



IQWiG-Berichte – Nr. 1456

**Eladocagene exuparvovec
(Aromatische-L-Aminosäure-
Decarboxylase-Mangel, ≥ 18
Monate) –**

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G22-28
Version: 1.0
Stand: 11.11.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Eladocagene exuparvovec (Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-Mangel, ≥ 18 Monate) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.08.2022

Interne Auftragsnummer

G22-28

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

Die vorliegende Bewertung erfolgte ohne die Einbindung einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Min Ripoll
- Sarah Mostardt
- Judith Kratel
- Anja Schwalm

Schlagwörter

Eladocagene exuparvovec, Aromatische-L-Aminosäuren-Decarboxylasen, Aminosäurenstoffwechsel – angeborene Störungen, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Eladocagene exuparvovec, Aromatic-L-Amino-Acid Decarboxylases, Amino Acid Metabolism – Inborn Errors, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	1
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	7
3.2.1 Behandlungsdauer	7
3.2.2 Verbrauch	7
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	7
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	7
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	8
3.2.6 Versorgungsanteile	8
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	9
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	9
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	10
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
5 Literatur	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	4
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	9
Tabelle 3: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AADC	Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase
DRG	Diagnosis Related Groups
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
Vg	Vektorgenome

1 Hintergrund

Eladocagene exuparvovec ist ein Arzneimittel zur Behandlung des Aromatischen-L-Aminosäure-Decarboxylase(AADC)-Mangels. Eladocagene exuparvovec ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

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

des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt den Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase(AADC)-Mangel nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß Fachinformation [2]. Demnach ist Eladocagene exuparvovec indiziert für die Behandlung von Patientinnen und Patienten im Alter ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines AADC-Mangels mit einem schweren Phänotyp.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der GKV in 2 Schritten und berechnet schließlich eine Spanne als Unter- und Obergrenze. Das Vorgehen des pU wird in Tabelle 1 zusammengefasst und anschließend näher erläutert.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Bezeichnung	Anteil (%)	Anzahl
1	Prävalenz des AADC-Mangels in der GKV		5–41
2	davon mit schwerem Phänotyp	70–72	4–30

AADC: Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Prävalenz des AADC-Mangels

Die Prävalenz des AADC-Mangels ermittelt der pU über 3 Ansätze.

Ansatz A

Der pU gibt an, eine systematische Literatursuche durchgeführt zu haben, aus der er für 29 Studien Informationen zur Epidemiologie extrahiert hat. 3 Studien zieht er zur Ableitung heran:

Hwu et al. (2012) berichten von 20 lebenden Patientinnen und Patienten in Taiwan im Rahmen einer Fallserie [3]. Ausgehend von 23,23 Millionen Einwohnern für das Jahr 2011 ergibt sich eine Prävalenzrate von 0,86:1 000 000 Einwohner Taiwans.

Chien et al. (2016) untersuchten 127 987 Neugeborene in Taiwan mittels Screening zwischen September 2013 und Dezember 2015 und diagnostizierten bei 4 Patientinnen und Patienten

einen AADC-Mangel [4]. Daraufhin schätzten die Autorinnen und Autoren eine Inzidenzrate zu dieser Erkrankung von 1:32 000 Neugeborenen.

In einem narrativen Review schätzten Himmelreich et al. (2019 und 2021) eine Inzidenzrate von 1:116 000 und eine Prävalenz von 853 Patientinnen und Patienten innerhalb der Europäischen Union (EU) [5,6]. Diesen Schätzungen liegt eine Genanalyse von ca. 200 000 Liquorproben zugrunde, über deren Ergebnisse ursprünglich Whitehead et al. (2018) in einem Kongressposter berichtet hatten [7].

Basierend auf 69 753 000 Versicherten in der GKV in Deutschland [8] und der Prävalenzrate von 0,86:1 000 000 in Taiwan berechnet der pU eine Anzahl von 60 Patientinnen und Patienten mit AADC-Mangel. Da laut pU die Prävalenz in Taiwan zumindest teilweise aufgrund einer Gründer-Mutation-Genvariante besonders hoch erscheint, korrigiert er diese durch Berücksichtigung des Verhältnisses der Inzidenzraten (1:116 000/1:32 000) aus der EU und Taiwan [4-6] und erhält als Ergebnis eine Anzahl von 17 Patientinnen und Patienten in der GKV in Deutschland.

Ansatz B

Im Ansatz B versucht der pU die Prävalenz über die Geburtenprävalenz in Deutschland zu ermitteln. Der pU zieht eine Publikation von Manegold et al. (2009) heran. Diese beschreibt eine für Deutschland erhobene Fallserie, die von 9 diagnostizierten Fällen berichtet [9]. Der pU geht davon aus, dass sich die 9 Fälle auf einen Zeitraum von 33 Jahren beziehen und begründet dies damit, dass die jüngste Person 2 Jahre und die älteste Person 35 Jahre alt war. Bei einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 7 Jahren [10-12] ergibt sich eine Prävalenz von 2 Patientinnen und Patienten für Deutschland. Selbst bei einer höheren Lebenserwartung von 20 Jahren ergäbe sich eine Prävalenz von nur 5 Patientinnen und Patienten in der gesetzlichen Krankversicherung. Diese Zahl nimmt der pU trotz seiner Erwartung, dass die Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation eher bei < 10 Jahren liegt, als Untergrenze an.

Basierend auf der oben beschriebenen Angabe zur Inzidenzrate von 1:116 000 von Himmelreich et al. (2019 und 2021) [5,6] berechnet der pU unter der Annahme von 795 500 Geburten pro Jahr [13] und einer Lebenserwartung von 7 Jahren [10-12] eine Anzahl von 49 Patientinnen und Patienten. Ausgehend von einem GKV-Anteil von 83,9 % berechnet der pU eine Anzahl von 41 Patientinnen und Patienten in der GKV. Diese Zahl bildet die Obergrenze seiner Schätzung.

Ansatz C

Im Ansatz C versucht der pU die Prävalenz über publizierte Angaben zu Patientenzahlen zu ermitteln. Sowohl die internationale Konsensusbasierte Leitlinie zur Diagnose und Behandlung des AADC-Mangels 2017 [14], eine systematische Übersichtsarbeit [10] als auch die Organisation AADC Research Trust [15] gehen von weltweit ca. 200 lebenden bekannten Patientinnen und Patienten aus. Die Einschätzungen basieren auf den in der Literatur

berichteten Fallzahlen. Der pU nimmt an, dass davon 20 Patientinnen und Patienten in Deutschland leben. Zudem gibt er an, dass bei dieser Zahl eine Unterschätzung zwar möglich ist, aber unwahrscheinlich erscheint.

Zusammenfassend leitet der pU über die 3 Ansätze eine Spanne von 5 bis 41 GKV-Patientinnen und Patienten ab.

Schritt 2: Patienten und Patientinnen mit AADC-Mangel mit schwerem Phänotyp

Für das Anwendungsgebiet von Eladocagene exuparvovec bei Patientinnen und Patienten mit schwerem Phänotyp kommt nach Einschätzung des pU ein Anteil von 70 % [12] bis 72 % [10] infrage. In der Publikation Pearson et al. (2020) [12] wird eine internationale Kohorte von 63 Patientinnen und Patienten aus 23 Ländern (Europa, USA, Asien, Südamerika und mittlerer Osten) untersucht. Davon wiesen offenbar 44 Patientinnen und Patienten eine schwere motorische Beeinträchtigung auf, was einem Anteil von ca. 70 % entspricht. Aus dem systematischen Review von Bergkvist et al. (2021) [10] zu 237 Patientinnen und Patienten mit AADC-Mangel entnimmt der pU, dass 96 Patientinnen und Patienten entweder einem schweren, moderaten oder milden Phänotyp und 69 einen schweren Phänotyp aufweisen, was einem Anteil von ca. 72 % entspricht.

Dieser Anteil angewendet auf die Ergebnisse im Schritt 1 ergibt sich laut pU eine Spanne von 4 bis 30 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Ansätze und die Rechenschritte des pU zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation sind rechnerisch nachvollziehbar. Nachfolgend wird insbesondere zur Unter- und Obergrenze Stellung genommen:

Die Berechnung der Untergrenze im Schritt 1 basierend auf Manegold et al. (2009) [9] mit insgesamt 9 Fällen kann methodisch nicht nachvollzogen werden. Der pU setzt die berichteten 9 Fälle als Ausgangsbasis seiner Berechnung an und geht somit implizit von einer vollständigen Erfassung dieses Krankheitsbildes für einen Zeitraum von 33 Jahren in Deutschland aus. Diese Annahme der Vollerfassung ist nicht nachvollziehbar. Zusätzlich begründet der pU diesen Zeitraum von 33 Jahren damit, dass die jüngste Person 2 Jahre alt und die älteste Person 35 Jahre alt war, als die Autorinnen und Autoren die 9 Fälle untersuchten. Dies ist ebenfalls nicht nachvollziehbar. Für die vom pU genannte Untergrenze der Zielpopulation von 4 Patientinnen und Patienten ist daher von einer Unterschätzung auszugehen.

Die Obergrenze der Zielpopulation von 30 Patientinnen und Patienten ist unter der Annahme einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 7 Jahren der Betroffenen in der Größenordnung plausibel.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass in den nächsten 5 Jahren keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich der epidemiologischen Kennzahlen zu erwarten sind.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU veranschlagt – in Übereinstimmung mit der Fachinformation [2] – eine 1-malige Gabe des Wirkstoffs im 1. Behandlungsjahr mittels bilateraler intraputaminer Infusion während einer chirurgischen Sitzung in 2 Bereichen pro Putamen. Es erfolgen keine weiteren Verabreichungen in den Folgejahren.

3.2.2 Verbrauch

Laut Fachinformation [2] erhalten die Patientinnen und Patienten eine Gesamtdosis von $1,8 \times 10^{11}$ Vektorgenomen (Vg) appliziert als 4 (2 pro Putamen) 0,08-ml-Infusionen ($0,45 \times 10^{11}$ Vg). Dies entspricht den Angaben des pU.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angabe des pU für den Klinikeinkaufspreis stimmt mit dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.08.2022 (3 500 000,00 €) überein. In dieser Angabe ist keine Mehrwertsteuer enthalten.

Der Wirkstoff unterliegt nicht der Arzneimittelpreisverordnung. Somit fallen keine Rabatte nach § 130 bzw. § 130a SGB V an. Dies entspricht den Angaben des pU.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass die Behandlung mit Eladocagene exuparvovec folgende zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen umfasst:

- Genetische und molekularbiologische Untersuchung (jeweils 2936,34 € und 166,22 €)
- Stereotaktische Neurochirurgie und perioperative Überwachung (11 792,70 €)
- SmartFlow-Kanüle und Pumpe (Kanüle: 2048,30 €, Spritzenpumpe: 1166,20 €)

Der pU setzt Kosten für die genetische und molekularbiologische Testung an. Es ist möglich, dass die Untersuchungen für einen Teil der Patientinnen und Patienten auch unabhängig vom Einsatz des Arzneimittels erfolgen und somit der genetische und molekularbiologische Nachweis bereits bekannt ist, sodass die zugehörigen Kosten für diese Patientinnen und Patienten nicht immer erneut anfallen.

Für den Krankenhausaufenthalt zur stereotaktischen Neurochirurgie und perioperativen Überwachung setzt der pU für Patientinnen und Patienten mit einem Alter < 18 Jahren den Erlös für die Diagnosis Related Groups (DRG) B20A an (Kraniotomie oder große Wirbelsäulen-Operation mit bestimmter komplexer Prozedur, Alter < 18 Jahre oder mit komplizierenden Faktoren, Alter < 16 Jahre). Diese DRG wird ausgelöst durch die Diagnose „Sonstige Dystonie“ (ICD-10 G24.8) und die stereotaktische Neurochirurgie (OPS-Code 5-014.8) sowie die Verwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien; internationale Zulassung (OPS-Code 5-936.1). Bei einer Verweildauer von 5 Tagen war in der ersten Jahreshälfte 2022 eine Entgeltsumme von 11 792,70 € abzurechnen. Dies ist im Abgleich mit der Fachinformation [2] plausibel, welche unter anderem ein Verbleiben der Patientinnen und Patienten in der Nähe des Krankenhauses für mindestens 48 Stunden nach dem Eingriff erfordert. Ergänzend sei anzumerken: Je nach Komplexitätsgrad des Falles und anderer patientenindividueller Kriterien wie Alter können sich grundsätzlich verschiedene Bewertungsrelationen ergeben und folglich unterschiedlich hohe DRG-Erlöse resultieren.

Für die SmartFlow-Kanüle und Pumpe gibt der pU an, dass sie nicht in der aktuellen Liste Neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB-Liste) (Stichtag: 18.06.2022) zu finden sind. Dennoch gibt er die Kosten dafür an. Dieses Vorgehen ist nicht nachvollziehbar, da sie derzeit nicht separat abrechenbar sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Eladocagene exuparvovec Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 3 518 109,96 €. Die vom pU ausgewiesenen Jahrestherapiekosten beinhalten sowohl die Arzneimittelkosten für Eladocagene exuparvovec ohne Berücksichtigung der Mehrwertsteuer (3 500 000,00 €) als auch Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Darunter fallen Kosten für die genetische und molekularbiologische Untersuchung und den anfallenden stationären Aufenthalt sowie Kosten für die SmartFlow-Kanüle und Pumpe. Die Kostenangaben des pU zum Krankenhausaufenthalt sind plausibel. Die Kosten für die SmartFlow-Kanüle und Pumpe sind nicht separat abrechenbar.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen. Hingegen macht der pU Angaben zu den Kontraindikationen, die sich gemäß der Fachinformation ergeben, sowie zu Therapieabbrüchen. Des Weiteren gibt der pU an, dass ausschließlich eine stationäre Therapie erfolgt, da die Therapie mit Eladocagene exuparvovec im Rahmen eines neurochirurgischen Eingriffs appliziert wird.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Eladocagene exuparvovec ist indiziert für die Behandlung von Patientinnen und Patienten im Alter ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines AADC-Mangels mit einem schweren Phänotyp.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Eladocagene exuparvovec	Patientinnen und Patienten im Alter ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-Mangels mit einem schweren Phänotyp	4–30	Die vom pU ermittelte Untergrenze der Patientenzahlen ist nicht nachvollziehbar und unterschätzt. Die Obergrenze ist unter der Annahme einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 7 Jahren in der Größenordnung plausibel.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Eladocagene exuparvovec

11.11.2022

(Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-Mangel, ≥ 18 Monate)**4.4 Kosten der Therapie für die GKV**

Tabelle 3: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Eladocagene exuparvovec	Patientinnen und Patienten im Alter ab 18 Monaten mit einer klinisch, molekularbiologisch und genetisch bestätigten Diagnose eines Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase-Mangels mit einem schweren Phänotyp	3 500 000,00 ^b	18 109,96	0	3 518 109,96	Die Arzneimittelkosten für Eladocagene exuparvovec sind plausibel. Die Kostenangaben des pU zum Krankenhausaufenthalt sind plausibel. Ergänzend sei anzumerken: Je nach Komplexitätsgrad des Falles und anderer patientenindividueller Kriterien (wie Alter, Schweregrad etc.) können sich grundsätzlich verschiedene Bewertungsrelationen ergeben und folglich unterschiedlich hohe DRG-Erlöse resultieren. Die seitens des pU angesetzten Kosten für die SmartFlow-Kanüle und Pumpe sind derzeit nicht separat abrechenbar.
<p>a. Angabe des pU b. ohne Mehrwertsteuer</p> <p>DRG: Diagnosis Related Groups; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Ptc. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Upstaza [online]. 2022 [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/upstaza-epar-product-information_de.pdf.
3. Hwu WL, Muramatsu S, Tseng SH et al. Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Sci Transl Med* 2012; 4(134): 134ra161. <https://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3003640>.
4. Chien YH, Chen PW, Lee NC et al. 3-O-methyldopa levels in newborns: Result of newborn screening for aromatic l-amino-acid decarboxylase deficiency. *Mol Genet Metab* 2016; 118(4): 259-263. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.05.011>.
5. Himmelreich N, Montioli R, Bertoldi M et al. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency: Molecular and metabolic basis and therapeutic outlook. *Mol Genet Metab* 2019; 127(1): 12-22. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.03.009>.
6. Himmelreich N, Montioli R, Bertoldi M 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; 134(1-2): 216. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.06.010>.
7. Whitehead N, Schu M, Erickson SW et al. Estimated Prevalence of Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase (AADC) Deficiency in the United States, European Union, and Japan. *Hum Gene Ther* 2018; 29(12): A131.
8. Bundesministerium für Gesundheit. Daten des Gesundheitswesens 2021 [online]. 2022 [Zugriff: 26.10.2022]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/user_upload/220125_BMG_DdGW_2021_bf.pdf.
9. Manegold C, Hoffmann GF, Degen I et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: clinical features, drug therapy and follow-up. *J Inher Metab Dis* 2009; 32(3): 371-380. <https://dx.doi.org/10.1007/s10545-009-1076-1>.
10. Bergkvist M, Stephens C, Schilling T et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency - a systematic review [online]. 2021 [Zugriff: 13.06.2022]. URL: https://iciem2021.com.au/Microsite/pdf/abstract_493.pdf.
11. Das S, Huang S, Lo AW. Acceleration of rare disease therapeutic development: a case study of AGIL-AADC. *Drug Discov Today* 2019; 24(3): 678-684. <https://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2018.12.006>.

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

12. Pearson TS, Gilbert L, Opladen T et al. AADC deficiency from infancy to adulthood: Symptoms and developmental outcome in an international cohort of 63 patients. *J Inher Metab Dis* 2020; 43(5): 1121-1130. <https://dx.doi.org/10.1002/jimd.12247>.

13. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Geburten 2021 [online]. 2022 [Zugriff: 19.10.2022]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/_inhalt.html.

14. Wassenberg T, Molero-Luis M, Jeltsch K et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12(1): 12. <https://dx.doi.org/10.1186/s13023-016-0522-z>.

15. AADC Research Trust. About Us - The AADC Research Trust [online]. 2022 [Zugriff: 22.08.2022]. URL: <https://www.aadcresearch.org/copy-of-the-trust>.