Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Eladocagene exuparvovec (Upstaza™)

PTC Therapeutics International Limited

Modul 3 A

Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangel

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Stand: 15.08.2022

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 3
Abbildungsverzeichnis ... 4
Abkürzungsverzeichnis ... 5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen ... 7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 ... 11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 ... 11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ... 13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung ... 21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland ... 23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ... 26
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 38
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 ... 39
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 ... 46
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ... 51
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer ... 51
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie ... 53
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 55
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ... 57
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten ... 64
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen ... 65
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 ... 68
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 ... 69
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 71
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation ... 71
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen ... 78
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels ... 79
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan ... 83
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 88
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 ... 88
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 ... 89
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V ... 90
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 ... 91

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 27
Tabelle 3-2: Übersicht zu identifizierter Literatur zur Prävalenz und Inzidenz (Ansatz 1) 28
Tabelle 3-3: Veröffentlichte bzw. identifizierte Patientenzahlen spezifisch für Deutschland 36
Tabelle 3-4: Zusammenfassung der aus den verschiedenen Ansätzen ermittelten Prävalenzen für die Zielpopulationen in der GKV sowie deren Spannweiten 37
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 38
Tabelle 3-6: Suchstrategie der Literatursuche zur Zielpopulation 42
Tabelle 3-7: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Zielpopulation 43
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 52
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 53
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 54
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 56
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 58
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 60
Tabelle 3-14: Berechnung der Kosten für die genetische Bestätigung der AADC-Mangel 62
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) 64
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) 65
Tabelle 3-17: Maßnahmen zur Risikominimierung 84
Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 90

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Am häufigsten berichtete initiale Symptome von Kindern mit AADC-Mangel 16

Abbildung 2: Vergleich von Meilensteinen der motorischen Entwicklung von gesunden Kindern und Kindern mit AADC-Mangel mit einem schweren Phänotyp (konzeptionell; stark vereinfacht) 18

Abbildung 3: Altersverteilung einer internationalen Kohorte [2] 25

Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche zur Zielpopulation 44

Abbildung 5: Ausgeschlossene Fallberichte mit ein oder zwei berichteten Einzelfällen nach Publikationsjahr (bis 06/2020) 45

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
AADC	Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase
AADC-Mangel	Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-Mangel
AAV	adeno-associated viruses (*Adeno-assoziierte Dependoparvoviren*)
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products (*Arzneimittel für neuartige Therapien*)
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BSC	Best Supportive Care
BfARM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CSF	Cerebrospinal fluid (*Zerebrospinalflüssigkei*t)
DDC	Dopa Decarboxylase
DDD	Defined Daily Dose (*definierte Tagesdosis*)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DNA /DNS	Deoxyribonucleic acid (*Desoxyribonukleinsäure*)
DRG	Diagnosis related groups (*Diagnosebezogene Fallgruppen*)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ELISA	enzyme-linked immunoadsorbent assay
EMA (auch: EMEA)	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HTA	Health Technology Assessment
ICD	International Statistical Classification of Diseases (and Related Health Conditions)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
iNTD	International Working Group on Neurotransmitter Related Disorders

IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
MAO	Monoaminoxidase
MIM	Mendelian Inheritance in Man
MRT / MRI	Magnetresonanztomogramm
Mg	Milligramm
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PEI	Paul Ehrlich-Institut
PSUR	Periodic Safety Update Reports (*Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte*)
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
RNA / RNS	ribonucleic acid (*Ribonukleinsäure*)
SmPC	Summary of Product Characteristics
SGB	Sozialgesetzbuch
ULN	Upper limit of normal *(oberer Normwert*)
URL	Uniform Resource Locator
Vg	Vektorgenome
WHO	World Health Organization
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

– Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)

– Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)

– Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)

– Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Eladocagene exuparvovec (Handelsname: Upstaza™) ist indiziert für die Behandlung von Patienten im Alter ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-Aminosäure-Decarboxylase (AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp.[1] 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.[1] Eladocagene exuparvovec ist ein Arzneimittel zur Gentherapie und die Behandlung soll in einem Zentrum erfolgen, das auf stereotaktische Neurochirurgie spezialisiert ist.[1]

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet von Eladocagene exuparvovec ist gemäß G-BA [2]:

Therapie nach Maßgabe des Arztes

Auf Grund des Orphan Drug Status von Eladocagene exuparvovec gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Demzufolge müssen Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und den medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorgelegt werden.

Gleichwohl stellt PTC Therapeutics in Modul 4 den Zusatznutzen von Eladocagene exuparvovec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Die Zulassungsstudien belegen im Vergleich zu geeigneten Studien zum Krankheitsverlauf unter einer Therapie nach Maßgabe des Arztes einen dramatischen Effekt (siehe Modul 4A).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Das Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat am 28.11.2019 stattgefunden. Die finale Fassung der Niederschrift ist dem Dossier in Modul 5 beigefügt (Vorgangsnummer: 2019-B-222). [2[2]

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt:

Therapie nach Maßgabe des Arztes [2]

Konkretisierung und Beschreibung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zur Behandlung des AADC-Mangel sind keine Arzneimittel zugelassen, im Anwendungsgebiet von Eladocagene exuparvovec kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung nicht in Betracht und der G-BA hat auch keine entsprechenden Beschlüsse über die Nutzenbewertung gefasst.[2]

Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse ergibt sich – bei insgesamt auf Grund der Seltenheit der Erkrankung beschränkter Evidenz – aus einer internationalen Leitlinie. Alle in dieser Leitlinie genannten Wirkstoffe sind zur Behandlung des AADC-Mangel nicht zugelassen [2],[3]:

- Dopamin-Agonisten
- Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren
- Pyridoxalphosphat (PLP) bzw. Pyridoxin (Vitamin B6)
- sowie bei Vorliegen einer L-Dopa-Bindungsstellenvariante entsprechend L-Dopa (mit oder ohne Carbidopa oder Folsäure).

Als zusätzliche, „adäquate Begleittherapie“ benennt der G-BA beispielsweise Benzodiazepine und Anticholinergika bei okulogyren oder dystonischen Krisen, oder Alpha-Rezeptorblocker bei behinderter Nasenatmung.[2]

Die relevante Leitlinie empfiehlt je nach individueller Situation des Patienten eine Auswahl an Behandlungsmöglichkeiten [3] und konkretisiert im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie insoweit eine an den Patientenbedürfnissen ausgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Entfällt.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Anwendungsgebiet entspricht der aktuellen Fachinformation. Zum Orphan-Drug-Status von Eladocagene exuparvovec wurden die öffentlich zugänglichen Dokumente der EU-Kommission und der EMA herangezogen.[4, 5]

Unbeschadet des bestehenden Orphan-Drug-Status hat der G-BA auf Basis der vorliegenden Evidenz eine „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Im diesem Dossier folgt PTC Therapeutics der Vorgabe des G-BA.[2]

Zur beschreibenden Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde auf die (systematischen) Suchen im Rahmen des Beratungsantrags zurückgegriffen. Diese wurden ergänzt durch eine nicht-systematische Handsuche in der bibliographischen Datenbank PubMed unter besonderer Berücksichtigung der Leitlinien und der in den Leitlinien zitierten Quellen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. PTC. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Upstaza [online]. 7.2022. [Aufgerufen am 09.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/upstaza-epar-product-information_de.pdf.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2019-B-222. 2020.

3. 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 Jan 18;12(1):12.Epub 2017/01/20.

4. European Medicines Agency (EMA) / CHMP. Assessment report Eladocagene exuparvuvec EMEA/H/C/005352/0000 [online]. 2022. [Aufgerufen am 09.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/upstaza-epar-public-assessment-report_en.pdf.

5. European Medicines Agency (EMA) / COMP. Orphan Maintenance Assessment Report Upstaza (eladocagene exuparvuvec) EU/3/16/1786 [online]. 2022. [Aufgerufen am 10.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/upstaza-epar-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Eladocagene exuparvovec (Handelsname: Upstaza™) wird angewendet für die Behandlung von Patienten im Alter ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-Aminosäure-Decarboxylase (AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp.[1] 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.[1]

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation" genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Das Enzym AADC (Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase, auch DOPA-Decarboxylase (DDC) genannt) ist verantwortlich für die Decarboxylierung von L-Dopa (L 3,4 - Dihydroxyphenylalanin) und 5-Hydroxytryptophan (5-HTP). AADC spielt eine entscheidende Rolle in der Biosynthese der Monoamin-Neurotransmitter: Von 5-HTP zu Serotonin und L-Dopa zu Dopamin. Dopamin ist der Vorläufer für Noradrenalin und Adrenalin.

Der AADC-Mangel ist eine sehr seltene, genetisch bedingte Störung der Neurotransmittersynthese, die sich bei kleinen Kindern manifestiert [2, 3] und bei schwerem Phänotypus zu einem vollständigen Stillstand der motorischen Entwicklung führt.[4, 5] Der Gendefekt ist umfassend beschrieben (Online Mendelian Inheritance in Man OMIM Datenbank #608643), die Orpha.net Nummer ist ORPHA:35708 (www.orphan.net).

Patienten mit AADC-Mangel können motorische Entwicklungsschritte nicht erreichen, leiden unter muskulärer Hypotonie, anfallsartigen Augenbewegungen (okulogyre Krisen), autonomen Symptomen und haben ein sehr hohes Risiko, im ersten Lebensjahrzehnt vorzeitig zu versterben.[6] Dopamin muss im Gehirn vorhanden sein, um motorische Fähigkeiten entwickeln und aufrechterhalten zu können. Dopamin ist ein essenzieller Neurotransmitter, der vor allem in Neuronen des Striatum (Caudatum und Putamen) vorkommt. Die Nervenzellen des Striatum modulieren die Aktivität anderer motorischer Neurone, mit denen zusammen sie das Planen und Ausführen motorischer Funktionen ermöglichen (Willkürmotorik).

Im Gegensatz zur Parkinson Erkrankung oder neurotoxischem Parkinsonismus, die durch den erworbenen Verlust von Dopamin produzierenden Neuronen gekennzeichnet sind, führt der vererbte AADC-Enzym-Mangel von Geburt an zu einem deutlichen oder vollständigen Verlust der Dopamin- und Serotoninproduktion im Gehirn. Ohne Dopamin können die Patienten im (Klein-)Kindesalter keine motorischen Fähigkeiten erwerben sowie keinerlei Fortschritte in der altersentsprechenden motorischen Entwicklung erzielen.[7]

Ursachen

AADC-Mangel (OMIM #608643; https://www.omim.org/entry/608643) ist eine äußerst seltene, autosomal-rezessive Stoffwechselstörung, die auf Mutationen im DDC-Gen zurückzuführen ist, das für das Enzym Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase kodiert. Das DDC-Gen befindet sich auf Chromosom 7p12.1-p712.3 und enthält 15 Exons. Das AADC-Enzym mit 480 Aminosäuren ist in allen Spezies hochkonserviert und wird im Gehirn, in den sympathischen Ganglien und im Nebennierenmark exprimiert.

Ein AADC-Mangel wurde erstmals 1990 bei eineiigen Zwillingsjungen festgestellt [8], die sich im Alter von 2 Monaten mit einer Entwicklungsverzögerung, Episoden von Weinen, abnormalen Augenbewegungen und Körperhaltung präsentierten. Medikamente gegen Krampfanfälle konnten die Symptome nicht deutlich bessern. Hyland und Clayton untersuchten im Jahr 1990 die Kinder im Alter von ungefähr 9 Monaten und stellten fest, dass die Kinder eine starke Verzögerung der motorischen Entwicklung mit schlechter Kopfkontrolle und starkem Verlust des Muskeltonus, aber intakter Muskelmasse und mangelnde spontane Bewegungen der Gliedmaßen aufwiesen.[8]

Die Ergebnisse neurophysiologischer Tests, die durch Elektromyogramme bzw. Elektroenzephalogramme bewertet wurden, waren ansonsten normal. Die Bildgebung des Gehirns zeigte keine anatomischen Läsionen. Neurophysiologisch schienen die neuronalen Strukturen intakt zu sein. Die motorischen Funktionen und die Entwicklung der beiden Jungen waren jedoch unterentwickelt beziehungsweise verzögert, was auf eine Beeinträchtigung der synaptischen Übertragung hindeutete. Neurochemische Untersuchungen der Liquorproben ergaben einen abnormal erhöhten L-Dopa- und 5-HTP-Spiegel, sowie einen abnormal erniedrigten Spiegel von 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) wie auch an Homovanillinsäure (HVA), was auf eine beeinträchtigte Dopamin- und Serotoninproduktion auf Grund eines AADC-Mangel hinwies (siehe auch Modul 2). Ein AADC-Mangel wurde auch durch zusätzliche Tests von Metaboliten im Blut und Urin bestätigt.[8, 9]

Klinisches Erscheinungsbild des AADC-Mangel und Krankheitsverlauf

Seit der ersten Beschreibung des AADC-Mangels im Jahr 1990 durch Hyland und Clayton (1990) [8] wurden wenige Patienten in veröffentlichten Fallberichten oder Fallserien beschrieben. Eine systematische Analyse der Literatur bis Dezember 2015 von Wassenberg et

al. identifizierte weltweit 117 Patienten mit bestätigtem AADC-Mangel und Informationen.[3] Für weitere 22 identifizierte Patienten (damit 139 Patienten insgesamt) war keine eindeutige Abgrenzung zu bereits veröffentlichten Fällen möglich.[3] Diese äußerst seltene Erkrankung ist nicht an eine ethnische Zugehörigkeit gebunden, wenngleich fast die Hälfte (50/117) der Patienten Asiaten waren.[3] Die Prävalenz des AADC-Mangels in Südostasien (insbesondere Taiwan) ist zumindest teilweise an eine Gründer-Mutation-Genvariante, c.714+4A>T (auch: „IVS6+4A>T“), gebunden. Die zweithäufigste ethnische Zugehörigkeit war kaukasisch (33/117). Bei 98/117 Patienten mit AADC-Mangel war das Geschlecht bekannt: 56 waren männlich und 42 weiblich.

In einer neueren systematischen Analyse aller publizierten Fälle weltweit bis 2019 wurden insgesamt 237 Patienten identifiziert, von denen für 185 Patienten Daten vorlagen.[5] Auch hier fand sich etwas häufiger männliches Geschlecht (55%).

Die wichtigsten Symptome eines AADC-Mangel treten in den ersten Lebensmonaten auf, wobei der durchschnittliche Beginn etwa im Alter von 3 Monaten liegt. Die am häufigsten berichteten Anzeichen und Symptome sind Hypotonie (Mangel an Muskeltonus), Bewegungsstörungen, Entwicklungsverzögerung und autonome Symptome. Die häufigste Bewegungsstörung ist die Dystonie, eine anhaltende unkontrollierte Kontraktion der Muskeln. Bei Patienten mit AADC-Mangel wirkt sich Dystonie häufig auf die extraokularen Augenmuskeln aus, was zu einer okulogyren Krise (episodische, anhaltende Augenabweichungen) führt, die von unkontrollierten Zungenbewegungen und Sabbern begleitet, häufig mit einem epileptischen Anfall verwechselt werden kann. Die nächsthäufigste Bewegungsstörung ist die Hypokinese bzw. der Mangel an spontanen Bewegungen. Die häufigsten autonomen Symptome sind Ptosis (hängende Augenlider), übermäßiges Schwitzen und nasale Kongestion (verstopfte Nase). Unter Stressbedingungen, wie Infektionen oder unbeabsichtigtem Fasten, sind die Patienten anfällig für Hypoglykämie. Darüber hinaus wird von vielen Patienten berichtet, dass sie Schwierigkeiten beim Essen/Schlucken und daher Schwierigkeiten bei einer dem kindlichen Wachstum angemessenen Gewichtszunahme haben. Die folgende Abbildung fasst die häufigsten initial berichteten Probleme der Kinder zusammen:

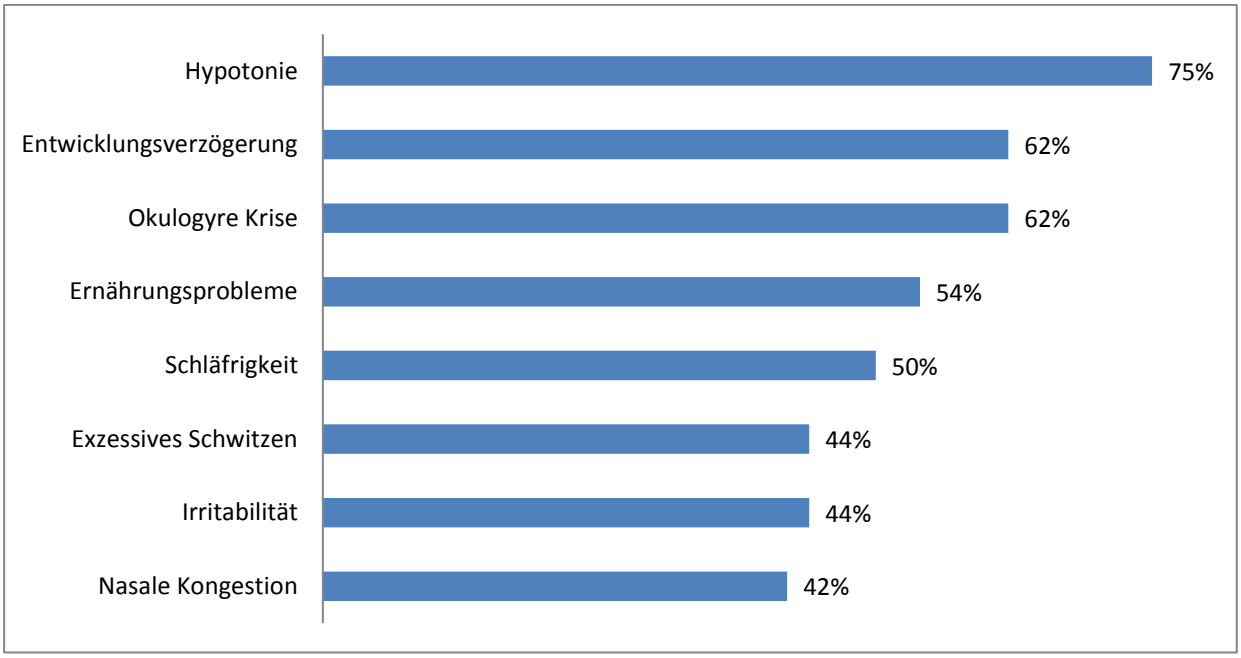


Abbildung 1: Am häufigsten berichtete initiale Symptome von Kindern mit AADC-Mangel

Quelle: Berichtete Daten für 63 Patienten weltweit in [2]

Die bestehenden Symptome des AADC-Mangels [2, 7] lassen sich –patientenzentriert-konzeptionell gruppieren in betroffene Bereiche [10]:

- Muskel und Gelenksymptome (insbesondere Hypotonie)
- Motorische Funktion (u.a. motorische Meilensteine wie Kopfkontrolle, Sitzen, Stehen, Laufen)
- Schmerz/Dyskomfort
- Energie-bezogen (wie Fatigue, Schlafstörungen)
- Kognition und Kommunikation
- Gastrointestinale Symptome
- Bewegungsstörungen (wie Oculogyre Krisen und Anfälle)
- Ernährung/Gewicht

Rund ein Drittel der Betroffenen benötigt eine Ernährungssonde oder eine Beatmungsunterstützung.[11]

Alle Kinder mit AADC-Mangel zeigen eine Entwicklungsverzögerung und scheitern an altersentsprechenden motorischen Entwicklungsschritten. Frühe motorische Entwicklungsschritte sind klinisch wichtige Errungenschaften, die die Voraussetzung dafür sind, dass Kinder selbstständige motorische Fähigkeiten erwerben. Zu den ersten Meilensteinen der motorischen Entwicklung im Alter von 3 bis 4 Monaten gehört die Fähigkeit, den Kopf alleine zu halten bzw. eigenständig zu heben. Die Kinder beginnen ihre Umgebung zu betrachten, sobald sie die Fähigkeit entwickelt haben, sich auf ihren Bauch zu drehen.

Wenn sich die Kinder weiterentwickeln, erhalten sie die volle Kontrolle über den Kopf, so dass sie ihren Kopf aufrecht halten und ausrichten können, wenn sich der Rumpf ihres Körpers in einer vertikalen Position befindet. Nach etwa 5 bis 6 Monaten sind sie in der Lage, Objekte mit dem Kopf zu verfolgen, wenn sie die Rumpfkontrolle für Sitzhaltungen erlangen.[12] Alles, was die willkürliche Kontrolle der Kopfhaltung nicht ausreichend unterstützt, wird von einem medizinischen Gutachter als negativ abweichende Kontrolle des Kopfes angesehen. Die Kontrolle des Kopfes ist physiologisch wichtig, damit das Kind sehen und sich visuell an der Umgebung ausrichten kann. Die volle Kontrolle über den Kopf ist erforderlich, um die Fähigkeit, ohne fremde Hilfe zu sitzen, zu erwerben.[13] Wenn das Kind ohne Hilfe sitzt, muss die volle Kontrolle über den Kopf gegeben sein, um seine Umgebung visuell auf Objekte untersuchen zu können. Zudem wird der oropharyngeale Teil des Verdauungstrakts für eine angemessene Kau- und Schluckfunktion richtig ausgerichtet.

Das Sitzen ohne fremde Hilfe gibt dem Kind auch die Möglichkeit, mit beiden oberen Gliedmaßen nach Gegenständen zu greifen und sie an sein Gesicht zu ziehen, beispielsweise um sich selbst zu ernähren.[12] Die 6 von der Weltgesundheitsorganisation [13] umrissenen fundamentalen Entwicklungsschritte sind: 1) ohne Unterstützung sitzen, 2) mit Unterstützung stehen, 3) auf Händen und Knien krabbeln, 4) mit Unterstützung gehen, 5) alleine stehen und 6) alleine gehen. Die WHO berichtet, dass Kinder unabhängig von ihrer ethnischen Zugehörigkeit oder ihrem Geschlecht diese 6 Meilensteine in einer festgelegten Reihenfolge erreichen, mit der Ausnahme, dass sich das Krabbeln innerhalb dieser Reihenfolge verschieben kann. Bei altersentsprechender Kindesentwicklung wird erwartet, dass Kinder bis maximal 18 Monate benötigen (99% Perzentil), um diese 6 Entwicklungsschritte bis zum eigenständigen Laufen zu durchlaufen. Im Mittel wird selbständiges Laufen von der WHO mit 12,1 Monaten angegeben.[13]

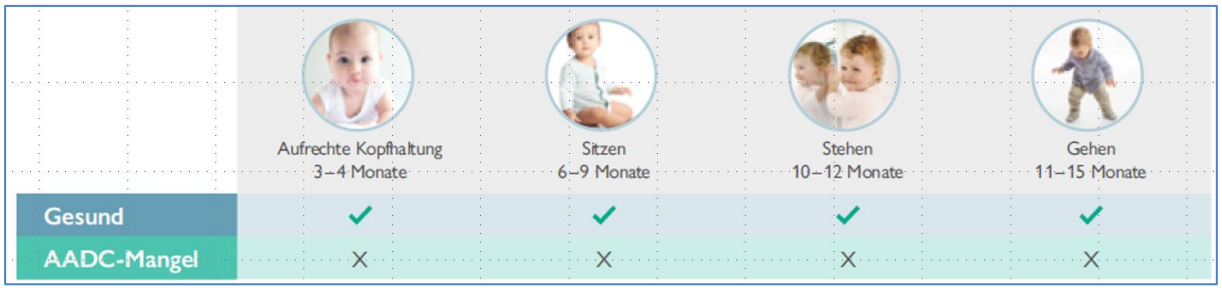


Abbildung 2: Vergleich von Meilensteinen der motorischen Entwicklung von gesunden Kindern und Kindern mit AADC-Mangel mit einem schweren Phänotyp (konzeptionell; stark vereinfacht)

Quelle: PTC Therapeutics. Für Analysen der motorischen Endpunkte im Detail siehe Modul 4A.

In Abbildung 2 ist die motorische Entwicklung auf vier Meilensteine - Kopfkontrolle, Sitzen, Stehen und Gehen - vereinfacht zusammengefasst. Kinder mit Entwicklungsverzögerung brauchen deutlich länger als die angegebenen Normwerte. Bei Kindern mit schwerer Entwicklungsverzögerung (wie bei AADC-Mangel) ist die motorische Entwicklung beendet, ohne die ersten Stufen der eigenständigen Kopfkontrolle erreicht zu haben. Eine Verbesserung der motorischen Funktion ist wesentlich für die Möglichkeit von eigenständigen Aktivitäten der betroffenen Patienten.[14]

Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien

Spezifische Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien für AADC-Mangel existieren nicht.[3] Es bestehen jedoch Unterschiede im Schweregrad der Symptomatik [2, 3, 5], wobei häufig der Phänotyp in mild, moderat und schwer unterschieden wird: dabei sind mild betroffene Patienten in der Lage (selbständig) zu laufen, während schwer Betroffene keine oder nur minimal Motormeilensteine erreichen. Für die Anwendung von Eladocagene exuparvovec ist ein schwerer Phänotyp Bedingung. In den Studien behandelte Patienten hatten bei Baseline keine Meilensteine in der motorischen Entwicklung erreicht, einschließlich der Fähigkeit zu sitzen, stehen oder gehen, was einem schweren Phänotyp entspricht.[1]

Diagnostik, Symptome und Prognose

Eltern können einen AADC-Mangel vermuten, wenn sie die Entwicklung ihres Kindes im Alltag beobachten. Bei den in der Literatur berichteten Fällen war ungefähr die Hälfte der Patienten während der Neugeborenenperiode symptomatisch.[15, 16] Es kann nur ein Teil der weiter oben dargestellten Charakteristika bestehen: Ein AADC-Mangel wird häufig dann

vermutet, wenn besonders typische Merkmale auftreten. Die Eltern des Kindes bemerken häufig innerhalb der ersten Lebensmonate Ernährungsprobleme und gestörten Muskeltonus sowie motorische Symptome. Darüber hinaus entwickeln die meisten Patienten in den ersten Lebensmonaten paroxysmale Ereignisse.[15] Laut Daten für 60 Patienten in der JAKE-Datenbank bis 2010 (einer internationalen Datenbank, Vorläufer des iNTD Registers) lag das Diagnosealter zwischen 4 Monaten und 24 Jahren. mit einem Durchschnittsalter von 3,9 Jahren.[7] Eine aktuellere Auswertung berichtet hingegen, dass das mediane Alter, in dem erste Symptome auftreten, bei 3 Monaten liegt (Spanne 0-12 Monate).[2] Die Zeitdauer bis zur korrekten Diagnosestellung variierte deutlich (bis zu 12 Jahre), wobei sie nach einer aktuelleren Publikation bei jüngeren Patienten bis 10 Jahren im Mittel 0,9 +/- 0,7 Jahre betrug.[2] Hierbei ist zu berücksichtigen, dass aufgrund der natürlichen Variabilität der motorischen Entwicklung eine Entwicklungsverzögerung erst nach 18 Monaten als wahrscheinlich beurteilt werden kann [13] und zudem die korrekte, gesicherte Diagnose eine hochspezialisierte Diagnostik benötigt [3], wie im Folgenden dargestellt. Dies erklärt, dass über alle publizierten Fällen das mittlere Diagnosealter bei rund 3 Jahren liegt.[5]

Die Analyse der klinischen Symptome allein reicht nicht aus, um die Diagnose der Krankheit zu bestätigen. Die vermutete Diagnose eines AADC-Mangels kann durch Analyse der Stoffwechselprofile im Urin [17] oder getrockneter Bluttropfen [18] gestellt werden. Eine Urinsammlung kann durchgeführt werden, um die Spiegel von Neurotransmittern und ihren Metaboliten, insbesondere Vanillinmilchsäure (VLA), zu messen.[19] Es sind jedoch weitere Studien erforderlich, um die Genauigkeit dieser Diagnosemethoden zu bestimmen: in Deutschland wurde ein auf Trockenblut basierender Nachweis von 3-O-Methlydopa (3-OMD) erfolgreich eingesetzt.[20]

Alternativ können Liquor (CSF)-Proben auf Konzentrationen von Neurotransmittern und deren Metaboliten analysiert werden und Daten liefern, die stark auf einen AADC-Mangel hinweisen, wodurch andere Dopamin-bedingte Störungen ausgeschlossen werden.[21, 22] Nach einer früheren Lumbalpunktion oder bei Verdacht auf Familienanamnese wird die definitive Diagnose durch Messung der AADC-Aktivität im Plasma (sehr gering bis nicht nachweisbar) und DDC-Gensequenzierung für die Mutationsanalyse gestellt.[7] Die Leitlinie empfiehlt drei diagnostische Schlüsselkriterien zur Bestätigung eines AADC-Mangels:

1) Im Liquor: Niedrige CSF-Spiegel für 5-HIAA, HVA, und MHPG. Erhöhte CSF-Spiegel für 3-OMD, L-Dopa und 5-HTP. Normale CSF Pterine.

2) Nachweis einer compound heterozygoten oder homozygoten pathogenen Variante des DDC-Gens

3) Reduzierte AADC Enzymaktivität im Blutplasma

Für die Diagnosestellung eines AADC-Mangels sollte gemäß Leitlinie eine genetische Testung erfolgen und mindestens zwei der drei aufgeführten Schlüsselkriterien positiv sein.[3] Dies ist durch die Anforderung des zugelassenen Anwendungsgebietes einer sowohl

„klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-Aminosäure-Decarboxylase (AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp“ [1] gegeben.

Sterblichkeit

Die mittlere Lebenserwartung, besonders bei AADC-Mangel mit schwerem Phänotyp, liegt unter 10 Jahren [5, 23]: die Mehrheit der Kinder erreicht das Erwachsenenalter nicht. Herz-Kreislauf-Anomalien, Aspiration und Komplikationen der Atemwege, einschließlich Hypoxie und Erstickung, gehören zu wichtigen lebensbedrohlichen Symptomen bei AADC-Mangel. Bei Kindern können mehrere Episoden eines plötzlichen Atemstillstands oder eines kardiorespiratorischen Stillstands auftreten, und Bradykardie ist ein häufig beobachtetes Herz-Kreislauf-Problem.

Therapie

Wie in Abschnitt 3.1.2 dargestellt, sind zur Behandlung des AADC-Mangels keine Arzneimittel zugelassen und eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.[3, 24] Insbesondere existiert bisher keine kausale Therapie. Damit besteht ein klarer ungedeckter medizinischer Behandlungsbedarf für die Therapie mit Eladocagene exuparvovec.

Zur symptomatischen Behandlung von AADC-Mangel nennt die gültige internationale Leitlinie – bei insgesamt aufgrund der Seltenheit der Erkrankung beschränkter Evidenz – als mögliche Wirkstoffe [3]:

- Dopamin-Agonisten
- Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren
- Pyridoxalphosphate (PLP) bzw. Pyridoxin (Vitamin B6)
- sowie in speziellen Fällen einer L-Dopa-Bindungsstellenvariante entsprechend L-Dopa (mit oder ohne Carbidopa oder Folsäure).
- anticholinerge Substanzen
- Melatonin
- Benzodiazepine
- Und weitere wie Alpha-Adrenorezeptor-Nasentropfen bei Nasenverstopfung, Clonidin bei Schlafstörungen/Irritabilität,

- sowie in speziellen Fällen L-Dopa mit oder ohne Carbidopa oder Folsäure.

Die Leitlinie empfiehlt je nach individueller Situation des Patienten eine Auswahl an Behandlungsmöglichkeiten[3] und konkretisiert insoweit die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA einer „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ [24]. Als zusätzliche, „adäquate Begleittherapie“ benennt der G-BA beispielsweise Benzodiazepine und Anticholinergika bei okulogyren oder dystonischen Krisen, oder Alpha-Rezeptorblocker bei behinderter Nasenatmung.[24]

Zielpopulation

Gemäß Fachinformation wird Eladocagene exuparvovec (Handelsname: Upstaza™) angewendet für die Behandlung von Patienten im Alter ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-Aminosäure-Decarboxylase (AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp.[1] 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.[1]

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Eladocagene exuparvovec ist die erste verfügbare kausale Therapie bei AADC-Mangel.

Bei Patienten mit AADC-Mangel treten schwere Entwicklungsverzögerungen, motorische Beeinträchtigungen und autonome Symptome auf, die sofern das Erwachsenenalter erreicht wird, dauerhaft alltägliche Hilfe erfordern, z. B. Füttern, Anziehen und Toilettengang. Patienten können bei der Geburt einzelne Symptome haben, aber auch einige Wochen oder Monate später andere entwickeln, die jeweils in einigen Fällen hinsichtlich Intensität und Häufigkeit schwanken.[2, 25, 26] Beispielsweise ist eine tägliche Fluktuation und Verbesserung der Symptome nach dem Schlaf charakteristisch für die Krankheit.[15] Die Schwankung der krankheitsbedingten Symptome von Tag zu Tag oder während des Lebens eines Patienten erschwert die Behandlung, da therapeutische Maßnahmen und besondere

Pflege regelmäßig an den Krankheitszustand und das Patientenbefinden angepasst werden müssen.[10, 16]

Verhaltensprobleme wie Reizbarkeit, übermäßiges Weinen, Dysphorie und autistische Merkmale können für Patienten und Pflegekräfte eine große Belastung darstellen.[7, 15, 27] Zur Gesundheit und zum Wohlbefinden von Betreuern von Kindern mit AADC-Mangel liegen aufgrund der Krankheitsschwere nur Berichte der Betreuer vor.[10, 16] Pflegepersonen von Patienten mit AADC-Mangel stehen unter starker Belastung, was unter anderem deren Lebensqualität reduziert, aber auch beispielsweise direkt deren physische Gesundheit beeinträchtigen kann.[11]

Gastrointestinale Probleme sind ebenfalls wichtige Symptome, die bei Patienten mit AADC-Mangel zu berücksichtigen sind. Gastroösophagealer Reflux wird bei den meisten Patienten beobachtet und trägt erheblich zu Fütterungs- und Schluckbeschwerden sowie zu einer schlechten Lebensqualität bei.[7, 16] Fütterungsschwierigkeiten sind bei Neugeborenen häufig [15] und können Gesundheit und Gedeihen des Kindes ernsthaft beeinträchtigen. Das Aspirationsrisiko ist erhöht und rund ein Drittel der Patienten benötigt eine naso-gastrische Ernährungssonde – ein ähnlicher Anteil eine Beatmungsunterstützung.[11] Auch Durchfall wird häufig bei Patienten mit AADC-Mangel beobachtet, die dann besonders empfindlich auf Dehydration und Hypoglykämie reagieren.[15, 26] Alle diese Symptome erfordern besondere und vor allem ständige Betreuung der Patienten und führen zu häufigen Krankenhausaufenthalten.[26] Trotz charakteristischer Symptome ist die Krankheit nicht gut verstanden und aufgrund ihrer außerordentlichen Seltenheit schwierig zu diagnostizieren.[2, 7]

Derzeit bei AADC-Mangel eingesetzte Arzneimitteltherapien sollen in erster Linie Symptome behandeln und nicht die zugrundeliegende Ursache der Krankheit behandeln. Es besteht keine zugelassene kausale Therapie für AADC-Mangel.[3]

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.[3, 7]

Die Datenlage zum Nutzen von Dopaminagonisten ist sehr begrenzt.[3, 7] Dopaminagonisten aktivieren direkt postsynaptische Dopaminrezeptoren und wurden zur Behandlung von Patienten mit Parkinson-Krankheit entwickelt. Für AADC-Mangel sind diese nicht zugelassen und lediglich symptomatische Therapie, wobei ein Behandlungsversuch erfolgen kann.[3, 7] Es ist auch wichtig zu beachten, dass viele Medikamente antagonistische Eigenschaften für mehrere Neurotransmitter haben und die meisten Patienten eine Kombination verschiedener Therapien erhalten. Dennoch zeigen insgesamt nur wenige Patienten überhaupt einen Effekt, wobei bei diesen Literaturangaben noch nicht der schwere Phänotyp berücksichtigt ist.[3, 7] Bevor Patienten mit AADC-Mangel ein Medikament erhalten, sollten ihre potenziellen

Vorteile und Schäden sorgfältig abgewogen werden, insbesondere zentral wirkende Dopaminantagonisten, da sie auch die Symptome von Dopaminmangel verschlechtern können.[3]

Für bestimmte Untergruppen wurden zusätzliche symptomatische Behandlungen beschrieben.[3] Die Evidenzbasis für ihren Nutzen ist jedoch sehr begrenzt und sie sollten daher nur angewendet werden, wenn der Nutzen für den einzelnen Patienten klar erkennbar ist. Diese Zweitlinienbehandlungen umfassen auch die Verabreichung von Anticholinergika, Melatonin (bei Schlafstörungen) und Benzodiazepinen. Darüber hinaus ist häufig ein chirurgischer Eingriff erforderlich, um die gastrointestinalen Symptome durch beispielsweise eine Gastrostomie oder Fundoplikatio zu lindern. Physiotherapeutische Übungen können bei regelmäßiger Anwendung helfen, die Entwicklung progressiver Kontraktionen zu vermeiden.

Das Fehlen einer wirksamen Behandlung zeigt deutlich, dass Therapien zur Behandlung von AADC-Mangel dringend erforderlich sind, um eine nachhaltige und klinisch bedeutsame Verbesserung vor allem der motorischen Entwicklung und Funktionen zu erreichen.[14] Es besteht somit ein erheblicher ungedeckter medizinischer Bedarf nach einer nachhaltig wirksamen und sicheren, kausalen Therapie von AADC-Mangel.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die Datenlage zu AADC-Mangel ist beschränkt. In der 2017 veröffentlichten klinischen Leitlinie wurden eine systematische Literatursuche durchgeführt (Suchzeitpunkt 2015): diese identifizierte 117 (bis mögliche 139) insgesamt in der Literatur berichtete Patienten mit AADC-Mangel.[3] Eine im Jahr 2020 veröffentlichte, internationale Kohorte berichtet über insgesamt 63 Patienten weltweit (basierend auf dem iNTD-Register sowie dem AADC Research Trust).[2] Diese Kohorte wird im Folgenden aufgrund ihrer Aktualität, Größe und des europäischen Schwerpunkts für die Darstellung der Patientencharakteristika in diesem Modul bevorzugt herangezogen (siehe systematische Suche in Abschnitt 3.2.4 und 3.2.6). In einer bisher größten systematischen Analyse aller publizierten Fälle weltweit bis 2019 wurden insgesamt 237 Patienten identifiziert, von denen für 185 Patienten Daten vorlagen.[5] Diese

Analyse bildet die Gesamtheit aller Patienten weltweit am aktuellsten ab und wird auch in Modul 4A herangezogen, aufgrund des Literaturansatzes sind aber nicht zu allen Fragestellungen Aussagen möglich.

Für den AADC-Mangel besteht bisher kein spezifischer ICD10-Kode und kein typisches Therapiebild (siehe Abschnitt 3.1 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Therapie nach Maßgabe des Arztes"). Mögliche ICD-Kodes G24.8 bzw. G24.9 stehen für eine Vielzahl von sonstigen „Dystonien". Zudem sind weitere Verschlüsselungen im ICD-10 je nach führenden Symptomen möglich. Deshalb ist eine Ableitung der Epidemiologie oder Rückschlüsse aus offiziellen Quellen und auch Routine-Daten der Krankenkassen nicht verlässlich möglich.

Orpha.net gibt für die Erkrankung „Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-Mangel", , eine Prävalenz von <1/1.000.000 Personen an (ORPHA:35708, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=35708&referer=se-atlas.de; Link überprüft 17.06.2022).

Dementsprechend sind in Deutschland bei einer Bevölkerung von 83,167 Millionen weniger als 83 Patienten von AADC-Mangel betroffen. (https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/user_upload/220125_BMG_DdGW_2021_bf.pdf; Link überprüft 17.06.2022)

Details zur Ableitung der Patientenzahl für Deutschland finden sich in Abschnitt 3.2.4.

Inzidenz

Angesichts der Seltenheit der Erkrankung ist die klinische Inzidenz von AADC-Mangel unbekannt.[20]

Basierend auf Gendefekten, die das DDC-Enzym kodierende Bereiche betreffen, finden sich in der Literatur Angaben zwischen 1:32.000 Neugeborenen für Taiwan [28] und einer Schätzung von 1:64.000 bis 1:90.000 Neugeborenen für die USA und 1:116.000 für Europa [29, 30]. Bei jährlich 795.500 Lebendgeborenen (Jahr 2021; https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Geburten.html, Link überprüft 17.06.2022) würde unter Heranziehung der EU-Inzidenz des Gendefekts rund 7 neue Fälle in Deutschland jährlich erwarten lassen. Angesichts der Schwere der Erkrankung, was zumindest ein Nicht-Erkennen von Kindern mit schwerem Phänotyp unspezifisch als „gesund" nahezu ausschließt, und der publizierten geringen prävalenten Fallzahlen ist davon auszugehen, dass die tatsächliche Inzidenz niedriger liegt.

Demographische Informationen (Alter, Geschlecht)

Für AADC-Mangel ist keine Assoziation der klinischen Erkrankungsausprägung mit dem Geschlecht bekannt.[3] In einer 2020 berichteten internationalen Kohorte von 63 Patienten waren etwas mehr Frauen (60%) als Männer (40%) betroffen [2]. Hingegen waren in einer systematischen Analyse der Literatur bis Dezember 2015 in der 2017 veröffentlichten Leitlinie von identifizierten 98 Patienten mit berichtetem Geschlecht nur 43% weiblich.[3] In einer systematischen Analyse aller publizierten Fälle weltweit bis 2019 wurden insgesamt 237 Patienten identifiziert, von denen für 185 Patienten Daten vorlagen.[5] Auch hier fand sich etwas häufiger männliches Geschlecht (55%).

Hinsichtlich der Altersverteilung ist davon auszugehen, dass die meisten Patienten Kinder sind: 48% der in der internationalen Kohorte berichteten Patienten waren jünger als 6 Jahre und 70% jünger als 13 Jahre.[2] Die folgende Abbildung illustriert die Altersverteilung:

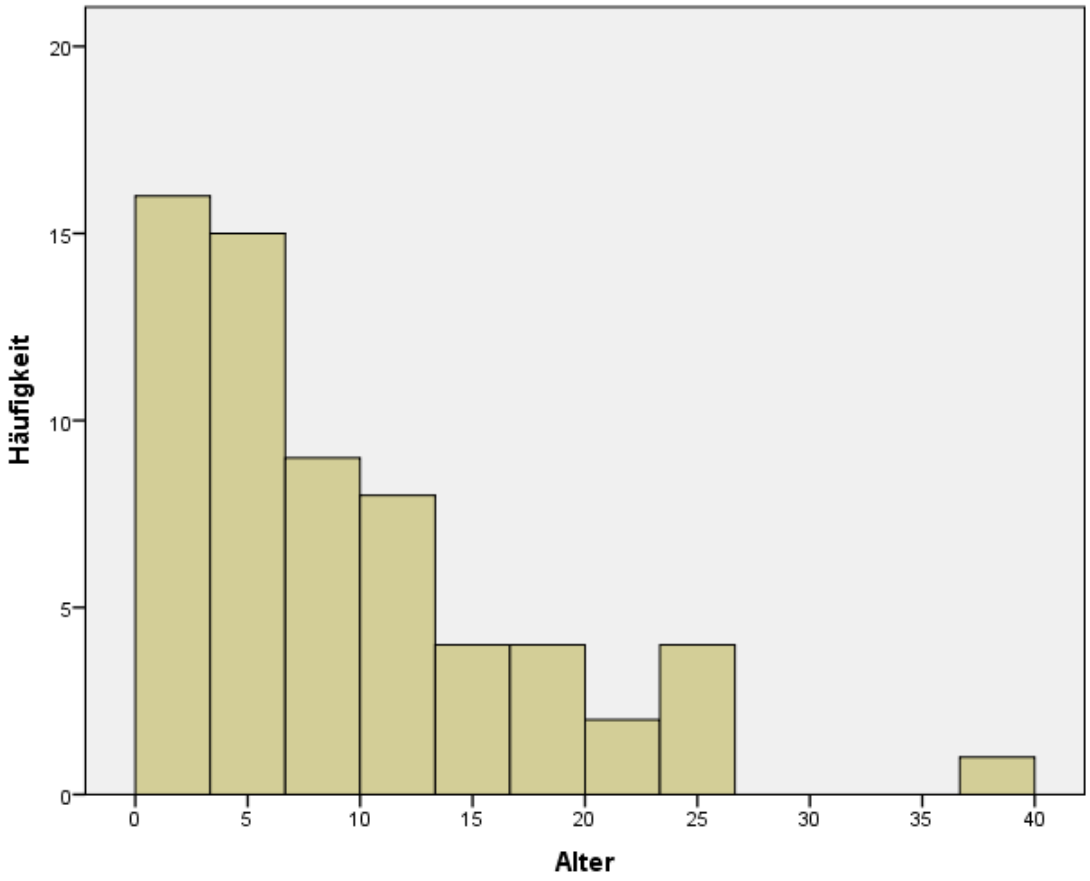


Abbildung 3: Altersverteilung einer internationalen Kohorte [2]

Daten der Abbildung aus: [2]. Das mediane Alter in dieser Kohorte lag bei 7 Jahren. Nur rund 16% der Patienten (10/63) waren 18 Jahre und älter.

Dies ist gut mit den Daten der aktualisierten systematischen Analyse der Literaturfälle vereinbar ([5] bzw. siehe auch Modul 4A).

Prävalenz

Wie weiter oben abgeleitet, ergibt sich aus der Angabe von <1/1.000.000 Personen in Orpha.net eine Prävalenz von weniger als 83 Patienten mit AADC-Mangel in Deutschland. Eine Arbeit aus Heidelberg spezifisch zum Neugeborenen-Screening auf AADC-Mangel berichtet über 7 Patienten insgesamt [20]. Eine 2020 veröffentlichte, internationale Kohorte beinhaltet insgesamt 27 Patienten in Gesamt-Europa.[2]

Insgesamt ist somit von einer geringen Gesamt-Prävalenz in Deutschland auszugehen. Eine detaillierte Ableitung mittels verschiedener Ansätze erfolgt im folgenden Abschnitt 3.2.4 bei der Ermittlung der Zielpopulation.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Es sind keine relevanten Änderungen im Zeitverlauf der nächsten 5 Jahre zu erwarten und verlässlich abzuleiten: Die Fallzahl ist wesentlich durch die Geburtenhäufigkeit, aber auch durch die Häufigkeit zugrundeliegender Gendefekte bestimmt. Da es sich um eine autosomal rezessive Erkrankung ohne bekannte exogene Ursachen handelt [3], ist insgesamt im Verlauf weiter mit einem zufälligen Auftreten zu rechnen. Eine relevante Zu- oder Abnahme der Erkrankungshäufigkeit in Deutschland ist daher insgesamt nicht zu erwarten. Eine tabellarische Darstellung hierzu entfällt daher.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**	**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**
Upstaza 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	20 Patienten (5 bis 36)	17 Patienten (4 bis 30)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Angaben in Tabelle 3-1 beruhen auf folgenden Grundlagen:

Zur besseren Abschätzung der Zielpopulation in Deutschland wurden drei verschiedene Ansätze verfolgt und einander gegenübergestellt. Es wurde

- erstens basierend auf der Literatur die Größe der Zielpopulation ermittelt,
- zweitens basierend auf der Prävalenz der Gendefekte die Erkrankungs-Prävalenz für Deutschland abgeleitet und
- drittens die Prävalenz basierend auf veröffentlichten bzw. identifizierten Patientenzahlen (einschließlich Registern) für Deutschland abgeleitet.

Basierend auf den Kennzahlen des Bundesgesundheitsministeriums wird jeweils von 69,753 Millionen Versicherten in der GKV ausgegangen, was bei einer Bevölkerung von 83,167 Millionen einem Anteil von 83,9 % entspricht (Quelle gemäß Ausfüllanleitung:

https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/user_upload/220125_BMG_DdGW_2021_bf.pdf; Link überprüft 17.06.2022)

Die Methodik und Ergebnisse der drei verwendeten Ansätze werden im Folgenden im Detail dargestellt:

Ansatz 1): Literaturansatz

Dieser Ansatz wurde gewählt, um das Auftreten der Erkrankung in der Bevölkerung möglichst umfassend zu erfassen. Es erfolgte eine systematische Literatursuche nach der Diagnose AADC--Mangel (Suchdatum 02.06.2020, Update-Suche 16.06.2022), aus der dann jeweils gegebenenfalls enthaltene Informationen zur Epidemiologie extrahiert wurden. Details zur Suche in Medline, einschließlich Suchstrategie und Flussdiagramm, finden sich in Abschnitt 3.2.6. In der folgenden Tabelle 3-5 werden alle identifizierten Studien in der Übersicht, chronologisch nach Publikationsjahr, dargestellt:

Tabelle 3-2: Übersicht zu identifizierter Literatur zur Prävalenz und Inzidenz (Ansatz 1)

Nr	**Studie**	**Design, Population, Land**	**berichtete Prävalenz**	**berichtete Inzidenz**
1	Swoboda et al., 2003 [16]	Fallserie, 11 Patienten berichtet, USA	-	-
2	Chang et al., 2004 [31]	Fallserie, 3 Patienten berichtet, serbischer Herkunft	-	-
3	Pons et al., 2004 [15]	Fallserie, 6 Patienten berichtet, weltweit (England, China, Indien, Spanien, 2x arabischer Herkunft)	-	-
4	Lee et al., 2009 [32]	Fallserie, 8 Patienten berichtet, Taiwan	-	-
5	Manegold et al., 2009 [27]	Fallserie, 9 Patienten berichtet, Deutschland	-	-

6	Brun et al., 2010 [7]	Fallserie, 78 Patienten berichtet (32 neu berichtete Patienten), weltweit	-	-
7	Wassenberg et al., 2010 [33]	Fallserie, 20 Patienten berichtet (8 neu berichtete Patienten), weltweit	-	-
8	Haliloglu et al., 2012 [21]	Fallserie, 4 Patienten mit AADC, Türkei. Gesamtserie von 62 Kindern an einem Tertiärzentrum mit Liquordiagnostik wegen neurometabolischer Erkrankung.	- (6,5% der Risiko-Population)	-
9	Hwu et al., 2012 [6]	Fallserie, 20 lebende Patienten, Taiwan	- * (0,86:1 Mio: N=20 bei 23,23 Mio Einwohnern 2011)	-
10	Lee et al., 2012 [17]	Fallserie, 2 Patienten berichtet, Taiwan Screening-Population 845 Patienten mit ähnlichem klinischen Bild (Urinscreening)	- (0,24% der Risiko-Population)	-
11	Moldero-Luis et al., 2013 [22]	Fallserie, 3 Patienten berichtet, Europa und weltweit Screening-Population 1.388 Kinder mit Liquordiagnostik und Neurologischer Erkrankung	- * (0,22% der Risiko-Population)	-
12	Chen et al., 2014 [18]	Fallserie, 6 Patienten berichtet (unklar ob bereits berichtet, keine klinischen Daten), Taiwan Entwicklung Screening Test (Trockenblut)	-	-
13	Helman et al., 2014 [26]	Fallserie, 5 Patienten berichtet, weltweit	-	-
14	Chien et al., 2016 [28]	Fallserie, 4 Patienten berichtet, Taiwan	-	1:32.000 Neugeborene

		Screening-Population 127.987 Neugeborene (Trockenblut)		
15	Opladen et al., 2016 [34]	Fallserie (iNTD Netzwerk), 24 Patienten berichtet, weltweit	- (25% im iNTD Register)	-
16	Chien et al., 2017 [35]	Fallserie, 10 Patienten berichtet (mit Gentherapie behandelt), Taiwan	-	-
17	Lee et al., 2017 [36]	Fallserie, 12 Patienten berichtet (unklar ob bereits berichtet, MRT Fokus), Taiwan	-	-
18	Spitz et al., 2017 [37]	Fallserie, 10 Patienten (8 neu berichtet), Frankreich	-	-
19	Wassenberg et al., 2017 [3]	Leitlinie. Darin 117 bis 139 Patienten identifiziert (bis Dez. 2015), weltweit	- (höher in Asien)	- („unbekannt“)
20	Hwu et al., 2018 [4]	Fallserie, 37 Patienten, Taiwan (Zeitraum 2004-2016=	-	-
21	Himmelreich et al., 2019 [30, 38]	Review, berichtet Daten von Hyland (Poster)	-	Neugeborene: 1:90.000 USA, 1:116.000 EU
22	Kojima et al., 2019 [39]	Fallserie, 6 Patienten berichtet, Taiwan (mit Gentherapie behandelt)	-	-
23	Lee et al., 2019 [40]	Review, Taiwan (Zahlen basierend auf Quelle Nr. 4 und Nr. 14)	1:258.064 spezifischer Gendefekt erwartet	1:32.000 Neugeborene
24	Tseng et al., 2019 [41]	Fallserie, 8 Patienten berichtet, Taiwan (mit Gentherapie behandelt)	-	-
25	Brennenstuhl et al., 2020 [20]	Fallserie, 7 Patienten berichtet, Land nicht berichtet Entwicklung Screening Test (Trockenblut)	-	-
26	Dai et al., 2019 [42]	Fallserie, 17 Patienten berichtet (14 neu berichtete Patienten),	-	-

		China		
27	Hyland et al., 2020 [29]	Basierend auf Genanalyse (ca. 20.000 Liquoranalysen), 36 neu identifizierte Fälle, USA	-	Neugeborene: 1:64.000 bis 1:90.000 USA, 1:32.000 Taiwan, 1:116.000 EU
28	Pearson et al, 2020 [2]	Fallserie (iNTD Netzwerk), 63 Patienten berichtet (weltweit) – davon 27 Patienten in Europa	-	-
29	Wen et al., 2020 [43]	Fallserie, 23 Patienten berichtet (21 neu berichtete Patienten), China	-	-

* eigene Berechnung; Einwohnerzahl Taiwan aus IMF World Economic Outlook Database

Basierend auf dieser Literaturübersicht wurden für die Prävalenz Detektionshäufigkeiten von 0,22% bis 6,5% mit AADC-Mangel bei Risikopopulationen berichtet. Da die jeweils zugrundeliegende Population (Kinder mit neurologischen Veränderungen) nicht ausreichend charakterisiert ist, lassen sich hieraus keine weiteren Ergebnisse ableiten.

Für Taiwan berichtet die Fallserie Nr. 9 der Tabelle [6], es seien alle Patienten in Taiwan damit erfasst. Es ergibt sich bei 20 Patienten eine Prävalenz von 0,86:1.000.000 Bevölkerung. Für die deutsche GKV ergeben sich mit dieser Häufigkeit 60 Versicherte. Allerdings liegt die Prävalenz für AADC-Mangel in Taiwan rund drei bis viermal (116.000/32.000) so hoch wie in Deutschland.[29, 30, 38] Entsprechend ergeben sich rund 17 prävalente Patienten für Deutschland in der GKV.

Während die vollständige Erfassung der Fälle für Taiwan nicht im Detail überprüfbar ist und somit eine Unterschätzung bestehen kann, ist die Prävalenz zumindest in der Größenordnung plausibel mit der genetischen Analyse in Quelle 23, Lee et al. [32, 40]: bei einem Verhältnis von 1:258.064 Gendefekten und 23,23 Mio. Einwohnern ergäben sich 90 Patienten in Taiwan. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass nur homozygote Defekte c.714+4A>T analysiert wurden, die rund die Hälfte der Patienten in Taiwan ausmachen. Andererseits scheinen nur 3 von 4 Patienten mit diesem homozygoten Defekt auch klinisch einen AADC-Mangel zu entwickeln.[40] Insofern ist eine detaillierte Überprüfung mittels dieser genetischen Daten nicht verlässlich möglich.

Die Inzidenz wird für die EU anhand der Genetik auf 1:116.000 Neugeborene geschätzt (siehe Quellen 21 und 27 in Tabelle 3-2). Diese wird maßgeblich für Ansatz 2 im Folgenden zugrunde gelegt.

Die veröffentlichten einzelnen Patientenzahlen werden in Ansatz 3 herangezogen, um spezifisch für Deutschland die Prävalenz zu bestimmen. Die weltweit berichteten Patientenzahlen sind hierfür weitgehend ungeeignet.

Zusammenfassend ergibt sich damit aus dem Literaturansatz für Deutschland –basierend auf der Fallzahl in Taiwan- eine Zielpopulation von rund 17 Patienten GKV-Patienten insgesamt. Es besteht dabei jedoch eine erhebliche Unsicherheit und das Risiko für eine Unterschätzung, weshalb mit den Ansätzen 2 und 3 eine weitere Substantiierung erfolgt.

Ansatz 2: ausgehend von der Häufigkeit von Gendefekten

Basierend auf Gendefekten im DDC-Gen, die das AADC-Enzym kodierende Bereiche maßgeblich betreffen, manifestiert sich die Erkrankung AADC-Mangel. Es finden sich publizierte Prävalenzen/Inzidenzen:

- In Taiwan scheint die Prävalenz besonders hoch zu sein. Zwischen 20 bis 30 % der weltweit in der Literatur berichteten Fälle (gemäß der Autoren etwa 120) stammen aus Taiwan.[3, 17, 40] Das Auftreten bei Neugeborenen wird mit 1:32.000 Neugeborenen berichtet [28].

- Für die USA liegt die Prävalenz niedriger, es wird rund die Hälfte der Prävalenz von Taiwan, d.h. rund 1:64.000 Neugeborenen angenommen [29], bis 1:90.000.[38] Im Screening an einer amerikanischen Hochrisikopopulation von 19.684 Proben fanden sich 36 neue Fälle mit AADC-Mangel, d.h. 0,18%.[29]

- Basierend auf Gen-Datenbanken und bekannten sowie vorhergesagten Defekt-Varianten wurde für Europa eine Inzidenz bei Neugeborenen von 1:116.000, d.h. 45 Geburten/Jahr und 853 lebende prävalente Patienten in der EU ermittelt.[30, 38, 44]

Bei jährlich 795.500 Lebendgeborenen (Jahr 2021; https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Geburten.html, Link überprüft 17.06.2022) würde die EU-Inzidenz des Gendefekts von 1:116.000 jährlich rund 7 neue Fälle in Deutschland jährlich erwarten lassen. Wird vereinfachend ein im Median erreichtes Alter von 7 Jahren zugrunde gelegt [2],[5, 23] so ergäben sich für Deutschland 49 prävalente Patienten insgesamt.

Allerdings ist die Validität der auf Gendefekten beruhenden Schätzung [29, 38] mit Unsicherheiten verbunden. Einerseits bestehen immer Interpretationsfragen zur Auswirkung eines genetischen Bildes auf einen erwarteten klinischen Defekt.[45] Vor allem aber wurde andererseits bei den Gen-Schätzungen keine pränatale Mortalität angenommen. Es ist jedoch bekannt, dass viele potentielle Schwangerschaften früh, sprich: <4. Gestationswoche, abbrechen und hier wie auch in der späteren Schwangerschaft oft genetische Veränderungen vorliegen: Selbst bei klinisch unauffällig erscheinenden Embryos/Aborten liegen häufig schwere genetische Veränderungen vor.[46] Ob in welchem Masse spezifisch bei AADC-Mangel ein solcher Effekt besteht, ist nicht bekannt.

Geburtenprävalenz

Die Geburtenprävalenz ist ein üblicher Ansatz, aus dem die Gesamtprävalenz geschätzt werden kann. Hierzu betrachtet man in Publikationen den publizierten jüngsten und ältesten Patienten und setzt die beobachtete Patientenzahl zu den dazwischenliegenden Jahren und deren Geburten ins Verhältnis.[47] Mit den für AADC-Mangel verfügbaren Daten ist dieser Ansatz auch spezifisch für Deutschland umsetzbar:

- In Pearson 2020 [2] sind insgesamt 27 Patienten in Europa mit einem minimalen Alter von 0,5 Jahren und maximal 36,8 Jahren erfasst. Es ergibt sich dazwischen ein Zeitraum von 36,3 Jahren. In Europa werden pro Jahr rund 4,2 Millionen Kinder geboren (https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Fertility_statistics; Link überprüft 16.06.2022). Wenn nun alle 5 bekanntermaßen verstorbene Patienten aus [2] hinzugerechnet werden, so ergibt sich eine Geburtenprävalenz von (27+5 Patienten) / (36,3 Jahre*4,2 Millionen), folglich rund 0,2 pro 1 Million Geburten für AADC-Mangel.

- Eine deutsche national gesammelte Fallserie (Manegold et al., 2009 [27]), siehe Tabelle 3-2, berichtet insgesamt 9 Fälle. Das Alter in dieser Serie betrug zwischen 2 und 35 Jahre. [27] In Deutschland bestanden vereinfacht rund 750.000 Geburten pro Jahr über den in der Publikation abgedeckten Zeitraum von 33 Jahren.[47] Damit ergibt sich eine Geburtenprävalenz von 9 Fällen/(33 Jahre*750.000), also rund 0,4 pro 1 Million Geburten mit AADC-Mangel.

Bei einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 7 Jahren [2],[5, 23] und angenommenen 750.000 Geburten pro Jahr ergibt sich mit einer Geburtenprävalenz von 0,4 pro 1 Million Geburten eine Prävalenz von 2,1 Patienten für Deutschland. Selbst bei einer angenommenen Lebenserwartung von 20 Jahren würde der Ansatz der Geburtenprävalenz damit maximal 6 Patienten ergeben, d.h. rund 5 GKV-Patienten. Dieser Wert wird als –überschätzende-Untergrenze im Rahmen der Spannenbildung berücksichtigt, obwohl die Lebenserwartung der Patienten der Zielpopulation eher bei <10 Jahren liegt [5, 23]. Vor diesem Ergebnis der Geburtenprävalenz erscheinen die aus der Inzidenz des Gendefekts von 1:116.000 errechneten 49 prävalenten Patienten für Deutschland als eine deutliche Überschätzung der Patientenzahl:

Im Rahmen der Spannenbildung werden die 49 prävalenten Patienten jedoch als Obergrenze berücksichtigt.

Anmerkung:

Basierend auf 1:116.000 Gen-Inzidenz wurde in der Literatur auch ein Schätzer von 853 lebenden prävalenten Patienten in der EU publiziert.[30, 38, 44] Gemessen an der EU (inklusive Großbritannien) mit 513 Millionen Einwohnern (https://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=demo_pjan&lang=de; Link überprüft 16.06.2022) hat Deutschland einen Anteil von rund 16,2%. Damit würden – sofern keine Ungleichgewichte innerhalb der EU vorliegen - von den angenommenen 853 prävalenten Patienten in der EU insgesamt 138 Patienten auf Deutschland entfallen. Diese Zahl liegt nochmals deutlich über der oben aus der Genetischen Inzidenz ermittelten Zahl von 49 Patienten. Angesichts der trotz Kollaboration vieler relevanter klinischer Zentren nur sehr wenigen berichteten und erfassten Patienten weltweit, z.B. n=63 in [2], wird diese theoretisch denkbare Prävalenzschätzung aufgrund nicht nachvollziehbarer Plausibilität nicht für die Spannenbildung herangezogen. Auch Expertenschätzungen für Deutschland gehen von deutlich niedrigerer Inzidenz & Prävalenz aus, beispielsweise werden 1:500.000 genannt [48].

Orpha.net gibt für die Erkrankung „Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-Mangel“, ORPHA:35708, eine Prävalenz von <1/1.000.000 Personen an (https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=35708&referer=se-atlas.de; Link überprüft 17.06.2022). Dementsprechend wären in Deutschland bei einer Bevölkerung von 83,167 Millionen (https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/user_upload/220125_BMG_DdGW_2021_bf.pdf; Link überprüft 17.06.2022) weniger als 83 Patienten von AADC-Mangel prävalent betroffen.

Zusammenfassend

ergeben sich aus der genetischen Inzidenz geschätzte 49 Patienten mit AADC-d Mangel. Für die GKV entspricht dies (83,9%) 41 Patienten, was vermutlich dennoch eine Überschätzung darstellen dürfte. Basierend auf der Herleitung nach Geburtenprävalenz ergeben sich hingegen lediglich maximal 6 Patienten bzw. 5 GKV-Patienten, was als Untergrenze herangezogen wird.

Ansatz 3: basierend auf veröffentlichten bzw. identifizierten Patientenzahlen (einschließlich Registern) für Deutschland

Bereits identifizierte Patienten stellen eine Untergrenze für die Prävalenz dar. Die tatsächliche Prävalenz wird je nach Diagnose- bzw. Publikationshäufigkeit entsprechend höher liegen. Für die außerordentlich seltene wie gleichsam schwerwiegende Erkrankung AADC-Mangel ist heute überwiegend von einer Erfassung der Symptome auszugehen: Bei fast allen Patienten treten Symptome im Lebensalter bis 6 Monate auf. Zudem erfolgte bei fast allen jüngeren Patienten (<10 Jahre) eine Diagnosestellung innerhalb von 1-2 Jahren nach bemerkten Symptomen.[2]

In der folgenden Tabelle 3-3 sind bisher identifizierte/publizierte Patientenzahlen mit direkter Relevanz für Deutschland (d.h. Bericht über Patienten in Deutschland oder in Europa mit Beteiligung von Deutschland) und deren Quelle zusammengefasst. Im Gegensatz zu Ansatz 1 wurden nur berichtete Fallzahlen bzw. Fallserien aufgenommen, die auch deutsche Patienten beinhalten.

Tabelle 3-3: Veröffentlichte bzw. identifizierte Patientenzahlen spezifisch für Deutschland

Quelle	**Patientenzahl**	**Bemerkungen**
Publikation Pearson 2020 [2], iNTD-Register-assoziiert	27 in Europa	Deutschland Italien, Spanien, Polen, Griechenland, Norwegen und Großbritannien
Publikation zum iNTD Register 2016 [34], sowie https://intd-registry.org/ (Aufruf am 02.06.2020, zuletzt 17.06.2022)	24 Patienten weltweit, ~70 aktive Patienten für alle erfassten Neurotransmitter-Erkrankungen in Deutschland	Stand 30.06.2015; Stand 2020, keine Aufteilung nach Erkrankungen öffentlich verfügbar
Publikation Brennenstuhl 2019 zum Screening im Vergleich mit erkrankten Patienten [20]	7 Patienten weltweit	Überlappung mit iNTD
Abfrage JAKE Neurotransmitter-Datenbank http://www.biopku.org/jake/jake_start.asp (letzte Abfrage am 16.06.2022)	6 Fälle in Deutschland (bei 86 erfassten Fällen weltweit)	Ältere Datenbank, (teils) in iNTD enthalten
Publikation Brun 2010 [7] Basierend auf der Neurotransmitter-Datenbank JAKE	78 weltweit (32 noch nicht publizierte Fälle)	Keine detaillierten Daten zu den Herkunftsländern; ältere Datenbank
AADC Trust (Sitz in Großbritannien) https://www.aadcresearch.org/ (Aufruf am 16.06.2022)	150-200 Patienten weltweit	Inzidenz wird mit 1:55.000.000 Personen angegeben
Publikation Manegold 2009 [27]	9 Patienten	Gepoolt aus verschiedenen Kliniken in Deutschland
Konsensus-Leitlinie 2017 [3]	117 bis 139 Patienten weltweit	Systematische Literatursuche mit Stand 2015
Publikation Literatursuche 2021 [5]	237 Patienten weltweit	Systematische Literatursuche mit Stand 12/2019

Es zeigt sich, dass für Deutschland jeweils geringe Patientenzahlen berichtet werden. Sowohl die Leitlinie [3], Literaturübersichten [5] als auch die Organisation „AADC Trust“ gehen von

weltweit um ~200 bekannten Patienten aus. Rund 20 Patienten (entspricht ~10% der weltweiten Fälle) sind damit eine für Deutschland plausible Abschätzung.

Eine Unterschätzung ist hierbei durch nicht korrekte oder komplett fehlende Erfassung der Patienten möglich (Unter- und Falschdiagnosen). Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung [3, 38] ist dabei eine komplette Nicht-Erfassung eher unwahrscheinlich. Trotz spezifischer Diagnosekriterien [3] ist jedoch möglich, dass ein Anteil von Patienten fälschlich als andere Erkrankung klassifiziert wurde. Die damit einhergehende, mögliche Unterschätzung der Patientenzahl ist nicht verlässlich quantifizierbar, wird jedoch zumindest teilweise durch die anderen Ansätze zur Bestimmung der Zielpopulation abgebildet. Die aus Ansatz 3 abgeleitete Patientenzahl von 20 Patienten wird als Untergrenze in die Evidenzsynthese einbezogen.

Synthese der Ansätze 1 bis 3

Die drei verschiedenen Ansätze zur Ermittlung von Patientenzahlen in Deutschland führen im Überblick zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 3-4: Zusammenfassung der aus den verschiedenen Ansätzen ermittelten Prävalenzen für die Zielpopulationen in der GKV sowie deren Spannweiten

Methode	**Literaturansatz (Ansatz 1)**	**Häufigkeit von Gendefekten (Ansatz 2)**	**Veröffentlichte bzw. identifizierte Patientenzahlen (Ansatz 3)**
Unterer Schätzer	17	5	~20
Oberer Schätzer	-	41	Nicht verlässlich quantifizierbar
Gesamtspanne	5 – 41		
Davon mit schwerem Phänotyp [1]	4 – 30 (zwischen 70% [2] und 72% [5] aller Patienten mit AADC-Mangel)		

Basierend auf den beobachteten Spannweiten der verschiedenen Ansätze wird insgesamt eine Spannweite von 5 bis 41 als Schätzer für die GKV-Population mit AADC-Mangel verwendet (Mittel: 24). Die Gesamt-Population aller Patienten in Deutschland wurde dabei jeweils unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 83,9 % ermittelt.

Für das Anwendungsgebiet von Eladocagene exuparvovec bei Patienten mit schwerem Phänotyp [1] kommen davon zwischen 70% (44 von 63 berichteten Patienten in [2]) und 72% [5] in Frage. Entsprechend ergeben sich für die GKV-Zielpopulation im Anwendungsgebiet zwischen rund 4 Patienten (70% von 5) und 30 Patienten (72% von 41 Patienten).

Aufgrund der bestehenden Unsicherheiten wird auf eine quantitative Berücksichtigung der bestehenden Altersbeschränkung für eine Anwendung von Eladocagene exuparvovec -ab 18 Monaten- [1] verzichtet.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Anzahl der Patienten in der GKV**
Upstaza 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	Alle Patienten der Zielpopulation	Beträchtlich	17 Patienten (4 bis 30)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergibt sich aus den Angaben für die Zielpopulation.

Aufgrund der in den Abschnitten 3.1.2 und 3.2.5 dargestellten Situation sowie der Beschreibung des Zusatznutzens und der Angabe der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in Modul 4A (4.4.2 und 4.4.3) wurde der Zusatznutzen von Eladocagene exuparvovec für die in Tabelle 3-5 genannte Patientengruppe als beträchtlich bestimmt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war es, publizierte Angaben zur Beschreibung der Erkrankung, der Behandlung, zum medizinischen Bedarf und zu der relevanten Patientenpopulation zu identifizieren. Die Auswahl der Informationen erfolgte nach jeweils best-verfügbarer Evidenz. Bei unsicherer Datenlage wurden, wenn verfügbar, weitere Quellen zur Validierung herangezogen.

Zu Abschnitt 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Therapieleitlinien wurden, wie in Abschnitt 3.1.2 dargestellt, basierend auf der systematischen Leitlinienrecherche zur G-BA Beratung sowie Update-Suchen identifiziert. Es wurden insbesondere auch die Veröffentlichungen der deutschen Fachgesellschaften durchsucht: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (www.dgn.org) und Deutsche Gesellschaft für Neuropädiatrie (www.gesellschaft-fuer-neuropaediatrie.org, (letztes Suchdatum 17.06.2022). Als Suchbegriffe wurden jeweils „aromatic-l-amino-acid“ oder „AADC“ oder „Decarboxylase” verwendet. Weiterhin wurden die Seiten des IQWiG (www.iqwig.de) und des Gemeinsamen Bundesausschusses (www.g-ba.de) durchsucht, (jeweils am 17.06.2022).

Um weitere, vertiefende Angaben zu der Erkrankung zu erfassen, wurden in der bibliographischen Datenbank PubMed basierend auf den systematisch identifizierten Leitlinien und der in den Leitlinien zitierten Quellen weitere Literaturquellen identifiziert. Zitierte Primärliteratur in den Leitlinien bzw. gefundene Arbeiten wurden händisch auf Relevanz geprüft und herangezogen. Ergänzende Angaben stammen aus unstrukturierter Handsuche in PubMed sowie der Suchmaschine „Google“.

Zu Abschnitt 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Die Darstellung des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung basiert auf den bereits in der Suche zu Abschnitt 3.2.1 identifizierten Quellen.

Zu Abschnitt 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Für die Darstellung und Ableitung der Epidemiologie wurde soweit möglich auf offizielle Quellen fokussiert. Insbesondere wurden das Robert Koch-Institut und Blutspende-Statistiken (RKI; www.rki.de; Link überprüft 16.06.2022) herangezogen. Weiterhin wurden –soweit möglich- der ICD-Katalog des DIMDI (www.dimdi.de, Stand 06.2022) – die Informationen des Statistischen Bundesamtes (www.destatis.de, Link überprüft 17.06.2022) und die Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (http://www.gbe-bund.de/; Link überprüft 16.06.2022) herangezogen. Allgemeine Informationen wurden basierend auf Orphanet (www.orpha.net; Link überprüft 17.06.2022) angegeben. Zudem wurden im Rahmen der

Leitliniensuche für Abschnitt 3.1 identifizierte Quellen, insbesondere die einschlägige AADC-Mangel Leitlinie [3], herangezogen.

Es erfolgte zudem eine semistrukturierte Literatursuche nach Reviews und Publikationen zur Epidemiologie mit dem Ziel, eine möglichst breite Datenbasis zu Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung zu erhalten (letztes Suchdatum 16.06.2022). Die Suche basiert auf der zu Abschnitt 3.2.4 erfolgten systematischen Suche.

Zu Abschnitt 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Es wurden Studien, die eine Aussage auf die deutsche Bevölkerung zulassen, herangezogen, um die Patientenzahl der Zielpopulation in verschiedenen Ansätzen zu quantifizieren. Es wurden Ansätze durchgeführt: 1) systematischer Literaturansatz, 2) ausgehend von der Häufigkeit von Gendefekten, sowie 3) basierend auf veröffentlichten bzw. identifizierten Patientenzahlen (einschließlich Registern) für Deutschland. Die Identifizierung der Quellen erfolgte systematisch in Ansatz 1 wie im Folgenden dargestellt.

Systematische Literatursuche zur Zielpopulation

Für die Ermittlung der Zielpopulation wurde nach Inzidenz und Prävalenz in der Datenbank PubMed systematisch gesucht. Es wurde kein Zeitfilter verwendet. Die Suchstrategie sowie Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt:

Tabelle 3-6: Suchstrategie der Literatursuche zur Zielpopulation

Datenbankname: Medline		
Suchoberfläche: Pubmed		
Datum der Suche: 02.06.2020, [Update-Suche: 16.06.2022]		
Zeitsegment: 1947-2020, [Update: 16.06.2022]		
Suchfilter: Keiner; Ausschluss Studien ohne Menschen in #8		
#	Suchterm	Trefferzahl
#1	aromatic-l-amino-acid decarboxylases"[MeSH Terms]	2.035 [2.111]
#2	AADC[Title/Abstract]	646 [707]
#3	(decarboxylase[Title/Abstract]) AND deficiency[Title/Abstract]	887 [989]
#4	(((amino[Title/Abstract]) AND acid[Title/Abstract]) AND decarboxylase[Title/Abstract]) AND deficiency[Title/Abstract]	228 [278]
#5	(((aromatic[Title/Abstract]) AND amino[Title/Abstract]) AND acid[Title/Abstract]) AND decarboxylase[Title/Abstract]	1.661 [1.756]
#6	((dopamine[Title/Abstract]) AND decarboxylase[Title/Abstract]) AND deficiency[Title/Abstract]	157 [176]
#7	#1 OR #2 Or #3 OR #4 OR #5 OR #6	1.771 [1.878]
#8	#7 NOT (Animals[Mesh] NOT (Animals[Mesh] AND Humans[Mesh]))	734 [811]

Die verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 3-7: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Zielpopulation

Kriterium	**Einschlusskriterium**	**Ausschlusskriterium**
Population	I1: Patienten mit AADC-Mangel	E1: Keine Patienten mit AADC-Mangel
Indikation	I2: AADC-Mangel	E2: Kein AADC-Mangel
Endpunkte	I3: Epidemiologische Kenngrößen: Fallzahlen Inzidenz Prävalenz	E3: Keine epidemiologischen Kenngrößen berichtet
Publikationstyp	I4: Volltextpublikation	E4: Publikation, für die kein Volltext verfügbar ist (z.B. Konferenz-Abstracts, Letters)
Studiendesign	I5: epidemiologische Studie mit mindestens 3 berichteten Fällen	E5: Einzelfälle (N=1 oder 2)
Sprache	I6: Deutsch oder Englisch	E6: andere Sprache als Deutsch oder Englisch
Dublette	I7: Publikation mit Zusatz-information	E7: Publikation ohne Zusatzinformation

Im Folgenden ist das Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche dargestellt:

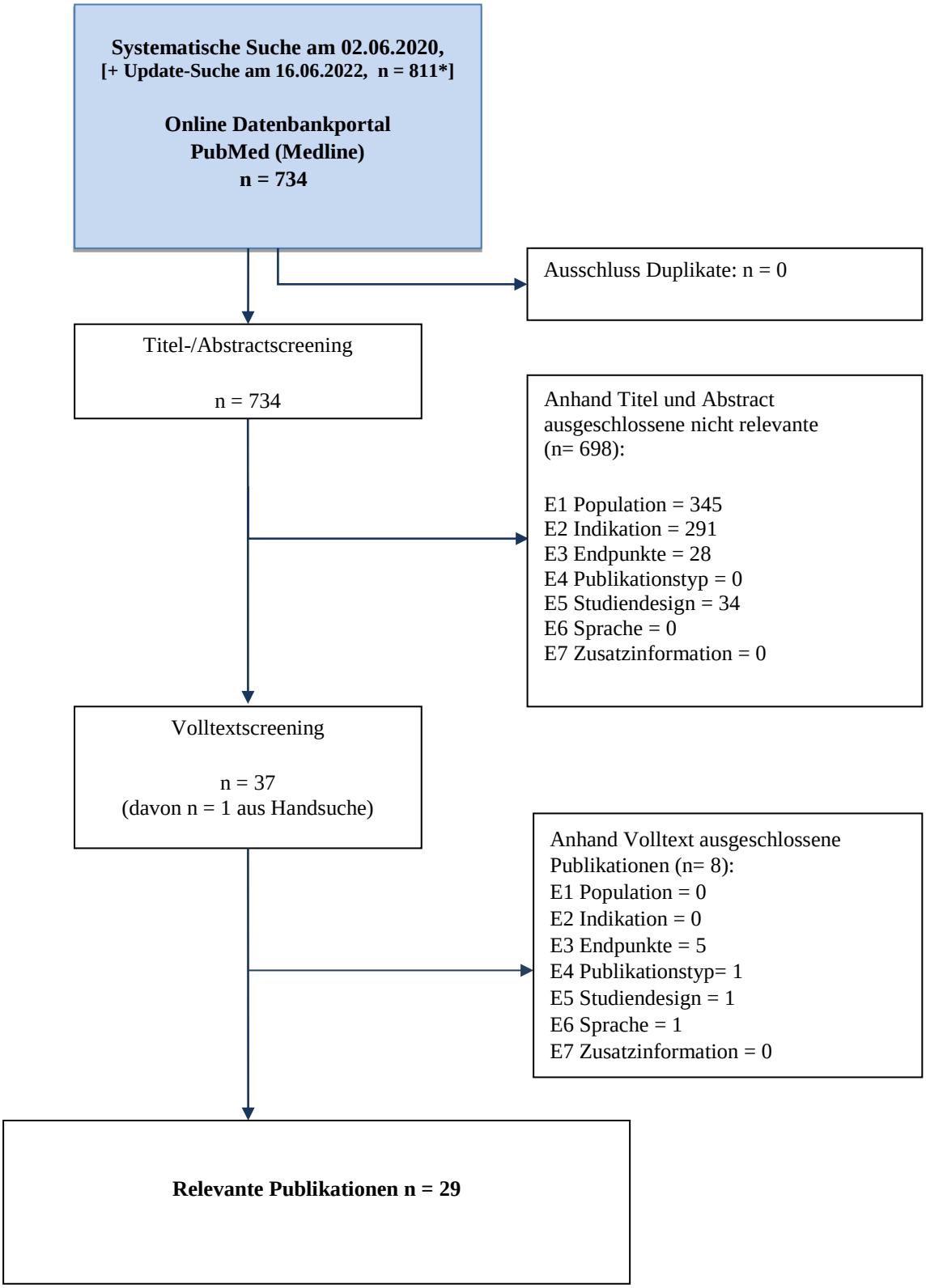


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche zur Zielpopulation

* Die Update-Suche am 16.06.2022 erbrachte 77 neue Treffer, jedoch ohne neue einzuschließende Studien (Ausschluss jeweils im Abstract-/Titelscreening).

Ergänzt wurde die Suche basierend auf der Suchmaschine „Google.de“ (Link überprüft 16.06.2022) nach allgemeinen Informationen in deutscher oder englischer Sprache, wie beispielsweise Informationen für Patienten. Weitere Informationen wurden Modul 4A und den dort identifizierten Studien entnommen.

Ausgeschlossene Patienten in Einzelfallberichten

Die im Abstract-Titelscreening (bzw. einmal im Volltextscreening) ausgeschlossenen Einzelfallberichte, die formal von der Analyse ausgeschlossen wurden (Kriterium E5), sind in der folgenden Abbildung im Zeitverlauf dargestellt (Suche mit Stand bis 06/2020):

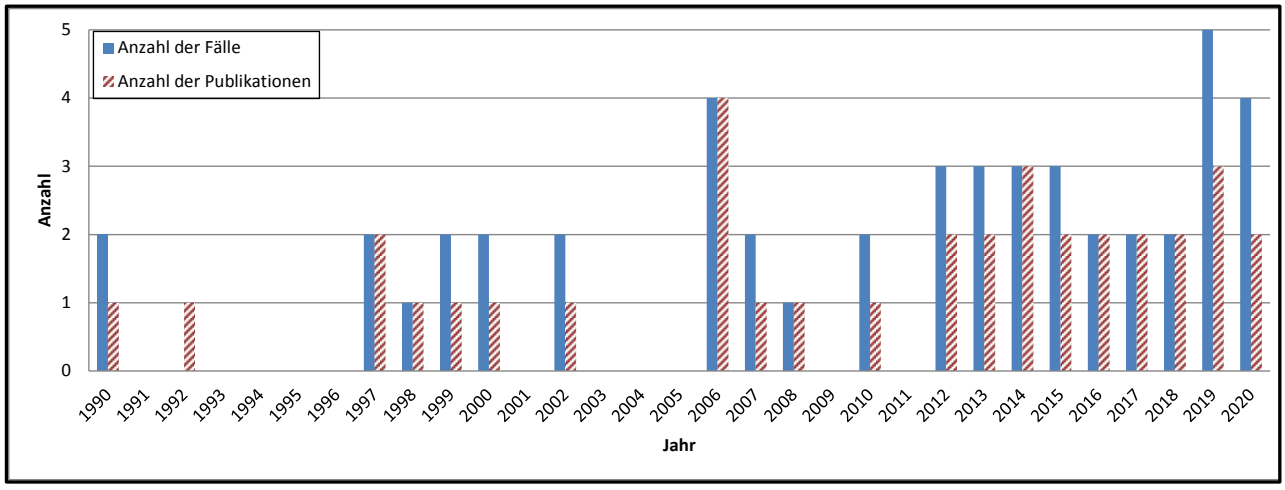


Abbildung 5: Ausgeschlossene Fallberichte mit ein oder zwei berichteten Einzelfällen nach Publikationsjahr (bis 06/2020)

Anmerkung: Im Jahr 1992 erfolgte eine erneute Veröffentlichung der ersten beschriebenen Fälle, die deshalb dort nicht erneut aufgeführt werden.

Es zeigt sich, dass zwar eine höhere Publikationshäufigkeit in den letzten Jahren besteht, jedoch ähnlich viele Einzelfallzahlen pro Jahr berichtet werden – in der Regel 2 Fälle in Fallberichten jährlich. In den Jahren 2006, 2019 und 2020 wurden besonders viele Fälle berichtet. Die Gesamtzahl der über 20 Jahre bis zum Zeitpunkt 06/2020 berichteten Einzelfälle beträgt 47 Patienten.

Zu Abschnitt 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Informationen dieses Abschnitts basieren auf den in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Daten.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. PTC. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Upstaza [online]. 7.2022. [Aufgerufen am 09.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/upstaza-epar-product-information_de.pdf.

2. Pearson TS, Gilbert L, Opladen T, Garcia-Cazorla A, Mastrangelo M, Leuzzi V, et al. AADC deficiency from infancy to adulthood: Symptoms and developmental outcome in an international cohort of 63 patients. J Inherit Metab Dis. 2020 May 5.Epub 2020/05/06.

3. 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 Jan 18;12(1):12.Epub 2017/01/20.

4. Hwu WL, Chien YH, Lee NC, Li MH. Natural History of Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Deficiency in Taiwan. JIMD reports. 2018;40:1-6.Epub 2017/09/01.

5. Bergkvist M, Stephens C, Schilling T, Wang A, Yu X, Goodwin E, et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency - a systematic review [online]. 2021. [Aufgerufen am 13.06.2022]. URL: https://iciem2021.com.au/Microsite/pdf/abstract_493.pdf.

6. Hwu WL, Muramatsu S, Tseng SH, Tzen KY, Lee NC, Chien YH, et al. Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. Science translational medicine. 2012 May 16;4(134):134ra61.Epub 2012/05/18.

7. Brun L, Ngu LH, Keng WT, Ch'ng GS, Choy YS, Hwu WL, et al. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. Neurology. 2010 Jul 6;75(1):64-71.Epub 2010/05/28.

8. Hyland K, Clayton PT. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency in twins. J Inherit Metab Dis. 1990;13(3):301-4.Epub 1990/01/01.

9. Hyland K, Surtees RA, Rodeck C, Clayton PT. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: clinical features, diagnosis, and treatment of a new inborn error of neurotransmitter amine synthesis. Neurology. 1992 Oct;42(10):1980-8.Epub 1992/10/01.

10. Williams K, Skrobanski H, Werner C, O'Neill S, Buesch K, Acaster S. Symptoms and impact of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency: a qualitative study and the development of a patient-centred conceptual model. Curr Med Res Opin. 2021 Aug;37(8):1353-61.Epub 2021/05/28.

11. Skrobanski H, Williams K, Werner C, O'Neill S, Buesch K, Acaster S. The impact of caring for an individual with aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency: a qualitative study and the development of a conceptual model. Curr Med Res Opin. 2021 Oct;37(10):1821-8.Epub 2021/07/15.

12. Bertenthal B, Von Hofsten C. Eye, head and trunk control: the foundation for manual development. Neurosci Biobehav Rev. 1998 Jul;22(4):515-20.

13. W. H. O. Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones. Acta Paediatr Suppl. 2006 Apr;450:86-95.Epub 2006/07/05.

14. Williams K, Skrobanski H, Buesch K, Acaster S. Symptoms and impacts of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency among individuals with different levels of motor function. Orphanet J Rare Dis. 2022 Mar 21;17(1):128.Epub 2022/03/23.

15. Pons R, Ford B, Chiriboga CA, Clayton PT, Hinton V, Hyland K, et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: clinical features, treatment, and prognosis. Neurology. 2004 Apr 13;62(7):1058-65.Epub 2004/04/14.

16. Swoboda KJ, Saul JP, McKenna CE, Speller NB, Hyland K. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: overview of clinical features and outcomes. Annals of neurology. 2003;54 Suppl 6:S49-55.Epub 2003/08/02.

17. Lee HC, Lai CK, Yau KC, Siu TS, Mak CM, Yuen YP, et al. Non-invasive urinary screening for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency in high-prevalence areas: a pilot study. Clin Chim Acta. 2012 Jan 18;413(1-2):126-30.Epub 2011/10/04.

18. Chen PW, Lee NC, Chien YH, Wu JY, Wang PC, Hwu WL. Diagnosis of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency by measuring 3-O-methyldopa concentrations in dried blood spots. Clin Chim Acta. 2014 Apr 20;431:19-22.Epub 2014/02/12.

19. Hyland K, Clayton PT. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: diagnostic methodology. Clinical chemistry. 1992 Dec;38(12):2405-10.Epub 1992/12/01.

20. Brennenstuhl H, Kohlmüller D, Gramer G, Garbade SF, Syrbe S, Feyh P, et al. High throughput newborn screening for aromatic L-amino-acid decarboxylase deficiency by

analysis of concentrations of 3-O-methyldopa from dried blood spots. J Inherit Metab Dis. 2020 May;43(3):602-10.Epub 2019/12/19.

21. Haliloğlu G, Vezir E, Baydar L, Onol S, Sivri S, Coşkun T, et al. When do we need to perform a diagnostic lumbar puncture for neurometabolic diseases? Positive yield and retrospective analysis from a tertiary center. The Turkish journal of pediatrics. 2012 Jan-Feb;54(1):52-8.Epub 2012/03/09.

22. Molero-Luis M, Serrano M, Ormazabal A, Perez-Duenas B, Garcia-Cazorla A, Pons R, et al. Homovanillic acid in cerebrospinal fluid of 1388 children with neurological disorders. Dev Med Child Neurol. 2013 Jun;55(6):559-66.

23. Das S, Huang S, Lo AW. Acceleration of rare disease therapeutic development: a case study of AGIL-AADC. Drug discovery today. 2019 Mar;24(3):678-84.Epub 2019/01/06.

24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2019-B-222. 2020.

25. Bräutigam C, Wevers RA, Hyland K, Sharma RK, Knust A, Hoffman GF. The influence of L-dopa on methylation capacity in aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: biochemical findings in two patients. J Inherit Metab Dis. 2000 Jun;23(4):321-4.Epub 2000/07/15.

26. Helman G, Pappa MB, Pearl PL. Widening Phenotypic Spectrum of AADC Deficiency, a Disorder of Dopamine and Serotonin Synthesis. JIMD reports. 2014;17:23-7.Epub 2014/07/09.

27. Manegold C, Hoffmann GF, Degen I, Ikonomidou H, Knust A, Laass MW, et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: clinical features, drug therapy and follow-up. J Inherit Metab Dis. 2009 Jun;32(3):371-80.Epub 2009/01/28.

28. Chien YH, Chen PW, Lee NC, Hsieh WS, Chiu PC, Hwu WL, et al. 3-O-methyldopa levels in newborns: Result of newborn screening for aromatic l-amino-acid decarboxylase deficiency. Mol Genet Metab. 2016 Aug;118(4):259-63.Epub 2016/05/25.

29. Hyland K, Reott M. Prevalence of Aromatic l-Amino Acid Decarboxylase Deficiency in At-Risk Populations. Pediatr Neurol. 2020 May;106:38-42.Epub 2020/03/01.

30. Himmelreich N, Montioli R, Bertoldi M, Carducci C, Leuzzi V, Gemperle C, et al. Corrigendum to "Aromatic amino acid decarboxylase deficiency: Molecular and metabolic basis and therapeutic outlook" [Mol Genet Metab. 2019 May;127(1):12-22]. Mol Genet Metab. 2021 Sep-Oct;134(1-2):216.Epub 2021/07/11.

31. Chang YT, Sharma R, Marsh JL, McPherson JD, Bedell JA, Knust A, et al. Levodopa-responsive aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. Annals of neurology. 2004 Mar;55(3):435-8.Epub 2004/03/03.

32. Lee HF, Tsai CR, Chi CS, Chang TM, Lee HJ. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency in Taiwan. European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society. 2009 Mar;13(2):135-40.Epub 2008/06/24.

33. Wassenberg T, Willemsen MA, Geurtz PB, Lammens M, Verrijp K, Wilmer M, et al. Urinary dopamine in aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: the unsolved paradox. Mol Genet Metab. 2010 Dec;101(4):349-56.Epub 2010/09/14.

34. Opladen T, Cortes-Saladelafont E, Mastrangelo M, Horvath G, Pons R, Lopez-Laso E, et al. The International Working Group on Neurotransmitter related Disorders (iNTD): A worldwide research project focused on primary and secondary neurotransmitter disorders. Mol Genet Metab Rep. 2016 Dec;9:61-6.

35. Chien YH, Lee NC, Tseng SH, Tai CH, Muramatsu SI, Byrne BJ, et al. Efficacy and safety of AAV2 gene therapy in children with aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: an open-label, phase 1/2 trial. The Lancet Child & adolescent health. 2017 Dec;1(4):265-73.Epub 2018/09/01.

36. Lee WT, Lin JH, Weng WC, Peng SS. Microstructural changes of brain in patients with aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. Human brain mapping. 2017 Mar;38(3):1532-40.Epub 2016/11/20.

37. Spitz MA, Nguyen MA, Roche S, Heron B, Milh M, de Lonlay P, et al. Chronic Diarrhea in L-Amino Acid Decarboxylase (AADC) Deficiency: A Prominent Clinical Finding Among a Series of Ten French Patients. JIMD reports. 2017;31:85-93.Epub 2016/05/06.

38. Himmelreich N, Montioli R, Bertoldi M, Carducci C, Leuzzi V, Gemperle C, et al. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency: Molecular and metabolic basis and therapeutic outlook. Mol Genet Metab. 2019 May;127(1):12-22.Epub 2019/04/07.

39. Kojima K, Nakajima T, Taga N, Miyauchi A, Kato M, Matsumoto A, et al. Gene therapy improves motor and mental function of aromatic l-amino acid decarboxylase deficiency. Brain : a journal of neurology. 2019 Feb 1;142(2):322-33.Epub 2019/01/29.

40. Lee NC, Chien YH, Hwu WL. A review of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency in Taiwan. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2019 Jun;181(2):226-9.Epub 2019/01/08.

41. Tseng CH, Chien YH, Lee NC, Hsu YC, Peng SF, Tseng WI, et al. Gene therapy improves brain white matter in aromatic l-amino acid decarboxylase deficiency. Annals of neurology. 2019 May;85(5):644-52.Epub 2019/03/14.

42. Dai W, Lu D, Gu X, Yu Y. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency in 17 Mainland China patients: Clinical phenotype, molecular spectrum, and therapy overview. Molecular genetics & genomic medicine. 2020 Mar;8(3):e1143.Epub 2020/01/25.

43. Wen Y, Wang J, Zhang Q, Chen Y, Bao X. The genetic and clinical characteristics of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency in mainland China. J Hum Genet. 2020 May 14.Epub 2020/05/16.

44. Hyland K, Peters M, Schu M, Erickson S, Croxford J, Whitehead N. Estimated prevalence of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency in the United States, European Union, and Japan (poster P352 ESGCT 2018 congress, Abstract) [online]. 2018. [Aufgerufen am 17.06.2022]. URL: https://www.esgct.eu/home/Previous%20Congresses/2018_Lausanne/2018_Lausanne_abstracts.pdf.

45. Kingsmore SF, Dinwiddie DL, Miller NA, Soden SE, Saunders CJ. Adopting orphans: comprehensive genetic testing of Mendelian diseases of childhood by next-generation sequencing. Expert Rev Mol Diagn. 2011 Nov;11(8):855-68.

46. Smith LD, Willig LK, Kingsmore SF. Whole-Exome Sequencing and Whole-Genome Sequencing in Critically Ill Neonates Suspected to Have Single-Gene Disorders. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016 Dec 18;6(2):a023168.Epub 2015/12/20.

47. Ultragenyx Germany GmbH. Vestronidase alfa (Mepsevii®) - Behandlung nicht-neurologischer Krankheitsanzeichen der Mukopolysaccharidose VII (MPS VII; Sly-Syndrom) - Modul 3A [online]. 2018. [Aufgerufen am 17.06.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2646/2018-09-24_Modul3A_Vestronidasealfa.pdf.

48. Bergmann C, Leiz S, Opladen T. Selten, aber klinisch und therapeutisch relevant: Neues von der Neurotransmitter-Störung AADC-Mangel. Neuropädiatrie in Klinik und Praxis. 2021;20(1):12-6.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage pro Jahr an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Eladocagene exuparvovec	Alle Patienten der Zielpopulation	Intraputaminale Anwendung	Einmalig	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Therapie nach Maßgabe des Arztes*	Alle Patienten der Zielpopulation	Patientenindividuell unterschiedlich	Kontinuierlich	365
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Behandlung mit Eladocagene exuparvovec

Gemäß Fachinformation wird Eladocagene exuparvovec (Handelsname: Upstaza™) angewendet „für die Behandlung von Patienten im Alter ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-Aminosäure-Decarboxylase (AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp“.[1]

Die Anwendung erfolgt einmalig „mittels bilateraler intraputaminaler Infusion während einer chirurgischen Sitzung in zwei Bereiche pro Putamen“.[1]

Behandlung als „Therapie nach Maßgabe des Arztes“

Eladocagene exuparvovec ist das erste und einzige spezifisch zur Behandlung von AADC-Mangel zugelassene Arzneimittel.

Es handelt sich bei Eladocagene exuparvovec um ein Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden. Die Darstellung einer ZVT ist gemäß G-BA-VerfO 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Satz 1 Nr. 1 gesetzlich nicht erforderlich, wird von PTC jedoch vorgenommen. Neben Eladocagene exuparvovec stehen keine kausalen Therapieoptionen zur Verfügung. Es werden verschiedene symptomorientierte Behandlungen in der Leitlinie genannt (siehe auch

Abschnitt 3.1.2).[2] Diese nicht zugelassenen Therapien wurden vom G-BA unter „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ zusammengefasst.[3]

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel:			
Eladocagene exuparvovec	Alle Patienten der Zielpopulation	Intraputaminale Anwendung	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie:			
Therapie nach Maßgabe des Arztes *	Alle Patienten der Zielpopulation	Patientenindividuell unterschiedlich	365
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.			

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

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Eladocagene exuparvovec	Alle Patienten der Zielpopulation	1	1 Infusionslösung (enthält $2{,}8 \times 10^{11}$ Vg/ 0,5 mL): $1{,}8 \times 10^{11}$ Vg appliziert als vier (zwei pro Putamen) 0,08-ml-Infusionen ($0{,}45 \times 10^{11}$ Vg)	1 Infusionslösung (enthält $2{,}8 \times 10^{11}$ Vg/ 0,5 mL): $1{,}8 \times 10^{11}$ Vg appliziert als vier (zwei pro Putamen) 0,08-ml-Infusionen ($0{,}45 \times 10^{11}$ Vg) DDD: noch nicht festgelegt
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Therapie nach Maßgabe des Arztes*	Alle Patienten der Zielpopulation	365	Patienten-individuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich DDD patientenindividuell unterschiedlich

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die DDD-Angaben wurden jeweils dem aktuellen ATC-Index für den deutschen Arzneimittelmarkt entnommen.[4]

Hinsichtlich des Verbrauchs der Arzneimittel wird der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Durchstechflaschen, Tabletten und Fertigspritzen ermittelt. Es werden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet.

Behandlung mit Eladocagene exuparvovec

Gemäß Fachinformation wird Eladocagene exuparvovec einmalig gegeben. Jede Einzeldosis-Durchstechflasche enthält $2{,}8 \times 10^{11}$ Vg von Eladocagene exuparvovec in 0,5 ml extrahierbarer Lösung. Dosierung: Die Patienten erhalten eine Gesamtdosis von $1{,}8 \times 10^{11}$ Vg als vier (zwei pro Putamen) 0,08-ml-Infusionen ($0{,}45 \times 10^{11}$ Vg). Die Dosierung ist dieselbe für die gesamte von dem Anwendungsgebiet erfasste Population.[1]

Behandlung als „Therapie nach Maßgabe des Arztes“

Die symptomatische Therapie nach Maßgabe des Arztes erfolgt patientenindividuell unterschiedlich.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Eladocagene exuparvovec (Upstaza™)	1 Infusionslösung, Einzeldosis-Durchstechflasche: 3.500.000,00 € (PZN 18106360)	3.500.000,00 €[a] (ohne MwSt.)
Zweckmäßige Vergleichstherapie:		
Therapie nach Maßgabe des Arztes[b]	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Der Klinik-Einkaufspreis beträgt ohne MwSt. 3.500.000,00 € – Produkt ist nicht über den Großhandel beziehbar b: Auf Grund des Orphan Status von Eladocagene exuparvovec ist gemäß § 35 a Abs. 1 Satz 10 SGB V keine zweckmäßige Vergleichstherapie angezeigt.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-11 sind die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel Upstaza™ (Eladocagene exuparvovec) auf Basis der im Jahr 2022 gültigen gesetzlichen Grundlagen aufgeführt.

Upstaza™ ist in Deutschland nicht in öffentlichen Apotheken, sondern ausschließlich als Klinikpackung über den Vertriebsweg der Krankenhausapotheken erhältlich. Das Produkt ist ab dem Tag der Markteinführung und entsprechender Listung in der maßgeblichen IFA-Datenbank erstattungsfähig.

Da Upstaza™ nicht in öffentlichen Apotheken verfügbar ist, wird der Klinik-Einkaufspreis angegeben. Dieser beträgt 3.500.00,00 € ohne Mehrwertsteuer. Die entsprechenden Beträge finden sich auch in der Lauer-Taxe (www.lauer-fischer.de; Link überprüft 15.08.2022). Eladocagene exuparvovec wird nur als Klinikpackung abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach derzeit nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung der Kosten wird -abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe – der Einkaufspreis der Klinikpackung zu Grunde gelegt.

Die Kosten für die Therapie nach Maßgabe des Arztes sind patientenindividuell unterschiedlich und werden deshalb nicht quantifiziert.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Eladocagene exuparvovec (Upstaza™)	Alle Patienten der Zielpopulation	Genetische und molekularbiologische Testung	einmalig	einmalig
Eladocagene exuparvovec (Upstaza™)	Alle Patienten der Zielpopulation	Anwendung: Stereotaktische Neurochirurgie und perioperative Überwachung	einmalig	einmalig
Eladocagene exuparvovec (Upstaza™)	Alle Patienten der Zielpopulation	SmartFlow-Kanüle und Pumpe	einmalig	einmalig
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Therapie nach Maßgabe des Arztes*	Alle Patienten der Zielpopulation	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

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 Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft –im Sinne von „zwingend“- 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.

Genetische und molekularbiologische Testung zur Bestätigung der Diagnose

Vor Beginn der Behandlung muss eine Bestätigung der Diagnose AADC-Mangel molekularbiologisch sowie genetisch erfolgen. Ein AADC-Mangel sowie genetischer Defekt des DDC-Gens muss nachgewiesen sein, der durch die Anwendung von Eladocagene exuparvovec behandelt wird. Diese Anforderungen ergeben sich schon aus den Anforderungen der Zulassung, die entsprechende Nachweise "molekularbiologisch und genetisch" voraussetzen.[1]

Anwendung: Stereotaktische Neurochirurgie und perioperative Überwachung

Eladocagene exuparvovec wird in das Zielgebiet im Zentralnervensystem (Putamen) durch einen neurochirurgischen Eingriff appliziert. Die Anwendung mittels bilateraler intraputaminaler Infusion während einer chirurgischen Sitzung in zwei Bereiche pro Putamen. Die neurochirurgische Anwendung erfolgt ausschließlich in spezialisierten Zentren, als stationärer Eingriff, ist auch in der Fachinformation vorgegeben und entsprechend bei den Kosten zu berücksichtigen.[1]

Nach dem Eingriff ist eine Überwachung auf potentiell eintretende Komplikationen notwendig: „Der Patient muss für mindestens 48 Stunden nach dem Eingriff in der Nähe des Krankenhauses verbleiben, in dem das Verfahren durchgeführt wurde." [1]

SmartFlow®-Kanüle

Eladocagene exuparvovec benötigt für den stereotaktischen Eingriff ein spezifisches Instrumentarium. Insbesondere ist eine spezielle Kanüle notwendig: „Dieses Arzneimittel darf nur mit der ventrikulären SmartFlow®-Kanüle infundiert werden".[1] Ebenfalls ist eine geeignete Spritzenpumpe für die Kanüle zu verwenden.[1, 5]

Testung auf AAV2-Antikörper

Eine Testung auf anti-AAV2-Antikörper ist nicht in der Fachinformation bzw. SmPC von Eladocagene exuparvovec vorgeschrieben.[1] Das Vorhandensein von Anti AAV2-Antikörpern in den klinischen Studien war jedoch Berichten zufolge nicht mit einer Zunahme der Schwere, der Anzahl der Nebenwirkungen oder mit einer verminderten Wirksamkeit verbunden.[1]

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so

zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Genetische und molekularbiologische Testung	• EBM 11301: 25,24 € • EBM 11302: 104,44 € • EBM 11513: 2.806,86 € (Höchstwert) • EBM 21213: 30,76 € • EBM 01700: 2,59 € • EBM 02342: 65,57 € • EBM 32261: 15,40 € • EBM 32314: 51,90 €
Anwendung: Stereotaktische Neurochirurgie und perioperative Überwachung	ag-DRG B20A (für Patienten <18 Jahre): 11.792,70 € (einschließlich Pflege-Entgelt)
SmartFlow®-Kanüle	2.048,30 € Kanüle 1.166,20 € Spritzenpumpe (bisher nicht abbildbar, kein NUB)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Genetische und molekularbiologische Testung zur Bestätigung der Diagnose

Für die notwendige klinische und molekularbiologische Testung sind mindestens ein Liquor-Neurotransmitter-Profil sowie Plasma-AADC-Aktivität zu berücksichtigen.[6] Dies beinhaltet:

- EBM 21213 Neurologische Grundpauschale bis 5. Lebensjahr 30,76 € (273 Punkte) (bzw. EBM 212134 Neurologische Grundpauschale 63-59. Lebensjahr 28,50 € (253 Punkte) - vereinfachend wird nur die EBM 21213 herangezogen)

- EBM 01700 Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a. 2,59 € (23 Punkte)

- EBM 02342 Lumbalpunktion 65,57 € (582 Punkte)
- Enzymassay Plasma: EBM 32261 ähnliche Untersuchung 15,40 €
- Untersuchung des Liquor*: EBM 32314 Bestimmung von Substanzen (HPLC und anschließend Massenspektrometrie), je Körpermaterial 51,90 €

* Die Leitlinie nennt an relevanten Bestimmungen unter anderem: 5-Hydroxyindolacetic Acid (5-HIAA), Homovanillin Acid (HVA), 3-methoxy-4-hydroxphenylglycol (MHPG), Neopterin und Biopterin, 3-O-Methyldopa (3-OMD), L-Dopa und 55-OH Tryptophan (5-HTP).[2]

Die genannten EBM-Ziffern für ärztliche Leistungen summieren sich auf 166,22 €, die in die zusammenfassende Tabelle 3-15 übernommen wurden..

Die Kosten für den Test auf genetische DDC-Gen Mutationen können variieren, je nachdem wie viele und welche Gene getestet werden. Im Regelfall wird für die Bestimmung der genetischen Ursache von neuropädiatrischen Erkrankungen ein Panel an unterschiedlichen Genen überprüft. Die Anzahl und Auswahl der getesteten Gene im Panel kann sich allerdings patientenindividuell unterscheiden.

Für die genetische Testung sind aus dem EBM [7] die Ziffern für die Probeneinsendung und Beurteilung seltener Erkrankungen anwendbar:

- EBM 11301 „Grundpauschale humangenetische in-vitro-Diagnostik bei Probeneinsendung“ 25,24 € (224 Punkte)
- EBM 11302 „Zuschlag für Gemeinkosten und die wissenschaftliche ärztliche Beurteilung und Befundung komplexer genetischer Analysen im individuellen klinischen Kontext bei seltenen Erkrankungen“ 104,44 € (927 Punkte)

Für die genetische Testung selbst kommen in Frage:

Seit 2021 ist der EBM der genetischen Diagnostik neugestaltet, so dass nun keine Genehmigungspflicht mehr besteht. Für eine Mutationssuche am DDC-Gen kommt in Frage: EBM 11513 „Postnatale Mutationssuche zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden konstitutionellen genomischen Mutation“, 61,06 € (542 Punkte). Die EBM kann je vollendete 250 kodierende Basen - mit einem Höchstwert von 24.914 Punkten im Krankheitsfall abgerechnet werden (ab der 21. Leistung beträgt die Vergütung 271 Punkte je 250 Basen). Das AADC kodierende DDC-Gen erstreckt sich über >107 kb [8], so dass der Höchstwert von 2.806,86 € (24.914 Punkte bei Orientierungspunktwert 11,2662 Cent) angesetzt wird.

Die Gebührenordnungspositionen für genetische Testung werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 3-14: Berechnung der Kosten für die genetische Bestätigung der AADC-Mangel

EBM-Ziffer	**Beschreibung**	**Punkte**	**Euro**
Grundpauschalen			
EBM 11301	Grundpauschale humangenetische in-vitro-Diagnostik bei Probeneinsendung	224 Punkte	25,24 €
EBM 11302	Zuschlag für Gemeinkosten und die wissenschaftliche ärztliche Beurteilung und Befundung komplexer genetischer Analysen im individuellen klinischen Kontext bei seltenen Erkrankungen	927 Punkte	104,44 €
Spezifische Leistungen zur Mutationssuche			
EBM 11513	Postnatale Mutationssuche zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden konstitutionellen genomischen Mutation	24.914 Punkte (Höchstwert)	2.806,86 €
Summe genetische Testung:			**2.936,54 €**
Quelle: EBM [7]			

Anwendung: Stereotaktische Neurochirurgie und perioperative Überwachung

Die Applikation von Eladocagene exuparvovec erfolgt durch einen neurochirurgischen Eingriff, der ausschließlich im stationären Bereich durchgeführt wird. Durch die Kombination der Diagnose G24.8 im ICD-10 [9] sowie der stereotaktischen Chirurgie (OPS-Kode 5-014.8; sowie für die Anwendung eines ATMP OPS-Kode 5-936.1; [10]) ergibt sich bei Alter <18 Jahre die Diagnosis-Related Group ag-DRG B20A.[11] Vereinfachend wird nur diese DRG herangezogen, die jedoch sehr ähnlich bewertet ist wie die DRG B20B, die sich für ein Alter >17 Jahre ergibt.

Die DRG B20A ist im Jahr 2022 mit einer Bewertungsrelation von 2,717 bewertet, so dass sich mit dem Bundesbasisfallwert von 3.833,07 € ein Entgelt von 10.414,45 € ergibt. Das Pflege-Entgelt beträgt bei einem Pflegeentgeltwert von 163,09 € insgesamt 1.378,25 €. Zusammen ergibt sich für das Krankenhaus eine Entgeltsumme von 11.792,70 € für den Eingriff.

SmartFlow®-Kanüle

Die DRG beinhaltet grundsätzlich alle notwendigen Instrumente und Untersuchungen –wie Bildgebung- für den Eingriff, auch eine geeignete Kanüle oder ein geeignetes stereotaktisches Rahmensystem. Das stereotaktische System für den Patienten kann wiederverwendbar verfügbar sein, wird aber auch als „single use“ Instrumentarium eingesetzt (z.B. von Firma Clearpoint).

Für die Anwendung von Eladocagene exuparvovec ist für jede Applikation eine neue, spezielle Kanüle gemäß Fachinformation notwendig: „Dieses Arzneimittel darf nur mit der ventrikulären SmartFlow®-Kanüle infundiert werden“.[1] Daher sind die Kosten für diese Einmal-Kanüle in Höhe von 2.095 USD, d.h. 2.048,30 € (bei Wechselkurs 1,0228 USD, Preisangabe pers. Information Firma Clearpoint) gesondert zu berücksichtigen. Die aktuelle NUB-Liste für 2022 beinhaltet die SmartFlow® Kanüle nicht (https://www.g-drg.de/aG-DRG-System_2022/Neue_Untersuchungs-_und_Behandlungsmethoden_NUB/Aufstellung_der_Informationen_nach_6_Abs._2_KHEntgG_fuer_2022/Aufstellung_der_Informationen_nach_6_Abs._2_KHEntgG_fuer_20222; letzter Zugriff 18.06.2022). Die Kosten für die notwendige Spritzenpumpe betragen 980 € netto zuzüglich Mehrwertsteuer, d.h. 1.166,20 € (pers. Information Firma Becton Dickinson).

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel:			
Eladocagene exuparvovec (Upstaza™)	Alle Patienten der Zielpopulation	Genetische und molekularbiologische Testung	2.936,54 € 166,22 €
Eladocagene exuparvovec (Upstaza™)	Alle Patienten der Zielpopulation	Anwendung: Stereotaktische Neurochirurgie und perioperative Überwachung	11.792,70 €
Eladocagene exuparvovec (Upstaza™)	Alle Patienten der Zielpopulation	SmartFlow®-Kanüle	2.048,30 € Kanüle 1.166,20 € Spritzenpumpe (bisher nicht abbildbar, kein NUB)
Summe			***18.109,96 €***
Zweckmäßige Vergleichstherapie:			
Therapie nach Maßgabe des Arztes*	Alle Patienten der Zielpopulation	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

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

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Eladocagene exuparvovec (Upstaza™)	Alle Patienten der Zielpopulation	3.500.000,00 €	18.109,96 €	Keine	3.518.109,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Therapie nach Maßgabe des Arztes *	Alle Patienten der Zielpopulation	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschied-lich	Patiente-nindividuell unterschied-lich	Patienten-individuell unterschiedlich

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

Zunächst wurden die Kosten für eine Jahrestherapie mit dem jeweiligen Arzneimittel berechnet. Dazu wurde die in Tabelle 3-11 angegebene Packungspreis verwendet und aus dem in Tabelle 3-10 angegebenen Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient die jährlich benötigte Stückzahl entnommen. Da es sich bei der Therapie um eine einmalige Therapie handelt sowie nur eine Packungsgröße verfügbar ist, ist kein Verwurf zu berücksichtigen. Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden Tabelle 3-15 entnommen. Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen nicht an.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei

dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eladocagene exuparvovec ist das erste und einzige spezifisch zur Behandlung von AADC-Mangel zugelassene Arzneimittel. Die Zielpopulation von Eladocagene exuparvovec umfasst in Deutschland etwa 17 Patienten (Spannweite 4 bis 30; Quelle: Tabelle 3-1). Die derzeitige Versorgung mit patientenindividueller Therapie nach Maßgabe des Arztes ist inhomogen.[2]

Eine objektive Schätzung des tatsächlichen Versorgungsanteils ist auf Basis der oben dargestellten Charakteristika von Eladocagene exuparvovec sowie der Indikation zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich: Die Zulassung hebt innerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets von Patienten mit AADC-Mangel keine Patientengruppe speziell hervor, bei der der Nutzen der Therapie größer oder geringer wäre.[1] Basierend auf dem therapeutischen Bedarf, der sich aus der Zielpopulation und den bisherigen Therapiemöglichkeiten ergibt (siehe Abschnitt 3.2.2), lässt sich kein Versorgungsanteil ableiten. Die Größe der zugelassenen Population wurde bereits bei der Bestimmung der Größe der Zielpopulation berücksichtigt.

Wie bei allen neu eingeführten Arzneimitteln ist ein mit der Zeit zunehmender Versorgungsanteil zu erwarten. Dieser lässt sich jedoch schwer wissenschaftlich fundiert quantifizieren, umso mehr als bereits die Größe der (maximalen) Zielpopulation eine nicht unerhebliche Spanne aufweist. Aufgrund des Zusatznutzens von Eladocagene exuparvovec und fehlenden Therapiealternativen für die Patienten (siehe Modul 4A und Abschnitt 3.2.2) dürfte der Grad an Patientenpräferenz für eine erstmals kausale Therapie mit Eladocagene exuparvovec eher hoch sein. Einen Hinweis in diese Richtung gibt jedoch ein bereits vor Zulassung erfolgter Heilversuch in Deutschland.[12] Eine verlässliche quantitative Angabe zu Patientenpräferenzen ist nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin jedoch schwierig und es liegen hinsichtlich Patientenpräferenzen keine verlässlichen Daten mit hohen Evidenzgraden vor.

<u>Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen</u>

Eladocagene exuparvovec muss unter Beachtung der in der Fachinformation gelisteten Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen eingesetzt werden. Kontraindikationen betreffen primär Hypersensitivität gegenüber der aktiven Substanz oder einer der Substanzen des Produkts.[1] Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen betreffen insbesondere Immunogenität, Leckagen von zerebrospinaler Flüssigkeit und Dyskynesien, sowie das Risiko einer Freisetzung (sog. Shedding). Insgesamt wird hieraus jedoch keine Änderung des Versorgungsanteils mit Eladocagene exuparvovec erwartet.

Therapieabbrüche

Da es sich um eine einmalige Therapie handelt, sind Therapieabbrüche für die Versorgungsanteile nicht relevant.

Datenbasis

Wie bei der Darstellung der Inzidenz und Prävalenz im Detail dargelegt, ist die Datenbasis zur Epidemiologie sehr beschränkt. Eine besondere Rolle spielt hierbei, dass insbesondere für Deutschland kaum Daten vorliegen (siehe Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4). Entsprechend ist auch die Schätzung von Versorgungsanteilen aufgrund der begrenzten Datenbasis – bei einer sehr seltenen Erkrankung – nur eingeschränkt möglich.

Patientenpräferenzen

Es kann keine ausreichend evidenzbasierte Aussage zu Patientenpräferenzen bezüglich einer Therapie gemacht werden. Allerdings ist angesichts der ungünstigen Ausgangssituation und Prognose sowie fehlender kausaler Therapiealternativen eine Präferenz zu Gunsten einer Therapie mit Eladocagene exuparvovec zu erwarten. Inwiefern dies den Versorgungsanteil beeinflusst, ist nicht verlässlich quantifizierbar.

Ambulante vs. stationäre Versorgung

Da die Therapie mit Eladocagene exuparvovec mittels eines neurochirurgischen Eingriffs appliziert wird, erfolgt ausschließlich eine stationäre Therapie. Die notwendige Anästhesie hat aufgrund der Patienten Besonderheiten, die jedoch gut beherrschbar sind.[13] Aufgrund der notwendigen stationären Behandlung durch qualifizierte Neurochirurgen an spezialisierten Zentren [1] ist eine Reduktion des Versorgungsanteils möglich, die jedoch aufgrund der Schwere der Erkrankung und der fehlenden kausalen Therapiealternative nicht quantifizierbar ist.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenüber der maximalen Zielpopulation und den dargestellten Kosten in Abschnitt 3.3.5 werden geringere Gesamtkosten durch Eladocagene exuparvovec für die GKV erwartet. Begründet ist dies durch den zu erwartenden geringen Versorgungsanteil von Eladocagene exuparvovec, vor allem aufgrund einer nur langsamen, sequentiellen Durchführung von

Behandlungen, die schon durch eine geringe Zahl von spezialisierten Behandlungszentren begrenzt ist. Darüber hinaus bestehen die dargestellten Unsicherheiten, die insgesamt eher zu einer Überschätzung der Größe der Zielpopulation führen. Nur einzelne Patienten sind derzeit mit AADC-Mangel in Deutschland diagnostiziert, siehe Tabelle 3-3. Eine exakte Quantifizierung des zu erwartenden Versorgungsanteils mit Eladocagene exuparvovec ist derzeit wissenschaftlich fundiert nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Alle Angaben zum Behandlungsmodus und die Angaben über die zusätzlich notwendigen Untersuchungen wurden der jeweiligen Fachinformation entnommen (www.fachinfo.de bzw. Herstellerseite bzw. Seiten der EMA). Arzneimittelpreise wurden auf Grundlage der Herstellerinformationen sowie der Lauer-Taxe (www.lauer-fischer.de; Stand 15.08.2022) sowie gesetzlicher Grundlagen gemäß SGB V dargestellt.

Für die Quantifizierung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden insbesondere die einschlägigen Seiten der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (http://www.kbv.de), die Klassifikationen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) - DIMDI, (www.dimdi.de) sowie des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK; www.g-drg.de) durchsucht.

Die Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf der Fachinformation zu Eladocagene exuparvovec sowie den in Modul 4A dargestellten Studien.

Es wurde weiterhin in Handsuche eine Recherche zu Beschlüssen und Informationen des G-BA (http://www.g-ba.de), des GKV-Spitzenverbandes (http://www.gkv-spitzenverband.de) und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (http://www.kbv.de) durchgeführt. Das letzte Suchdatum ist bei der jeweiligen Quelle angegeben.

Eine orientierende Literatursuche (Freihandsuche) erfolgte zusätzlich in den Datenbanken Medline und Embase, insbesondere zur Fragestellung neuer Evidenz aus Leitlinien und systematischen Reviews.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. PTC. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Upstaza [online]. 7.2022. [Aufgerufen am 09.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/upstaza-epar-product-information_de.pdf.

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 Jan 18;12(1):12.Epub 2017/01/20.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2019-B-222. 2020.

4. WidO. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt [online]. 2022. [Aufgerufen am 17.06.2022]. URL: https://www.wido.de/publikationen-produkte/arzneimittel-klassifikation/.

5. PTC. UpstazaTM Operationsanleitung https://www.pei.de/SharedDocs/schulungsmaterial/Upstaza-Schulungsmaterial-Aerzte_Version-1-3_Operationsanleitung.pdf?__blob=publicationFile&v=2[online]. 2022. [Aufgerufen am 09.08.2022].

6. Opladen T, Brennenstuhl H, Kuseyri Hübschmann O, Call D, Green K, Schara U, et al. Die intrazerebrale Gentherapie des Aromatischen-L-Aminosäure-Decarboxylase-Mangels

mit Eladocagene exuparvovec. Monatsschrift Kinderheilkunde. 2021 2021/08/01;169(8):738-47.

7. KBV. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) [online]. 7.2022. [Aufgerufen am 22.07.2022]. URL: https://www.kbv.de/html/ebm.php.

8. Himmelreich N, Montioli R, Bertoldi M, Carducci C, Leuzzi V, Gemperle C, et al. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency: Molecular and metabolic basis and therapeutic outlook. Mol Genet Metab. 2019 May;127(1):12-22.Epub 2019/04/07.

9. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) - DIMDI. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision German Modification, Version 2022 [online]. 2022. [Aufgerufen am 17.06.2022]. URL: https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2022/.

10. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) - DIMDI. Operationen- und Prozedurenschlüssel Version 2022 [online]. 2021. [Aufgerufen am 17.06.2022]. URL: https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/ops/kode-suche/opshtml2022/.

11. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). DRG Definitionshandbuch 2022 (Band 1) [online]. 2021. [Aufgerufen am 17.06.2022]. URL: https://www.g-drg.de/aG-DRG-System_2022/Definitionshandbuch/Definitionshandbuch_20222.

12. Universitätklinikum Heidelberg. Heidelberger Medizinier forschen an neuen Therapieansätzen für sehr seltenen, frühkindlichen Parkinsonismus [online]. 2022. [Aufgerufen am 22.07.2022]. URL: https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/newsroom/heidelberger-mediziner-forschen-an-neuen-therapieansaetzen-fuer-sehr-seltenen-fruehkindlichen-parkinsonismus/.

13. Berkowitz DH, Ganesh A. Combined general and regional anesthetic in a child with aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. Anesthesia and analgesia. 2006 Dec;103(6):1630-1.Epub 2006/11/24.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Fachinformation wird Eladocagene exuparvovec (Handelsname: Upstaza™) angewendet für die Behandlung von Patienten im Alter ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-Aminosäure-Decarboxylase (AADC)-Mangels mit einem schweren Phänotyp.[1] 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.[1]

Nachfolgend finden sich die relevanten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation für Eladocagene exuparvovec [1]:

*"**4.2 Dosierung und Art der Anwendung***

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

Dosierung

Die Patienten erhalten eine Gesamtdosis von 1,8 × 10^{11} Vg als vier (zwei pro Putamen) 0,08-ml-Infusionen (0,45 × 10^{11} Vg).

Die Dosierung ist dieselbe für die gesamte von dem Anwendungsgebiet erfasste Population.

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 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 (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zur intraputaminalen Anwendung.

Vorbereitung

Upstaza ist eine sterile Infusionslösung, die vor der Verabreichung von der Krankenhausapotheke aufgetaut und vorbereitet werden muss.

Genaue Hinweise zur Vorbereitung, Verabreichung, Maßnahmen bei einer versehentlichen Exposition und Entsorgung von Upstaza, siehe Abschnitt 6.6.

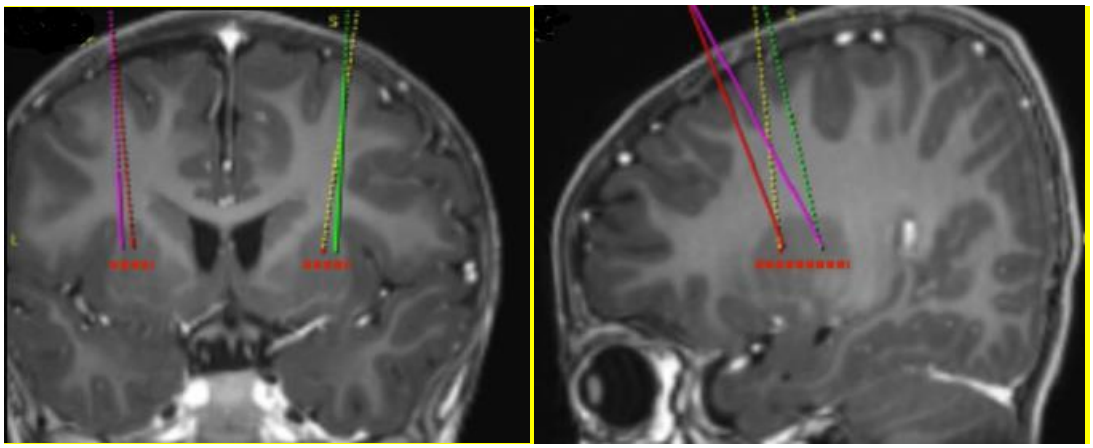
Neurochirurgische Verabreichung

Upstaza ist eine Einzeldosis-Durchstechflasche und wird mittels bilateraler intraputaminaler Infusion während einer chirurgischen Sitzung in zwei Bereiche pro Putamen verabreicht. Vier separate Infusionen von gleichen Volumina werden in das rechte anteriore Putamen, rechte posteriore Putamen, linke anteriore Putamen und linke posteriore Putamen verabreicht.

Für Hinweise zur Vorbereitung der Infusion von Upstaza im Operationssaal, siehe Abschnitt 6.6.

Die angestrebten Infusionsstellen werden gemäß der stereotaktischen neurochirurgischen Standardpraxis definiert. Upstaza wird als eine bilaterale Infusion (2 Infusionen pro Putamen) mit einer intrakraniellen Kanüle verabreicht. Die 4 endgültigen Ziele für jeden Zielkanal sind als 2 mm dorsal zu (über) den vorderen und hinteren Zielpunkten in der mittelhorizontalen Ebene zu definieren (Abbildung 1).

Abbildung 1 Die vier Zielpunkte für die Infusionsstellen



- *Nachdem die stereotaktische Registrierung abgeschlossen ist, wird der Eingangspunkt auf dem Schädel markiert. Es wird der chirurgische Zugang durch den Schädelknochen und die Dura durchgeführt.*

- *Die Infusionskanüle wird mithilfe von stereotaktischen Instrumenten auf der Grundlage der geplanten Zielkanäle an den Zielpunkt im Putamen gesetzt. Es ist wichtig zu beachten, dass die Infusionskanüle für jedes Putamen getrennt gesetzt und die Infusion für jedes Putamen getrennt durchgeführt wird.*

- *Upstaza wird bei einer Rate von 0,003 ml/min in jeden der 2 Zielpunkte jedes Putamens infundiert; pro putaminaler Infusionsstelle wird 0,08 ml Upstaza infundiert, bei insgesamt 4 Infusionen mit einem Gesamtvolumen von 0,320 ml (oder $1{,}8 \times 10^{11}$ Vg).*

- *Beginnend mit der ersten Zielstelle, wird die Kanüle durch ein Trepanationsloch in das Putamen eingeführt und dann langsam zurückgezogen. Dabei erfolgt die Verteilung von 0,08 ml Upstaza entlang des festgelegten Zielkanals zur Optimierung der Verteilung im Putamen.*

- *Nach der ersten Infusion wird die Kanüle zurückgezogen und dann an den nächsten Zielpunkt gesetzt. Das gleiche Verfahren wird für die anderen 3 Zielpunkte (anteriorer und posteriorer Bereich jedes Putamens) wiederholt.*

- *Nach den standardmäßigen neurochirurgischen Verschlussverfahren wird der Patient einer postoperativen Computertomografie unterzogen, um sicherzustellen, dass keine Komplikationen (d. h. Blutungen) vorhanden sind.*

- *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.*

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei der Vorbereitung und Infusion von Upstaza müssen stets die angemessenen aseptischen Techniken eingehalten werden.

Überwachung

Patienten, die sich einer Gentherapie unterziehen, sollten im perioperativen Zeitraum engmaschig auf behandlungsbedingte Komplikationen, Komplikationen im Zusammenhang mit ihrer zugrunde liegenden Erkrankung und Risiken in Zusammenhang mit der Vollnarkose überwacht werden. Bei Patienten kann es möglicherweise infolge der Operation und der Narkose zu Verschlimmerungen der Symptome ihres zugrunde liegenden AADC-Mangels kommen (siehe Abschnitt 4.8).

Autonome und serotonerge Symptome von AADC können nach der Behandlung mit Eladocagene exuparvovec fortbestehen.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Immunogenität

Für Patienten mit Anti-AAV2-Antikörperspiegel > 1:20 vor der Behandlung sind keine Erfahrungen mit Eladocagene exuparvovec verfügbar.

Austritt zerebrospinaler Flüssigkeit

Zerebrospinale Flüssigkeit (ZSF) tritt aus, wenn ein Riss oder Loch in den Meningen, die das Gehirn oder Rückenmark umgeben, vorhanden ist, aus dem die ZSF entweichen kann. Upstaza wird mittels bilateraler intraputaminaler Infusion über Trepanationslöcher verabreicht. Daher kann es postoperativ zu einem ZSF-Austritt kommen. Patienten, die sich einer Behandlung mit Eladocagene exuparvovec unterziehen, sollten nach der Verabreichung sorgfältig auf einen ZSF-Austritt überwacht werden, insbesondere im Zusammenhang mit dem Risiko einer Meningitis und Enzephalitis.

Dyskinesie

Patienten mit AADC-Mangel haben möglicherweise aufgrund ihres chronischen Dopamin-Mangels eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Dopamin. Nach der Behandlung mit Eladocagene exuparvovec wurde bei 24 von 28 Patienten eine erhöhte Dyskinesie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die erhöhte Dyskinesie aufgrund dieser Dopamin-Empfindlichkeit beginnt im Allgemeinen 1 Monat nach der Verabreichung der Gentherapie und klingt über mehrere Monate allmählich ab. Die Anwendung von Dopamin-Antagonisten (Risperidon) kann zur Kontrolle von Dyskinesie-Symptomen beitragen (siehe Abschnitt 5.1).

Risiko einer Freisetzung (Shedding)

Das Risiko einer Freisetzung wird als gering angesehen, da die systemische Verteilung von Eladocagene exuparvovec sehr begrenzt ist (siehe Abschnitt 5.2). Als Vorsichtsmaßnahme sollten die Patienten/Pflegepersonen darauf hingewiesen werden, Abfallmaterial, das aufgrund von Bandagen und/oder Sekreten (Tränen, Blut, Nasensekrete und ZSF) anfällt, ordnungsgemäß zu entsorgen. Dazu gehört die Lagerung von Abfallmaterial in versiegelten Beuteln vor der Entsorgung und das Tragen von Handschuhen beim Verbandwechsel und bei der Abfallentsorgung. Diese Vorsichtsmaßnahmen sollten für 14 Tage nach der Verabreichung von Eladocagene exuparvovec befolgt werden. Patienten/Pflegepersonen wird das Tragen von Handschuhen beim Verbandwechsel und bei der Abfallentsorgung empfohlen, besonders falls die Pflegeperson schwanger ist, stillt oder an einer Immundefizienz leidet.

Blut-, Organ-, Gewebe- und Zellspende

Mit Upstaza behandelte Patienten dürfen kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen zur Transplantation spenden.

Natrium- und Kaliumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Kalium (39 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „kaliumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Aufgrund der sehr begrenzten systemischen Verteilung von Eladocagene exuparvovec werden keine Wechselwirkungen erwartet.

Impfungen

Der Impfplan sollte wie gewöhnlich befolgt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Aufgrund des Fehlens einer systemischen Exposition und der vernachlässigbaren Biodistribution in den Gonaden, ist das Risiko für eine Keimbahnübertragung gering.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Eladocagene exuparvovec bei schwangeren Frauen vor. Es wurden keine tierexperimentelle Reproduktionsstudien mit Eladocagene exuparvovec durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Eladocagene exuparvovec in die Muttermilch übergeht.

Eladocagene exuparvovec wird nach der intraputaminalen Verabreichung nicht systemisch resorbiert und es wird keine Wirkung auf gestillte Neugeborene/Säuglinge erwartet.

Fertilität

Es gibt keine klinischen oder nichtklinischen Daten zur Wirkung von Eladocagene exuparvovec auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheitsinformationen wurden in 3 offenen klinischen Studien beobachtet, in denen Eladocagene exuparvovec 28 Patienten mit AADC-Mangel im Alter von 19 Monaten bis 8,5 Jahren zum Zeitpunkt der Dosierung verabreicht wurde. Die Patienten wurden für eine mediane Dauer von 52,3 Monaten (von einem Minimum von 3,1 Monaten bis zu einem Maximum von 9,63 Jahren) beobachtet. Die häufigste Nebenwirkung war Dyskinesie; sie wurde bei 24 Patienten (85,7 %) berichtet und war während der ersten 2 Monate nach der Behandlung ausgeprägter.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Nebenwirkungen werden nach Systemorganklasse und Häufigkeit folgendermaßen klassifiziert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1 Nebenwirkungen, die bei ≥ 2 Patienten in 3 offenen klinischen Studien auftraten (n = 28)

Systemorganklasse	*Sehr häufig*	*Häufig*
Psychiatrische Erkrankungen	*Einschlafstörungen, Reizbarkeit*	
Erkrankungen des Nervensystems	*Dyskinesie*	
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes		*Hypersalivation*

Tabelle 2 Mit dem neurochirurgischen Eingriff assoziierte Nebenwirkungen, die bei ≥ 2 Patienten in 3 offenen klinischen Studien auftraten (n = 28)

Kategorie der Nebenwirkung	*Sehr häufig*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	*Anämie*
Erkrankungen des Nervensystems	*Austritt zerebrospinaler Flüssigkeit* [a]

[a] *Kann auch Pseudomeningozele umfassen*

Tabelle 3 Mit der Narkose und postoperative assoziierte Nebenwirkungen, die bei ≥ 2 Patienten in 3 offenen klinischen Studien auftraten (n = 28)

Kategorie der Nebenwirkung	*Sehr häufig*	*Häufig*

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	*Pneumonie*	*Gastroenteritis*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	*Hypokaliämie*	
Psychiatrische Erkrankungen	*Reizbarkeit*	
Erkrankungen des Nervensystems		*Dyskinesie*
Herzerkrankungen		*Zyanose*
Gefäßerkrankungen	*Hypotonie*	*Hypovolämischer Schock*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		*Ateminsuffizienz*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	*Blutung des oberen Gastrointestinaltrakts, Durchfall*	*Mundulzeration*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		*Dekubitus, Windeldermatitis, Ausschlag*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	*Pyrexie* *Abnormale Atemgeräusche*	*Hypothermie*
Chirurgische und medizinische Eingriffe		*Zahnextraktion*

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Dyskinesie

Dyskinesie-Ereignisse wurden in 24 Patienten (85,7 %) berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Von den 35 Dyskinesie-Ereignissen waren 33 Ereignisse leicht bis mittelschwer und 2 Ereignisse waren schwer. Die Mehrzahl der Ereignisse klangen in etwa 2 Monaten ab und innerhalb von 7 Monaten klangen alle ab. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten von Dyskinesie-Ereignissen betrug 25,8 Tage nach Erhalt der Gentherapie. Die Dyskinesie-Ereignisse konnten mit der routinemäßigen medizinischen Versorgung, wie antidopaminerge Therapie, behandelt werden.

Immunogenität

Die Anti-AAV2-Antikörpertiter wurden in den klinischen Studien vor und nach der Gentherapie gemessen. Alle Patienten, die Eladocagene exuparvovec erhielten, hatten vor der Behandlung Anti-AAV2-Antikörpertiter gleich oder unter 1:20. Nach der Behandlung, waren die meisten Studienteilnehmer (n = 18) mindestens einmal innerhalb der ersten 12 Monate positiv für Anti-AAV2-Antikörper. Im Allgemeinen stabilisierte sich der Antikörperspiegel mit der Zeit oder er sank ab. Es gab kein bestimmtes Programm zur Nachbeobachtung, um mögliche Immunogenitätsreaktionen in den klinischen Studien zu erfassen. Das Vorhandensein von Anti-AAV2-Antikörpern in den klinischen Studien war jedoch Berichten zufolge nicht mit einer Zunahme der Schwere, der Anzahl der Nebenwirkungen oder mit einer verminderten Wirksamkeit verbunden.

Es sind keine Erfahrungen mit Eladocagene exuparvovec bei Patienten mit einem Anti-AAV2-Antikörperspiegel > 1:20 vor der Behandlung verfügbar.

Die Immunantwort auf das Transgen und die zelluläre Immunantwort wurden nicht gemessen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine klinischen Erfahrungen mit einer Eladocagene exuparvovec-Überdosierung. Im Falle einer Überdosierung wird eine symptomatische und unterstützende Behandlung nach Ermessen des behandelnden Arztes empfohlen. Eine engmaschige Überwachung klinischer und Laborparameter (einschließlich großes Blutbild mit Differentialblutbild und umfassendes metabolisches Panel) in Bezug auf die systemische Immunantwort wird empfohlen. Für Anweisungen im Falle einer versehentlichen Exposition, siehe Abschnitt 6.6."

Aus der Fachinformation (Abschnitt 4.2) ergibt sich für die Qualifikation der behandelnden Ärztinnen und Ärzte die Empfehlung, dass nur Zentren, die auf stereotaktische Neurochirurgie spezialisiert sind, und von einem qualifizierten Neurochirurgen unter kontrollierten aseptischen Bedingungen eine Behandlung durchgeführt werden soll [1]. Es ergeben sich hieraus keine besonderen Anforderungen zur durchzuführenden Diagnostik, der Infrastruktur oder der Behandlungsdauer. Für Details zu Risiko-Minimierungs-Maßnahmen siehe Abschnitt 3.4.4.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht, wobei die Anforderungen von Abschnitt 4.2 der Fachinformation zu berücksichtigen sind (siehe Abschnitt 3.4.1).[1]

Im European Public Assessment Report für Eladocagene exuparvovec wird unter den Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgeführt [2]:

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Europäischen Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Für weitere Maßnahmen zum sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels wird auf den folgenden Abschnitt 3.4.3 verwiesen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im European Public Assessment Report für Eladocagene exuparvovec unter den Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels auf folgende Maßnahmen verwiesen [2]:

- **Risikomanagement-Plan (Details siehe Abschnitt 3.4.4)**
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung [1]:**

Bevor es in den einzelnen Mitgliedstaaten zur Markteinführung von Upstaza kommt, muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der nationalen zuständigen Behörde über den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials (d. h. die chirurgische

Anleitung und das Apothekenhandbuch) abstimmen; dazu gehören unter anderem Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten sowie jegliche sonstige Aspekte des Materials.

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-assoziierter Virusvektor-basierter Gentherapieprodukte übernehmen kann;
- Verfügbare Tiefsttemperatur-Gefriergeräte (≤ -65 ºC) 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.

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

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung [1]:**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	**Fällig am**
Qualität Um die Qualität des Herstellungsverfahrens weiter zu beurteilen und die Patientensicherheit aufrechtzuerhalten, soll der Antragsteller die Ergebnisse der Chargen für die begleitende Prozessvalidierung des nächsten Wirkstoffs und des nächsten Endprodukts, einschließlich der Haltezeit-Daten für die Charge des Endprodukts, bereitstellen. Diese Daten sollten bis zum März 2023 bereitgestellt worden sein.	März 2023

SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“ [1]

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen. Die Studien PTC-AADC-MA-406 und AADC-1602 Langzeit-Follow-up-Studie sind eine Spezifische Verpflichtung (SO) im Rahmen der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter außergewöhnlichen Umständen.

Beschreibung	**Fällig am**
Studie AADC-1602 (Nachbeobachtung von klinischen Studien): Um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Upstaza bei Patienten mit Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase(AADC)-Mangel und mit einem schweren Phänotyp weiter zu charakterisieren, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der Studie AADC-1602, einer 10-jährigen Beobachtung der in die klinischen Studien aufgenommenen AADC-CU/1601, AADC-010 and AADC-011 Patientenpopulation, vorlegen.	Jährliche Vorlage bei jeder jährlichen Verlängerung Abschlussbericht: 30. Juni 2030
Studie PTC-AADC-MA-406 (registerbasierte Studie) Um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Upstaza bei Patienten mit Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase(AADC)-Mangel und mit einem schweren Phänotyp weiter zu charakterisieren, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Studie PTC-AADC-MA-406, eine longitudinale, multizentrische Beobachtungsstudie von Patienten, die weltweit mit dem auf dem Markt erhältlichen Produkt behandelt wurden, basierend auf Daten eines Registers und auf Grundlage eines vereinbarten Beobachtungsplans, durchführen und die Ergebnisse dieser Studie vorlegen.	Jährliche Vorlage bei jeder jährlichen Verlängerung

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities"), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Risk-Management-Plan (RMP), der Bestandteil der Zulassung ist, beschreibt die Aktivitäten des pharmazeutischen Unternehmers, um die Risiken bei der Anwendung von Eladocagene exuparvovec zu minimieren und einen bestimmungsgemäßen Gebrauch zu sichern.

Der EPAR legt fest, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durchführt.[2]

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).[1]

Folgende Anforderungen wurden als Aktivitäten des pharmazeutischen Unternehmens festgelegt, um die Risiken bei der Anwendung von Eladocagene exuparvovec zu minimieren und einen bestimmungsgemäßen Gebrauch zu sichern.

Es erfolgen als Pharmakovigilanzmaßnahmen ein Long-term Follow-up der in Studien behandelten Patienten sowie eine Kohorten-Registerstudie unter Anwendungsbedingungen in der Praxis.[2] Zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities") sind in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans folgende Risiken beschrieben, auf die auch im aktuellen Status European Public Assessment Report (EPAR) [2] verwiesen wird:

Tabelle 3-17: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	**Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung** **(routinemäßig und zusätzlich)**	**Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-maßnahmen** **(routinemäßig und zusätzlich)**
Bedeutende identifizierte Risiken		
Dyskinesie	**Routine Risikominimierungs-Maßnahmen:** • SmPC Abschnitt 4.4 und 4.8 • Produktinformation Abschnitt 2 and 4 • Information zur Zeit bis zur Erholung und Verwendung von Dopamin-Antagonisten zur Symptomkontrolle • Verschreibungspflicht **Zusätzliche Risikominimierungs-Maßnahmen:** • Eine Operationsanleitung wird den Behandlungszentren zur Verfügung gestellt, die Eladocagene exuparvovec verabreichen • Kontrollierte Distribution durch qualifizierte Behandlungszentren	**Zusätzliche Pharmakovigilanz-maßnahmen:** • Ein zweiteiliges Register für Patienten, mit aromatischer L-Aminosäure-Decarboxylase-Mangel (AADC-d), mit oder ohne Behandlung mit Upstaza (Eladocagene Exuparvovec) (PTC-AADC-MA-406) (AADCAchieve). • AADC-1602 Langzeit Follow-up Studie für bestehende Patienten
Procedurale Komplikationen, einschließlich Austritt zerebrospinaler Flüssigkeit	**Routine Risikominimierungs-Maßnahmen:** • SmPC Abschnitt 4.4 & 4.2; Produktinformation Sektion 2 • CT Scan postoperativ • Produktinformation Abschnitt 2 • Information zum Monitoring von Patienten auf CSF-Leckage nach Administration • Verschreibungspflicht **Zusätzliche Risikominimierungs-Maßnahmen:** • Eine Operationsanleitung wird den Behandlungszentren zur Verfügung gestellt, die Eladocagene exuparvovec verabreichen • Kontrollierte Distribution durch qualifizierte Behandlungszentren	**Zusätzliche Pharmakovigilanz-maßnahmen:** • Ein zweiteiliges Register für Patienten, mit aromatischer L-Aminosäure-Decarboxylase-Mangel (AADC-d), mit oder ohne Behandlung mit Upstaza (Eladocagene Exuparvovec) (PTC-AADC-MA-406) (AADCAchieve). • AADC-1602 Langzeit Follow-up Studie für bestehende Patienten
Bedeutende potentielle Risiken		

Tumorgenität	**Routine Risikominimierungs-Maßnahmen:** • Verschreibungspflicht **Zusätzliche Risikominimierungs-Maßnahmen:** • Keine	**Zusätzliche Pharmakovigilanz-maßnahmen:** • Ein zweiteiliges Register für Patienten, mit aromatischer L-Aminosäure-Decarboxylase-Mangel (AADC-d), mit oder ohne Behandlung mit Upstaza (Eladocagene Exuparvovec) (PTC-AADC-MA-406) (AADCAchieve). • AADC-1602 Langzeit Follow-up Studie für bestehende Patienten
Immunogenität (einschließlich zellulärer und humoraler Immungenität)	**Routine Risikominimierungs-Maßnahmen:** • SmPC Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 • Informationen über die Bestandteile der Immunreaktion und darüber, wann in klinischen Studien eine Erhöhung der Anti-AAV2-Antikörper auftrat. Diese waren nicht mit einer Zunahme des Schweregrads, der Zahl der unerwünschten Ereignisse oder einer verminderten Wirksamkeit verbunden. Informationen zu den Antikörperspiegeln gegen Kapsid bei Patienten, die im Rahmen des klinischen Studienprogramms behandelt wurden, werden zur Verfügung gestellt • Verschreibungspflicht **Zusätzliche Risikominimierungs-Maßnahmen:** • Keine.	**Zusätzliche Pharmakovigilanz-maßnahmen:** • Ein zweiteiliges Register für Patienten, mit aromatischer L-Aminosäure-Decarboxylase-Mangel (AADC-d), mit oder ohne Behandlung mit Upstaza (Eladocagene Exuparvovec) (PTC-AADC-MA-406) (AADCAchieve). • AADC-1602 Langzeit Follow-up Studie für bestehende Patienten

Übertragung auf Dritte	**Routine Risikominimierungs-Maßnahmen:** • SmPC Abschnitt 4.4 and 6.6 • Informationen über die Zubereitung von Upstaza und die Handhabung des Medikaments und was im Falle einer versehentlichen Exposition zu tun ist **Zusätzliche Risikominimierungs-Maßnahmen:** • Apothekenhandbuch und Patientenkarte werden bereitgestellt.	**Zusätzliche Pharmakovigilanz-maßnahmen:** • Ein zweiteiliges Register für Patienten, mit aromatischer L-Aminosäure-Decarboxylase-Mangel (AADC-d), mit oder ohne Behandlung mit Upstaza (Eladocagene Exuparvovec) (PTC-AADC-MA-406) (AADCAchieve). • AADC-1602 Langzeit Follow-up Studie für bestehende Patienten
Fehlende Information		
Langzeit-Sicherheit (>10 Jahre)	**Routine Risikominimierungs-Maßnahmen:** Verschreibungspflicht **Zusätzliche Risikominimierungs-Maßnahmen:** • Keine	**Zusätzliche Pharmakovigilanz-maßnahmen:** • Ein zweiteiliges Register für Patienten, mit aromatischer L-Aminosäure-Decarboxylase-Mangel (AADC-d), mit oder ohne Behandlung mit Upstaza (Eladocagene Exuparvovec) (PTC-AADC-MA-406) (AADCAchieve). • AADC-1602 Langzeit Follow-up Studie für bestehende Patienten
Verwendung bei Kindern ≤18 Monate Alter	**Routine Risikominimierungs-Maßnahmen:** • SmPC Abschnitt 4.2 • Verschreibungspflicht **Zusätzliche Risikominimierungs-Maßnahmen:** • Keine	**Zusätzliche Pharmakovigilanz-maßnahmen:** • Ein zweiteiliges Register für Patienten, mit aromatischer L-Aminosäure-Decarboxylase-Mangel (AADC-d), mit oder ohne Behandlung mit Upstaza (Eladocagene Exuparvovec) (PTC-AADC-MA-406) (AADCAchieve). • AADC-1602 Langzeit Follow-up Studie für bestehende Patienten

Das CHMP war der Meinung, dass folgende zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen benötigt werden, um zusätzlich zur Routine-Pharmakovigilanz einige der Sicherheitsbedenken weiter zu untersuchen [2]:

Beschreibung	**Fällig am**
Studie AADC-1602 (Nachbeobachtung von klinischen Studien): Um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Upstaza bei Patienten mit Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase(AADC)-Mangel und mit einem schweren Phänotyp weiter zu charakterisieren, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der Studie AADC-1602, einer 10-jährigen Beobachtung der in die klinischen Studien aufgenommenen AADC-CU/1601, AADC-010 and AADC-011 Patientenpopulation, vorlegen.	Jährliche Vorlage bei jeder jährlichen Verlängerung Abschlussbericht: 30. Juni 2030
Studie PTC-AADC-MA-406 (registerbasierte Studie) Um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Upstaza bei Patienten mit Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase(AADC)-Mangel und mit einem schweren Phänotyp weiter zu charakterisieren, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Studie PTC-AADC-MA-406, eine longitudinale, multizentrische Beobachtungsstudie von Patienten, die weltweit mit dem auf dem Markt erhältlichen Produkt behandelt wurden, basierend auf Daten eines Registers und auf Grundlage eines vereinbarten Beobachtungsplans, durchführen und die Ergebnisse dieser Studie vorlegen.	Jährliche Vorlage bei jeder jährlichen Verlängerung

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die dargestellten Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem Risk-Management-Plan abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bekannt.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beruhen entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA auf den Informationen aus der Fachinformation, dem EPAR der EMA sowie den darin enthaltenen Informationen zum Risk-Management-Plan, der für die Überwachung der Behandlung mit Eladocagene exuparvovec implementiert ist. Darüber hinaus wurden die Webseiten der EMA (http://www.ema.europa.eu/ema/) und des BfArM (http://www.bfarm.de/) auf Informationen zu Eladocagene exuparvovec durchsucht.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. PTC. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Upstaza [online]. 7.2022. [Aufgerufen am 09.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/upstaza-epar-product-information_de.pdf.

2. European Medicines Agency (EMA) / CHMP. Assessment report Eladocagene exuparvuvec EMEA/H/C/005352/0000 [online]. 2022. [Aufgerufen am 09.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/upstaza-epar-public-assessment-report_en.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	keine	n.a.	n.a.
2	Smartflow® Kanüle	„Dieses Arzneimittel darf nur mit der ventrikulären SmartFlow-Kanüle infundiert werden“. (Abschnitt 6.6 Fachinformation)	ja
n.a. = nicht anwendbar			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation zu Eladocagene exuparvovec ist Juli 2022.[1]

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM

abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nr. 1):
In der Fachinformation zu Eladocagene exuparvovec ist zu dessen Anwendung keine zwingend erforderliche ambulante ärztliche Leistung vorgesehen, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.[1]

Nr. 2):
Für die im Rahmen der Anwendung notwendigen, stationär eingesetzten, SmartFlow®-Kanüle sowie die passende Spritzenpumpe ist eine Vergütung im DRG-System bisher nicht vorhanden (keine NUB vorhanden).

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde der EBM Gesamt - Stand 3. Quartal 2022 verwendet.[2]

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend

nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. PTC. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Upstaza [online]. 7.2022. [Aufgerufen am 09.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/upstaza-epar-product-information_de.pdf.

2. KBV. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) [online]. 7.2022. [Aufgerufen am 22.07.2022]. URL: https://www.kbv.de/html/ebm.php.