf eine Entwicklung der kognitiven und sprachlichen Fähigkeiten der Patienten. In allen Subskalen wurde im Median eine Verbesserung über die Zeit ermittelt, in der Subskala „Kognitive Entwicklung“ um 18,50 Punkte, in der Subskala „Ausdrückende Kommunikation“ um 7,50 Punkte und in der Subskala „Empfangende Kommunikation“ um 6,50 Punkte gegenüber Baseline.

Für die körperliche Funktion wurde das Körpergewicht der Patienten erhoben. In allen drei Studien betrug das Körpergewicht zu Baseline 10,50 kg im Median und stieg im ersten Jahr der Beobachtung auf 13,20 kg. Der Gewichtszuwachs war dabei im ersten Jahr in allen drei Studien vergleichbar. In der Studie AADC-1601 wurde das Körpergewicht auch darüber hinaus bis 60 Monate nach der Behandlung erfasst, wobei das Gewicht im Median bei 21,10 kg lag. Auch wenn eine vergleichende Einordnung dieser Entwicklung nur unter Berücksichtigung des Alters der Patienten geschehen kann, ist eine klare Zunahme des Körpergewichts nach der Behandlung zu erkennen.

Die Auswertung der AADC-bezogenen Symptome oculogyre Krise, Schlappeheit, Körperglied-Dystonie und Stimulus-provozierte Dystonie zeigte in der Gesamtbetrachtung eine Reduktion der Symptome während der Nachbeobachtungsdauer. Bei der Analyse mit Non-Responder-Imputation für fehlende Werte zeigte sich in der gepoolten Analyse aller drei Studien zu Baseline bei 71,4% der Patienten das Symptom oculogyre Krise. Nach einem Monat halbierte sich dieser Wert auf 33,3%. Abgesehen von einem Anstieg auf 61,9% zu Monat 3, schwankten die Werte im weiteren Verlauf der Nachbeobachtungsdauer zwischen 19,0% und 47,6%, was auf eine wesentliche Reduktion der Symptomatik hinweist. Noch deutlicher war diese Reduktion bei Auftreten von Schlappeheit zu beobachten. 61,9% der Patienten wiesen dieses Symptom zu Baseline auf. Im weiteren Verlauf der Studien sank auch dieser Wert deutlich und schwankte dann zwischen nunmehr 0,0% und 19,0%. Ein vergleichbarer Verlauf war beim Auftreten von Körperglied-Dystonien zu beobachten. Ausgehend von einem Anteil von 71,4% aller Patienten zu Baseline wurde das Symptom im weiteren Verlauf der Studien nur noch bei maximal 23,8% aller Patienten zu Monat 5 beobachtet. Zwischenzeitlich trat das Symptom gar nicht mehr auf. Stimulus-provozierte Dystonien waren zu Baseline bei 33,3% der Patienten zu beobachten. Ähnlich zu den anderen erfassten Symptomen verbesserte sich die Symptomatik nach der Behandlung deutlich und blieb bis auf eine Beobachtung zu Monat 3 während der gesamten Nachbeobachtungsdauer vollständig aus.

Für die gesamte Betrachtung aller drei Studien stiegen die Absolutwerte der Muskelkraft für alle Extremitäten von jeweils 3,00 im Median zu Baseline auf einen Wert von 5,00 nach 12

Monaten. Konkret entspricht dies einer Entwicklung von einer aktiven Muskelbewegung sofern die Schwerkraft eliminiert ist, hin zu einer aktiven Muskelbewegung gegen leichten Widerstand des Prüfers. Im Median ergab sich eine Verbesserung der Muskelkraft um 2,00 Punkte für drei der vier Extremitäten (1,50 für den rechten Arm).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur Endpunktdimension "gesundheitsbezogene Lebensqualität" lagen keine Daten vor.

Sicherheit und Verträglichkeit

Alle Teilnehmer der drei vorgelegten Studien wiesen UE auf (100%, 21 von 21 Patienten). Der Anteil der Patienten mit schweren UE war deutlich geringer, mit insgesamt 9 von 21 Patienten (42,9%). Schwerwiegende UE traten bei 85,7% aller Patienten auf (18 von 21 Patienten).

Die erfassten UE waren in bei drei Patienten (jeweils einem pro Studie) maximal von mildem Schweregrad (14,3% aller Patienten) und in jeweils neun Fällen maximal moderat bzw. schwer (jeweils 42,9% aller Patienten).

Die häufigsten UE nach Systemorganklassen betrafen die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“, welche jeweils bei allen Patienten auftraten (100%). Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort traten bei 95,2% der Patienten auf, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bei 90,5% der Patienten.

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse nach MedDRA Preferred Terms zeigte, dass alle 21 Patienten der drei Studien Dyskinesien aufwiesen. Zu den weiteren häufigsten UE zählten Fieber bei 20 Patienten (95,2%), Pneumonie bei 16 Patienten (76,2%), Gastroenteritis und Infektionen der oberen Atemwege bei jeweils 14 Patienten (66,7%) sowie Diarrhoe bei 11 Patienten (52,4%).

Die häufigsten schwerwiegenden UE nach Systemorganklassen betrafen die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, welche bei 17 Patienten auftraten (81,0%). Schwerwiegende UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ traten bei 6 Patienten (28,6%) auf, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums bei 5 Patienten (23,8%).

Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach MedDRA Preferred Terms waren Pneumonien, welche bei 12 der 21 Patienten auftraten (57,1%), sowie Gastroenteritis bei 9 Patienten (42,9%).

Die häufigsten schweren unerwünschten Ereignisse nach Systemorganklasse % betrafen die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, welche bei 5 der 21 Patienten auftraten (23,8%), gefolgt von „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bei 4 Patienten (19,0%).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das häufigste schwere unerwünschte Ereignis nach MedDRA Preferred Terms waren Pneumonie, welche bei 4 der 21 Patienten auftraten (19,0%), gefolgt von Gastroenteritis bei 3 Patienten (14,3%). Weitere UE schweren Grades traten je nur bei 2 oder weniger Patienten auf.

Es lagen keine Daten für einen historischen Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit vor.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen**Zusatznutzen**

Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung werden die Wirksamkeit und Sicherheit von Eladocagene exuparvovec zur Behandlung von Patienten ab 18 Monaten mit AADC-Mangel in dieser besonderen Fallkonstellation dargestellt.

Die vorgelegten Daten bestätigen die Wirksamkeit von Eladocagene exuparvovec im vorliegenden Anwendungsgebiet dieser besonderen Fallkonstellation. Die Dauer der Nachbeobachtung beträgt median mehrere Jahre.

In der Mortalität zeigt sich im Beobachtungszeitraum der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-1601 kein signifikanter Unterschied im historischen Vergleich zu einer natürlichen Kohorte.

In der Morbidität konnte für die motorischen Meilensteine ebenfalls ein historischer Vergleich durchgeführt werden. Hier zeigten sich insbesondere in den Meilensteinen Kopfkontrolle und Sitzen ohne Unterstützung signifikante und dramatische Effekte. In den weiteren Meilensteinen zeigten sich wegen der begrenzten Beobachtungszeit in den klinischen Studien numerische, aber nicht signifikante Vorteile.

In den motorischen Fähigkeiten gemäß PDMS-2-Test und AIMS ergaben sich Vorteile für die Patienten, die sehr deutlich sind und auch ohne historischen Vergleich die Konsistenz der Effekte im Erreichen der oben genannten Meilensteine untermauern.

Die kognitive und Sprachentwicklung wurden mittels Bayley-III-Fragebogen erhoben und zeigten ebenfalls deutliche Entwicklungssprünge im Vergleich zu Baseline.

Die AADC-bezogenen Symptome wie oculogyre Krise, Schlappheit, Körperlged-Dystonie und Stimulus-provozierte Dystonie zeigten auf allen Ebenen deutliche Reduktionen der Symptome und bestätigen die gute körperliche Entwicklung der Kinder nach Applikation von Eladocagene exuparvovec.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den klinischen Studien nicht erhoben. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass es sich um Kleinkinder handelt, die vor Behandlung kaum motorische und kognitive oder Sprachfähigkeiten aufwiesen und sich somit kaum verständlich machen konnten.

Die Sicherheit und Verträglichkeit wurden anhand standardisierter Fragebögen zur Erfassung unerwünschter Ereignisse erfasst. Hier lagen keine Daten für die natürliche Kohorte vor. Die berichteten unerwünschten Ereignisse lagen im erwartbaren Rahmen bei Behandlung von schwersterkrankten und schwersteingeschränkten Kindern. Die beobachtete erhöhte Dyskinesie aufgrund Dopamin-Empfindlichkeit beginnt im Allgemeinen 1 Monat nach der Verabreichung der Gentherapie und klingt über mehrere Monate allmählich ab, innerhalb von 7 Monaten klangen alle vollständig ab.

Fazit

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich für Patienten mit AADC-Mangel kein Unterschied zwischen den Eladocagene exuparvovec behandelten Patienten und der natürlichen Kohorte.

Beim Endpunkt Morbidität zeigen sich insbesondere in den Meilensteinen Kopfkontrolle und Sitzen ohne Unterstützung dramatische, patientenrelevante und signifikante Effekte zugunsten von Eladocagene exuparvovec im Vergleich zur natürlichen Kohorte. In den Endpunkten, zu denen kein historischer Vergleich zur natürlichen Kohorte durchgeführt werden konnte, zeigen sich allerdings deutliche Entwicklungssprünge in den motorischen Fähigkeiten, der kognitiven und Sprachentwicklung als auch in der körperlichen Entwicklung, die ohne Behandlung mit Eladocagene exuparvovec nicht erwartbar sind.

Für die Sicherheit und Verträglichkeit war kein historischer Vergleich möglich, da keine entsprechenden Daten für die natürliche Kohorte vorlagen. Hier zeigt sich ein für die Schwere der Erkrankung erwartbares Sicherheitsprofil.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Eladocagene exuparvovec hinsichtlich der Entwicklung der Patienten und insbesondere im Erreichen der Meilensteine in der motorischen Entwicklung ist unter Berücksichtigung der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV als nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens einzustufen.

Unter Beachtung der Schwere der Erkrankung sowie der mangelnden Therapieoptionen verbunden mit dem dringenden Therapiebedarf und den Behandlungszielen für Patienten mit AADC-Mangel wird die Feststellung eines Zusatznutzens von Eladocagene exuparvovec durch die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit nicht infrage gestellt und nicht eingeschränkt.

In der Gesamtschau ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für Eladocagene exuparvovec zur Behandlung des AADC-Mangels auf Basis geeigneter Evidenz eines historischen Vergleichs mit dramatischen Effekten in motorischen Meilensteinen.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Anwendungsgebiet A (AADC-Mangel):

Gemäß Fachinformation wird Eladocagene exuparvovec angewendet für „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.“ Diese Patienten hatten bei Baseline keine Meilensteine in der motorischen Entwicklung erreicht, einschließlich der Fähigkeit zu sitzen, stehen oder gehen, was einem schweren Phänotyp entspricht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Bei Patienten mit AADC-Mangel treten schwere Entwicklungsverzögerungen, motorische Beeinträchtigungen und autonome Symptome auf, die auch im Erwachsenenalter alltägliche Hilfe erfordern, z. B. Füttern, Anziehen und Toilettengang. Zusätzlich stellen Verhaltensprobleme wie Reizbarkeit, übermäßiges Weinen, Dysphorie und autistische Merkmale für Patienten und Pflegekräfte eine große Belastung dar. Die mittlere Lebenserwartung liegt unter 10 Jahren: die Mehrheit der Kinder verstirbt vorzeitig und erreicht das Erwachsenenalter nicht.

Derzeit bei AADC-Mangel eingesetzte Arzneimitteltherapien sollen in erster Linie Symptome behandeln und nicht die zugrunde liegende Ursache der Krankheit behandeln. Es besteht keine zugelassene wie auch entsprechend keine kausale Therapie für AADC-Mangel. Demnach liegt ein klarer, ungedeckter Behandlungsbedarf für die Therapie mit Eladocagene exuparvovec vor. Eingesetzte pharmakologische Interventionen beinhalten Dopaminagonisten, Monoaminoxidase (MAO) -Inhibitoren und Pyridoxintherapien: Die Mehrheit der Patienten,

insbesondere diejenigen ohne motorische Entwicklung, sprechen jedoch nicht auf verfügbare Behandlungen an, da diese Therapien die Dopaminproduktion im Gehirn nicht ersetzen oder erhöhen können, um die motorische Funktion angemessen zu verbessern und Entwicklungsmeilensteine zu erreichen.

Das Fehlen einer wirksamen Behandlung zeigt deutlich, dass Therapien zur Behandlung von AADC-Mangel dringend erforderlich sind, um eine nachhaltige und klinisch bedeutsame Verbesserung der motorischen Entwicklung und Funktionen zu erreichen. Es besteht somit ein erheblicher ungedeckter medizinischer Bedarf nach einer nachhaltig wirksamen und sicheren, kausalen Therapie von AADC-Mangel.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten ab 18 Monaten mit AADC-Mangel	17 Patienten (4 bis 30)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten ab 18 Monaten mit AADC-Mangel	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	Beträchtlich	17 Patienten (4 bis 30)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten ab 18 Monaten mit AADC-Mangel	3.518.109,96 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe erfolgt ohne MwSt. auf das zu bewertende Arzneimittel.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten ab 18 Monaten mit AADC-Mangel	Patientenindividuell unterschiedlich bzw. nicht zutreffend ^b		

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Auf Grund des Orphan Status von Eladocagene exuparvovec ist gemäß § 35 a Abs. 1 Satz 10 SGB V keine zweckmäßige Vergleichstherapie angezeigt.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Nachfolgend finden sich relevante Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation bzw. SmPC für eladocagene exuparvovec. Es besteht nur ein zugelassenes Anwendungsgebiet.

Die Behandlung sollte in einem Zentrum, das auf stereotaktische Neurochirurgie spezialisiert ist, von einem qualifizierten Neurochirurgen unter kontrollierten aseptischen Bedingungen verabreicht werden.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eladocagene exuparvovec bei Kindern im Alter von unter 18 Monaten ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Bei Patienten ab 12 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eladocagene exuparvovec bei diesen Patienten ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 der SmPC beschrieben. Dosisanpassungen dürfen nicht in Betracht gezogen werden.

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eladocagene exuparvovec wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion nicht untersucht.

Immunogenität

Es gibt keine Sicherheits- oder Wirksamkeitsdaten für Patienten, deren neutralisierender AAV2-Antikörperspiegel vor der Behandlung > 1:20 betrug.

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

Dieses Arzneimittel enthält gentechnisch verändertes Virus. Während der Vorbereitung, Verabreichung und Entsorgung sollte bei der Handhabung von Eladocagene exuparvovec und von Material, das in Kontakt mit der Lösung gekommen ist (Fest- und Flüssigabfall), persönliche Schutzausrüstung (einschließlich Labormantel, Sicherheitsbrille, Maske und Handschuhe) getragen werden.

Neurochirurgische Verabreichung

Der Patient muss für mindestens 48 Stunden nach dem Eingriff in der Nähe des Krankenhauses verbleiben, in dem das Verfahren durchgeführt wurde. Nach dem Eingriff kann der Patient auf der Grundlage der Empfehlung des behandelnden Arztes nach Hause gehen. Die Versorgung nach der Behandlung sollte vom überweisenden pädiatrischen Neurologen und mit dem Neurochirurgen erfolgen. Der Patient sollte für eine Nachbeobachtung 7 Tage nach der Operation erscheinen, um sicherzustellen, dass keine Komplikationen aufgetreten sind. 2 Wochen später (d. h. 3 Wochen nach der Operation) sollte ein zweiter Nachbeobachtungstermin zur Überwachung der postoperativen Erholung und des Auftretens von unerwünschten Ereignissen stattfinden.

Den Patienten wird angeboten, zur weiteren Beurteilung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung unter normalen Bedingungen der klinischen Praxis in ein Register aufgenommen zu werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Tiefgekühlt lagern und transportieren bei $\leq -65\text{ °C}$.

Nach dem Auftauen und Öffnen

Nach dem Auftauen darf das Arzneimittel nicht erneut eingefroren werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche ist nur für den einmaligen Gebrauch vorgesehen. Dieses Arzneimittel darf nur mit der ventrikulären SmartFlow-Kanüle infundiert werden.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass Upstaza an ausgewählte Behandlungszentren, an denen die Verabreichung des Produkts stattfindet, verteilt wird, und dass das qualifizierte Personal Schulungsmaterial erhält, einschließlich der chirurgischen Anleitung und des Apothekenhandbuchs für Upstaza.

Die Behandlungszentren werden basierend auf folgenden Kriterien gewählt:

- Vorhandensein von oder Zusammenarbeit mit einem Neurochirurgen mit Erfahrung in stereotaktischer Neurochirurgie, der in der Lage ist, Upstaza 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 des Behandlungszentrums für die Aufbewahrung der Behandlung.

Schulungen und Anweisungen für die sichere Handhabung und Entsorgung der betroffenen Materialien 14 Tage nach der Verabreichung des Produkts sollten ebenfalls zur Verfügung gestellt werden, zusammen mit Informationen bezüglich des Ausschlusses vom Spenden von Blut, Organen, Geweben und Zellen für die Transplantation nach der Verabreichung von Upstaza.

Den qualifizierten Mitarbeitern (d. h. Neurologen, Neurochirurgen und Pharmazeuten) an den Behandlungszentren sollte Schulungsmaterial zur Verfügung gestellt werden, einschließlich:

- Genehmigte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.
- Chirurgische Schulung für die Verabreichung von Upstaza, einschließlich der Beschreibung der erforderlichen Ausrüstung und der notwendigen Materialien und Verfahren für die stereotaktische Verabreichung von Upstaza. Die chirurgische Anleitung für Upstaza dient der Sicherstellung der korrekten Anwendung des Produkts zur Minimierung der Risiken in Zusammenhang mit der Verabreichung, einschließlich des Austretens von zerebrospinaler Flüssigkeit.
- Apothekenschulung, einschließlich Informationen zu Empfang, Lagerung, Ausgabe, Vorbereitung, Rückgabe und/oder Vernichtung und Rückverfolgbarkeit des Produkts.

Vor der Planung des Eingriffs, geht ein Vertreter von PTC Therapeutics die chirurgische Anleitung für Upstaza mit dem Neurochirurgen und das Apothekenhandbuch mit dem Apotheker durch.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Den Patienten und ihren Pflegepersonen sollten folgende Materialien zur Verfügung gestellt werden, einschließlich:

- Packungsbeilage, die auch in anderen Formaten verfügbar sein sollte (einschließlich Großdruck und Tondatei)
- Patientenkarte zur
 - Hervorhebung der Vorsichtsmaßnahmen zur Minimierung des Risikos einer Freisetzung
 - Hervorhebung der Bedeutung der Nachsorgebesuche und der Meldung von Nebenwirkungen beim Arzt des Patienten
 - Information medizinischer Fachkräfte, dass der Patient eine Gentherapie erhalten hat und in Bezug auf die Bedeutung der Meldung unerwünschter Ereignisse
 - Bereitstellung von Kontaktinformationen für die Meldung von unerwünschten Ereignissen