

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Eladocagene Exuparvovec

Dossierbewertung vom 15. November 2022

Datum des Amendments: 18. Januar 2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Hintergrund	6
2 Fragestellung	6
3 Liste der verwendeten Quellen	6
4 Ergebnisse.....	7
4.1 Charakterisierung der Studienpopulation	7
4.2 Mortalität.....	8
4.3 Morbidität.....	9
4.4 Sicherheit	18
5 Zusammenfassung.....	23
Referenzen	26

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakterisierung der Studienpopulation der gepoolten Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601.....	7
Tabelle 2:	Ergebnisse zur Gesamtmortalität in den gepoolten AADC-Studien und in der NHDB; ITT- und NHDB-Population (Datenschnitt: 15.07.2022)	8
Tabelle 3:	Ergebnisse zu Meilensteinen basierend auf PDMS-2 mit dramatischen Effekten in den gepoolten AADC-Studien und in der NHDB; ITT- und NHDB-Population (Datenschnitt: 15.07.2022)	10
Tabelle 4:	Ergebnisse zu Meilensteinen basierend auf PDMS-2 mit dramatischen Effekten in den gepoolten AADC-Studien und in der NHDB mit bekanntem genetischem Defekt; ITT- und NHDB-Population (Datenschnitt: 15.07.2022).....	12
Tabelle 5:	Ergebnisse zum PDMS-2-Gesamtwert der gepoolten AADC-Studien; ITT-Population (Datenschnitt: 15.07.2022).....	15
Tabelle 6:	Ergebnisse zum AIMS-Gesamtwert der gepoolten AADC-Studien; ITT-Population (Datenschnitt: 15.07.2022).....	16
Tabelle 7:	Ergebnisse der BSID-III, kognitive Skala und Sprachskalen, der gepoolten AADC-Studien; ITT-Population (Datenschnitt: 15.07.2022)	17
Tabelle 8:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE für die Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601; Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 15.07.2022).....	19
Tabelle 9:	UE mit Inzidenz ≥ 40 % in einer der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 nach Systemorganklasse und Preferred Term; Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 15.07.2022).....	19
Tabelle 10:	UE in Preferred Term ohne Zuordnung zu einer Systemorganklasse mit Inzidenz ≥ 40 % in einer der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601; Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 15.07.2022).....	20
Tabelle 11:	SUE mit Inzidenz ≥ 20 % in einer der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 nach Systemorganklasse und Preferred Term; Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 15.07.2022).....	21
Tabelle 12:	SUE in Preferred Term ohne Zuordnung zu einer Systemorganklasse mit Inzidenz ≥ 20 % in einer der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601; Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 15.07.2022).....	22

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben in den AADC-Studien (gepoolt) und der NHDB (Datenschnitt: 15.07.2022).....	9
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zu „Alter bei Erreichen der Kopfkontrolle“ in den AADC-Studien (gepoolt) und der NHDB (Datenschnitt: 15.07.2022).....	11
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zu „Alter bei Erreichen des Sitzens ohne Unterstützung“ in den AADC-Studien (gepoolt) und der NHDB (Datenschnitt: 15.07.2022)	11
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zu „Alter bei Erreichen der Kopfkontrolle“ in den AADC-Studien (gepoolt) und der NHDB mit bekanntem genetischem Defekt (Datenschnitt: 15.07.2022).....	13
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zu „Alter bei Erreichen des Sitzens ohne Unterstützung“ in den AADC-Studien (gepoolt) und der NHDB mit bekanntem genetischem Defekt (Datenschnitt: 15.07.2022).....	14

Abkürzungsverzeichnis

AADC	Aromatische L-Aminosäure-Decarboxylase
AIMS	Alberta Infant Motor Scale
BSID-III	Bayley Scales of Infant Development – Third Edition
CU	Compassionate Use
FDA	U. S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
N	Anzahl
NHDB	Natural History Database
PDMS-2	Peabody Developmental Motor Scales – Second Edition
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1 Hintergrund

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

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase (AADC)-Mangels im Alter ab 18 Monaten mit einem schweren Phänotyp.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 15. August 2022 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studien wurden die Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 für die Nutzenbewertung herangezogen. Studie AADC-010 ist eine prospektive, monozentrische, einarmige Phase-I/II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Eladocagene Exuparvovec bei Kindern > 2 Jahren mit bestätigter Diagnose eines AADC-Mangels. Studie AADC-011 ist eine monozentrische, einarmige, prospektive Studie der Phase IIb zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Eladocagene Exuparvovec bei Kindern mit AADC-Mangel. Studie AADC-CU ist eine prospektive, einarmige, monozentrische Studie zur Verabreichung von Eladocagene Exuparvovec im Rahmen eines Härtefallprogramms. Die Nachbeobachtung fand innerhalb der Studie AADC-1601 statt.

Die Nutzenbewertung wurde am 15. November 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 19. Dezember 2022 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Im Stellungnahmeverfahren reichte der pU einen neuen Datenschnitt (15.07.2022) inkl. Daten der Langzeitnachbeobachtungsstudie AADC-1602 ein. Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine ergänzende Bewertung der nachgereichten Daten inklusive Darstellung des indirekten Vergleichs der natürlichen Verlaufskohorte (Natural History Database (NHDB)) mit bekanntem genetischem Defekt.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Daten aus dem neuen Datenschnitt (15.07.2022) bewertet.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Eladocagene Exuparvovec wurde die schriftliche Stellungnahme des pU vom 06.12.2022 [2] als Quelle für dieses Amendment herangezogen.

4 Ergebnisse

Der mit der Stellungnahme des pU eingereichte Datenschnitt vom 15.07.2022 bildet nach Angaben des pU die Basis für die Zulassung bei der FDA (U.S. Food and Drug Administration). Der Datenschnitt war nicht a priori geplant, Unterlagen einer Forderung des Datenschnitts durch die FDA liegen nicht vor.

Die neu eingereichten Daten entstammen der Nachbeobachtungsstudie AADC-1602. In dieser Studie wurden Personen mit entsprechendem Einverständnis aus den Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 eingeschlossen und nachbeobachtet. Laut pU traf dies auf alle Patientinnen und Patienten der AADC-Studien zu.

Angaben zu Beobachtungszeiten und Begleitmedikation werden nicht vorgelegt.

4.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Nachgeliefert wurde eine Darstellung der Populationscharakteristika für die gepoolte AADC-Population, die für die Nutzenbewertung nicht vorlag. In Tabelle 1 sind die Daten zusammengefasst.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation der gepoolten Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601

Charakterisierung der Studienpopulation	AADC-Studien gepoolt ¹⁾ N = 21
<i>Alter zu Baseline (Monate)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	55,2 (25,9) 51,0 (21,0; 102,0)
<i>Alter bei Einsetzen der Symptome, n (%)</i> ≤ 6 Monate ≤ 12 Monate > 12 Monate	n = 20 12 (60) 3 (15) 5 (25)
<i>Alter zu Diagnosezeitpunkt (Monate)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	n = 20 12,7 (7,7) 10,5 (1,0; 29,0)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	10 (48) 11 (52)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> kaukasisch/weiß asiatisch/chinesisch asiatisch/andere	1 (5) 11 (52) 9 (43)
<i>Genotyp bzgl. Gründermutation, n (%)</i> homozygot heterozygot	14 (67) 7 (33)
<i>Präoperative neurologische Befunde, n (%)</i> Schlappheit Okulogyre Krise Körperglied-Dystonie Stimulus-provozierte Dystonie	n = 18 ²⁾ 10 (56) 10 (56) 11 (61) 7 (39)

Charakterisierung der Studienpopulation	AADC-Studien gepoolt ¹⁾ N = 21
<i>Vorthherapie zu Studienbeginn, n (%)</i>	
Ja ³⁾	21 (100)
Anästhetika, allgemein	12 (57)
Hypnotika und Sedativa	18 (86)
Dopaminerge Mittel	14 (67)
Expektorantien	13 (62)
Vitamin B12 und Folsäure	11 (52)

¹⁾ Umfasst die Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601.

²⁾ Darstellung umfasst nicht Ereignisse der Studie AADC-011 (N = 3).

³⁾ Berichtet für $\geq 50\%$.

Abkürzungen: SD: Standardabweichung.

4.2 Mortalität

Bis zum Datenschnitt vom 15.07.2022 verstarben 6 Kinder (29 %) in den AADC-Studien. Die Ergebnisse im Vergleich zur NHDB sind in Tabelle 2 dargestellt. Informationen zum statistischen Modellaufbau und Angaben zu geplanten und angewendeten Zensierungsgründen wurden nicht identifiziert.

Tabelle 2: Ergebnisse zur Gesamtmortalität in den gepoolten AADC-Studien und in der NHDB; ITT- und NHDB-Population (Datenschnitt: 15.07.2022)

Ergebnisse zur Gesamtmortalität	AADC-Studien gepoolt ¹⁾ N = 21	NHDB N = 46
Todesfälle, n (%)	6 (28,6)	3 (6,5)
Zensierungen	k. A.	k. A.
Medianes Alter bei letztem Beobachtungszeitpunkt, Monate (min; max)	k. A.	k. A.
Medianes Alter zum Zeitpunkt des Todes, Monate [95%-KI]	k. A.	k. A.
Hazard Ratio [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ²⁾	2,2 [0,5; 9,2]; 0,2801	

¹⁾ Umfasst die Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601.

²⁾ Post hoc berechnet mittels Cox-Modell. Keine Informationen zum Modellaufbau identifiziert.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; NHDB: Natural History Database.

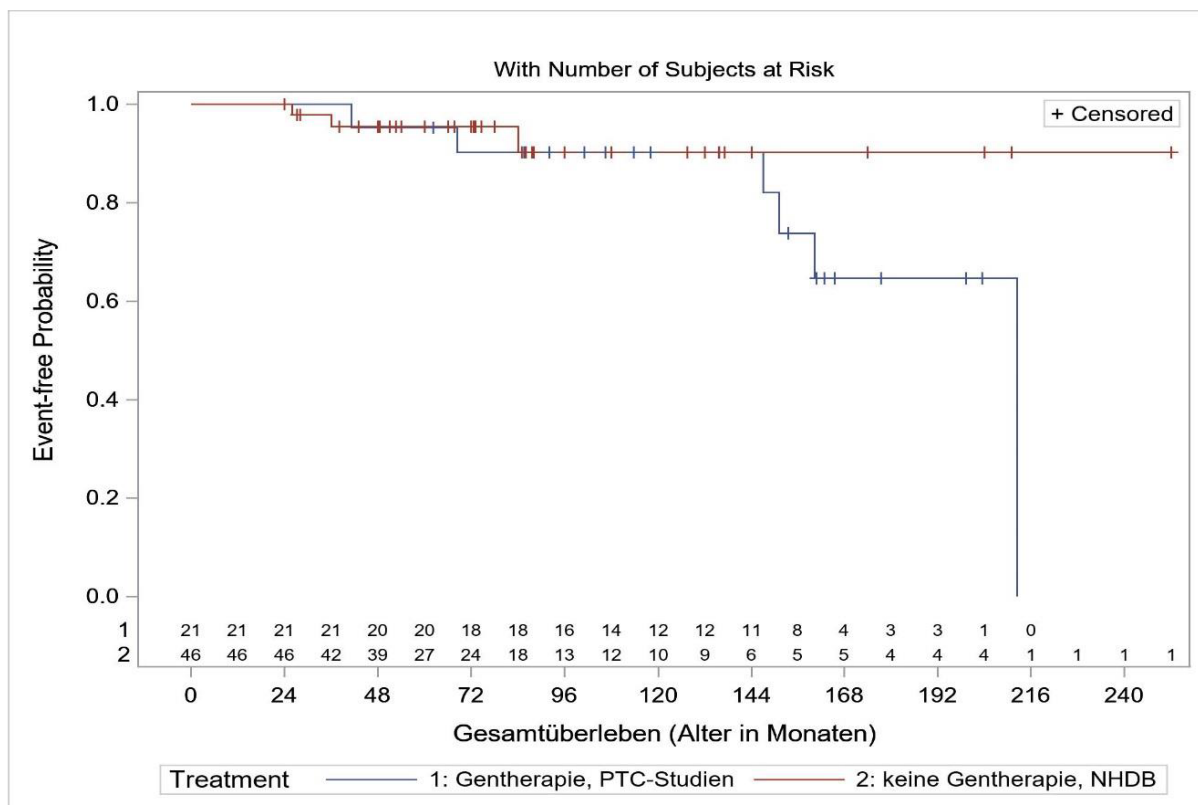


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben in den AADC-Studien (gepoolt) und der NHDB (Datenschnitt: 15.07.2022)

4.3 Morbidität

Meilensteine

AADC-Studien vs. NHDB

Der pU beschreibt in seiner Stellungnahme, dass für die NHDB zur Einstufung als Responder die gleichen Kriterien angewendet wurden wie in den AADC-Studien. Aus den Ausführungen ergibt sich, dass aus den Publikationen ausreichend genaue Informationen zur Anwendung dieser Kriterien zur Verfügung standen.

Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse zu den Meilensteinen „Vollständige Kopfkontrolle“ und „Sitzen ohne Unterstützung“ sind in Tabelle 3 dargestellt. Es fehlen weiterhin Informationen zum statistischen Modellaufbau und Angaben zu geplanten und angewendeten Zensierungsgründen.

Für die NHDB zeigen sich in den Kaplan-Meier-Kurven in den Abbildungen 2 und 3 frühe Zensierungen, die teilweise vor dem Beobachtungsbeginn in den AADC-Studien (dem Alter in Monaten zu Baseline; Median: 51,0 (min; max: 21,0; 102,0)) zu liegen scheinen. Die Validität der Analysen kann aufgrund der fehlenden Informationen nicht beurteilt werden.

Tabelle 3: Ergebnisse zu Meilensteinen basierend auf PDMS-2 mit dramatischen Effekten in den gepoolten AADC-Studien und in der NHDB; ITT- und NHDB-Population (Datenschnitt: 15.07.2022)

Ergebnisse zu Meilensteinen basierend auf PDMS-2	AADC-Studien gepoolt¹⁾ N = 21	NHDB N = 46
Vollständige Kopfkontrolle		
Erreichen der vollständigen Kopfkontrolle ²⁾ , n (%)	14 (66,7)	3 (6,5)
Zensierungen ³⁾ , n (%)	7 (33,3)	43 (93,5)
Medianes Alter bei letztem Beobachtungszeitpunkt, Monate (min; max)	117,0 (41,1; 206,8)	63 (24; 228)
Medianes Alter bei Erreichen der Kopfkontrolle, Monate [95%-KI]	93 [62; 116]	n. b.
Hazard Ratio [95%-KI] ⁴⁾ ; p-Wert ⁴⁾	8,6 [2,5; 30,1]; 0,0007	
Sitzen ohne Unterstützung		
Erreichen des Sitzens ohne Unterstützung ⁵⁾ , n (%)	13 (61,9)	2 (4,3)
Zensierungen ³⁾ , n (%)	8 (38,1)	44 (95,7)
Medianes Alter bei letztem Beobachtungszeitpunkt, Monate (min; max)	117,0 (41,1; 206,8)	63 (24; 228)
Medianes Alter bei Erreichen des Sitzens ohne Unterstützung, Monate [95%-KI]	100 [62; 141]	n. b.
Hazard Ratio [95%-KI] ⁵⁾ ; p-Wert ⁵⁾	10,1 [2,3; 45,2]; 0,0024	

¹⁾ Umfasst die Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601.

²⁾ Erfüllen des PDMS-2-Items 10 der Subskala „Grobmotorik – Balance“, indem das Kind an der Hüfte gestützt sitzt und den Kopf ausrichtet, während es den Kopf dreht, um einem Spielzeug 8 Sekunden lang zu folgen.

³⁾ Keine Angaben zu Regeln oder Gründen der Zensierung.

⁴⁾ Post hoc berechnet mittels Cox-Modell. Keine Informationen zum Modellaufbau identifiziert.

⁵⁾ Erfüllen des PDMS-2-Items 14 der Subskala „Grobmotorik – Balance“, indem das Kind ohne Unterstützung sitzt und das Gleichgewicht 60 Sekunden lang in einer sitzenden Position hält.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; NHDB: Natural History Database; PDMS-2: Peabody Developmental Motor Scales – Second Edition.

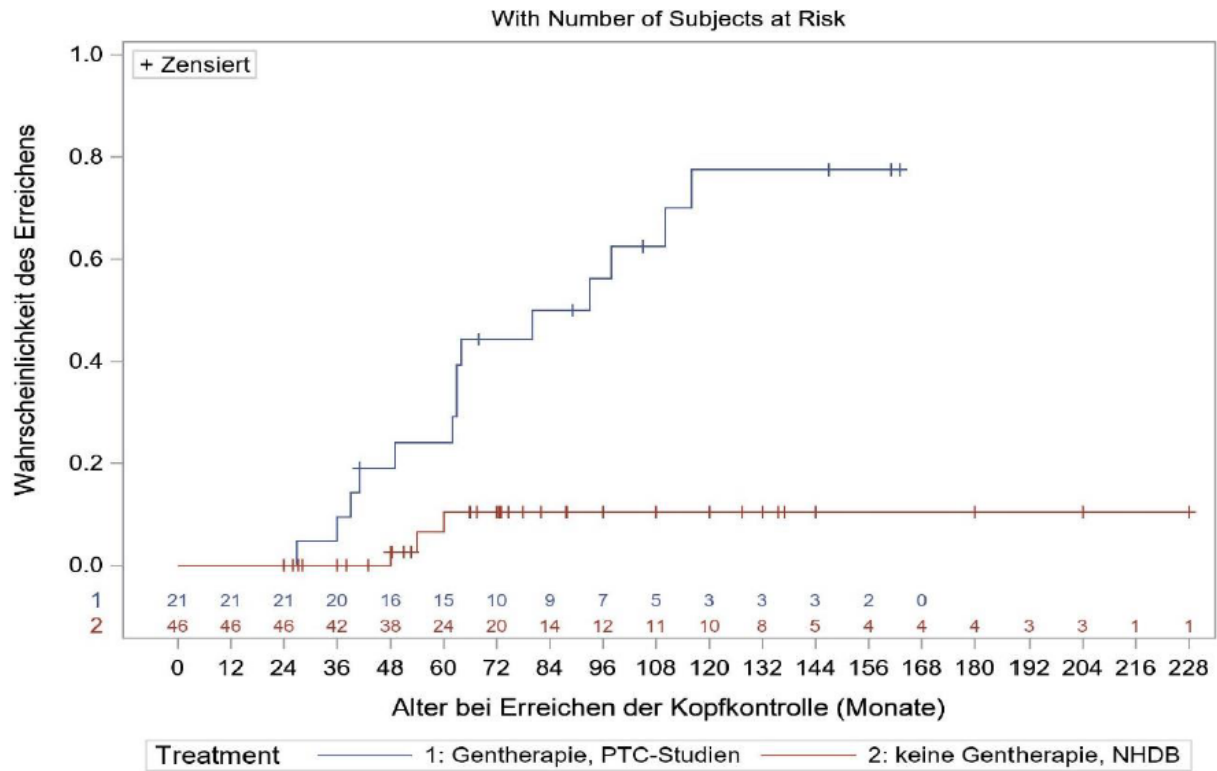


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zu „Alter bei Erreichen der Kopfkontrolle“ in den AADC-Studien (gepoolt) und der NHDB (Datenschnitt: 15.07.2022)

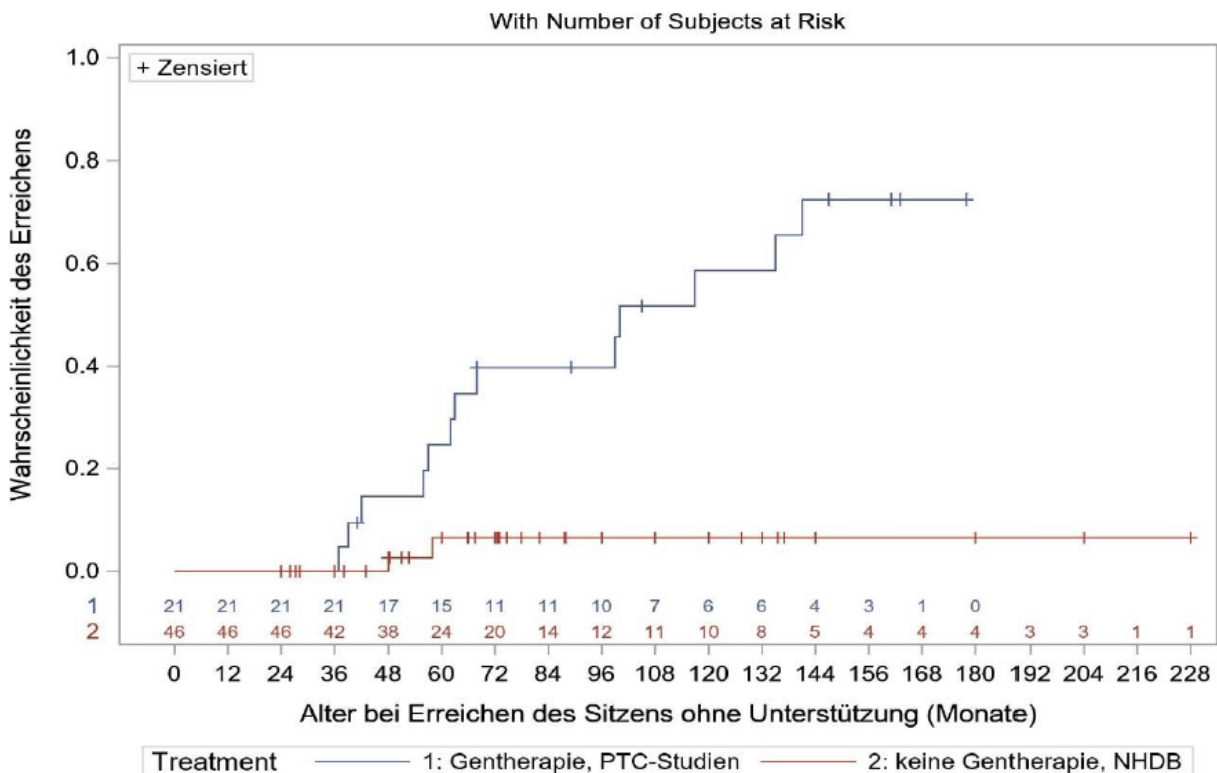


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zu „Alter bei Erreichen des Sitzens ohne Unterstützung“ in den AADC-Studien (gepoolt) und der NHDB (Datenschnitt: 15.07.2022)

AADC-Studien vs. NHDB mit bekanntem genetischem Defekt

Die Ereigniszeitanalyse für die Meilensteine „Vollständige Kopfkontrolle“ und „Sitzen ohne Unterstützung“ unter Berücksichtigung von Personen in der NHDB mit bekanntem genetischem AADC-Defekt sind in Tabelle 4 dargestellt. Bei den Kaplan-Meier-Kurven in den Abbildungen 4 und 5 ist zu beachten, dass hier im Gegensatz zu den Kaplan-Meier-Kurven in den Abbildungen 2 und 3 die Wahrscheinlichkeit für eine Ereignisfreiheit im Gegensatz zur Wahrscheinlichkeit eines Ereigniseintritts dargestellt wird. Die oben adressierten Kritikpunkte gelten auch für diese Analyse.

Eine Darstellung von Populationscharakteristika liegt für diese NHDB-Population nicht vor. Unklar ist, warum in den Studienunterlagen angegeben war, dass für 18 Personen Informationen zum Genotyp vorlagen und in den nachgereichten Auswertungen 35 Personen mit bekanntem genetischem Defekt enthalten sind.

Tabelle 4: Ergebnisse zu Meilensteinen basierend auf PDMS-2 mit dramatischen Effekten in den gepoolten AADC-Studien und in der NHDB mit bekanntem genetischem Defekt; ITT- und NHDB-Population (Datenschnitt: 15.07.2022)

Ergebnisse zu Meilensteinen basierend auf PDMS-2	AADC-Studien gepoolt ¹⁾ N = 21	NHDB N = 35
Vollständige Kopfkontrolle		
Erreichen der vollständigen Kopfkontrolle ²⁾ , n (%)	14 (66,7)	2 (5,7)
Zensierungen	k. A.	k. A.
Medianes Alter bei letztem Beobachtungszeitpunkt, Monate (min; max)	k. A.	k. A.
Medianes Alter bei Erreichen der Kopfkontrolle, Monate [95%-KI]	93 [62; 116]	n. b.
Hazard Ratio [95%-KI] ³⁾ ; p-Wert ³⁾	11,0 [2,5; 48,5]; 0,0015	
Sitzen ohne Unterstützung		
Erreichen des Sitzens ohne Unterstützung ⁴⁾ , n (%)	13 (61,9)	2 (5,7)
Zensierungen	k. A.	k. A.
Medianes Alter bei letztem Beobachtungszeitpunkt, Monate (min; max)	k. A.	k. A.
Medianes Alter bei Erreichen des Sitzens ohne Unterstützung, Monate [95%-KI]	100 [62; 141]	n. b.
Hazard Ratio [95%-KI] ⁴⁾ ; p-Wert ⁴⁾	8,7 [2,0; 38,6]; 0,0045	

¹⁾ Umfasst die Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601.

²⁾ Erfüllen des PDMS-2-Items 10 der Subskala „Grobmotorik – Balance“, indem das Kind an der Hüfte gestützt sitzt und den Kopf ausrichtet, während es den Kopf dreht, um einem Spielzeug 8 Sekunden lang zu folgen.

³⁾ Post hoc berechnet mittels Cox-Modell. Keine Informationen zum Modellaufbau identifiziert.

⁴⁾ Erfüllen des PDMS-2-Items 14 der Subskala „Grobmotorik – Balance“, indem das Kind ohne Unterstützung sitzt und das Gleichgewicht 60 Sekunden lang in einer sitzenden Position hält.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; NHDB: Natural History Database; PDMS-2: Peabody Developmental Motor Scales – Second Edition.

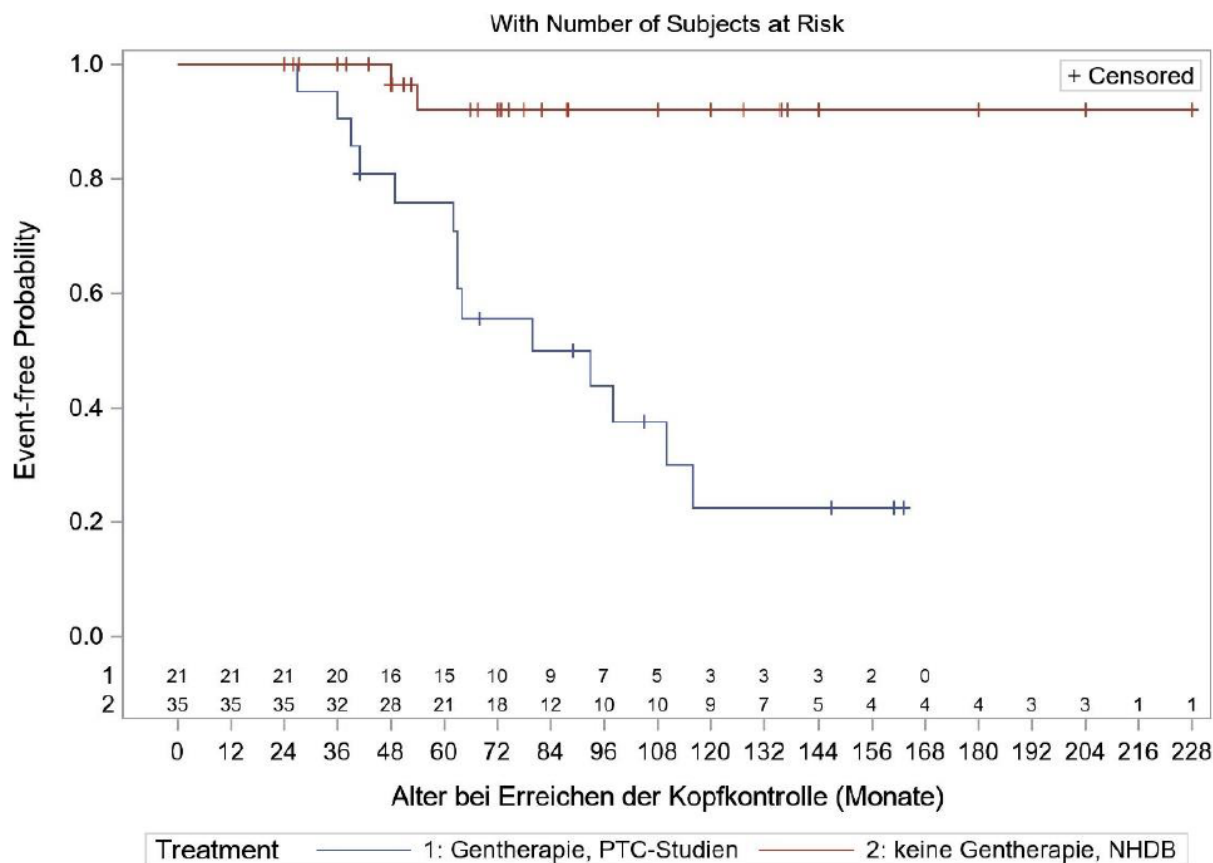


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zu „Alter bei Erreichen der Kopfkontrolle“ in den AADC-Studien (gepoolt) und der NHDB mit bekanntem genetischem Defekt (Datenschnitt: 15.07.2022)

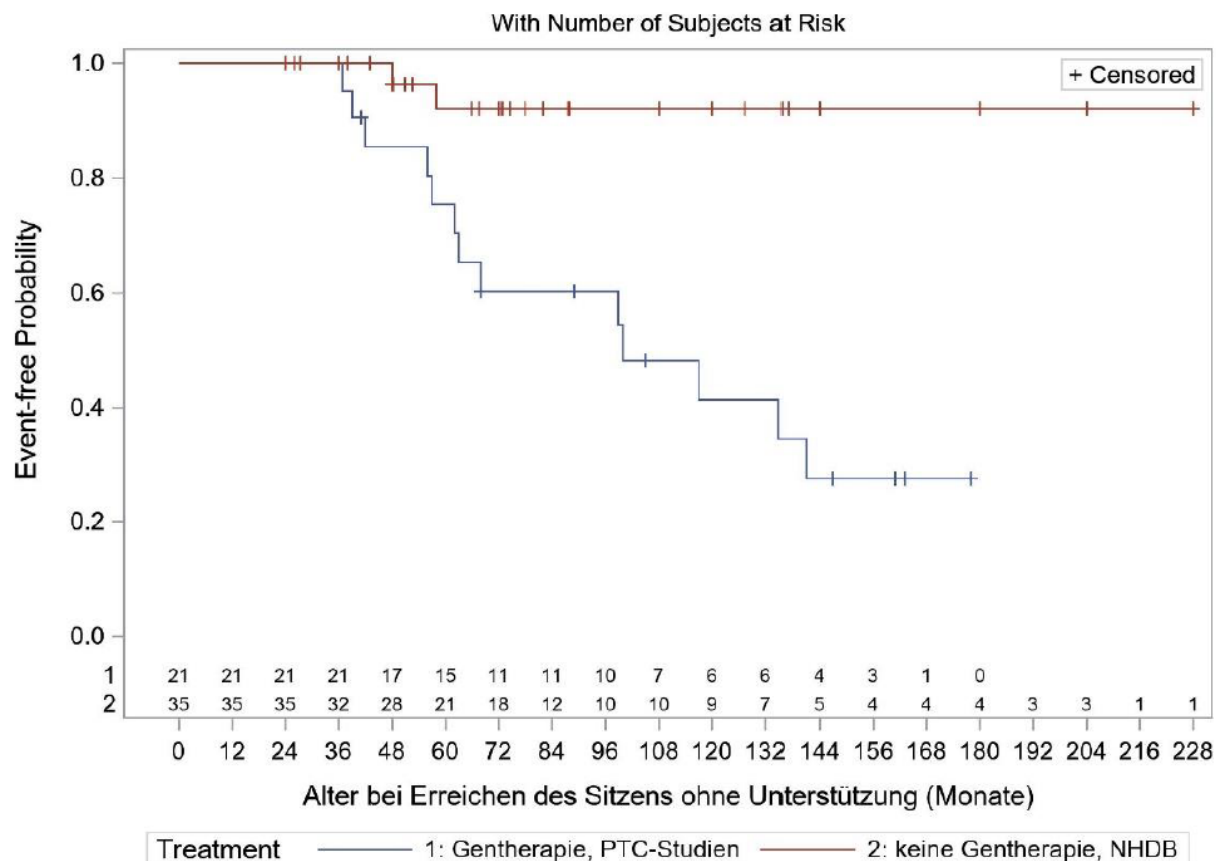


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zu „Alter bei Erreichen des Sitzens ohne Unterstützung“ in den AADC-Studien (gepoolt) und der NHDB mit bekanntem genetischem Defekt (Datenschnitt: 15.07.2022)

PDMS-2

Tabelle 5 stellt die Ergebnisse zu Veränderungen im Gesamtwert der PDMS-2 (Peabody Developmental Motor Scales – Second Edition) im Studienverlauf gepoolt für die AADC-Studien dar.

*Tabelle 5: Ergebnisse zum PDMS-2-Gesamtwert der gepoolten AADC-Studien;
ITT-Population (Datenschnitt: 15.07.2022)*

Ergebnisse zum PDMS-2-Gesamtwert¹⁾	AADC-Studien gepoolt²⁾ N = 21
<i>Absolutwert zu Baseline</i>	
n (%)	21 (100)
Mittelwert (SD)	10,0 (5,6)
Median (min; max)	10,0 (2,0; 26,0)
<i>Veränderung zu Monat 12</i>	
n (%)	18 (86)
LS Mean [95%-KI] ³⁾	62,0 [40,5; 83,6]
<i>Veränderung zu Monat 24</i>	
n (%)	17 (84)
LS Mean [95%-KI] ³⁾	92,6 [71,0; 114,2]
<i>Veränderung zu Monat 36</i>	
n (%)	17 (84)
LS Mean [95%-KI] ³⁾	106,3 [84,6; 127,9]
<i>Veränderung zu Monat 48</i>	
n (%)	14 (67) _4)
LS Mean [95%-KI] ³⁾	
<i>Veränderung zu Monat 60</i>	
n (%)	15 (71)
LS Mean [95%-KI] ³⁾	115,0 [93,0; 136,9]

¹⁾ Höhere Werte stehen für eine bessere Funktion. Es wurden keine Angaben identifiziert, welcher Gesamtwert maximal erreicht werden kann.

²⁾ Umfasst die Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601.

³⁾ Analyse mit wiederholten Messungen mit Zeitpunkt, Alter bei der Gentherapie (in Monaten) und dem Ausgangswert als feste Effekte unter Berücksichtigung der Messwertwiederholungen pro Person.

⁴⁾ Anteil vorhandener Werte zu gering im Vergleich zu ITT-Population.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; PDMS-2: Peabody Developmental Motor Scales – Second Edition; SD: Standardabweichung.

AIMS

Die gepoolten Ergebnisse der AADC-Studien zu Veränderungen des Gesamtwerts der AIMS (Alberta Infant Motor Scale) sind in Tabelle 6 dargestellt.

*Tabelle 6: Ergebnisse zum AIMS-Gesamtwert der gepoolten AADC-Studien; ITT-Population
(Datenschnitt: 15.07.2022)*

Ergebnisse zum AIMS-Gesamtwert ¹⁾	AADC-Studien gepoolt ²⁾ N = 21
<i>Absolutwert zu Baseline</i>	
n (%)	18 (100)
Mittelwert (SD)	2,3 (1,9)
Median (min; max)	2,0 (0,0; 8,0)
<i>Veränderung zu Monat 12</i>	
n (%)	16 (76)
LS Mean [95%-KI] ³⁾	15,5 [9,0; 22,1]
<i>Veränderung zu Monat 24</i>	
n (%)	15 (71)
LS Mean [95%-KI] ³⁾	22,7 [16,1; 29,3]
<i>Veränderung zu Monat 36</i>	
n (%)	15 (71)
LS Mean [95%-KI] ³⁾	24,8 [18,2; 31,4]
<i>Veränderung zu Monat 48</i>	
n (%)	14 (67) ₋₄₎
LS Mean [95%-KI] ³⁾	
<i>Veränderung zu Monat 60</i>	
n (%)	13 (62) ₋₄₎
LS Mean [95%-KI] ³⁾	

¹⁾ Der Gesamtwert kann Werte zwischen 0 und 58 annehmen, wobei höhere Werte für eine bessere motorische Entwicklung stehen.

²⁾ Umfasst die Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601.

³⁾ Analyse mit wiederholten Messungen mit Zeitpunkt, Alter bei der Gentherapie (in Monaten) und dem Ausgangswert als feste Effekte unter Berücksichtigung der Messwertwiederholungen pro Person.

⁴⁾ Anteil vorhandener Werte zu gering im Vergleich zu ITT-Population.

Abkürzungen: AIMS: Alberta Infant Motor Scale; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; SD: Standardabweichung.

BSID-III – Sprachskala und kognitive Skala

Die Ergebnisse der BSID-III (Bayley Scales of Infant Development – Third Edition) sind für die gepoolten AADC-Studien in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Ergebnisse der BSID-III, kognitive Skala und Sprachskalen, der gepoolten AADC-Studien; ITT-Population (Datenschnitt: 15.07.2022)

Ergebnisse der BSID-III	AADC-Studien gepoolt ¹⁾ N = 13
Kognitive Skala²⁾	
<i>Absolutwert zu Baseline</i>	
n (%)	13 (100)
Mittelwert (SD)	10,8 (3,2)
Median (min; max)	10,0 (6,0; 15,0)
<i>Veränderung zu Monat 12</i>	
n (%)	12 (92)
LS Mean [95%-KI] ³⁾	10,3 [6,1; 14,6]
<i>Veränderung zu Monat 24</i>	
n (%)	12 (92)
LS Mean [95%-KI] ³⁾	14,9 [10,7; 19,2]
<i>Veränderung zu Monat 36</i>	
n (%)	11 (85)
LS Mean [95%-KI] ³⁾	17,4 [13,1; 21,8]
<i>Veränderung zu Monat 48</i>	
n (%)	10 (77)
LS Mean [95%-KI] ³⁾	20,0 [15,6; 24,4]
<i>Veränderung zu Monat 60</i>	
n (%)	10 (77)
LS Mean [95%-KI] ³⁾	21,7 [17,3; 26,1] ¹⁾
Expressive Kommunikation²⁾	
<i>Absolutwert zu Baseline</i>	
n (%)	13 (100)
Mittelwert (SD)	7,8 (1,8)
Median (min; max)	7,0 (5,0; 12,0)
<i>Veränderung zu Monat 12</i>	
n (%)	12 (92)
LS Mean [95%-KI] ³⁾	2,6 [-0,1; 5,2]
<i>Veränderung zu Monat 24</i>	
n (%)	12 (92)
LS Mean [95%-KI] ³⁾	4,1 [1,4; 6,7]
<i>Veränderung zu Monat 36</i>	
n (%)	11 (85)
LS Mean [95%-KI] ³⁾	4,8 [2,1; 7,5]
<i>Veränderung zu Monat 48</i>	
n (%)	10 (77)
LS Mean [95%-KI] ³⁾	6,3 [3,6; 9,0]
<i>Veränderung zu Monat 60</i>	
n (%)	10 (77)
LS Mean [95%-KI] ³⁾	6,4 [3,7; 9,1]

Ergebnisse der BSID-III	AADC-Studien gepoolt ¹⁾ N = 13
Rezeptive Kommunikation²⁾	
<i>Absolutwert zu Baseline</i>	
n (%)	13 (100)
Mittelwert (SD)	9,2 (1,8)
Median (min; max)	9,0 (7,0; 13,0)
<i>Veränderung zu Monat 12</i>	
n (%)	12 (92)
LS Mean [95%-KI] ³⁾	4,8 [3,5; 6,1]
<i>Veränderung zu Monat 24</i>	
n (%)	12 (92)
LS Mean [95%-KI] ³⁾	5,6 [4,3; 6,9]
<i>Veränderung zu Monat 36</i>	
n (%)	11 (85)
LS Mean [95%-KI] ³⁾	6,2 [4,8; 7,5]
<i>Veränderung zu Monat 48</i>	
n (%)	10 (77)
LS Mean [95%-KI] ³⁾	7,0 [5,6; 8,3]
<i>Veränderung zu Monat 60</i>	
n (%)	10 (77)
LS Mean [95%-KI] ³⁾	7,6 [6,2; 8,9]

¹⁾ Umfasst die Studien AADC-010 und AADC-011.

²⁾ Höhere Werte stehen für eine bessere Funktion. Es wurden keine Angaben identifiziert, welcher Gesamtwert maximal erreicht werden kann.

³⁾ Analyse mit wiederholten Messungen mit Zeitpunkt, Alter bei der Gentherapie (in Monaten) und dem Ausgangswert als feste Effekte unter Berücksichtigung der Messwertwiederholungen pro Person.

Abkürzungen: BSID-III: Bayley Scales of Infant Development – Third Edition; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; SD: Standardabweichung.

4.4 Sicherheit

In Tabelle 8 sind unerwünschte Ereignisse (UE) dargestellt, die in den Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 bis zum Datenschnitt am 15.07.2022 aufgetreten sind.

Angaben zu Beobachtungszeiten wurden nicht identifiziert. Aus den Studienstarts zwischen 22.10.2014 (Studie AADC-010), 09.11.2016 (Studie AADC-011) und 27.02.2010 (Studie AADC-CU/1601) resultieren jedoch stark variierende Beobachtungszeiten bis zum Datenschnitt am 15.07.2022. Auswertungen analog zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Daten unter Berücksichtigung unterschiedlicher Auswertungszeiträume (dort: Monat 1 bis Monat 12, Monat 1 bis Monat 24, Monat 1 bis Monat 60) wurden nicht vorgelegt. Auf eine gepoolte Darstellung der AADC-Studien wird vor diesem Hintergrund verzichtet. Gleichzeitig erschwert die Darstellung ohne Berücksichtigung von Auswertungszeiträumen die Interpretation der Daten hinsichtlich des Auftretens neuer Ereignisse im vorgelegten Datenschnitt.

Der pU präsentiert für den neuen Datenschnitt UE, welche als schwer klassifiziert wurden. Da keine zugehörige Operationalisierung für die AADC-Studien identifiziert werden konnte, werden diese Ereignisse nicht dargestellt.

Tabelle 8: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE für die Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601; Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 15.07.2022)

Ergebnisse der Nebenwirkungen <i>Personen mit mindestens einem ...</i>	AADC-010 N = 10 <i>n (%)</i>	AADC-011 N = 3 <i>n (%)</i>	AADC-CU/1601 N = 8 <i>n (%)</i>
UE	10 (100)	3 (100)	8 (100)
SUE	8 (80)	3 (100)	8 (100)

Abkürzungen: (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

UE stellt der pU separat nach Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) dar. Eine Zuordnung von PT zu SOC erfolgte nicht. In Tabelle 9 sind UE jeglichen Schweregrads nach SOC und PT dargestellt, sofern eine solche Zuordnung aus der Nutzenbewertung bereits vorhanden war. Alle übrigen UE in PT ohne Zuordnung zu einer SOC sind in Tabelle 10 dargestellt.

Zu beachten ist, dass für die Studie AADC-CU/1601 zum Teil weniger Ereignisse in SOC und PT berichtet werden als im Datenschnitt, welcher der Nutzenbewertung zugrunde lag. Es ist unklar, woraus diese Diskrepanzen rühren.

Tabelle 9: UE mit Inzidenz $\geq 40\%$ in einer der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 nach Systemorganklasse und Preferred Term; Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 15.07.2022)

UE mit Inzidenz $\geq 40\%$¹⁾ MedDRA-Systemorganklasse <i>Preferred Term</i>	AADC-010 N = 10 <i>n (%)</i>	AADC-011 N = 3 <i>n (%)</i>	AADC-CU/1601 N = 8 <i>n (%)</i>
Herzerkrankungen	3 (30,0)	1 (33,3)	1 (12,5)²⁾
Zyanose	2 (20,0)	0 (0)	5 (62,5)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	5 (50)	0 (0)	3 (37,5)²⁾
Entwicklungsbedingte Hüftdysplasie	4 (40)	0 (0)	3 (37,5) ²⁾
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (90,0)	3 (100)	8 (100)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	4 (40,0)	3 (100)	7 (87,5)
Diarrhö	6 (60,0)	2 (66,7)	6 (75,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (100,0)	3 (100)	8 (100)
Fieber	10 (100,0)	3 (100)	8 (100)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (100)	3 (100)	8 (100)
Gastroenteritis	6 (60,0)	2 (66,7)	6 (75,0)
Pneumonie	8 (80,0)	2 (66,7)	7 (87,5)
Infektion der oberen Atemwege	7 (70,0)	2 (66,7)	6 (75,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (20,0)	2 (66,7)	4 (50,0)
Untersuchungen	2 (20,0)	2 (66,7)	0 (0)
Atemgeräusch anomal	1 (10,0)	2 (66,7)	0 (0)

UE mit Inzidenz ≥ 40 %¹⁾ MedDRA-Systemorganklasse <i>Preferred Term</i>	AADC-010 N = 10 <i>n (%)</i>	AADC-011 N = 3 <i>n (%)</i>	AADC-CU/1601 N = 8 <i>n (%)</i>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (60,0)	3 (100)	3 (37,5)
Dehydratation	2 (20,0)	3 (100)	1 (12,5)
Erkrankungen des Nervensystems	10 (100)	3 (100)	8 (100)
Dyskinesie	10 (100)	3 (100)	8 (100)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	0 (0)	0 (0)	4 (50)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (40,0)	0 (0)	0 (0)²⁾
Einschlafstörung	4 (40,0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (50,0)	3 (100)	7 (87,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	4 (40,0)	2 (66,7)	6 (75,0)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	0 (0)	0 (0)	4 (50,0)
Zahnextraktion	0 (0)	0 (0)	4 (50,0)
Gefäßerkrankungen	7 (70,0)	1 (33,3)	7 (87,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (10,0)	0 (0,0)	4 (50,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (50,0)	2 (66,7)	5 (62,5)

¹⁾ Schwellenwert gewählt aufgrund der geringen Stichprobengrößen.

²⁾ Weniger Ereignisse im Vergleich zur Nutzenbewertung berichtet.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 10: UE in Preferred Term ohne Zuordnung zu einer Systemorganklasse mit Inzidenz ≥ 40 % in einer der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601; Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 15.07.2022)

UE in Preferred Term mit Inzidenz ≥ 40 %¹⁾	AADC-010 N = 10 <i>n (%)</i>	AADC-011 N = 3 <i>n (%)</i>	AADC-CU/1601 N = 8 <i>n (%)</i>
Skoliose	5 (50)	2 (66,7)	2 (25,0)
Hypotonie	5 (50)	1 (33,3)	1 (12,5)
Gingivitis	4 (40)	2 (66,7)	5 (62,5)
COVID-19	2 (20)	2 (66,7)	1 (12,5)
Bronchitis	2 (20)	2 (66,7)	1 (12,5)
Anämie	1 (10)	1 (33,3)	4 (50)
Windeldermatitis	0 (0)	2 (66,7)	3 (37,5)
Asthma	0 (0)	2 (66,7)	2 (25,0)

¹⁾ Schwellenwert gewählt aufgrund der geringen Stichprobengrößen.

Abkürzungen: UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die Tabellen 11 und 12 geben eine Übersicht zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), welche in den Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 bis zum Datenschnitt am 15.07.2022 auftraten. Auch hier erfolgte keine Zuordnung von PT zu SOC in den vorgelegten Auswertungen.

Für die Studie AADC-CU/1601 wurden in den SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Herzerkrankungen“ weniger Ereignisse berichtet im Vergleich zum Datenschnitt, der für die Nutzenbewertung berücksichtigt wurde.

Tabelle 11: SUE mit Inzidenz $\geq 20\%$ in einer der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601 nach Systemorganklasse und Preferred Term; Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 15.07.2022)

SUE mit Inzidenz $\geq 20\%$¹⁾ MedDRA-Systemorganklasse <i>Preferred Term</i>	AADC-010 N = 10 <i>n (%)</i>	AADC-011 N = 3 <i>n (%)</i>	AADC-CU/1601 N = 8 <i>n (%)</i>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (80,0)	3 (100)	6 (75,0)
Gastroenteritis	4 (40,0)	2 (66,7)	4 (50,0)
Pneumonie	6 (60,0)	2 (66,7)	6 (75,0)
Pneumonie nach einem Eingriff	2 (20,0)	0 (0)	0 (0)
Infektion der oberen Atemwege	2 (20,0)	1 (33,3)	1 (12,5)
Pneumonie durch Haemophilus	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)
Virale Pneumonie	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (30,0)	0 (0)	5 (62,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (30,0)	0 (0)	2 (25,0)²⁾
Fieber	3 (30,0)	0 (0)	1 (12,5)
Gefäßerkrankungen	2 (20,0)	0 (0)	4 (50,0)
Hypovolämischer Schock	1 (10,0)	0 (0)	2 (25,0)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	2 (20,0)	0 (0)	0 (0)
Entwicklungsbedingte Hüftdysplasie	2 (20,0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (10)	1 (33,3)	5 (62,5)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	0 (0)	0 (0)	2 (25,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (10,0)	3 (100)	1 (12,5)
Dehydratation	1 (10,0)	3 (100)	1 (12,5)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (10,0)	0 (0)	2 (25,0)
Herzerkrankungen	1 (10,0)	0 (0)	0 (0)²⁾
Zyanose	0 (0)	0 (0)	2 (25,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0)	1 (33,3)	2 (25,0)

¹⁾ Schwellenwert gewählt aufgrund der geringen Stichprobengrößen.

²⁾ Weniger Ereignisse im Vergleich zur Nutzenbewertung berichtet.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 12: SUE in Preferred Term ohne Zuordnung zu einer Systemorganklasse mit Inzidenz $\geq 20\%$ in einer der Studien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601; Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 15.07.2022)

SUE in Preferred Term mit Inzidenz $\geq 20\%$¹⁾	AADC-010 N = 10 n (%)	AADC-011 N = 3 n (%)	AADC-CU/1601 N = 8 n (%)
Respiratorische Insuffizienz	2 (20,0)	0 (0)	0 (0)
Septischer Schock	2 (20,0)	0 (0)	0 (0)
COVID-19	1 (10,0)	1 (33,3)	1 (12,5)
Grippe	0 (0)	1 (33,3)	2 (25,0)
Karies	0 (0)	1 (33,3)	1 (12,5)
Bronchitis	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)
Hüftdeformierung	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)

¹⁾ Schwellenwert gewählt aufgrund der geringen Stichprobengrößen.

Abkürzungen: SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

5 Zusammenfassung

Der mit der Stellungnahme eingereichte Datenschnitt vom 15.07.2022 bildet nach Angaben des pU die Basis für die Zulassung bei der FDA. Der Datenschnitt war nicht a priori geplant, Unterlagen einer Forderung des Datenschnitts durch die FDA liegen nicht vor.

Neue Daten wurden im Rahmen der Nachbeobachtungsstudie AADC-1602 generiert. Da kein zugehöriger Studienbericht eingereicht wurde, fehlen wesentliche Informationen zu Beobachtungszeiten und Begleitmedikation.

Indirekter Vergleich

In der Nutzenbewertung wurden als wesentliche Kritikpunkte a) die nicht nachvollziehbare Definition für einen schweren Phänotyp und b) der fehlende Nachweis der Strukturgleichheit zur Ablehnung des indirekten Vergleichs angeführt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens konnte die verwendete Schweregradeinteilung ausreichend nachvollziehbar dargelegt werden. Eine Selektion besonders schwerer Fälle scheint auf Grundlage der vorhandenen Informationen nicht plausibel.

Die Strukturgleichheit der NHDB zur AADC-Population ist jedoch weiterhin nicht ausreichend belegt. Informationen zu bekannten krankheitsmodifizierenden Faktoren, die als mögliche Effektmodifikatoren in Betracht gezogen werden könnten, liegen weiterhin nicht vor.

Zu beachten ist darüber hinaus, dass die Kinder der AADC-Studien zu Baseline im Median 51 Monate (min; max: 21; 102) alt waren. Damit lag das mediane Alter deutlich über 24 Monaten, wobei für die NHDB lediglich die fehlende Kopfkontrolle zu Monat 24 ausschlaggebend war für einen Einschluss. Damit konnten Kinder, die frühzeitig verstarben, nicht in den AADC-Studien eingeschlossen werden. Sofern diese Kinder jedoch in wissenschaftlichen Publikationen erfasst wurden, konnten sie in die NHDB eingehen.

Der indirekte Vergleich wird damit weiterhin nicht als ausreichend valide eingestuft. Da jedoch die Kritikpunkte zur Schweregradeinteilung adressiert wurden, können die dramatischen Effekte in den Meilenstein-Analysen herangezogen werden.

Mortalität

Bis zum Datenschnitt vom 15.07.2022 verstarben 6 Kinder (29 %) in den AADC-Studien. Im Vergleich zum in der Nutzenbewertung dargestellten Datenschnitt sind somit 4 neue Todesfälle im Rahmen der Nachbeobachtung aufgetreten.

Im Vergleich zur NHDB zeigt sich ein statistisch nicht signifikanter Unterschied zuungunsten von Eladocagene Exuparovec. Der indirekte Vergleich wird als nicht valide bewertet (siehe oben).

Morbidität

Die übergeordnete Kritik der Nutzenbewertung, dass für die Endpunkte „PDMS-2“, „AIMS“ und „BSID-III“ allein Auswertungen auf Basis von Absolutwerten trotz möglicher normierter Auswertungen vorgelegt wurden, bleibt bestehen. Damit bleibt weiterhin unklar, ob zunehmende Effekte ebenfalls eine Annäherung an eine Normpopulation bedeuten könnten oder allein auf einen zunehmenden Entwicklungsstand zurückzuführen sein könnten.

Meilensteine

Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen zu den Meilensteinen „Vollständige Kopfkontrolle“ und „Sitzen ohne Unterstützung“ zeigen sehr große Effekte von HR = 8,6 (95%-KI: [2,5; 30,1]; p = 0,0007) und HR = 10,1 (95%-KI: [2,3; 45,2]; p = 0,0024), welche im Bereich von dramatischen Effekten [1] liegen. Eine Interpretation dieser Effekte muss vor dem Hintergrund der niedrigen Datenqualität erfolgen. Gleichzeitig sind die Effekte als konsistent zu betrachten, da sie in aufeinanderfolgenden Meilensteinen beobachtet werden. Eine Auswertung für den nächsten definierten Meilenstein, dem Stehen mit Unterstützung, wurde nicht vorgelegt. Der Gruppenunterschied im folgenden Meilenstein „Gehen mit Unterstützung“ erreichte keine statistische Signifikanz.

Hinsichtlich der Auswertungen fehlen weiterhin Informationen zum statistischen Modell-aufbau und Angaben zu geplanten und angewendeten Zensierungsgründen. Die Validität der Analysen kann aufgrund der fehlenden Informationen nicht beurteilt werden.

PDMS-2

Die Veränderung im Gesamtwert zwischen Baseline und Monat 60 betrug für die gepoolte Population 115 Punkte.

Die Veränderungen deuten darauf hin, dass die Kinder im Vergleich zu Baseline eine bessere Funktion aufwiesen. Da aber keine Angaben identifiziert wurden, welches Maximum der PDMS-2-Gesamtwert annehmen kann, ist eine weitergehende Interpretation dieser Veränderungen nicht möglich.

AIMS

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

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

BSID-III – Sprachskala und kognitive Skala

Das Instrument wurde ausschließlich in den Studien AADC-010 und AADC-011 eingesetzt. Im Vergleich zu Baseline wurde für die gepoolte AADC-Population in der kognitiven Skala zu Monat 60 eine Veränderung um 22 Punkte erzielt. Geringere Veränderungen zeigten sich in den Sprachskalen; für die Skala „Expressive Kommunikation“ zeigte sich zwischen Baseline und Monat 60 eine Veränderung um 6 Punkte und für die Skala „Rezeptive Kommunikation“ zu Monat 60 eine Veränderung um 8 Punkte.

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

Sicherheit

Es wurden Sicherheitsanalysen vorgelegt, welche UE bis zum Datenschnitt am 15.07.2022 abbilden. Eine gepoolte Darstellung der AADC-Studien ohne Berücksichtigung von Auswertungszeiträumen wurde als nicht adäquat bewertet. Auch wenn Angaben zu Beobachtungszeiten fehlen, werden sich diese durch unterschiedliche Studienstarts deutlich unterscheiden.

Die Bewertung der Sicherheit beruht damit auf den Einzelstudien AADC-010, AADC-011 und AADC-CU/1601. Gleichzeitig erschwert die vom pU gewählte Darstellung ohne Berücksichtigung von Auswertungszeiträumen die Beurteilung neuer Ereignisse, die nach den bereits in der Nutzenbewertung dargestellten Zeiträumen auftraten.

Der pU präsentiert für den neuen Datenschnitt Ereignisse, welche als schwer klassifiziert wurden. Da keine zugehörige Operationalisierung für die AADC-Studien identifiziert werden konnte, werden diese Ereignisse nicht dargestellt.

Zu beachten sind zudem Diskrepanzen hinsichtlich der Studie AADC-CU/1601: Für diese Studie werden teilweise weniger Ereignisse berichtet als im Datenschnitt, der der Nutzenbewertung zugrunde lag. Die Ursache dieser Diskrepanzen ist unklar.

Unerwünschte Ereignisse

UE traten bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei allen Studienteilnehmenden auf. Im Vergleich zur Nutzenbewertung sind die numerisch stärksten Anstiege in den SOC „Gefäßerkrankungen“ und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ zu beobachten.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

SUE wurden bei nahezu allen Studienteilnehmenden beobachtet. Im Vergleich zur Nutzenbewertung war eine Person mehr in der Studie AADC-CU/1601 betroffen. Der größte numerische Anstieg ist in der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aufgetreten.

Referenzen

1. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Allgemeine Methoden Version 6.1 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2022. [Zugriff: 22.08.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
2. **PTC Therapeutics International.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Eladocagene Exuparvovec (Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-(AADC)-Mangel, ≥ 18 Monate) 2022-08-15-D-856 [unveröffentlicht]. 06.12.2022.