



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Pegzilarginase(Hyperargininämie (ARG1-D), ≥ 2 Jahren)

Vom 4. Juli 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pegzilarginase (Loargys) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	5
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	9
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.4	Therapiekosten	11
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 ... SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	13
3.	Bürokratiekostenermittlung	16
4.	Verfahrensablauf	16
5.	Beschluss	18
I.	Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Pegzilarginase wie folgt ergänzt:.....	18

II.	Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 4. Juli 2024 in Kraft.....	25
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	26
B.	Bewertungsverfahren.....	26
1.	Bewertungsgrundlagen	26
2.	Bewertungsentscheidung	26
2.1	Nutzenbewertung	26
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	28
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	29
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	33
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	34
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	34
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	35
5.1	Stellungnahme der Immedica Pharma Germany GmbH	35
5.2	Stellungnahme von Prof. Dr. med. Frank Rutsch, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin .. und Centrum für seltene Erkrankungen, Universitätsklinikum Münster	141
5.3	Stellungnahme der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde .. (ÖGKJ), Präsidentin: A. Univ.-Prof. Dr. Daniela Karall.....	149
5.4	Stellungnahme der Medizinischen Hochschule Hannover	156
5.5	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	164
5.6	Stellungnahme von Dr. Jan Philipp Köhler, Facharzt für Innere der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf ..	168
D.	Anlagen	177
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	177

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Pegzilarginase am 15. Januar 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 12. Januar 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Pegzilarginase zur Behandlung von Arginase-1-Mangel (ARG1-D), auch bekannt als Hyperargininämie, bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter ab 2 Jahren ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

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

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. April 2024 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G24-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen, sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pegzilarginase (Loargys) gemäß Fachinformation

Loargys wird angewendet zur Behandlung von Arginase-1-Mangel (ARG1-D), auch bekannt als Hyperargininämie, bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter ab 2 Jahren.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. Juli 2024):

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pegzilarginase wie folgt bewertet:

Für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 2 Jahren mit Arginase-1-Mangel (Hyperargininämie) liegt für Pegzilarginase ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Phase III Studie PEACE (CAEB1102-300A) vor. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegzilarginase (n = 21) gegenüber Placebo (n = 11), jeweils in Kombination mit individuellem Krankheitsmanagement bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Arginase-1-Mangel über 24 Wochen verglichen wurde.

Nach Abschluss dieser kontrollierten-Phase sollten die Studienteilnehmenden in die einarmige Langzeit-Extensionsphase von bis zu 150 Wochen übergehen. Da sich aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe keine valide Interpretation und Bewertung der Ergebnisse zur Ableitung eines Zusatznutzens vornehmen lassen, werden für die vorliegende Nutzenbewertung nur die Daten der 24-wöchigen randomisierten kontrollierten Phase herangezogen.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung der Argininkonzentration im Plasma von Baseline zu Woche 24.

Studienpopulation

Die in die Studie PEACE eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren zwischen 2 und 29 Jahre alt. Pegzilarginase wurde somit nicht bei Personen mittleren und höheren Alters mit entsprechend lang bestehender Erkrankung untersucht.

Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer wiesen eine stark erhöhte Argininkonzentration auf. Daten zu Personen mit ARG1-D, die nur eine moderat erhöhte Argininkonzentration im Plasma aufweisen, wurden bedingt durch das Einschlusskriterium von einem Wert von mindestens 250 µM nicht erhoben.

Zwischen den beiden Behandlungsarmen zeigten sich verschiedene Unterschiede in den Baselinemerkmale der Patientinnen und Patienten wie z. B. Alter, Argininkonzentration, Ausprägung der Spastik, Gehfähigkeit, kognitive Verzögerungen und Muskelkrämpfe. Insgesamt scheint im Kontrollarm eine ältere Population mit einer schwereren Krankheitslast als im Interventionsarm vorzuliegen.

Im Placeboarm erhielt zudem ein geringerer Anteil der Personen eine Begleittherapie aus Stickstoff-Fängern. Darüber hinaus wurden die diätischen Vorgaben im Pegzilarginasearm weitestgehend eingehalten oder sogar unterschritten, während im Placeboarm die Vorgaben über weite Teile der Studie überschritten wurden.

Mortalität

Die Mortalität wurde innerhalb der Sicherheitserfassung erhoben. Es sind im Studienverlauf keine Todesfälle aufgetreten.

Morbidität

Als primärer Endpunkt der Studie PEACE wurde die Änderung der Argininkonzentration zu Woche 24 erhoben. Zudem wurden in der Kategorie Morbidität patientenrelevante Endpunkte zur Mobilität, dem adaptiven Verhalten und dem Gesundheitszustand erfasst. Bei der Interpretation der im Beschluss dargestellten Ergebnisse zur Morbidität ist allgemein zu beachten, dass sich die Patientinnen und Patienten in wesentlichen Baselinecharakteristika zur Krankheitslast, dem Alter, dem individuellen Krankheitsmanagement und auch in den Baselinewerten der erhobenen Endpunkte jeweils zugunsten des Interventionsarms unterschieden. In Bezug auf die Endpunkte zur Mobilität ist zudem unklar, welchen Einfluss das entwicklungsbedingte Erlernen bzw. Verbessern der Motorik unabhängig von der Studienmedikation auf die Endpunkte hat. Dies ist vor allem vor dem Hintergrund, dass die Personen im Placeboarm älter waren, zu berücksichtigen.

Argininkonzentration im Plasma (primärer Endpunkt)

Die Argininkonzentration ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein klinisch relevanter Laborparameter, der zur Diagnosestellung und zur Therapiesteuerung herangezogen wird. Bei Patientinnen und Patienten mit ARG1-D ist die Argininkonzentration regelhaft erhöht, was für die Patientinnen und Patienten motorische und neurologische Schädigungen nach sich zieht. Eine Senkung der Plasmawerte gilt als wichtiges Therapieziel.

In der Studie PEACE zeigte sich im Vergleich zu Baseline eine deutliche Reduktion der Argininkonzentration nach 24 Wochen mit Pegzilarginase, während mit Placebo keine Veränderung beobachtet wurde. Zwischen den Behandlungsarmen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pegzilarginase vor.

Es konnten jedoch keine validen Angaben identifiziert werden, die zeigen, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in der Argininkonzentration auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik hat. Daher wird der Endpunkt nur ergänzend betrachtet.

2-Minuten Gehstest (2MWT)

In der Studie PEACE wurde die Gehfähigkeit als Indikator für die körperliche Leistungsfähigkeit (Ausdauer) der Patientinnen und Patienten über den 2MWT (Gehstrecke, die Patienten innerhalb von 2 Minuten zurücklegen können erhoben) erfasst. Die Nutzung einer Gehhilfe war bei Durchführung des Tests erlaubt.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den Veränderungen der absoluten Gehstrecke von Baseline zu Woche 24 zwischen den Studienarmen.

Gillette Functional Assessment Questionnaire (GFAQ)

Der GFAQ dient der Erfassung der selbstständigen, maximalen Funktionen unter Verwendung von Hilfsmitteln und Orthesen. Der Fragebogen setzt sich aus einer „Walking Scale“ sowie aus einem Fragenkatalog bestehend aus 22 Items zusammen. In der PEACE-Studie wird lediglich die 10-stufige Walking Scale erhoben, welche die übliche Fähigkeit zur Fortbewegung mit Hilfe der normalerweise verwendeten Hilfsmittel der Patienten und Patientinnen erfasst. Ein niedrigerer Wert auf der Skala entspricht einer schlechteren Gehfähigkeit. Erhoben wurde die Skala durch die Befragung der Erziehungsberechtigten.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die kontinuierliche Analyse der Mittelwerte zur Veränderung des GFAQ zwischen Baseline und Woche 24 herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Pegzilarginase oder Placebo.

Gross Motor Function Measure (GMFM)

Zur Bestimmung der grobmotorischen Fähigkeiten wurde das Beobachtungsinstrument GMFM eingesetzt, das ursprünglich für Kinder mit Zerebralparese entwickelt wurde. Die verschiedenen darin enthaltenen Aufgaben orientieren sich an der Durchführbarkeit durch ein gesundes, motorisch normal entwickeltes 5-jähriges Kind und sind entsprechend der kindlichen motorischen Entwicklungsschritte in 5 Dimensionen (A-E) unterteilt. Nach einer Änderung des Studienprotokolls in der PEACE-Studie wurde nur die Dimension D mit Aufgabenstellungen zum Stehen und Dimension E mit Aufgaben zum Gehen, Laufen und Springen erfasst.

In der Studie PEACE zeigte sich für den GMFM der Dimension E kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Placebo und Pegzilarginase in der Veränderung der grobmotorischen Fähigkeit von Baseline zu Woche 24.

Für die Veränderung des GMFM-D von Baseline zu Woche 24 legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier und im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens verschiedene Analysen vor. Hintergrund hierfür ist, dass in der präspezifizierten Hauptanalyse eine Person mit einem Baselinewert von 0 eingegangen ist und die Effekte je nach gewählter Methodik und Umgang mit diesem fehlenden Baselinewert variieren.

Der Unterschied ist nicht über alle Analysen hinweg statistisch signifikant. Auf Basis der jeweiligen Werte von Hedges'g lässt sich zudem bei den beiden signifikanten Auswertungsergebnissen nicht ableiten, dass ein klinisch relevanter Effekt für den GMFM-D vorliegt.

Functional Mobility Scale (FMS)

Die funktionelle Mobilität sollte in der PEACE-Studie mittels der FMS ermittelt werden. Die FMS erfasst jeweils auf einer 6-stufigen Ordinalskala die hinsichtlich der alltäglichen Fortbewegung genutzten Hilfsmittel bzw. Hilfestellungen in unterschiedlichen Umgebungen.

Eine durch die Hyperargininämie verursachte Einschränkung der Mobilität und eine damit zusammenhängende Angewiesenheit auf Hilfsmittel zur Fortbewegung wird grundsätzlich als patientenrelevant erachtet. Die FMS erfasst jedoch nicht die krankheitsspezifische, sondern die generelle Angewiesenheit auf Fortbewegungsmittel bzw. Hilfestellungen - ohne Einbezug anderer direkter Morbiditäts- und Lebensqualitätsparameter. Dadurch kann nicht ausgeschlossen werden, dass für einen Teil der Patientinnen und Patienten z.B. das entwicklungsbedingte Erlernen vom Laufen zu einer Verbesserung unabhängig von der Studienmedikation führen kann oder krankheitsunabhängige Umstände, wie z.B. ein Sturz oder die Verfügbarkeit von Gehhilfen das Ergebnis beeinflussen.

Der Endpunkt wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition (VABS-II)

Der in der PEACE Studie erhobene Endpunkt VABS-II, der die Fähigkeit, die Herausforderungen des täglichen Lebens zu bewältigen, erfasst, wird in der Nutzenbewertung aufgrund von Unklarheiten in der Operationalisierung nicht berücksichtigt.

Caregiver Global Impressions of Severity (CaGI-S) und Caregiver Global Impressions of Change (CaGI-C)

Der CaGI-S ist ein Fragebogen, der vorliegend im Rahmen einer Fremdbewertung durch die Betreuungspersonen den Eindruck hinsichtlich der aktuellen Defizite der Studienteilnehmenden in Bezug auf Mobilitätsaspekte, Alltagskompetenzen, soziale Fähigkeiten und adaptives Verhalten im Vergleich zu anderen Personen derselben Altersgruppe ohne ARG1-Mangel erfasst. Der Endpunkt wird aufgrund unklarer Validität nicht herangezogen. Die Erhebung des CaGI-C, der den Eindruck der Betreuungsperson von der

Veränderung in der Qualität von Mobilitätsaspekten, Alltagskompetenzen, sozialen Fähigkeiten und vom adaptiven Verhalten erfassen soll, erscheint zwar valider als der CaGI-S, es liegen jedoch keine Auswertungen mit adäquaten Effektschätzern vor. Der Endpunkt kann daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

Lebensqualität

Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)

Der PedsQL ist ein etabliertes, generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welches vier Dimensionen (körperliche, emotionale, soziale und schulische Fähigkeiten) umfasst.

In der PEACE-Studie wurde der PedsQL für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren erhoben. Die Erhebung erfolgte durch eine Selbstbeurteilung oder – wenn keine Fähigkeit zur Selbstbeurteilung vorlag oder die Personen jünger als 5 Jahre waren – durch die Fremdbeurteilung der Eltern. Da eine gemeinsame Auswertung der Fremd- und Selbstbewertung des PedsQL als nicht sachgerecht eingeschätzt wurde, hat der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eine getrennte Auswertung der Selbst- und Fremdbewertung vorgelegt. Die nachgereichten Analysen werden jedoch nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Für die Fremdbewertung des PedsQL waren die Rückläufe zu gering und zudem kann nicht von einer *Missing completely at random*-Annahme ausgegangen werden.

Die Selbstbewertung wird aufgrund von Validitätseinschränkungen nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Für manche Personen lag neben den Selbsteinschätzungen auch Fremdbewertungen vor. Es lagen weder formalisierte Kriterien noch dokumentierte Gründe für die psychologische Beurteilung der Fähigkeit zu Selbstbewertung vor. Die Einteilung erfolgte in individueller Abwägung auf Basis der fachlichen Expertise des Prüfpersonals bzw. des Psychologen oder der Psychologin. Ob diese Personen in der Lage waren eine valide Selbsteinschätzung abzugeben, ist daher unklar und konnte auch im Stellungnahmeverfahren nicht abschließend geklärt werden.

Nebenwirkungen

In der Studie PEACE zeigte sich für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE) und schwere UE sowie Abbruch wegen UEs jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es wurden dabei die UEs berücksichtigt, die ab der 1. Dosis der Studienmedikation bis zum Behandlungsende der RCT-Phase zu Woche 24 auftraten. Auch bei dem Anteil der Personen mit einem „UE von besonderem Interesse“ zeigten sich zwischen den Studienarmen, in den durch den pharmazeutischen Unternehmer definierten Kategorien „Überempfindlichkeit“, „Reaktion an der Injektionsstelle“, „Hyperammonämische Episoden“ und in dem post hoc definierten UE „Anomaler Leberfunktionstest“, keine signifikanten Unterschiede.

Gesamtbewertung

Für die vorliegende Nutzenbewertung zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit Arginase-1-Mangel (Hyperargininämie) liegen Ergebnisse der randomisierten Placebo-kontrollierten pivotalen Phase-III-Studie PEACE über 24 Wochen vor.

Im Rahmen der Studie traten keine Todesfälle auf.

In der Endpunktkategorie Morbidität ergeben sich in der Gesamtschau keine signifikanten, klinisch relevanten Unterschiede in den patientenrelevanten Endpunkten zu den motorischen Fähigkeiten der Patientinnen und Patienten (2MWT, GFAQ, GMFM-E). Im Endpunkt GMFM-D zeigen nur zwei der fünf durchgeführten Auswertungen statistisch signifikante Unterschiede

zum Vorteil von Pegzilarginase, jedoch lässt sich auf Basis der jeweiligen Werte des Hedges'g nicht ableiten, dass ein klinisch relevanter Effekt für den GMFM-D vorliegt.

Die Argininkonzentration ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein für die Diagnosestellung und Therapiesteuerung klinisch relevanter Laborparameter. Zwischen den Behandlungsarmen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied bei der Reduktion der Argininkonzentration zugunsten von Pegzilarginase vor. Es konnten jedoch keine validen Angaben identifiziert werden, die zeigen, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in der Argininkonzentration auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik hat. Es lassen sich somit für die Morbidität in der Gesamtschau keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede ableiten.

Für die Nebenwirkungen konnten weder Vor- noch Nachteile für Pegzilarginase beobachtet werden. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Pegzilarginase zur Behandlung mit Arginase-1-Mangel (Hyperargininämie) auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 8 S. 1, 2 i.V.m. § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 4 AM-NutzenV als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Nutzenbewertung von Pegzilarginase erfolgt auf Basis einer randomisierten kontrollierten Phase III Studie PEACE, in der Pegzilarginase mit Placebo jeweils in Kombination mit einem individuellen Krankheitsmanagement über 24 Wochen verglichen wird.

Die Studie weist insbesondere aufgrund der Ungleichverteilung in den Baselinecharakteristika und den Unterschieden im individuellen Krankheitsmanagement zwischen den beiden Behandlungsarmen ein hohes Verzerrungspotential auf. Die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm waren insgesamt älter und schienen schwerer erkrankt zu sein als im Interventionsarm; zudem erhielten weniger Personen im Placeboarm Stickstofffänger als medikamentöse Begleittherapie. Darüber hinaus wurden die diätischen Vorgaben im Pegzilarginasearm weitestgehend eingehalten oder sogar unterschritten, während im Placeboarm die Vorgaben über weite Teile der Studie überschritten wurden. Insgesamt können die Ergebnisse somit zugunsten von Pegzilarginase verzerrt sein.

Des Weiteren ist die Ergebnissicherheit aufgrund der geringen Studiengröße - bedingt durch die Seltenheit der Erkrankung - insgesamt limitiert.

In der Gesamtbetrachtung resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Loargys mit dem Wirkstoff Pegzilarginase. Loargys wurde als Orphan unter besonderen Bedingungen zugelassen und wird angewendet zur Behandlung von Arginase-1-Mangel, auch bekannt als Hyperargininämie, bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter ab 2 Jahren.

Für die Nutzenbewertung liegen Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Phase III Studie PEACE vor, in der Pegzilarginase gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit individuellem Krankheitsmanagement bei Personen ab 2 Jahren mit Arginase-1-Mangel (n = 32) über 24 Wochen verglichen wurde.

Im Rahmen der Studie traten keine Todesfälle auf.

In der Endpunktkategorie Morbidität ergeben sich in der Gesamtschau keine signifikanten, klinisch relevanten Unterschiede in den patientenrelevanten Endpunkten zu den motorischen Fähigkeiten der Patientinnen und Patienten (2MWT, GFAQ, GMFM-E). Im Endpunkt GMFM-D zeigen nur zwei der fünf durchgeführten Auswertungen statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Pegzilarginase, jedoch lässt sich auf Basis der jeweiligen Werte des Hedges'g nicht ableiten, dass ein klinisch relevanter Effekt für den GMFM-D vorliegt.

Die Argininkonzentration ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein für die Diagnosestellung und Therapiesteuerung klinisch relevanter Laborparameter. Zwischen den Behandlungsarmen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied bei der Reduktion der Argininkonzentration zugunsten von Pegzilarginase vor. Es konnten jedoch keine validen Angaben identifiziert werden, die zeigen, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in der Argininkonzentration auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik hat. Es lassen sich somit für die Morbidität in der Gesamtschau keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede ableiten.

Für die Nebenwirkungen konnten weder Vor- noch Nachteile für Pegzilarginase beobachtet werden. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

Die Studie PEACE weist insbesondere aufgrund der Ungleichverteilung in den Baseline-Charakteristika und den Unterschieden im individuellen Krankheitsmanagement zwischen den beiden Behandlungsarmen ein hohes Verzerrungspotential auf, wobei die Ergebnisse zugunsten von Pegzilarginase verzerrt sein können. Des Weiteren ist die Ergebnissicherheit aufgrund der geringen Studiengröße - bedingt durch die Seltenheit der Erkrankung - insgesamt limitiert.

In der Gesamtschau wird für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 2 Jahren mit Arginase-1-Mangel (Hyperargininämie) ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag G24-01) zugrunde gelegt. Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind jedoch mit Unsicherheit behaftet.

Insbesondere da Angaben zu Anteilswerten für ethnische Gruppen, die zur Berechnung der Prävalenz des ARG1D für Deutschland veranschlagt wurden, fehlen und unklar ist, ob die angenommene durchschnittliche Lebenserwartung von 40 Jahren auf Deutschland übertragbar ist und die Häufigkeiten von Mutationen, die für ARG1-D verantwortlich sind, repräsentativ sind.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Loargys (Wirkstoff: Pegzilarginase) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Mai 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/loargys-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pegzilarginase sollte durch in der Therapie mit erblichen Stoffwechselerkrankungen erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde *European Medicines Agency* (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Gemäß den Vorgaben der europäischen Zulassungsbehörde hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für Patientinnen und Patienten und Betreuungspersonen enthält, zur Verfügung zu stellen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2024).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pegzilarginase	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

In der Fachinformation wird eine Anfangsdosis von 0,1 mg/kg Körpergewicht (KG) pro Woche empfohlen, die anschließend schrittweise angepasst werden soll. Für die vorliegende

Kostenberechnung wird von einer Erhaltungsdosis zwischen 0,05 und 0,2 mg pro kg KG entsprechend des untersuchten Dosisbereichs in der Zulassungsstudie ausgegangen².

Für die Berechnung der Dosierung in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 und 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht von 2 bis unter 3-Jährigen beträgt 14,1 kg³ und von Erwachsenen 77,7 kg⁴.

Als untere Spanne wird somit eine Dosierung von 0,05 mg/kg KG für die Kinder von 2 und <3 Jahren und als oberen Wert eine Dosierung von 0,2 mg/kg KG für Erwachsene angegeben.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pegzilarginase	0,05 mg/kg KG	0,7 mg	1 x 2 mg	52,1	52,1 x 2mg
	- 0,2 mg/kg KG	- 15,5 mg	- 8 x 2 mg		- 416,8 x 2mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 2 Jahren mit Arginase-1-Mangel (Hyperargininämie)

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pegzilarginase	2 mg	6 718,11 €	2,00 €	380,38 €	6 335,73 €

² Fachinformation: Loargys 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung; Immedica pharma. Stand 15. Dezember 2023

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter, ab 1 Jahr), www.gbe-bund.de

⁴ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, 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.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

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

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder

„unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für

die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 2 Jahren mit Arginase-1-Mangel (Hyperargininämie)

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Pegzilarginase (Loargys); Loargys 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung; Stand: 15. Dezember 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Am 12. Januar 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pegzilarginase beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. April 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Mai 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Mai 2024 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 14. Juni 2024 vorgelegt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. Juni 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. April 2024	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	14. Mai 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	4. Juni 2024 18. Juni 2024	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juni 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Juli 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 4. Juli 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Pegzilarginase (Hyperargininämie (ARG1-D), ≥ 2 Jahren)

Vom 4. Juli 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 7. Mai 2024 (BAnz AT 14.08.2024 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Pegzilarginase wie folgt ergänzt:

Pegzilarginase

Beschluss vom: 4. Juli 2024

In Kraft getreten am: 4. Juli 2024

BAnz AT 27.08.2024 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. Dezember 2023):

Loargys wird angewendet zur Behandlung von Arginase-1-Mangel (ARG1-D), auch bekannt als Hyperargininämie, bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter ab 2 Jahren.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. Juli 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Pegzilarginase 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. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 2 Jahren mit Arginase-1-Mangel (Hyperargininämie)

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Pegzilarginase:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 2 Jahren mit Arginase-1-Mangel (Hyperargininämie)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede, Vorteil beim klinisch relevanten Labor-Parameter Veränderung der Arginin-Konzentration
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie PEACE: RCT-Phase über 24 Wochen; Pegzilarginase vs. Placebo jeweils in Kombination mit einem individuellen Disease Management (IDM)

Mortalität

Endpunkt	Pegzilarginase + IDM n = 21		Placebo + IDM n = 11		Pegzilarginase vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Gesamtmortalität					
	21	0 (0)	11	0 (0)	-

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. April 2024) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 14. Juni 2024, sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Pegzilarginase + IDM n = 21			Placebo + IDM n = 11			Pegzilarginase vs. Placebo
	N	Werte Studien- beginn MW in μM (Log-Skala SD)	Werte Woche 24 MW in μM (Log- Skala SD)	N	Werte Studien- beginn MW in μM (Log-Skala SD)	Werte Woche 24 MW in μM (Log- Skala SD)	Veränderungen GLS Mean [95%- KI]; p-Wert
Argininkonzentration (primärer Endpunkt; ergänzend dargestellt)							
	21	354,0 (1,30)	86,4 (1,60)	11	464,7 (1,21)	426,5 (1,31)	0,23 [0,17; 0,33]; < 0,0001

Endpunkt	Pegzilarginase + IDM n = 21			Placebo + IDM n = 11			Pegzilarginase vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	Änderung Woche 24 zu Baseline LS Mean [95%-KI]	N	Baseline MW (SD)	Änderung Woche 24 zu Baseline LS Mean [95%-KI]	LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert
2MWT (Gehstrecke in Metern)							
	19 ^a	109,0 (55,76)	7,4 [k. A.]	10	99,9 (49,00)	1,9 [k. A.]	5,5 [-15,6; 26,7]; 0,60
GMFM-D (Stehen)^b							
- Präspezifizierte Analyse (mit der Person im Placebo-Arm mit 0 zu Baseline)							
	20	28,0 (9,61)	2,7 [k. A.]	11	26,8 (14,76)	1,3 [k. A.]	1,4 [-1,4; 4,2]; 0,3037
- Präspezifiziertes Modell ohne Person mit fehlendem Baselinewert							
	21	28,05 (9,61)	2,67 [k. A.]	10	29,5 (12,42)	0,42 [k. A.]	2,25 [-0,37; 4,87]; 0,090 ^c
- Sensitivitätsanalyse 1: post-hoc; ohne Person mit fehlendem Baselinewert und mit angepasstem MMRM-Modell aufgrund von Varianzheterogenität							
	20	28,05 (9,61)	2,70 [0,9; 4,5]	10	29,5 (12,42)	0,40 [-0,3; 1,1]	2,30 [0,38; 4,22]; 0,021 ^d
							Hedges' g ^e : 0,66 [-0,12; 1,44]
- Sensitivitätsanalyse 2: post-hoc; Imputation des fehlenden Baselinewertes mit dem durchschnittlichen Baselinewert aller anderen Personen mit einer GMFCS Level IV (7,25 Punkte)							
	20	28,05 (9,61)	2,69 [k. A.]	11	27,48 (13,56) ^f	0,68 [k. A.]	2,01 [-0,51; 4,52]; 0,11 ^g

Endpunkt	Pegzilarginase + IDM n = 21			Placebo + IDM n = 11			Pegzilarginase vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	Änderung Woche 24 zu Baseline LS Mean [95%-KI]	N	Baseline MW (SD)	Änderung Woche 24 zu Baseline LS Mean [95%-KI]	
- Sensitivitätsanalyse 3: post-hoc; Imputation des fehlenden Baselinewertes mit dem durchschnittlichen Baselinewert aller anderen Personen (28,5 Punkte)							
	20	28,05 (9,61)	2,68 [k. A.]	11	29,41 (11,79) ^h	-1,22 [k. A.]	3,90 [0,37; 7,43]; 0,032 ⁱ
							Hedges' g: 0,81 [0,05; 1,58]
GMFM-E^j (Gehen, Laufen, Springen)							
	20 ^k	48,3 (19,93)	4,2 [k. A.]	11	46,5 (24,56)	-0,4 [k. A.]	4,6 [-1,1; 10,2]; 0,11
GFAQ^l (Walking Scale)							
	20 ^k	7,9 (2,05)	0,1 [k. A.]	11	7,5 (2,62)	-0,3 [k. A.]	0,4 [-0,3; 1,0]; 0,23

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine bewertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Nebenwirkungen

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/ Preferred Terms/UE von besonderem Interesse	Pegzilarginase + IDM n = 21		Placebo + IDM n = 11		Pegzilarginase vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt ^m)	21	18 (85,7)	11	11 (100)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)ⁿ	21	4 (19,0)	11	4 (36,4)	0,52 [0,16; 1,70]; 0,40
Schwere unerwünschte Ereignisse^{n,o}	21	1 (4,8)	11	0 (0)	1,64 [0,07; 37,15]; 1,00
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	21	0 (0)	11	0 (0)	-
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Keine schweren UE $\geq 5\%$					

SUEs nach MedDRA (mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)
Keine signifikanten Unterschiede
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen)
Keine signifikanten Unterschiede
<p>a. Der 2MWT sollte erst ab 3 Jahren durchgeführt werden. Es gibt im Pegzilarginasearm mindestens 1 Person, die zu Studienbeginn 2 Jahre alt ist. Es ist unklar, weshalb für 1 Person keine Berechnung für die Veränderung von Baseline zu Woche 24 vorliegt. Die Rückläufe können nicht in Gänze nachvollzogen werden.</p> <p>b. Wertebereich 0–39. Höhere Werte entsprechen einer höheren grobmotorischen Funktion.</p> <p>c. MMRM mit Besuch, Studienbehandlung und Interaktion zwischen Besuch und Studienbehandlung als Effekte, und dem Baselinewert als Kovariate. Standard-Kovarianzstrukturtyp = unstrukturiert. Es wurde keine stratifizierte Analyse vorgelegt. Im präspezifizierten nicht parametrischen Wilcoxon-Rangsummentest zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,094$).</p> <p>d. MMRM mit Besuch, Studienbehandlung und Interaktion zwischen Besuch und Studienbehandlung als Effekte, und dem Baselinewert als Kovariate. Standard-Kovarianzstrukturtyp = unstrukturiert, jedoch wurde gemäß Stellungnahme hier eine Compound-Symmetry-Struktur angewendet. Es wurde keine stratifizierte Analyse vorgelegt. Unter Verwendung des Mancl-DeRouen-Kovarianzschätzers, welcher auf Basis der vorliegenden eingeschränkten Informationen als gleichwertig eingeschätzt wird, zeigt sich ein signifikanter Effekt ($p = 0,028$) mit einem Effektschätzer von 2,25 [0,27; 4,23] und einem Hedges' g von 0,64 [-0,14; 1,41]. Aus Übersichtsgründen werden die Ergebnisse nicht zusätzlich tabellarisch dargestellt.</p> <p>e. Die Bewertbarkeit des Hedges' g wird bei ungleicher Varianz vom pU in Frage gestellt.</p> <p>f. Für 1 Person (mit GMFCS-Level IV) lag kein Baselinewert vor. Der fehlende Baselinewert wurde imputiert mit 7,25, was dem durchschnittlichen Baselinewert aller anderen Personen mit einem GMFCS-Level von IV entspricht.</p> <p>g. Im präspezifizierten nicht parametrischen Wilcoxon-Rangsummentest zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,15$).</p> <p>h. Für 1 Person (mit GMFCS-Level IV) lag kein Baselinewert vor. Der fehlende Baselinewert wurde imputiert mit 28,5, was dem durchschnittlichen Baselinewert aller anderen Personen (unabhängig von Behandlungsarm und GMFCS-Level) entspricht.</p> <p>i. Im präspezifizierten nicht parametrischen Wilcoxon-Rangsummentest zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,045$).</p> <p>j. Wertebereich 0–72. Höhere Werte entsprechen einer höheren grobmotorischen Funktion.</p> <p>k. 1 Person brach die Studie zu Woche 6 ab, weshalb zu Woche 24 im Pegzilarginasearm 20 Personen in die Berechnung eingingen.</p> <p>l. Wertebereich von 1–10. Höhere Werte entsprechen einer besseren Gehfähigkeit.</p> <p>m. Patientenrelevanz von Laborparametern unklar.</p> <p>n. Post-hoc definierte SUE ohne Erkrankungsbezug werden im Dossier bei 1 Person (ggü. vorliegend 4 Personen) im Pegzilarginasearm berichtet und bei keiner Person (ggü. vorliegend 4 Personen) im Placeboarm. Die Anzahl von Personen mit schweren UE stimmt zwischen den beiden Auswertungsvorgehen überein.</p> <p>o. Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung (mild, moderat, schwer) verwendet.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; GFAQ = Gillette Functional Assessment Questionnaire; GLS = Geometric Least Square; GMFM = Gross Motor Function Measure-88; IDM = Individuelles Disease Management; log = logarithmiert; LS = Least Square; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW = Mittelwert; μM = Mikromolar; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT = Preferred Term; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie; RR = Relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SOC = Systemorganklasse; (S)UE = (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; vs. = versus</p>

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

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 2 Jahren mit Arginase-1-Mangel (Hyperargininämie)

ca. 50 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Loargys (Wirkstoff: Pegzilarginase) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Mai 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/loargys-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pegzilarginase sollte durch in der Therapie mit erblichen Stoffwechselerkrankungen erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für Patientinnen und Patienten und Betreuungspersonen enthält, zur Verfügung zu stellen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 2 Jahren mit Arginase-1-Mangel (Hyperargininämie)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pegzilarginase	330 091,53 - 2 640 732,26 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Juni 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 2 Jahren mit Arginase-1-Mangel (Hyperargininämie)

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen

Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 4. Juli 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. Juli 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 27.08.2024 B3

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtliche-veroeffentlichung?6>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Pegzilarginase zur Behandlung der Hyperargininämie (ARG1-D) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. Januar 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Pegzilarginase eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 15. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 14. Juni 2024 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pegzilarginase (Hyperargininämie (ARG1-D), ≥ 2 Jahren) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pegzilarginase (Hyperargininämie (ARG1-D), ≥ 2 Jahren)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pegzilarginase
- **Handelsname:** Loargys
- **Therapeutisches Gebiet:** Hyperargininämie (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Immedica Pharma Germany GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.01.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.04.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.05.2024
- **Beschlussfassung:** Anfang Juli 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-01-15-D-1022)

Modul 1

(PDF 426,68 kB)

Modul 2

(PDF 532,50 kB)

Modul 3

(PDF 869,87 kB)

Modul 4

(PDF 2,98 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4

(PDF 25,16 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1052/>

15.04.2024 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.04.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1,08 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 281,53 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 243,53 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.05.2024
 - Mündliche Anhörung: 27.05.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 21.05.2024 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.05.2024** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pegzilarginase - 2024-01-15-D-1022*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 27.05.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 21.05.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juli 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pegzilarginase (Hyperargininämie (ARG1-D), ≥ 2 Jahren) - Gemeinsamer Bundesausschuss
Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed [\(Tipps zur Nutzung\)](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27. Mai 2024 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Pegzilarginase**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Immedica Pharma Germany GmbH	06.05.2024
Prof. Dr. med. Frank Rutsch, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und Centrum für seltene Erkrankungen, Universitätsklinikum Münster	02.05.2024
Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ), Präsidentin: A. Univ.-Prof. Dr. Daniela Karall	05.05.2024
Prof. Dr. med. Anibh Das, Medizinische Hochschule Hannover	05.05.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.05.2024
Dr. Jan Philipp Köhler, Facharzt für Innere der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf	06.05.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Immedica Pharma Germany GmbH						
Hr. Dr. van den Boom	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Hr. Zucca	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Simon	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Beuermann	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und Centrum für seltene Erkrankungen, Universitätsklinikum Münster						
Hr. Prof. Dr. Rutsch	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ)						
Fr. Prof. Dr. Karall	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Medizinische Hochschule Hannover						
Hr. Prof. Dr. Das	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf						
Hr. Dr. Köhler	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Immedica Pharma Germany GmbH

Datum	06. Mai 2024
Stellungnahme zu	Pegzilarginase/Loargys®
Stellungnahme von	Immedica Pharma Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einführung</p> <p>Arginase-1-Mangel (Arginase-1 Deficiency, ARG1-D) ist eine sehr seltene genetisch bedingte, progrediente und lebensbedrohliche Stoffwechselerkrankung aus der Gruppe der Harnstoffzyklusdefekte. Patienten mit ARG1-D weisen aufgrund einer Mutation im ARG1-Gen eine verminderte oder nicht messbare Aktivität des ARG1-Enzyms auf [1]. Durch die mangelnde Aktivität des ARG1-Enzyms kommt es bei Patienten mit ARG1-D zu toxisch erhöhten Arginin-Werten. Es ist unstrittig, dass die pathologisch erhöhte Arginin-Konzentration Krankheitsursache und Treiber der phänotypischen Manifestation des ARG1-D ist [2]. Patienten mit ARG1-D leiden an einem progredienten Verlust mentaler und motorischer Fähigkeiten und einer zunehmenden spastischen Lähmung.</p> <p>Weitere Symptome des ARG1-D sind</p> <ul style="list-style-type: none">• Wachstumsstörungen,• Krampfanfälle,• Leberfunktionsstörungen,• Verhaltensauffälligkeiten,• Emesis und• Hyperammonämie [3] <p>Mit fortschreitender Erkrankung verlieren viele Patienten vollständig die Fähigkeit zu gehen und sind auf einen Rollstuhl angewiesen. In besonders schweren Fällen droht eine vollständige Lähmung der Beine und der Arme [4, 5]. Die kognitiven Einschränkungen von Patienten mit ARG1-D</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>reichen von leichter Beeinträchtigung bis hin zu schwerer geistiger Behinderung [5-7].</p> <p>Mit der innovativen Enzymtherapie Pegzilarginase steht den betroffenen Patienten erstmalig eine Therapie zur Verfügung, die gezielt und effektiv die Noxe Arginin senkt. Das zentrale Therapieziel bei ARG1-D ist die Senkung des toxisch erhöhten Arginin-Spiegels [8]. Geeignete Therapieoptionen, die die erhöhten Arginin-Werte senken und somit die Krankheitsursache behandeln, fehlten bis zur Zulassung von Pegzilarginase gänzlich [2, 6]. Das am 26.07.2023 durch das BfArM bestätigte Arzneimittel-Härtefallprogramm für Pegzilarginase unterstreicht das Fehlen zufriedenstellender Therapieoptionen deutlich.</p> <p>Vorliegende Evidenz auf Basis einer RCT</p> <p>Die Wirksamkeit von Pegzilarginase wurde in der pivotalen randomisierten placebo-kontrollierten Phase-3-Studie PEACE untersucht. Die PEACE-Studie weist laut der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) die Evidenzstufe 1b auf (5. Kapitel § 5 Abs. 6). Der medizinische Nutzen von Pegzilarginase zur Behandlung des ARG1-D wurde bereits durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) im zentralisierten europäischen Zulassungsverfahren festgestellt [9].</p> <p>Die PEACE-Studie besteht aus drei Phasen: einer Screening-Phase, einer randomisierten, kontrollierten, doppelt verblindeten (RCT)-Phase von 24 Wochen und einer unverblindeten, einarmigen Langzeit-Extensionsphase (LTE) mit einer maximalen Dauer von 150 Wochen. Für die</p>	<p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Phase III Studie PEACE (CAEB1102-300A) vor. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegzilarginase (n = 21) gegenüber Placebo (n = 11), jeweils in Kombination mit individuellem Krankheitsmanagement bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Arginase-1-Mangel über 24 Wochen verglichen wurde.</p> <p>Nach Abschluss dieser kontrollierten-Phase sollten die Studienteilnehmenden in die einarmige Langzeit-Extensionsphase von bis zu 150 Wochen übergehen. Da sich aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe keine valide Interpretation und Bewertung der Ergebnisse zur Ableitung eines Zusatznutzens vornehmen lassen, werden für die vorliegende Nutzenbewertung nur die Daten der 24-wöchigen randomisierten kontrollierten Phase herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ableitung des Zusatznutzens wird ausschließlich die RCT-Phase der Studie herangezogen.</p> <p>Es handelt sich bei der ARG1-D um eine extrem seltene Erkrankung, dennoch konnte eine RCT mit insgesamt 32 Patienten durchgeführt werden. In der PEACE-Studie erhielten die Patienten je nach Studienarm wöchentlich entweder Pegzilarginase oder ein entsprechendes Placebo. Darüber hinaus erhielten die Patienten in beiden Studienarmen ein individuelles Krankheitsmanagement (Individual Disease Management, IDM). IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine und die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.</p> <p><u>Klinisch relevante Senkung der erhöhten Arginin-Konzentration</u></p> <p>Der primäre Endpunkt der PEACE-Studie war die Veränderung des Plasma-Arginins von Baseline zu Woche 24. In diesem Endpunkt zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Pegzilarginase + IDM in Vergleich zu Placebo + IDM. So wurde im Pegzilarginase-Arm zu Woche 24 eine Reduktion der Arginin-Konzentration um 76 % erreicht, während im Placebo-Arm eine Reduktion um lediglich 8 % zu beobachten war (p-Wert < 0,0001). Aus den Responderanalysen zu Woche 24 geht hervor, dass nahezu alle Patienten im Pegzilarginase-Arm das Zielkriterium laut Leitlinienempfehlungen (< 200 µmol/L) und sogar eine Normalisierung der Arginin-Konzentration im Plasma (≥ 40 µmol/L und ≤ 115 µmol/L)</p>	<p>Die Argininkonzentration ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein klinisch relevanter Laborparameter, der zur Diagnosestellung und zur Therapiesteuerung herangezogen wird. Bei Patientinnen und Patienten mit ARG1-D ist die Argininkonzentration regelhaft erhöht, was für die Patientinnen und Patienten motorische und neurologische Schädigungen nach sich zieht. Eine Senkung der Plasmawerte gilt als wichtiges Therapieziel.</p> <p>In der Studie PEACE zeigte sich im Vergleich zu Baseline eine deutliche Reduktion der Argininkonzentration nach 24 Wochen mit Pegzilarginase, während mit Placebo keine Veränderung beobachtet wurde. Zwischen den Behandlungsarmen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pegzilarginase vor.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erreichten. Im Placebo-Arm erreichte trotz Behandlung mit IDM kein Patient das entsprechende Zielkriterium (RR [95%-KI]: 21,27 [1,40; 322,14]; 90,48 % vs. 0,00 %; p-Wert < 0,0001).</p> <p>Die Reduzierung der Arginin-Konzentration ist entscheidend, um ein Verlangsamen oder Aufhalten der progredienten Erkrankung zu erreichen und die teils bereits im frühen Kindesalter eintretenden und mitunter schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Komplikationen im Zusammenhang mit ARG1-D zu vermeiden.</p> <p><u>Verbesserung der Mobilität</u></p> <p>Die Ergebnisse der PEACE-Studie zeigen, dass sich die effektive Senkung des pathologisch erhöhten Arginins durch Pegzilarginase in einer Verbesserung der motorischen Fähigkeiten und der Mobilität der Patienten widerspiegelt. Das heißt, die Progression der Erkrankung wurde durch die Behandlung mit Pegzilarginase nicht nur aufgehalten, es konnte sogar eine Verbesserung in bereits vorliegenden Symptomen erreicht werden. So zeigt sich für Pegzilarginase + IDM im Vergleich zu Placebo + IDM ein statistisch signifikanter Vorteil in motorischen Aspekten des Stehens (gemessen mittels GMFM-D; LSMD [95%-KI]: 2,30 [0,38; 4,22], p-Wert = 0,0208) sowie numerische Verbesserungen in motorischen Aspekten des Gehens, Rennens und Springens (gemessen mittel GMFM-E; LSMD [95%-KI]: 4,81 [-1,12; 10,75], p-Wert = 0,1077) und in der Gehstrecke (gemessen mittels 2MWT; LSMD [95%-KI]: 5,52 [-15,64; 26,69]; p-Wert = 0,5961).</p>	<p>Es konnten jedoch keine validen Angaben identifiziert werden, die zeigen, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in der Argininkonzentration auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik hat. Daher wird der Endpunkt nur ergänzend betrachtet.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität ergeben sich in der Gesamtschau keine signifikanten, klinisch relevanten Unterschiede in den patientenrelevanten Endpunkten zu den motorischen Fähigkeiten der Patientinnen und Patienten (2MWT, GFAQ, GMFM-E). Im Endpunkt GMFM-D zeigen nur zwei der fünf durchgeführten Auswertungen statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Pegzilarginase, jedoch lässt sich auf Basis der jeweiligen Werte des Hedges´g nicht ableiten, dass ein klinisch relevanter Effekt für den GMFM-D vorliegt.</p>

Verbesserung der Lebensqualität

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der mittleren Veränderung des PedsQL zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtscore zugunsten von Pegzilarginase + IDM im Vergleich zu Placebo + IDM (LSMD [95%-KI]: 10,25 [0,49; 20,01]; p-Wert = 0,0402). Pegzilarginase ist die erste spezifisch für die Behandlung des ARG1-D zugelassene Therapie, die im Rahmen einer RCT einen statistisch signifikanten Vorteil in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von ARG1-D-Patienten im Vergleich mit dem bisherigen Therapiestandard zeigt.

Hinweis: Auf Kritikpunkte des G-BA zur vorliegenden Evidenz wird in den spezifischen Aspekten dieser Stellungnahme eingegangen.

Fazit zur vorliegenden Evidenz

Wirksamkeitsuntersuchungen bei sehr seltenen Leiden sind häufig limitiert durch fehlende Evidenz in Form von RCTs. Dies ist bei Pegzilarginase zur Behandlung des ARG1-D nicht der Fall. Mit der PEACE-Studie liegen Ergebnisse zur Wirksamkeit von Pegzilarginase der zweithöchsten Evidenzstufe vor.

In der PEACE-Studie wurde der PedsQL für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren erhoben. Die Erhebung erfolgte durch eine Selbstbeurteilung oder – wenn keine Fähigkeit zur Selbstbeurteilung vorlag oder die Personen jünger als 5 Jahre waren – durch die Fremdbeurteilung der Eltern. Da eine gemeinsame Auswertung der Fremd- und Selbstbewertung des PedsQL als nicht sachgerecht eingeschätzt wurde, hat der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eine getrennte Auswertung der Selbst- und Fremdbewertung vorgelegt. Die nachgereichten Analysen werden jedoch nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Für die Fremdbewertung des PedsQL waren die Rückläufe zu gering und zudem kann nicht von einer *Missing completely at random*-Annahme ausgegangen werden.

Die Selbstbewertung wird aufgrund von Validitätseinschränkungen nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Für manche Personen lag neben den Selbsteinschätzungen auch Fremdbewertungen vor. Es lagen weder formalisierte Kriterien noch dokumentierte Gründe für die psychologische Beurteilung der Fähigkeit zu Selbstbewertung vor. Die Einteilung erfolgte in individueller Abwägung auf Basis der fachlichen Expertise des Prüfungspersonals bzw. des Psychologen oder der Psychologin. Ob diese Personen in der Lage waren eine valide Selbsteinschätzung abzugeben, ist daher unklar und konnte auch im Stellungnahmeverfahren nicht abschließend geklärt werden.

In der Gesamtschau wird für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 2 Jahren mit Arginase-1-Mangel (Hyperargininämie) ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Da es sich bei Pegzilarginase um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt, gilt der Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt [9, 10]. Die zuvor beschriebene effektive und langfristige Senkung der Arginin-Konzentration, die Verbesserung der motorischen Fähigkeiten und die Verbesserung der Lebensqualität stellt in dieser Therapiesituation eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Zudem zeichnet sich Pegzilarginase durch eine gute Verträglichkeit aus. In der Gesamt-abwägung ergibt sich daher ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pegzilarginase bei der Behandlung von ARG1-D-Patienten ab einem Alter von 2 Jahren.</p>	
<p>Wesentliche Aspekte der Stellungnahme</p> <p>Der G-BA hat am 15.04.2024 die Nutzenbewertung zum Verfahren von Pegzilarginase veröffentlicht.</p> <p>Insgesamt vermerkt der G-BA in der Nutzenbewertung Aspekte zur Studiendurchführung und zur Patientenrelevanz und geeigneten Auswertung von Endpunkten. Die Immedica Pharma Germany GmbH (im Folgenden Immedica) nimmt zu spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung Stellung und wird im Weiteren auf die folgenden wesentlichen Aspekte eingehen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Die PEACE-Studie für die Nutzenbewertung (Methodik, Studienpopulation, Erhebungszeitpunkte)• Eignung und Auswertung patientenrelevanter Endpunkte (Arginin-Konzentration, GMFM und PedsQL)	

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen• Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen• Verbrauch des Arzneimittels und Jahrestherapiekosten	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 36, 49, 51, 52	<p>Bei der PEACE-Studie handelt es sich um eine Studie der zweithöchsten Evidenzstufe</p> <p>a) Studiendauer</p> <p><u>Position G-BA</u></p> <p>Seite 52</p> <p>„Ein etwaiger Einfluss der Studienmedikation auf die Motorik zeigt sich möglicherweise erst über einen langen Beobachtungszeitraum. Eine Studienlaufzeit von 24 Wochen ist daher unter Umständen nicht ausreichend, um etwaige Veränderungen abzubilden.“</p> <p><u>Position Immedica zu a)</u></p> <p>Bei ARG1-D handelt es sich um eine chronische Erkrankung, für die im Rahmen der frühen Nutzenbewertung vom G-BA regelhaft eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen gefordert wird [11, 12]. Die Studiendauer der PEACE-Studie entspricht diesen Anforderungen. In der vorliegenden Indikation besteht ein hoher therapeutischer Bedarf, geeignete Therapieoptionen fehlten jedoch bis zur Markteinführung von Pegzilarginase (vgl. Modul 3 Abschnitt 3.2.2). Aus diesem Grund wurde eine placebo-kontrollierte Studie mit</p>	<p>Es werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Daten der 24-wöchigen randomisierten kontrollierten Phase herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einem individuellen Krankheitsmanagement geplant und durchgeführt. In Anbetracht des zuvor beschriebenen Krankheitsbildes, dem Fehlen wirksamer Therapiealternativen, den potenziellen Folgeschäden und der Tatsache, dass es sich bei den meisten Patienten mit ARG1-D um Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder, Kinder und Jugendliche handelt, ist eine längere Studiendauer ethisch nicht vertretbar [6, 13, 14].</p> <p>Des Weiteren zeigt sich, dass während der 24-wöchigen RCT-Phase der PEACE-Studie bei 90 % der Patienten im Pegzilarginase-Arm die zuvor toxisch erhöhten Arginin-Werte auf ein normales und somit physiologisch unbedenkliches Niveau gesenkt werden konnten, während im Placebo-Arm trotz Behandlung mit dem bisherigen Therapiestandard kein einziger Patient diese Normalisierung erreichte (s.u. patientenrelevanter Endpunkt Arginin-Konzentration).</p> <p>Ergänzend zu dieser wichtigen und therapierlevanten Senkung der Arginin-Werte zeigen sich bereits nach 24 Wochen statistisch signifikante Vorteile in motorischen Endpunkten sowie in der Lebensqualität der Patienten (siehe Modul 4 Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2.2 und 4.3.1.3.1.3.1).</p>	

<p>b) Studienpopulation</p> <p><u>Position G-BA</u></p> <p>Seite 49</p> <p>„Die älteste teilnehmende Person war zu Baseline 29 Jahre alt. Inwiefern dies die obere Altersspanne der Zulassungspopulation darstellen könnte oder für das obere Altersspektrum der Zulassungspopulation keine Daten gewonnen werden konnten, wird seitens des pU nicht diskutiert und bleibt daher offen.“</p> <p>„Patientinnen und Patienten mit einer moderaten Hyperargininämie (< 250 µmol/L) wurden von der Studie ausgeschlossen. Nach dem Wortlaut der Indikation kommen diese Personen jedoch für eine Behandlung in Frage.“</p> <p><u>Position Immedica zu b)</u></p> <p>Immedica stellt klar, dass es für die Zulassungspopulation keine obere Altersgrenze und keine Einschränkung in Bezug auf die Hyperargininämie-Ausprägung gibt.</p> <p>Die Zulassung umfasst somit auch ARG1-D-Patienten über 29 Jahren. Grundsätzlich wäre es wünschenswert gewesen, für die PEACE-Studie auch ARG1-D-Patienten über 29 Jahre einzuschließen.</p> <p>ARG1-D ist eine angeborene Erkrankung, die zu einer verminderten Lebenserwartung der betroffenen Patienten führt. Einige Patienten erreichen nie das Erwachsenenalter [15, 16]. In Fallbeispielen lag das durchschnittliche Alter von vorzeitig verstorbenen Patienten zum Todeszeitpunkt bei 17 Jahren [14]. Patientenregister geben das mediane Alter von Patienten mit ARG1-D in europäischen Ländern mit 8 Jahren an, nordamerikanische Register mit 17 Jahren [13]. In publizierten Fallbeispielen waren 83 % der Patienten zum Zeitpunkt</p>	<p>Die in die Studie PEACE eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren zwischen 2 und 29 Jahre alt. Pegzilarginase wurde somit nicht bei Personen mittleren und höheren Alters mit entsprechend lang bestehender Erkrankung untersucht.</p> <p>Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer wiesen eine stark erhöhte Argininkonzentration auf. Daten zu Personen mit ARG1-D, die nur eine moderat erhöhte Argininkonzentration im Plasma aufweisen, wurden bedingt durch das Einschlusskriterium von einem Wert von mindestens 250 µM nicht erhoben.</p>
---	---

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Publikation jünger als 21 Jahre [6] und das mediane Alter der Patienten lag bei 11 Jahren [14].</p> <p>Es ist daher davon auszugehen, dass Patienten mit einem Alter über 29 Jahre nur einen sehr kleinen Anteil der Patientenpopulation ausmachen.</p> <p>Des Weiteren stellt der Ausschluss von Patienten mit moderater Hyperargininämie keine Einschränkung des Wirksamkeitsnachweises von Pegzilarginase in der vorliegenden Indikation dar. Bis zur Entwicklung von Pegzilarginase war trotz intensiver ärztlicher Betreuung und einem IDM eine effektive, zufriedenstellende Senkung der pathologisch erhöhten Arginin-Konzentration nicht möglich. Infolgedessen leiden die meisten Patienten mit ARG1-D trotz Behandlung unter einer pathologisch erhöhten Arginin-Konzentration und einem progressiven Krankheitsverlauf [2, 6].</p> <p>Somit ist davon auszugehen, dass die meisten Patienten, die nicht bereits mit Pegzilarginase behandelt werden, einen Arginin-Wert über 250 µmol/L aufweisen und die genannte Einschränkung in der Praxis von untergeordneter Relevanz ist. Dementsprechend deckt die Studienpopulation der PEACE-Studie die versorgungsrelevante und zugelassene Patientenpopulation mit ARG1-D ab. Die</p>	

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienergebnisse bestätigen die Wirksamkeit in der zugelassenen Patientenpopulation.</p> <p>c) Randomisierung</p> <p><u>Position G-BA</u></p> <p>Der G-BA weist in der Nutzenbewertung daraufhin, dass sich eine Ungleichverteilung in zahlreichen Baselinecharakteristika (z. B. Enzymaktivität, Level der Spastik, kognitive Verzögerung, Leber-testanomalien) und auch in den Baselinewerten der erhobenen Endpunkte (Arginin, Gehfähigkeit, benötigte Hilfsmittel, Lebensqualität) jeweils zugunsten des Interventionsarms zeigen. Deshalb sieht der G-BA einen Hinweis auf eine nicht erfolgreiche Randomisierung. Des Weiteren merkt der G-BA an, dass sich keine Angaben zur Verteilung des Stratifikationsfaktors „Anzahl hyperammonämischer Episoden in den vergangenen 90 Tagen und dem vergangenen Jahr“ finden.</p> <p><u>Position Immedica zu c)</u></p> <p>Die Randomisierung der PEACE-Studie wurde entsprechend der Protokollvorgaben durchgeführt und war entgegen der Angabe des G-BA erfolgreich. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert für die</p>	<p>Zwischen den beiden Behandlungsarmen zeigten sich verschiedene Unterschiede in den Baselinemerkmalen der Patientinnen und Patienten wie z. B. Alter, Argininkonzentration, Ausprägung der Spastik, Gehfähigkeit, kognitive Verzögerungen und Muskelkrämpfe. Insgesamt scheint im Kontrollarm eine ältere Population mit einer schwereren Krankheitslast als im Interventionsarm vorzuliegen.</p>

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>Anzahl hyperammonämischer Episoden. Die Verteilung der Patienten in den entsprechenden Strata gestaltet sich wie folgt:</p> <p><i>Tabelle 1 - Verteilung der Patienten auf die Stratifizierungsfaktoren</i></p> <table border="1" data-bbox="293 683 1169 1082"> <tr> <td colspan="2">≥ 1 hyperammonämische Episode innerhalb von 90 Tagen vor der Einwilligung oder ≥ 2 hyperammonämische Episoden innerhalb von 365 Tagen vor der Einwilligung</td> </tr> <tr> <td>Pegzilarginase</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Keine hyperammonämische Episode innerhalb von 365 Tagen vor der Einwilligung oder 1 hyperammonämische Episode, die > 90 Tage vor der Einwilligung auftrat</td> </tr> <tr> <td>Pegzilarginase</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>9</td> </tr> </table> <p>Die deskriptiven Unterschiede in der Verteilung der Baselinecharakteristika sind zufällig und insbesondere die Unterschiede in der Enzymaktivität sind aufgrund ihrer Geringfügigkeit vernachlässigbar.</p> <p>Wie in der Nutzenbewertung korrekt dargestellt, lag die Arginase-Restaktivität im Pegzilarginase-Arm bei 0,06 Units (angegeben ist die Menge an umsetzbarem Arginin in µmol/Stunde/mg Hämoglobin). In Anbetracht der Tatsache das laut Literatur die Arginase-Aktivität</p>	≥ 1 hyperammonämische Episode innerhalb von 90 Tagen vor der Einwilligung oder ≥ 2 hyperammonämische Episoden innerhalb von 365 Tagen vor der Einwilligung		Pegzilarginase	2	Placebo	2	Keine hyperammonämische Episode innerhalb von 365 Tagen vor der Einwilligung oder 1 hyperammonämische Episode, die > 90 Tage vor der Einwilligung auftrat		Pegzilarginase	19	Placebo	9	
≥ 1 hyperammonämische Episode innerhalb von 90 Tagen vor der Einwilligung oder ≥ 2 hyperammonämische Episoden innerhalb von 365 Tagen vor der Einwilligung														
Pegzilarginase	2													
Placebo	2													
Keine hyperammonämische Episode innerhalb von 365 Tagen vor der Einwilligung oder 1 hyperammonämische Episode, die > 90 Tage vor der Einwilligung auftrat														
Pegzilarginase	19													
Placebo	9													

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bei 793-1330 µmol/Stunde/mg Hämoglobin liegt, ist ein durchschnittlicher Unterschied von 0,04 µmol/Stunde/mg Hämoglobin vernachlässigbar [4]. In der Literatur sind Fälle beschrieben, bei denen vermutet wird, dass die Arginase-Restaktivität einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf hatte, allerdings lag die Restaktivität in diesem Fall bei 120 µmol/Stunde/mg Hämoglobin [4]. In der PEACE-Studie lag die maximale Arginase-Restaktivität eines Patienten bei 0,5 µmol/Stunde/mg Hämoglobin. Ein Einfluss der Arginase-Restaktivität auf die beobachteten Effekte scheint daher unwahrscheinlich.</p> <p>Aufgrund der extremen Seltenheit des ARG1-D (0,64 Fälle/1 Mio. Einwohnern in Deutschland – vgl. Modul 3 Abschnitt 3.2.3) [17] umfasst die Studienpopulation der PEACE-Studie lediglich 32 Patienten. In Anbetracht dessen ist ein gewisses Maß an deskriptiven Unterschieden auch bei adäquater Randomisierung zu erwarten. Die Auswertung erfolgte aufgrund der Studiengröße unstratifiziert. Dies ist laut G-BA nachvollziehbar. Um etwaigen deskriptiven Unterschieden zu Baseline Rechnung zu tragen, wurden die Baselinewerte als Kovariate im MMRM-Modell berücksichtigt. Um eine Überanpassung zu vermeiden, wurde darauf verzichtet, weitere Baselinecharakteristika in das Modell zu integrieren.</p>	

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fazit</p> <p>Die PEACE-Studie weist laut der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) die zweithöchste Evidenzstufe 1b auf. Die Durchführung einer Studie dieser Evidenzstufe ist insbesondere in Anbetracht der extremen Seltenheit des ARG1-D bemerkenswert.</p>	
Seite 49	<p>Die PEACE-Studie ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar</p> <p><u>Position G-BA</u></p> <p>„An der PEACE-Studie nahmen überwiegend Studienzentren aus den USA teil, jedoch auch ein Studienzentrum aus Deutschland. Zumindest ein Teil der Studienteilnehmenden wurde mit Hilfe des Neugeborenen Screenings diagnostiziert (siehe Tabelle 10). Aus welchen Ländern diese Diagnosen stammen, ist nicht berichtet.“</p> <p>„In Deutschland gibt es zur Zeit kein Neugeborenen Screening für den ARG1-D. Es konnten jedoch auch keine Informationen identifiziert werden, dass in anderen Ländern regelhaft ein Neugeborenen Screening auf ARG1-D durchgeführt wird. Inwieweit</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Studienpopulation den deutschen Versorgungskontext abbildet und die Ergebnisse übertragbar sind, ist unklar.“</p> <p><u>Position Immedica</u></p> <p>Die PEACE-Studie wurde in Deutschland sowie an Zentren in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA), dem Vereinigten Königreich (UK), Österreich, Frankreich, Kanada und Italien durchgeführt. Für diese Länder ist grundsätzlich von einem mit Deutschland vergleichbaren Versorgungskontext auszugehen. Die Subgruppenanalysen zeigten zudem keine relevanten Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Region (USA, außerhalb der USA) (siehe Modul 4 Abschnitt Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.).</p> <p>Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der PEACE-Studie gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.</p> <p>In Anbetracht des progressiven Charakters des ARG1-D ist eine möglichst frühzeitige Diagnose entscheidend, um die schweren Folgekomplikationen des ARG1-D durch eine effektive Senkung der Arginin-Werte zu vermeiden. Um die Diagnoserate und damit die Prognose von Patienten mit ARG1-D zu verbessern, haben zahlreiche</p>	

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Länder ARG1-D bereits in das routinemäßige Neugeborenen-Screening aufgenommen (z. B. 33 von 50 Bundesstaaten in den USA [18]). In Deutschland wird laut Kinder-Richtlinie des G-BA im Rahmen des erweiterten Neugeborenen-Screenings bisher nicht auf ARG1-D getestet [19]. Eine Ausnahme bildet Hessen: gemäß § 3 Abs. 6 des Kindergesundheitsschutzgesetzes kann hier ein erweitertes Stoffwechselscreening einschließlich ARG1-D von den Eltern gewählt werden [20-22].</p> <p>Im Rahmen der PEACE-Studie wurden 8 Patienten mittels Neugeborenen-screensings identifiziert. Die betreffenden Patienten wurden im Rahmen der PEACE-Studie in den folgenden Ländern behandelt: USA (5 Patienten), Vereinigtes Königreich, Frankreich und Österreich (jeweils 1 Patient). Aus welchen Ländern die mittels Neugeborenen-screensings erfassten Diagnosen stammen, wurde im Rahmen der PEACE-Studie nicht systematisch erhoben.</p>	

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 8 und 50	<p>Daten der einarmigen Langzeitextensionsphase sind für die Nutzenbewertung relevant</p> <p><u>Position G-BA</u></p> <p>Seite 8</p> <p>„Ergebnisse zur Langzeitextensionsphase von 150 Wochen der PEACE-Studie, welche laut Dossier am 01. Februar 2023 abgeschlossen wurde, wurden beim pU angefragt, jedoch mit der Begründung eines fehlenden Studienberichtes nicht nachgereicht.“</p> <p>Seite 50</p> <p>„Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann diesbezüglich nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Welche Ergebnisse und Bewertungen aus den einarmigen und somit nicht-vergleichenden Langzeitdaten hätten abgeleitet werden können, kann nicht weitergehend beurteilt werden. Die EMA fordert die finalen Daten der PEACE-Studie zum 31.03.2024.“</p> <p><u>Position Immedica</u></p> <p>Im Rahmen der Überprüfung der formalen Vollständigkeit der eingereichten Dossierunterlagen für den Wirkstoff Pegzilarginase, wurde Immedica durch den G-BA bezüglich nachzureichender</p>	<p>Nach Abschluss der kontrollierten-Phase der Studie PEACE sollten die Studienteilnehmenden in die einarmige Langzeit-Extensionsphase von bis zu 150 Wochen übergehen. Da sich</p>

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Angaben/Unterlagen kontaktiert. Die Nachforderung bezog sich auf folgenden Abschnitt in Modul 4 zu den Ergebnissen der effektiven Senkung der zuvor pathologisch erhöhten Arginin-Konzentration:</p> <p><i>„Konsistent zu diesen Ergebnissen wird die langanhaltende Effektivität von Pegzilarginase auch durch Daten der LTE-Phase der PEACE-Studie gestützt. (Datenschnitt 24.01.2023 für Woche 144 der LTE-Phase d. h. Woche 168 der PEACE-Studie)“</i></p> <p>Der Abschnitt ist mit vorab auf einem Kongress präsentierten Daten der einarmigen LTE-Phase belegt und die entsprechende Quelle wurde dem G-BA im Rahmen der Einreichung des Dossiers übermittelt [23].</p> <p>Im Interim-Studienbericht (Datenschnitt 14.10.2021), in dem die kompletten Daten der vergleichenden RCT-Phase sowie für einen Teil der Patienten Daten der einarmigen LTE-Phase enthalten sind, wurde dem G-BA selbstverständlich mit Einreichung des Dossiers zur Verfügung gestellt. In Abstimmung mit dem G-BA konnte geklärt werden, dass zum damaligen Zeitpunkt der finale Studienbericht nicht vorlag und das selbiger dementsprechend auch nicht eingereicht werden muss. Der G-BA bestätigte daher auch schriftlich, dass die Anforderungen der Nachforderung erfüllt waren.</p>	<p>aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe keine valide Interpretation und Bewertung der Ergebnisse zur Ableitung eines Zusatznutzens vornehmen lassen, werden für die vorliegende Nutzenbewertung nur die Daten der 24-wöchigen randomisierten kontrollierten Phase herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Markteintritt von Pegzilarginase und damit Beginn der Nutzenbewertung erfolgte am 15.01.2024. Der finale Studienbericht der PEACE-Studie wurde am 15.03.2024 fertiggestellt und wird dem G-BA mit der Stellungnahme zur Verfügung gestellt [24].</p> <p>Immedica stellt fest, dass keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt.</p> <p>Laut Abschnitt 4.3.1.1.1. der Dossievorlage zu Modul 4 sind ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien im Nutzenbewertungsdossier zu beschreiben. In Anbetracht dessen ist Immedica hoch erfreut, dass der G-BA in diesem Fall die Langzeitdaten für die Nutzenbewertung in Betracht ziehen möchte. Wie zu Beginn erwähnt bezog sich die Nachforderung des G-BA auf Ausführungen zu Langzeitdaten der Arginin-Werte.</p> <p>Die Ergebnisse der einarmigen und somit nicht-vergleichenden Langzeitdaten bestätigen, dass die zuvor toxisch erhöhten Arginin-Konzentration im Plasma durch Pegzilarginase effektiv und langanhaltend gesenkt wird [24]. Im nachfolgenden Abschnitt wird zur Patientenrelevanz des Endpunkts Arginin-Konzentration Stellung genommen.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 15	<p>Endpunkt: Arginin-Konzentration</p> <p><u>Position G-BA</u></p> <p>a) Patientenrelevanz und Relevanz des Therapieziels laut deutscher S3-Leitlinie (< 200 µmol/L)</p> <p>„Bei der Arginin-Konzentration im Plasma handelt es sich um den primären Endpunkt. [...] Als Laborparameter wird die Arginin-Konzentration als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet. Die Arginin-Konzentration im Plasma kann jedoch der Therapiesteuerung dienen [18]. Studien zur Surrogat-Validierung konnten nicht identifiziert werden.“</p> <p>Seite 16</p> <p>„Ob das Therapieziel von (< 200 µmol/L) noch der aktuellen Behandlungsstrategie entspricht, ist unklar, da aktuelle und gültige Leitlinien fehlen.“</p> <p>b) Bestimmung des finalen Arginin-Wertes</p> <p>„Der finale Arginin-Wert ist der MW der letzten 4 Messwerte der RCT-Phase, wenn folgende Kriterien für die Messungen gelten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Messung wurde nach dem geplanten Termin für die 20. Dosis der Studienmedikation durchgeführt. 	

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> Die vorangegangenen 2 Dosen der Studienmedikation wurden wie geplant verabreicht, d. h. 7 bzw. 14 Tage vor der Messung. <p>Sofern nur mindestens 1 Messwert, aber weniger als 4 Messwerte diese Kriterien erfüllten, gingen nur diese Werte bzw. dieser Wert in die Berechnung des MW ein. Wenn keiner der letzten 4 Messwerte die Kriterien erfüllte, wurde der letzte nach Baseline erhobene Messwert verwendet. Falls keine Post-Baseline-Werte vorlagen, wurde die Veränderung zu Baseline mit 0 ersetzt. [...] Die Operationalisierung ist mit Einschränkungen nachvollziehbar. Die angelegten Kriterien des finalen Arginin-Wertes sind bei Fehlen aller 4 Werte hinfällig. In diesem Fall können Werte in die Analyse eingehen, auch wenn es sich nicht um Werte nach Woche 20 handelt oder ggf. die vorangegangenen 2 Dosen der Studienmedikation nicht wie geplant verabreicht wurden oder auch der Baseline-Wert selbst. Es ist unklar, wie viele Personen in den jeweiligen Armen davon betroffen sind, wodurch eine abschließende Beurteilung der Relevanz nicht erfolgen kann.“</p> <p><u>Position Immedica:</u></p> <p>Zu a)</p> <p>Die Arginin-Konzentration ist ein patientenrelevanter Endpunkt</p>	<p>Die Argininkonzentration ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein klinisch relevanter Laborparameter, der zur Diagnosestellung und</p>

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei Arginase-1-Mangel handelt es sich um eine progrediente Erkrankung, die potenziell tödlich verläuft. Wenn die pathologisch erhöhten Arginin-Werte nicht effektiv gesenkt werden, schreitet die Krankheit voran [2, 6].</p> <p>Laut deutscher S3-Leitlinie ist die Senkung der Plasma-Arginin-Konzentration unter 200 µmol/L ein zentrales Therapieziel bei ARG1-D [8]. Die Leitlinie weist jedoch gleichzeitig darauf hin, dass dieses Ziel mit den bisher verfügbaren Maßnahmen des IDM extrem schwer zu erreichen ist [2, 6, 8, 25]. Aufgrund der noch laufenden Aktualisierung der Leitlinie ist die aktuell vorliegende Leitlinie von 2018 (gültig bis 31.03.2023) weiterhin heranzuziehen [8].</p> <p>Pathologisch erhöhte Konzentrationen von Arginin und dessen neurotoxischen Metaboliten, den Guanidinverbindungen (GC) treiben als Noxen die phänotypische Manifestation des ARG1-D und führen zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes der Patienten (siehe Abschnitt 3.2 in Modul 3). Eine konsequente Senkung der Arginin-Konzentration im Plasma lindert die Symptome des ARG1-D und ist die effektivste Möglichkeit, um neurologische Schäden zu vermeiden. Im natürlichen Krankheitsverlauf verlieren Patienten mit ARG1-D zunehmend ihre mentalen und motorischen Fähigkeiten. Das Endstadium der Erkrankung ist durch schwere</p>	<p>zur Therapiesteuerung herangezogen wird. Bei Patientinnen und Patienten mit ARG1-D ist die Argininkonzentration regelhaft erhöht, was für die Patientinnen und Patienten motorische und neurologische Schädigungen nach sich zieht. Eine Senkung der Plasmawerte gilt als wichtiges Therapieziel.</p> <p>In der Studie PEACE zeigte sich im Vergleich zu Baseline eine deutliche Reduktion der Argininkonzentration nach 24 Wochen mit Pegzilarginase, während mit Placebo keine Veränderung beobachtet wurde. Zwischen den Behandlungsarmen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pegzilarginase vor.</p> <p>Es konnten jedoch keine validen Angaben identifiziert werden, die zeigen, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in der Argininkonzentration auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik hat. Daher wird der Endpunkt nur ergänzend betrachtet.</p>

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>geistige Behinderung sowie eine vollständige Lähmung der unteren Extremitäten gekennzeichnet [4, 5, 26, 27]. Zusammenfassend führt eine effektive Senkung der Noxe Arginin zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes der Patienten und einer Vermeidung neurologischer Komplikationen und ist somit höchst patientenrelevant.</p> <p>Relevanz des konkreten S3-Leitlinien-Schwellenwertes von 200 µmol/L</p> <p>Der Referenzbereich für die Plasma-Arginin-Konzentration in der gesunden Bevölkerung liegt bei 40-115 µmol/L [28].</p> <p>Zu Baseline lag die Arginin-Konzentration im Plasma im Pegzilarginase-Arm bei 354,0 µmol/L und im Placebo-Arm bei 464,7 µmol/L und somit in beiden Armen deutlich über den Empfehlungen und um ein Vielfaches über physiologisch normalen Arginin-Werten.</p> <p>90 % der Patienten im Pegzilarginase-Arm wiesen zu Woche 24 der RCT-Phase physiologische normale und damit unbedenkliche Arginin-Werte auf (diese Werte liegen leitlinienkonform weit unterhalb des Schwellenwertes von ≤ 200 µmol/L). Das zeigt sich auch am durchschnittlichen Arginin-Wert zu Woche 24 der RCT-Phase, welcher im Pegzilarginase-Arm bei 86,4 µmol/L lag.</p>	

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Placebo-Arm befand sich zu Woche 24 der RCT-Phase kein Patient im – laut Leitlinien – empfohlenen Referenzbereich. Der durchschnittliche Arginin-Wert zu Woche 24 der RCT-Phase lag im Placebo-Arm bei 426,5 µmol/L und somit um ein Vielfaches über den Leitlinienempfehlungen und weit über physiologisch normalen Arginin-Werten und hat sich im Vergleich zu Baseline nur marginal verändert.</p> <p>Fazit</p> <p>Ungeachtet des konkreten Schwellenwertes ist unstrittig, dass pathologisch erhöhte Arginin-Werte Krankheitsursache und Treiber der phänotypischen Manifestation des ARG1-D sind [2]. Dementsprechend ist die Senkung des toxisch erhöhten Arginin-Wertes für die Patienten von hoher Relevanz. 90 % der Patienten im Pegzilarginase-Arm wiesen zu Woche 24 der PEACE-Studie physiologische normale und damit unbedenkliche Arginin-Werte auf (diese Werte liegen leitlinienkonform weit unterhalb des Schwellenwertes von ≤ 200 µmol/L). Wohingegen Patienten im Placebo-Arm, trotz intensiver ärztlicher Behandlung mittels IDM, unter toxischen Arginin-Konzentrationen leiden, die den Schwellenwert um ein Vielfaches überschreiten und weit von unbedenklichen physiologischen Werten entfernt sind. Aufgrund der noch laufenden</p>	

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aktualisierung der Leitlinie ist der Schwellenwert der aktuell vorliegenden Leitlinie von 2018 (gültig bis 31.03.2023) weiterhin heranzuziehen [8].</p> <p>Zu b)</p> <p>Ein Patient verließ die PEACE-Studie vorzeitig zu Studientag 36. Abgesehen von diesem Patienten lagen für alle Patienten 4 Messwerte vor, die die folgenden Bedingungen erfüllten und daher bei der Berechnung des finalen Arginin-Wertes berücksichtigt wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Messung wurde nach dem geplanten Termin für die 20. Dosis der Studienmedikation durchgeführt. • Die vorangegangenen 2 Dosen der Studienmedikation wurden wie geplant verabreicht, d. h. 7 bzw. 14 Tage vor der Messung. 	
Seite 18 und 35, 63, 64	<p>Die Analysen des GMFM-D sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden</p> <p><u>Position G-BA</u></p> <p>Seite 18</p> <p>„Der Endpunkt GMFM (Dimension D und E) wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Die Dimension D wird jedoch</p>	

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aufgrund von Unklarheiten in den Auswertungen im Anhang dargestellt.“</p> <p>Seite 35/63/64</p> <p>Der G-BA kritisiert die post hoc durchgeführte Sensitivitätsanalyse des GMFM-D. Der G-BA kritisiert hierbei eine Diskrepanz bezüglich des Konfidenzintervalls zwischen den Ergebnissen des EPAR und dem Modul 4.</p> <p>Des Weiteren stellt der G-BA fest, dass im Vergleich zur Hauptanalyse die Entfernung einer Person aus der Berechnung in der Sensitivitätsanalyse¹ zu einer deutlichen Änderung des Baselinemittelwerts sowie der Differenzen zu Woche 24 und zu einem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen führt. Der G-BA kritisiert diesbezüglich das Fehlen von Analysen, die die Robustheit des Effekts prüfen, z. B. mit Hilfe einer Imputation des Baselinewerts.</p>	

¹Für einen Patienten wurde kein Baseline-Wert für den GMFM-D erhoben, jedoch als Wert irrtümlicherweise „0“ eingetragen. Diese „0“ bzw. der unvollständig ausgefüllte Fragebogen wurde in beiden Analysen (die im Dossier dargestellte Sensitivitätsanalyse sowie im EPAR) zu einem fehlenden Wert korrigiert und die Messwerte dieses Patienten nicht berücksichtigt.

Position Immedica

Erläuterung zu den Analysen des GMFM in Modul 4 und EPAR

Der vom G-BA angemerkte Unterschied resultiert aus der Verwendung unterschiedlicher statistischer Modelle¹.

Sofern nicht abweichend beschrieben, wurde für die Analysen des vorgelegten Dossiers ein MMRM mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet. Falls das Modell nicht konvergierte, wurde die Compound-Symmetry-Struktur verwendet.

Diese Art von MMRM ist jedoch ungeeignet für die Analyse von longitudinalen Daten mit ungleichen Varianzen zwischen den Studienarmen [29]. Falls mittels des Levene-Testes mit einem Signifikanzniveau $\leq 0,05$ nachgewiesen wurde, dass die Varianzen zwischen den Studienarmen ungleich sind, wurde zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die diesen Effekt angemessen berücksichtigt. Hierfür wurden die Varianzen im MMRM separat geschätzt. Da dies beim GMFM-D der Fall war, wurden in der entsprechenden Sensitivitätsanalyse die Varianzen im MMRM separat geschätzt.

Wie in der entsprechenden Fußnote vermerkt, basieren die Werte des EPAR hingegen auf einer MMRM-Analyse mit einer unstrukturierten Kovarianz-Struktur, obwohl dieses Modell aufgrund der ungleichen Varianzen ungeeignet zur Analyse dieser Daten ist. Die Verwendung dieses Modells basiert auf der Rückmeldung der EMA im Zulassungsprozess, dass das geeignete statistische Modell nicht der Präspezifikation entspricht und daher im EPAR das ursprüngliche, jedoch aus statistischer Sicht ungeeignete Modell dargestellt werden sollte [30].

Zur Bestimmung der grobmotorischen Fähigkeiten wurde das Beobachtungsinstrument GMFM eingesetzt, das ursprünglich für Kinder mit Zerebralparese entwickelt wurde. Die verschiedenen darin enthaltenen Aufgaben orientieren sich an der Durchführbarkeit durch ein gesundes, motorisch normal entwickeltes 5-jähriges Kind und sind entsprechend der kindlichen motorischen Entwicklungsschritte in 5 Dimensionen (A-E) unterteilt. Nach einer Änderung des Studienprotokolls in der PEACE-Studie wurde nur die Dimension D mit Aufgabenstellungen zum Stehen und Dimension E mit Aufgaben zum Gehen, Laufen und Springen erfasst.

In der Studie PEACE zeigte sich für den GMFM der Dimension E kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Placebo und Pegzilarginase in der Veränderung der grobmotorischen Fähigkeit von Baseline zu Woche 24.

Für die Veränderung des GMFM-D von Baseline zu Woche 24 legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier und im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens verschiedene Analysen vor. Hintergrund hierfür ist, dass in der präspezifizierten Hauptanalyse eine Person mit einem Baselinewert von 0 eingegangen ist und die Effekte je nach gewählter Methodik und Umgang mit diesem fehlenden Baselinewert variieren.

Der Unterschied ist nicht über alle Analysen hinweg statistisch signifikant. Auf Basis der jeweiligen Werte von Hedges'g lässt sich zudem bei den beiden signifikanten Auswertungsergebnissen nicht ableiten, dass ein klinisch relevanter Effekt für den GMFM-D vorliegt.

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Sinne der vollständigen Transparenz ist der Output des statistischen Programms (SAS – Version 9.4) für die Sensitivitätsanalyse des Modul 4 und die im EPAR dargestellte präspezifizierte Analyse im Folgenden angefügt (siehe Anhang zur Stellungnahme Abschnitt 1.1.1 und 1.1.2).</p> <p>Immedica stellt fest, dass keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt.</p> <p>Robustheit der im Dossier dargestellten Sensitivitätsanalyse</p> <p>Um dem Wunsch des G-BA zu entsprechen, wurde eine Sensitivitätsanalyse zur Robustheitsprüfung durchgeführt, bei der der Baselinewert für besagten Patienten, für den ein nicht ausgefüllter Fragebogen zu Baseline fälschlicherweise mit 0 gewertet wurde, mit dem durchschnittlichen GMFM-D-Baselinerwert aller anderen Patienten imputiert wurde (28,5). Die Analyse mittels Levene-Tests ergab, dass in dieser Sensitivitätsanalyse die Varianzen in den Studienarmen wegen der Imputation nicht ungleich sind (p-Wert = 0,1178). Es wurde daher ein MMRM mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet. Gemäß dem SAP wurden Studienvisite, randomisierter Studienarm sowie die Interaktion zwischen Studienvisite und randomisiertem Studienarm als feste Effekte und</p>	

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Baseline-Wert als Kovariate berücksichtigt. Auch in dieser Sensitivitätsanalyse nach Imputation des fehlenden Wertes ist ein statistisch signifikanter Vorteil für Patienten im Pegzilarginase-Arm zu beobachten (p-Wert = 0,0315) (siehe Anhang zur Stellungnahme Abschnitt 1.1.3.1).</p> <p>Das Gross Motor Function Classification System (GMFCS) ist ein System zur Klassifikation motorischer Fähigkeiten bzw. des Grades der Einschränkung motorischer Fähigkeiten, anhand dessen die motorischen Fähigkeiten der Patienten zu Baseline klassifiziert wurden. Das GMFCS umfasst 5 Klassen, wobei eine höhere Klasse schlechteren motorischen Fähigkeiten entspricht [31, 32].</p> <p>Die motorischen Fähigkeiten des Patienten, dessen fehlender Wert imputiert wird, wurden zu Baseline mit einer GMFCS-Stufe von 4 eingestuft.</p> <p>Im Sinne einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung wurde daher eine weitere, konservativere Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in welcher der durchschnittliche GMFM-D-Baselinewert aller anderen Patienten mit einer GMFCS-Einstufung von 4 für die Imputation herangezogen wurde (durchschn. Baselinewert: 7,3 dieser entspricht der Größenordnung der vorhandenen Werten des Patienten zu Woche 12 und 24). Die Analyse mittels Levene-Tests</p>	

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ergab, dass in dieser Sensitivitätsanalyse die Varianzen in den Studienarmen wegen der Imputation nicht ungleich sind (p-Wert = 0,2203). Es wurde daher ein MMRM mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet. Gemäß dem SAP wurden Studienvisite, randomisierter Studienarm sowie die Interaktion zwischen Studienvisite und randomisiertem Studienarm als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate berücksichtigt. In dieser deutlich konservativeren Analyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt zu Woche 24 (siehe Anhang zur Stellungnahme Abschnitt 1.1.3.2).</p> <p>Fazit</p> <p>Bei der Interpretation der Ergebnisse zur Prüfung der Robustheit ist zu beachten, dass es sich bei ARG1-D um eine extrem seltene Krankheit handelt und die Studienpopulation dementsprechend nur 32 Patienten umfasste. Je kleiner die Studienpopulation, desto größer muss das Ausmaß eines Effektes sein, um statistische Signifikanz zu erlangen. In Anbetracht dessen ist ein statistisch signifikanter Vorteil zu Gunsten von Pegzilarginase zu Woche 24 in der im Dossier dargestellten Sensitivitätsanalyse als beträchtliche Verbesserung der motorischen Fähigkeiten der Patienten anzu-</p>	

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sehen, und zwar trotz der Ergebnisse der in dieser Stellungnahme dargestellten konservativen Robustheitsanalyse.</p> <p>Da die vom G-BA beschriebenen Unklarheiten in den Auswertungen des Modul 4 und des EPARs mit dieser Stellungnahme ausgeräumt werden konnten und die Analysen zur Robustheitsprüfung wie oben beschrieben nachgereicht wurden, ist der Endpunkt GMFM-D und insbesondere die Sensitivitätsanalyse des GMFM-D in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	
Seite 20, 37, 53 und 54	<p>Berücksichtigung des Alters bei der Auswertung des GMFM</p> <p><u>Position G-BA</u></p> <p>Seite 20/37/53/54</p> <p>Der G-BA merkt in seiner Nutzenbewertung an, dass die Entwicklung des GMFM sich an den motorischen Fähigkeiten eines motorisch normal entwickelten 5-jährigen Kindes orientiert. Der G-BA sieht das alleinige Testen der Dimensionen D und E für Kinder mit weniger gravierenden motorischen Einschränkungen (die z. B. selbstständig gehen können) als plausibel an. Jedoch sieht der G-BA es als fraglich an, dass die Auswahl der Dimensionen D und E sinnvoll ist, da das Anwendungsgebiet ebenfalls Kinder ab 2 Jahren umfasst. Die Bewertung dieser jungen Kinder, die entwicklungs-technisch</p>	

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bestimmte motorische Fähigkeiten noch nicht haben, ist dem G-BA unklar. Des Weiteren schließt der G-BA eine potenziell entwicklungsbedingte Effektmodifikation durch das altersbedingte Erlernen motorischer Fähigkeiten nicht aus. Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss von Kindern unter 5 Jahren wären laut G-BA wünschenswert, sowie Angaben zur Anzahl der Kinder unter 5 Jahren in den Studienarmen. Die dargelegten Baselineunterschiede wirken sich laut G-BA beim GMFM E negativ auf das Verzerrungspotential aus.</p> <p>Des Weiteren merkt der G-BA an, dass es unklar ist, ob das Instrument für Erwachsene geeignet ist, da an den Validierungsstudien nur Kinder teilgenommen haben.</p> <p><u>Position Immedica</u></p> <p>Erwachsene Patienten</p> <p>ARG1-D ist eine angeborene Erkrankung, die zu einer verminderten Lebenserwartung der betroffenen Patienten führt. Einige Patienten erreichen nie das Erwachsenenalter. Wie bereits anfänglich beschrieben, lag in Fallbeispielen das durchschnittliche Alter von vorzeitig verstorbenen Patienten zum Todeszeitpunkt bei 17 Jahren [14]. Patientenregister geben das mediane Alter von Patienten mit</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ARG1-D in europäischen Ländern mit 8 Jahren an, nordamerikanische Register mit 17 Jahren [15, 16]. In publizierten Fallbeispielen waren 83 % der Patienten zum Zeitpunkt der Publikation jünger als 21 Jahre [6] und das mediane Alter der Patienten lag bei 11 Jahren [14].</p> <p>Es ist daher davon auszugehen, dass erwachsene Patienten nur einen kleinen Anteil der ARG1-D-Patienten ausmachen.</p> <p>In der PEACE-Studie waren nur 3 erwachsene Patienten inkludiert (1 Patient im Pegzilarginase-Arm und 2 Patienten im Placebo-Arm). Der Einfluss dieser Patienten auf die beobachteten Effekte im GMFM-D und E ist zudem außerordentlich gering. Im Placebo Arm veränderte sich bei einem Patienten der GMFM-D im Studienverlauf überhaupt nicht und bei dem anderen Patienten verbesserte sich der GMFM-D im Studienverlauf um einen Punkt, während sich der GMFM-E um 2 Punkte verschlechterte. Der Patient im Pegzilarginase-Arm verschlechterte sich im GMFM-D um einen Punkt und im GMFM-E um drei Punkte.</p> <p>In Anbetracht der geringen Anzahl der erwachsenen Patienten im Anwendungsgebiet von Pegzilarginase sowie in der PEACE-Studie und der sehr geringen Veränderung zu Baseline im GMFM bei diesen Patienten scheint die beschriebene Unsicherheit vernachlässigbar.</p>	

<p>Patienten unter 5 Jahren</p> <p>Der G-BA merkt korrekt an, dass sich die Aufgaben im Rahmen des GMFM an den Fähigkeiten von einem gesunden, motorisch normal entwickelten 5-jährigen Kind orientieren.</p> <p>In der PEACE-Studie waren 5 Patienten im Pegzilarginase-Arm unter 5 Jahre alt (min.: 2 Jahre; max.: 4 Jahre). Gemäß der Anmerkung des G-BA werden mit der Stellungnahme Sensitivitätsanalysen inkludiert, bei denen Patienten unter 5 Jahren ausgeschlossen wurden.</p> <p>Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse² des GMFM unter Ausschluss von Patienten unter 5 Jahren</p> <p>Für den GMFM-E zeigt sich, wie in der Hauptanalyse und der im Dossier dargestellten Sensitivitätsanalyse, ein numerischer Vorteil zugunsten von Pegzilarginase. So verbesserten sich Patienten im Pegzilarginase-Arm im Schnitt um 2,04 Punkte, während sich Patienten im Placebo-Arm um 0,60 Punkte verschlechterten (siehe Anhang zur Stellungnahme Abschnitt 1.2.1).</p> <p>Für den GMFM-D zeigt sich zu Woche 24 ein numerischer Vorteil zugunsten von Pegzilarginase (LSMD [95%-KI]: 2,09 [-0,28, 4,45] p-Wert = 0,0810). So verbesserten sich die motorischen Fähigkeiten der Patienten von Baseline zu Woche 24 im Pegzilarginase-Arm um 2,48 Punkte und im Placebo-Arm um 0,39 Punkte (siehe Anhang zur Stellungnahme Abschnitt 1.1.4).</p> <p>Fazit</p> <p>Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass es sich bei ARG1-D um eine extrem seltene Krankheit handelt und die Studienpopulation dementsprechend nur 32 Patienten umfasste. Für die Sensitivitätsanalyse wurden zudem 6 weitere Patienten</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Im Beschluss werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.</p>
---	---

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ausgeschlossen. Die Analysepopulation umfasste somit lediglich 26 Patienten. In Anbetracht dessen kann das Ausbleiben von statistischer Signifikanz auch durch die kleine Stichprobe begründet sein und belegt nicht die Abwesenheit eines Effektes.</p>	
Seite 35	<p>Responderanalysen für den GMFM <u>Position G-BA</u></p> <p>„Die post hoc berechneten Responderanalysen zu den Endpunkten GMFM und GFAQ, welche ausschließlich eine Verbesserung und keine Verschlechterungen erfassen, erscheinen im vorliegenden Anwendungsgebiet, welches zum gegenwärtigen Zeitpunkt eine irreversible und progressiv degenerative Erkrankung darstellt, nicht als alleinig geeignete Auswertungsmethode. Für die Nutzenbewertung werden daher vorrangig die kontinuierlichen Auswertungen berichtet. Eine Darstellung der Responderanalysen zur Verbesserung erfolgt ergänzend.“</p>	

² Für einen Patienten wurde kein Baseline-Wert für den GMFM-D erhoben, jedoch als Wert irrtümlicherweise „0“ eingetragen und beim GMFM-E ein unvollständig ausgefüllter Fragebogen zu Baseline als vollständig ausgefüllter Fragebogen gewertet. Dieser Patient wurde, wie bei den im Dossier dargestellten Sensitivitätsanalysen, von der Analyse ausgeschlossen.

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Position Immedica</u></p> <p>Analog zu den Spezifikationen des SAP wurden Responderanalysen durchgeführt, die eine Verbesserung der Patienten erfassen. Dies ist auch plausibel, da in der Sensitivitätsanalyse des GMFM-D eine statistisch signifikante Verbesserung der Patienten gezeigt werden konnte. Die Sensitivitätsanalyse der Veränderung von Baseline zu Woche 24 ist aufgrund der Korrektur eines Messwertes bzw. der adäquaten Berücksichtigung der unterschiedlichen Varianzen in den Studienarmen den Ergebnissen der Hauptanalyse vorzuziehen³.</p> <p>Zur vollständigen Darstellung werden im Anhang entsprechende Responderanalysen ergänzend dargestellt (siehe Anhang zur Stellungnahme Abschnitt 1.1.5 und 1.2.2).</p>	<p>Für die Veränderung des GMFM-D von Baseline zu Woche 24 legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier und im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens verschiedene Analysen vor. Hintergrund hierfür ist, dass in der präspezifizierten Hauptanalyse eine Person mit einem Baselinewert von 0 eingegangen ist und die Effekte je nach gewählter Methodik und Umgang mit diesem fehlenden Baselinewert variieren.</p> <p>Der Unterschied ist nicht über alle Analysen hinweg statistisch signifikant. Auf Basis der jeweiligen Werte von Hedges'g lässt sich zudem bei den beiden signifikanten Auswertungsergebnissen nicht ableiten, dass ein klinisch relevanter Effekt für den GMFM-D vorliegt.</p>

³ Die Analyse mittels des Levene-Testes zeigte, dass bei den Ergebnissen des GMFM-D die Varianzen zwischen den Studienarmen ungleich sind (p-Wert = 0,0217). Dementsprechend wurde das statistische Modell angepasst, um diesen Effekt adäquat zu berücksichtigen. Hierfür wurden die Varianzen im MMRM separat geschätzt. (vgl. Modul 4 Abschnitt 4.2.5.2.2.4). Für einen Patienten wurde kein Baseline-Wert für den GMFM-D erhoben, jedoch als Wert irrtümlicherweise „0“ eingetragen. Der Wert wurde in der Sensitivitätsanalyse dementsprechend zu einem fehlenden Wert korrigiert und die Messwerte dieses Patienten nicht berücksichtigt.

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 20 und 44	<p>Methodische Detailfragen zur Durchführung/Auswertung des GMFM</p> <p><u>Position G-BA</u></p> <p>Der G-BA merkt in seiner Nutzenbewertung folgende methodischen Punkte zum GMFM an:</p> <p>„Es fehlen Angaben, ob die Tests gemäß der im Testmanual definierten Richtlinien standardisiert durchgeführt wurden.“</p> <p>„Das Manual selbst wurde vom pU nicht eingereicht.“</p> <p>„Lediglich, dass zunächst keine Hilfsmittel eingesetzt werden sollten, ist erwähnt. Ein weiterer Umgang damit und der Einfluss auf die Bewertung ist jedoch nicht weiter beschrieben.“</p> <p>„Ob die Testung, wie im Manual beschrieben, ausschließlich von in der Anwendung der GMFM trainierten Personen durchgeführt wurde, ist ebenfalls nicht beschrieben.“</p> <p>„Ab wann ein Fragebogen als unvollständig angesehen wurde, ist nicht beschrieben.“</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Der Baselinewert wurde während der Screeningphase (Tag -28 bis -7 vor Baseline) erhoben. Zu welchem Zeitpunkt genau die Messung erfolgte, ist unklar.“</p> <p><u>Position Immedica</u></p> <p>Immedica nimmt im Folgenden zusammengefasst Stellung zu den Anmerkungen des G-BA.</p> <p>Die Tests wurden gemäß der zweiten Edition des GMFM-Testmanuals durchgeführt. Eine Ausgabe des Testmanuals wurden allen Studienzentren zur Verfügung gestellt. Die Testung erfolgte ausschließlich durch in der Anwendung der GMFM trainierte Personen.</p> <p>Immedica liegt keine digitale Version des Testmanuals im PDF-Format vor (sondern nur als EPUB). Sofern gewünscht, kann Immedica dem G-BA eine gedruckte Version des Testmanuals oder Scans von relevanten Abschnitten des Testmanuals zusenden.</p> <p>Während der gesamten Durchführung des Tests wurden keine Hilfsmittel verwendet. Dies entspricht auch den Spezifikationen des Testmanuals. Dieses empfiehlt während der Testphasen, die in aufrechter Körperhaltung durchgeführt werden, diese ohne</p>	

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zuhilfenahme von Hilfsmitteln für die Fortbewegung durchzuführen. Hierzu zählen die in der PEACE-Studie verwendeten Teile D (Stehen) und E (Gehen, Rennen, Springen). Da keine weiteren Hilfsmittel verwendet wurden, ist auch kein Einfluss von Hilfsmitteln zur Fortbewegung auf die Bewertung des Endpunktes anzunehmen.</p> <p>Für die meisten Patienten (16 Patienten) erfolgte die Erhebung des Baselinewertes an Tag -14. Für 4 Patienten wurde der Baselinewert an Tag -13 erhoben und für 3 Patienten an Tag -7. Zudem wurde der Baselinewert jeweils für einen Patienten an Tag -6, -8, -18, -20, -21, -27, -33, -36 und -56 erhoben. Falls eine Erhebung des GMFM innerhalb des Screening-Zeitraumes von 28 Tagen nicht möglich war (z. B. weil der Patient krank war), war es laut Protokoll gestattet, die Baseline-Studiensite um bis zu 2 Wochen zu verzögern.</p> <p>Die Erhebung des GMFM an Tag -56, von der ein Patient betroffen war, wurde korrekt als Protokollverletzung erfasst.</p> <p>Bei der Auswertung des GMFM-E wurde bei einem Patienten ein unvollständig ausgefüllter GMFM-E-Fragebogen zu Baseline wie ein vollständig ausgefüllter Fragebogen gewertet. Die Werte wurden in der Sensitivitätsanalyse dementsprechend zu fehlenden Werten korrigiert und die Messwerte dieses Patienten nicht berücksichtigt.</p>	

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In betreffendem Fall lagen nur für 4 von 24 Fragen (16,7 %) ausgefüllte Antworten vor.</p> <p>Zudem liegen für einen Patienten keine Daten zu Woche 24 vor, da der Patient die Studie vor Woche 24 verlies.</p> <p>Somit liegen für alle anderen Patienten Daten zu Baseline und zu Woche 24 vor und die Patienten wurden dementsprechend berücksichtigt.</p>	
Seite 30, 31 und 54	<p>Valide Auswertungen des PedsQL</p> <p><u>Position G-BA</u></p> <p>Insgesamt merkt der G-BA an, dass für den PedsQL eine gemeinsame Auswertung der Fremd- und Eigenbewertung vorliegt und sieht diese aufgrund einer fehlenden Validierung der gemeinsamen Auswertung als nicht adäquat an. Er sieht eine getrennte Auswertung für die Selbsteinschätzung und die Fremdeinschätzung als wünschenswert an. Des Weiteren weist der G-BA daraufhin, dass unklar ist, welche Kriterien zur Einordnung nach Selbst- und Fremdeinschätzung für die Beurteilung durch das Prüfpersonal bzw. einen Psychologen / eine Psychologin vorlagen. Zudem liegen Auswertungen von PedsQL-Fremdbeurteilungen zu einer größeren Anzahl an Personen vor, als im Dossier berichtet sind, weshalb dem</p>	

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>G-BA unklar ist, ob darunter Personen sind, die gemäß der Einschätzung des Prüfpersonals bzw. der Psychologin / des Psychologen die Fähigkeit zur Selbstbewertung besitzen.</p> <p>Seite 54</p> <p>„Es lagen keine adäquaten Analysen für die Fremd- und Selbstbewertung der Studienpopulation vor, weshalb die Ergebnisse zum PedsQL nicht herangezogen werden konnten. Der Einfluss von Pegzilarginase auf die Lebensqualität kann anhand der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.“</p> <p><u>Position Immedica</u></p> <p>Aufgrund der extremen Seltenheit des ARG1-D (0,64 Fälle/1 Mio. Einwohnern in Deutschland – vgl. Modul 3 Abschnitt 3.2.3) [17] umfasst die Studienpopulation der PEACE-Studie lediglich 32 Patienten, davon sind 29 Patienten zwischen 2 und 18 Jahren alt. Um eine möglichst vollständige Darstellung der verfügbaren Daten zu erreichen und gleichzeitig der Präferenz des G-BA für Selbsteinschätzungen zu entsprechen, wurde für die im Dossier dargestellten Auswertungen die Selbsteinschätzung gemäß den Vorgaben des SAP bevorzugt. Falls keine Selbsteinschätzung vorlag, wurde die Einschätzung der Eltern herangezogen. Um dem Wunsch</p>	<p>In der PEACE-Studie wurde der PedsQL für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren erhoben. Die Erhebung erfolgte durch eine Selbstbeurteilung oder – wenn keine Fähigkeit zur Selbstbeurteilung vorlag oder die Personen jünger als 5 Jahre waren – durch die Fremdbeurteilung der Eltern. Da eine gemeinsame Auswertung der Fremd- und Selbstbewertung des PedsQL als nicht sachgerecht eingeschätzt wurde, hat der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eine getrennte Auswertung der Selbst- und Fremdbewertung vorgelegt. Die nachgereichten Analysen werden jedoch nicht für die vorliegende Nutzenbewertung</p>

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des G-BA zu entsprechen, wird im Folgenden eine Analyse dargestellt, in der ausschließlich Selbstbewertungen berücksichtigt werden sowie eine Analyse, in der ausschließlich Elternbewertungen berücksichtigt werden. Entsprechend der Spezifikationen des PedsQL werden in beiden Analysen ausschließlich Patienten im Alter zwischen 2 und 18 Jahren berücksichtigt.</p> <p>Es wurden keine formalisierten Kriterien für die Fähigkeit zur Selbstbewertung angelegt, sondern die Einordnung erfolgte auf Basis der fachlichen Expertise des Prüfpersonals bzw. des Psychologen / der Psychologin. Zudem wurde in individueller Abwägung in einigen Fällen sowohl eine Selbstbeurteilung als auch eine Elternbeurteilung vorgenommen. Die Begründung zur Beurteilung der Fähigkeit zur Selbstbewertung wurde nicht systematisch in den Studiendaten erfasst. Eine solche Analyse ist Immedica daher nicht möglich.</p> <p>Die Analyse, in der ausschließlich Selbstbewertungen berücksichtigt werden, zeigt aufgrund der sehr geringen Patientenzahlen keine statistische Signifikanz (siehe Anhang zur Stellungnahme Abschnitt 2.2).</p> <p>Die Analyse, in der ausschließlich Elternbewertungen berücksichtigt werden, zeigt sich in Übereinstimmung mit den Analysen des</p>	<p>herangezogen. Für die Fremdbewertung des PedsQL waren die Rückläufe zu gering und zudem kann nicht von einer <i>Missing completely at random</i>-Annahme ausgegangen werden.</p> <p>Die Selbstbewertung wird aufgrund von Validitätseinschränkungen nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Für manche Personen lag neben den Selbsteinschätzungen auch Fremdbewertungen vor. Es lagen weder formalisierte Kriterien noch dokumentierte Gründe für die psychologische Beurteilung der Fähigkeit zu Selbstbewertung vor. Die Einteilung erfolgte in individueller Abwägung auf Basis der fachlichen Expertise des Prüfpersonals bzw. des Psychologen oder der Psychologin. Ob diese Personen in der Lage waren eine valide Selbsteinschätzung abzugeben, ist daher unklar und konnte auch im Stellungnahmeverfahren nicht abschließend geklärt werden.</p>

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dossiers ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pegzilarginase im Gesamtscore (LSMD [95%-KI]: 17,23 [4,13; 30,33] p-Wert = 0,0124). Zudem zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pegzilarginase in den Domänen der emotionalen Funktion (LSMD [95%-KI]: 25,65 [9,04; 42,25] p-Wert = 0,0044) sowie im Summenwert der psychosozialen Gesundheit (LSMD [95%-KI]: 21,52 [7,43; 35,61] p-Wert = 0,0047) (siehe Anhang zur Stellungnahme Abschnitt 2.1).</p>	
Seite 34	<p>Baselinewerte des PedsQL</p> <p><u>Position G-BA</u></p> <p>„In den Studienunterlagen wird für diese Endpunkte jeweils eine Veränderung zu Baseline beschrieben, was jedoch nach den Angaben im Protokoll der Zeitpunkt zum Screening ist. Unklar ist, an welchem Screening-Tag die Erhebung durchgeführt wurde (1: Tag -28 bis -21; 2: Tag -14; 3: Tag -7).“</p> <p><u>Position Immedica</u></p> <p>Entsprechend der Anmerkung des G-BA sind in der nachfolgenden Tabelle die Zeitpunkte der Erhebung des PedsQL aufgeführt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Tabelle 2 - Erhebungszeitpunkte der Baselinewerte des PedsQL

Studientag an dem der Baselinewert erhoben wurde	Anzahl der betroffenen Patienten
-2	2
-3	2
-6	2
-7	6
-12	1
-13	2
-14	3
-15	1
-17	1
-20	1
-21	4
-27	1
-36	2
-54	1

Die Erhebung des PedsQL an Tag -54 von der ein Patient betroffen war, wurde korrekt als Protokollverletzung erfasst. Für einen Patienten wurde der PedsQL an Tag -36 erhoben, da der Baseline-Studienbesuch aufgrund von Krankheit verschoben werden musste.

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 33 und 55	<p>Anzahl an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Anzahl an schweren unerwünschten Ereignissen</p> <p><u>Position G-BA</u></p> <p>Der G-BA merkt Unklarheiten in den Definitionen der Einstufung der UEs nach Schweregrad an.</p> <p>„Es ist jedoch unklar, weshalb in der PEACE-Studie mehr SUE als schwere UE gewertet wurden. Ein SUE wird demnach nicht auch als ein schweres UE gewertet, was aus der beschriebenen Operationalisierung für ein schweres UE nicht hervorgeht.“</p> <p>„Es ist nicht abschätzbar, ob die Angaben, dass SUE in beiden Studienarmen numerisch häufiger auftraten als schwere UE (Pegzilarginasearm: 19 vs. 5 %, Placeboarm: 36 vs. 0 %) plausibel sind. Einschränkungen könnten sich diesbezüglich aus der eingangs genannten studienspezifischen Schweregradierung ergeben.“</p> <p><u>Position Immedica</u></p> <p>Im Protokoll der PEACE-Studie wird darauf hingewiesen, dass ein schweres UE nicht automatisch ein schwerwiegendes UE ist. Immedica bestätigt, dass auch ein schwerwiegendes UE nicht automatisch ein schweres UE ist.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Wie in Modul 4 angegeben und vom G-BA in der vorliegenden Nutzenbewertung beschrieben wurde die Einstufung des Schweregrades gemäß Protokoll wie folgt dokumentiert:

- Moderat: Ein Ereignis, das normalerweise durch zusätzliche spezifische therapeutische Maßnahmen gelindert werden kann. Das Ereignis beeinträchtigt die üblichen Aktivitäten des täglichen Lebens und verursacht Unbehagen, stellt aber kein signifikantes oder dauerhaftes Risiko für den Patienten / die Patientin dar und führt zu einem geringen Maß an Unannehmlichkeiten oder Bedenken hinsichtlich der therapeutischen Maßnahmen.
- Schwer: Ein Ereignis, das die gewohnten täglichen Aktivitäten des Patienten / der Patientin beeinträchtigt und möglicherweise intensive therapeutische Intervention benötigt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sind in der PEACE-Studie wie folgt definiert. Unerwünschte Ereignisse, die:

- zum Tod führten
- lebensbedrohlich waren. Diese Definition schloss keine UE ein, die im Falle eines schwereren Verlaufes zum Tod der Person hätten führen können.
- einen stationären Krankenhausaufenthalt (≥ 24 Stunden) oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes erforderten
- zu einer dauerhaften oder erheblichen Behinderung oder Invalidität führten, d. h. die Fähigkeit, übliche Lebensfunktionen auszuführen, war erheblich gestört
- zu angeborenen Anomalien oder Geburtsfehlern führten
- ein wichtiges medizinisches Ereignis oder ein schwerwiegender medizinischer Zustand waren, der keines der

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>oben genannten Kriterien erfüllte, aber die Person gefährden konnte oder eine medizinische/chirurgische Intervention erforderte, um eines der oben genannten Ergebnisse zu verhindern.</p> <p>Zur besseren Veranschaulichung der praktischen Umsetzung der beschriebenen Definition folgt hier ein Beispiel zur Illustration:</p> <p>Während der RCT-Phase der PEACE-Studie trat beispielsweise ein schwerwiegendes Ereignis „Vomiting“ auf, was eine Hospitalisierung von mehr als 24 Stunden notwendig machte und folgerichtig als SUE klassifiziert wurde. Der Patient wurde für 24 Stunden mit intravenöser Flüssigkeitszufuhr behandelt und am nächsten Tag entlassen. Das UE konnte somit durch zusätzliche spezifische therapeutische Maßnahmen gelindert werden, hat die üblichen Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigt, stellte aber kein signifikantes oder dauerhaftes Risiko für den Patienten dar. Dementsprechend wurde das UE in seiner Ausprägung folgerichtig als moderat klassifiziert. An diesem Beispiel ist gut zu sehen, wie es sein kann, dass ein UE gemäß der Definition zwar schwerwiegend, aber nicht schwer ist.</p>	

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 41 und 42	<p>Protokollverletzungen</p> <p><u>Position G-BA</u></p> <p>„Anhand der für die PEACE-Studie berichteten wesentlichen Protokollverletzungen sind eindeutig verzerrende Aspekte nicht ersichtlich. Es ist jedoch anzumerken, dass bei 76 % im Pegzilarginasearm und bei 91 % im Kontrollarm mindestens eine wesentliche Protokollverletzung über die gesamte Studienlaufzeit auftrat. Es lagen keine gesonderten Auswertungen für Protokollverletzungen in der RCT-Phase vor. Bei einzelnen Unterkategorien fehlen eingehende Angaben (z. B. zu study procedure criteria).“</p> <p><u>Position Immedica</u></p> <p>Zum Datenschnitt 14. Oktober 2021 (RCT-Phase abgeschlossen) wurden die folgenden Protokollverletzungen erfasst. Eine Aufstellung aller Protokollverletzungen inklusive der kompletten LTE-Phase ist in Tabelle 12 des finalen Studienberichtes zu finden (Datenschnitt 01. Februar 2023).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Tabelle 3 - Anzahl der Patienten mit mindestens einer Protokollverletzung in der entsprechenden Kategorie

Site Category	Pegzilarginase (N=21) n (%)	Placebo (N=11) n (%)	Overall (N=32) n (%)
Subjects with at least 1 important protocol deviation	16 (76.2)	10 (90.9)	26 (81.3)
COVID-19 deviations	5 (23.8)	6 (54.5)	11 (34.4)
IP compliance	1 (4.8)	0	1 (3.1)
Informed consent	1 (4.8)	0	1 (3.1)
Missed neuro assessment	0	1 (9.1)	1 (3.1)
Screening pause	2 (9.5)	2 (18.2)	4 (12.5)
Study procedures criteria	0	1 (9.1)	1 (3.1)
Study suspension	2 (9.5)	1 (9.1)	3 (9.4)
Visit schedule criteria	1 (4.8)	2 (18.2)	3 (9.4)
Non-COVID-19 deviations	16 (76.2)	9 (81.8)	25 (78.1)
Administrative criteria	1 (4.8)	0	1 (3.1)
IP Compliance	8 (38.1)	3 (27.3)	11 (34.4)
Informed Consent	5 (23.8)	4 (36.4)	9 (28.1)
Laboratory assessment criteria	2 (9.5)	3 (27.3)	5 (15.6)
RA or CEC approvals criteria	1 (4.8)	0	1 (3.1)
SAE criteria	0	1 (9.1)	1 (3.1)

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<table border="1" data-bbox="293 528 1169 847"> <tr> <td>Source document criteria</td> <td>3 (14.3)</td> <td>2 (18.2)</td> <td>5 (15.6)</td> </tr> <tr> <td>Study procedures criteria</td> <td>11 (52.4)</td> <td>6 (54.5)</td> <td>17 (53.1)</td> </tr> <tr> <td>Visit schedule criteria</td> <td>2 (9.5)</td> <td>0</td> <td>2 (6.3)</td> </tr> </table> <p data-bbox="293 730 1169 847">CEC: Central Ethics Committee; COVID-19: coronavirus disease of 2019; IP: investigational product; N: number of subjects; RA: Regulatory Authority; SAE: serious adverse event.</p> <p data-bbox="293 922 1169 1034">Eine separate Auswertung der Protokollverletzungen ausschließlich während der RCT-Phase sowie eingehende Angaben zu Unterkategorien liegen Immedica nicht vor.</p>	Source document criteria	3 (14.3)	2 (18.2)	5 (15.6)	Study procedures criteria	11 (52.4)	6 (54.5)	17 (53.1)	Visit schedule criteria	2 (9.5)	0	2 (6.3)	
Source document criteria	3 (14.3)	2 (18.2)	5 (15.6)											
Study procedures criteria	11 (52.4)	6 (54.5)	17 (53.1)											
Visit schedule criteria	2 (9.5)	0	2 (6.3)											
S. 4-6 (IQWiG)	<p data-bbox="293 1058 1169 1129">Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</p> <p data-bbox="293 1153 501 1185"><u>Position IQWiG:</u></p> <p data-bbox="293 1209 1169 1321">„Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind mit Unsicherheit behaftet.“</p>													

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Position Immedica:</u></p> <p>Immedica stimmt dem IQWiG zu, dass es hinsichtlich der Herleitung der Patientenzahl Unsicherheiten gibt, es jedoch aufgrund der Seltenheit der Erkrankung die bestverfügbare Informationsbasis darstellt.</p>	
S. 6-9 (IQWiG)	<p>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</p> <p><u>Position IQWiG</u></p> <p>„Der pU argumentiert, dass per Definition keine zusätzlichen GKV-Leistungen im Sinne der Modulvorlage des G-BA zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. In der Folge berücksichtigt er für Pegzilarginase keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Der Fachinformation ist die Notwendigkeit von Messungen des Plasma-Arginin-Spiegels zu entnehmen, für die entsprechende Kosten entstehen.“</p> <p><u>Position Immedica</u></p> <p>Da es sich bei Pegzilarginase um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V handelt, gilt der Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt und muss</p>	<p>Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag G24-01) zugrunde gelegt. Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der Patientinnen und</p>

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) gezeigt werden. Somit können per Definition keine zusätzlichen GKV-Leistungen im Sinne der Modulvorlage des G-BA zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT vorliegen. In der Folge sind für Pegzilarginase keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p>	<p>Patienten in der GKV-Zielpopulation sind jedoch mit Unsicherheit behaftet.</p> <p>Insbesondere da Angaben zu Anteilswerten für ethnische Gruppen, die zur Berechnung der Prävalenz des ARG1D für Deutschland veranschlagt wurden, fehlen und unklar ist, ob die angenommene durchschnittliche Lebenserwartung von 40 Jahren auf Deutschland übertragbar ist und die Häufigkeiten von Mutationen, die für ARG1-D verantwortlich sind, repräsentativ sind.</p>
<p>S. 6-9 (IQWiG)</p>	<p>Verbrauch <u>Position IQWiG</u></p> <p>„Der pU liefert in Modul 3 A Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten sowohl auf Basis der Fachinformation von Pegzilarginase als auch auf Basis der PEACE-Studie. Für die vorliegende Bewertung werden ausschließlich die Angaben der Fachinformation berücksichtigt.“</p> <p><u>Position Immedica</u></p> <p>Der Jahresverbrauch pro Patient von Pegzilarginase beruht auf einer patientenindividuellen Dosierung in Abhängigkeit des Körpergewichts und in Abhängigkeit vom gemessenen Plasma Arginin-</p>	<p>Für die Berechnung der Dosierung in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 und 2021 –</p>

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Spiegel. Wie in Abschnitt 3.2.1 und 3.2.3 des Modul 3 bereits beschrieben, sind mit großer Mehrheit Kinder und Jugendliche unter 18 Jahre von ARG1-D betroffen. Auch in der pivotalen RCT PEACE waren die eingeschlossenen Patienten überwiegend Kinder mit einem Altersdurchschnitt von 10,7 Jahren. Aus diesem Grunde ist aus Sicht von Immedica Pharma Germany GmbH die Zugrundelegung des durchschnittlichen Körpergewichtes eines erwachsenen Mikrozensus-Patienten nach der Methodik des G-BA für die Abbildung der oberen Verbrauchs- und Kostenspanne für das vorliegende Krankheitsbild weder sinnvoll noch repräsentativ. Um die Versorgungsrealität umfassender abzubilden, wurde daher zusätzlich der durchschnittliche Jahresverbrauch eines ARG1-D-Patienten gemäß den Angaben aus der PEACE Studie dargestellt. Dies ist aus Sicht von Immedica zu berücksichtigen.</p>	<p>Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht von 2 bis unter 3-Jährigen beträgt 14,1 kg⁴ und von Erwachsenen 77,7 kg⁵.</p> <p>Als untere Spanne wird somit eine Dosierung von 0,05 mg/kg KG für die Kinder von 2 und <3 Jahren und als oberen Wert eine Dosierung von 0,2 mg/kg KG für Erwachsene angegeben.</p>

⁴ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter, ab 1 Jahr), www.gbe-bund.de

⁵ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Jahrestherapiekosten</p> <p><u>Position IQWiG</u></p> <p>„Der pU ermittelt für Pegzilarginase Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 330.091,53 € bis 2.640.732,26 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für Messungen des Plasma-Arginin-Spiegels an.“</p> <p><u>Position Immedica</u></p> <p>Die Jahrestherapiekosten, die sich bei Annahme des durchschnittlichen Jahresverbrauchs eines ARG1-D-Patienten gemäß den Angaben aus der PEACE Studie ergeben, betragen, wie in Abschnitt 3.3.5 des Modul 3 beschrieben, 990.274,60 €.</p> <p>Darüber hinaus sind für Pegzilarginase keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p>	<p>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt</p>

Literaturverzeichnis

1. Sun A, Crombez EA, Wong D (2004): Arginase Deficiency. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al.: GeneReviews(®). Seattle (WA).
2. Diaz GA, Bechter M, Cederbaum SD (2023): The role and control of arginine levels in arginase 1 deficiency. *J Inher Metab Dis*; 46(1):3-14.
3. Sin YY, Baron G, Schulze A, Funk CD (2015): Arginase-1 deficiency. *J Mol Med (Berl)*; 93(12):1287-96.
4. Schlune A, Vom Dahl S, Häussinger D, Ensenauer R, Mayatepek E (2015): Hyperargininemia due to arginase I deficiency: the original patients and their natural history, and a review of the literature. *Amino Acids*; 47(9):1751-62.
5. Carvalho DR, Brum JM, Speck-Martins CE, Ventura FD, Navarro MM, Coelho KE, et al. (2012): Clinical features and neurologic progression of hyperargininemia. *Pediatr Neurol*; 46(6):369-74.
6. Bin Sawad A, Jackimiec J, Bechter M, Trucillo A, Lindsley K, Bhagat A, et al. (2022): Epidemiology, methods of diagnosis, and clinical management of patients with arginase 1 deficiency (ARG1-D): A systematic review. *Mol Genet Metab*; 137(1-2):153-63.
7. Amayreh W, Meyer U, Das AM (2014): Treatment of arginase deficiency revisited: guanidinoacetate as a therapeutic target and biomarker for therapeutic monitoring. *Dev Med Child Neurol*; 56(10):1021-4.
8. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) (2018): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie von Harnstoffzyklusstörungen Version 4.0 (AWMF-Register Nr. 027/006) Stand: 31.05.2018. [Zugriff: 30.11.2022]. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/027-006.html>
9. European Medicines Agency (EMA) (2023): European Public Assessment Report. LOARGYS; Procedure No. EMEA/H/C/005484/0000. [Zugriff: 04.01.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/loargys-epar-public-assessment-report_en.pdf.
10. European Medicines Agency (EMA) (2016): Public summary of opinion on orphan designation Poly(oxy-1,2-ethanediyl), alpha-(carboxymethyl)-omega-methoxy-, amide with arginase 1 [cobalt cofactor] (synthetic human) (1:10), trimer for the treatment of hyperargininaemia. [Zugriff: 04.01.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/16/1701-public-summary-opinion-orphan-designation-polyoxy-12-ethanediyl-alpha-carboxymethyl-omega_en.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Olopatadin/Mometason (allergische Rhinitis, ≥ 12 Jahre) [Zugriff: 01.05.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9536/2023-06-01_AM-RL-XII_OlopatadinMometason_D-880_TrG.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Difelikefalin (Pruritus im Zusammenhang mit chronischer Nierenerkrankung bei Hämodialysepatienten) [Zugriff: 01.05.2023]. URL: <https://www.g->

[ba.de/downloads/40-268-9411/2023-04-06_AM-RL-XII_Difelikefalin_D-854_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9411/2023-04-06_AM-RL-XII_Difelikefalin_D-854_TrG.pdf).

13. Posset R, Garbade SF, Boy N, Burlina AB, Dionisi-Vici C, Dobbelaere D, et al. (2019): Transatlantic combined and comparative data analysis of 1095 patients with urea cycle disorders-A successful strategy for clinical research of rare diseases. *J Inherit Metab Dis*; 42(1):93-106.
14. Diaz GA, Longo, N., Bubb, G., Potts, S. L., Bechter, M., Wooldriche, J. E., & Merritt, J. L. (2019): Delays in diagnosis are associated with poor clinical outcomes in patients with arginase 1 deficiency - Poster presentation at the European Paediatric Neurology Society (EPNS) Congress in Athens 2019.
15. Lal V, Khera D, Gupta G, Singh K, Sharma P (2017): A Case of Hyperargininaemia Presenting at Unusually Low Age. *J Clin Diagn Res*; 11(7):BD01-BD3.
16. Picker JD, Puga AC, Levy HL, Marsden D, Shih VE, Degirolami U, et al. (2003): Arginase deficiency with lethal neonatal expression: evidence for the glutamine hypothesis of cerebral edema. *J Pediatr*; 142(3):349-52.
17. Catsburg C, Anderson S, Upadhyaya N, Bechter M (2022): Arginase 1 Deficiency: using genetic databases as a tool to establish global prevalence. *Orphanet J Rare Dis*; 17(1):94.
18. Therrell BL, Currier R, Lapidus D, Grimm M, Cederbaum SD (2017): Newborn screening for hyperargininemia due to arginase 1 deficiency. *Mol Genet Metab*; 121(4):308-13.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Juni 2015 veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 18.08.2016 B1 zuletzt geändert am 15. Dezember 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 26.01.2023 B2 [Zugriff: 12.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3038/Kinder-RL_2022-12-15_iK-2022-12-15.pdf.
20. Website des Hessischen Kindervorsorgezentrum (HKVZ) Screening-Zentrum Hessen am Universitätsklinikum Frankfurt Erweitertes Hessisches Programm. [Zugriff: 12.04.2023]. URL: <https://www.kgu.de/einrichtungen/zentren/hessisches-kindervorsorgezentrum/neugeborenen-stoffwechselscreening/informationen-fuer-einsender/diagnostisches-angebot/erweitertes-hessisches-programm>.
21. Hessisches Kindervorsorgezentrum (HKVZ) S-ZHaUF (2022): Information zur Früherkennung von angeborenen Störungen des Stoffwechsels, des Hormon-, des Blut-, des Immun- und des neuromuskulären Systems und der Mukoviszidose bei Neugeborenen. . [Zugriff: 27.03.2023]. URL: https://www.kgu.de/fileadmin/redakteure/Klinikum/Hessisches_Kindervorsorgezentrum/SZH/Formulare/Dateien_ab_2018-03-12/Elterninformation_V21_D.pdf.
22. Website des Hessischen Kindervorsorgezentrum (HKVZ) Screening-Zentrum Hessen am Universitätsklinikum Frankfurt Diagnostisches Angebot. [Zugriff: 27.04.2023]. URL: <https://www.kgu.de/einrichtungen/zentren/hessisches-kindervorsorgezentrum/neugeborenen-stoffwechselscreening/informationen-fuer-einsender/diagnostisches-angebot>.
23. Serena Gasperini RSR, Gillian Bubb, Linda Neuman, Mattias, Rudebeck AB, Gregory M Enns (2023): Pegzilarginase demonstrates long-term, clinically meaningful improvements in functional mobility in ARG1-D: patient-level analysis from the Phase 3 PEACE trial - Abstract of the oral presentation at

the SSIEM Annual Symposium 2023. Journal of Inherited Metabolic Disease; 46(S1):12/686.

24. Immedica Pharma AB (2024): Peace (Pegzilarginase Effect On Arginase 1 deficiency Clinical Endpoints): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study Of The Efficacy and Safety of Pegzilarginase in Children and Adults with Arginase 1 Deficiency (CAEB1102-300A), Final Clinical Study Report, Release Date: 15 März 2024 - vertraulich.
25. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Karall D, Lindner M, et al. (2019): Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. J Inherit Metab Dis; 42(6):1192-230.
26. Güngör S, Akinci A, Firat AK, Tabel Y, Alkan A (2008): Neuroimaging findings in hyperargininemia. J Neuroimaging; 18(4):457-62.
27. Arslan S, Sarı ÜA, Kadioğlu Yılmaz B, Kardaş F, Ferda Erdoğan F, Kendirci M (2021): Late Diagnosed Argininemia. The Journal of Pediatric Academy; 2(1):39-42.
28. Lüneburg N, Xanthakis V, Schwedhelm E, Sullivan LM, Maas R, Anderssohn M, et al. (2011): Reference intervals for plasma L-arginine and the L-arginine:asymmetric dimethylarginine ratio in the Framingham Offspring Cohort. J Nutr; 141(12):2186-90.
29. Goshu M, Maruo K (2018): Effect of heteroscedasticity between treatment groups on mixed-effects models for repeated measures. Pharm Stat; 17(5):578-92.
30. European Medicines Agency (EMA) (2023): Rapporteurs Day 203 Updated Joint Assessment Report of the responses to the list of issues - Clinical; Loargys/Pegzilarginase; Applicant: Immedica Pharma AB - Vertraulich.
31. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B (1997): Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol; 39(4):214-23.
32. Wood E, Rosenbaum P (2000): The gross motor function classification system for cerebral palsy: a study of reliability and stability over time. Dev Med Child Neurol; 42(5):292-6.

1 GMFM

1.1 GMFM-D

1.1.1 GMFM-D: im Dossier verwendete Sensitivitätsanalyse mit adäquater Berücksichtigung der unterschiedlichen Varianzen in den Behandlungsarmen

Visit	Value Category	Statistic	Pegzilarginase (N = 21) n (%)	Placebo (N = 11) n (%)
Week 24	Testing for Heteroscedasticity	Bartlett's test	0.0002 ***	
		Levene's test	0.0217 ***	
Baseline	Absolute value	n (%)	21 (100.00)	10 (90.91)
		Number of patients with missing data: n (%)	0 (0.00)	1 (9.09)
		Mean (SD)	28.05 (9.610)	29.50 (12.421)
Week 12	Absolute value	n (%)	18 (85.71)	9 (81.82)
		Number of patients with missing data: n (%)	3 (14.29)	2 (18.18)
		Mean (SD)	32.11 (6.351)	27.11 (14.120)
	Change from Baseline	n (%)	18 (85.71)	9 (81.82)
		Number of patients with missing data: n (%)	3 (14.29)	2 (18.18)
		LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	2.69 (0.772)	-1.54 (1.202)
		LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase – Placebo) ¹	4.23 (1.428)	
		95% CI for LS Mean Difference ¹	1.18, 7.28	
		p-value MMRM ¹	0.0098 ***	
		SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase – Placebo)	1.12	
95% CI for SMD (Hedges' g)	0.26, 1.98			

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; MAD = Median Absolute Deviation; SE = Standard error; ASE = Asymptotic Standard Error; CI = Confidence Interval; SMD = Standardized Mean Difference.

¹ Based on an MMRM with visit, randomized study treatment, and interaction between visit and randomized study treatment as effects, and Baseline value included as a covariate. Default covariance structure type=unstructured.

Program: t-qs-cont-heterosked2.sas

Table Generation: 11SEP2023 12:47:47 PM

Visit	Value Category	Statistic	Pegzilarginase (N = 21) n (%)	Placebo (N = 11) n (%)
Week 24	Absolute value	n (%)	20 (95.24)	10 (90.91)
		Number of patients with missing data: n (%)	1 (4.76)	1 (9.09)
	Change from Baseline	Mean (SD)	30.45 (10.092)	29.90 (12.644)
		n (%)	20 (95.24)	10 (90.91)
		Number of patients with missing data: n (%)	1 (4.76)	1 (9.09)
		LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	2.70 (0.870)	0.40 (0.322)
		LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase – Placebo) ¹	2.30 (0.929)	
		95% CI for LS Mean Difference ¹	0.38, 4.22	
		p-value MMRM ¹	0.0208 ***	
		SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase – Placebo)	0.66	
95% CI for SMD (Hedges' g)	-0.12, 1.44			

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; MAD = Median Absolute Deviation; SE = Standard error; ASE = Asymptotic Standard Error; CI = Confidence Interval; SMD = Standardized Mean Difference.

¹ Based on an MMRM with visit, randomized study treatment, and interaction between visit and randomized study treatment as effects, and Baseline value included as a covariate. Default covariance structure type=unstructured.

Program: t-qs-cont-heterosked2.sas

Table Generation: 11SEP2023 12:47:47 PM

1.1.2 GMFM-D: Im EPAR verwendete Analyse ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Varianzen in den Behandlungsarmen

Visit	Value Category	Statistic	Pegzilarginase (N = 21) n (%)	Placebo (N = 11) n (%)
Baseline	Absolute value	n (%)	21 (100.00)	10 (90.91)
		Number of patients with missing data: n (%)	0 (0.00)	1 (9.09)
		Mean (SD)	28.05 (9.610)	29.50 (12.421)
Week 12	Absolute value	n (%)	18 (85.71)	9 (81.82)
		Number of patients with missing data: n (%)	3 (14.29)	2 (18.18)
		Mean (SD)	32.11 (6.351)	27.11 (14.120)
	Change from Baseline	n (%)	18 (85.71)	9 (81.82)
		Number of patients with missing data: n (%)	3 (14.29)	2 (18.18)
		LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	2.68 (0.795)	-1.43 (1.124)
		LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase – Placebo) ¹	4.11 (1.377)	
		95% CI for LS Mean Difference ¹	1.27, 6.95	
		p-value MMRM ¹	0.0065 ***	
		SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase – Placebo)	1.16	
95% CI for SMD (Hedges' g)	0.29, 2.02			
p-value WRS ²	0.0126 ***			

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; SE = Standard error; LS = Least Squares; MMRM = Mixed Model Repeated Measures; CI = confidence interval; SMD = Standardized Mean Difference.

¹ Based on an MMRM with visit, randomized study treatment, and interaction between visit and randomized study treatment as effects, and Baseline value included as a covariate. Default covariance structure type=unstructured.

² Sensitivity analysis based on Wilcoxon rank sum test.

Program: t-qs-cont.sas

Table Generation: 11SEP2023 12:37:58 PM

Visit	Value Category	Statistic	Pegzilarginase (N = 21) n (%)	Placebo (N = 11) n (%)
Week 24	Absolute value	n (%)	20 (95.24)	10 (90.91)
		Number of patients with missing data: n (%)	1 (4.76)	1 (9.09)
	Change from Baseline	Mean (SD)	30.45 (10.092)	29.90 (12.644)
		n (%)	20 (95.24)	10 (90.91)
		Number of patients with missing data: n (%)	1 (4.76)	1 (9.09)
		LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	2.67 (0.738)	0.42 (1.042)
		LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase – Placebo) ¹	2.25 (1.279)	
		95% CI for LS Mean Difference ¹	-0.37, 4.87	
		p-value MMRM ¹	0.0896	
		SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase – Placebo)	0.65	
		95% CI for SMD (Hedges' g)	-0.13, 1.43	
		p-value WRS ²	0.0939	

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; SE = Standard error; LS = Least Squares; MMRM = Mixed Model Repeated Measures; CI = confidence interval; SMD = Standardized Mean Difference.

¹ Based on an MMRM with visit, randomized study treatment, and interaction between visit and randomized study treatment as effects, and Baseline value included as a covariate. Default covariance structure type=unstructured.

² Sensitivity analysis based on Wilcoxon rank sum test.

Program: t-qs-cont.sas

Table Generation: 11SEP2023 12:37:58 PM

1.1.3 GMFM-D: Analysen zur Robustheit der Ergebnisse

In den folgenden Analysen wurde der Baselinewert eines Patienten, für den ein nicht ausgefüllter Fragebogen zu Baseline fälschlicherweise mit 0 gewertet wurde, mittels Imputation ersetzt.

1.1.3.1 GMFM-D Imputation des fälschlicherweise mit 0 gewerteten Baselinewertes mit dem durchschnittlichen Baselinewert aller anderen Patienten (28,5)

Visit	Value Category	Statistic	Pegzilarginase	Placebo
Baseline	Absolute value	n (%)	21 (100.00)	11 (100.00)
		Number of patients with missing data: n (%)	0 (0.00)	0 (0.00)
		Mean (SD)	28.05 (9.610)	29.41 (11.787)
Week 12	Absolute value	n (%)	18 (85.71)	10 (90.91)
		Number of patients with missing data: n (%)	3 (14.29)	1 (9.09)
		Mean (SD)	32.11 (6.351)	25.20 (14.620)
	Change from Baseline	n (%)	18 (85.71)	10 (90.91)
		Number of patients with missing data: n (%)	3 (14.29)	1 (9.09)
		LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	2.72 (1.119)	-3.22 (1.504)
		LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase – Placebo) ¹	5.94 (1.876)	
		95% CI for LS Mean Difference ¹	2.09, 9.79	
		p-value MMRM ¹	0.0038 ***	
		SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase – Placebo)	1.20	
95% CI for SMD (Hedges' g)	0.36, 2.03			
	p-value WRS ²	0.0052 ***		

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; MAD = Median Absolute Deviation; SE = Standard error; ASE = Asymptotic Standard Error; CI = Confidence Interval; SMD = Standardized Mean Difference.

¹ Based on an MMRM with visit, randomized study treatment, and interaction between visit and randomized study treatment as effects, and Baseline value included as a covariate. Default covariance structure type=unstructured.

² Wilcoxon rank sum test.

Baseline value for subject was imputed with: 28.52

Program: t-qs-GMFMD-imp2.sas

Table Generation: 03MAY2024 8:16:56 AM

Visit	Value Category	Statistic	Pegzilarginase	Placebo
Week 24	Absolute value	n (%)	20 (95.24)	11 (100.00)
		Number of patients with missing data: n (%)	1 (4.76)	0 (0.00)
		Mean (SD)	30.45 (10.092)	28.18 (13.280)
	Change from Baseline	n (%)	20 (95.24)	11 (100.00)
		Number of patients with missing data: n (%)	1 (4.76)	0 (0.00)
		LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	2.68 (1.026)	-1.22 (1.380)
		LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase – Placebo) ¹	3.90 (1.722)	
		95% CI for LS Mean Difference ¹	0.37, 7.43	
		p-value MMRM ¹	0.0315 ***	
		SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase – Placebo)	0.81	
		95% CI for SMD (Hedges' g)	0.05, 1.58	
		p-value WRS ²	0.0453 ***	

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; MAD = Median Absolute Deviation; SE = Standard error; ASE = Asymptotic Standard Error; CI = Confidence Interval; SMD = Standardized Mean Difference.

¹ Based on an MMRM with visit, randomized study treatment, and interaction between visit and randomized study treatment as effects, and Baseline value included as a covariate. Default covariance structure type=unstructured.

² Wilcoxon rank sum test.

Baseline value for subject was imputed with: 28.52

Program: t-qs-GMFMD-imp2.sas

Table Generation: 03MAY2024 8:16:56 AM

1.1.3.2 GMFM-D Imputation des fälschlicherweise mit 0 gewerteten Baselinewertes mit dem durchschnittlichen Baselinewert aller anderen Patienten mit der GMFCS-IV klassifikation (7.25)

Visit	Value Category	Statistic	Pegzilarginase	Placebo
Baseline	Absolute value	n (%)	21 (100.00)	11 (100.00)
		Number of patients with missing data: n (%)	0 (0.00)	0 (0.00)
		Mean (SD)	28.05 (9.610)	27.48 (13.559)
Week 12	Absolute value	n (%)	18 (85.71)	10 (90.91)
		Number of patients with missing data: n (%)	3 (14.29)	1 (9.09)
		Mean (SD)	32.11 (6.351)	25.20 (14.620)
	Change from Baseline	n (%)	18 (85.71)	10 (90.91)
		Number of patients with missing data: n (%)	3 (14.29)	1 (9.09)
		LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	2.70 (0.780)	-1.28 (1.049)
		LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase – Placebo) ¹	3.98 (1.308)	
		95% CI for LS Mean Difference ¹	1.29, 6.67	
		p-value MMRM ¹	0.0054 ***	
		SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase – Placebo)	1.14	
95% CI for SMD (Hedges' g)	0.31, 1.98			
	p-value WRS ²	0.0139 ***		

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; MAD = Median Absolute Deviation; SE = Standard error; ASE = Asymptotic Standard Error; CI = Confidence Interval; SMD = Standardized Mean Difference.

¹ Based on an MMRM with visit, randomized study treatment, and interaction between visit and randomized study treatment as effects, and Baseline value included as a covariate. Default covariance structure type=unstructured.

² Wilcoxon rank sum test.

Baseline value for subject was imputed with: 7.25

Program: t-qs-GMFMD-imp1.sas

Table Generation: 03MAY2024 8:16:49 AM

Visit	Value Category	Statistic	Pegzilarginase	Placebo
Week 24	Absolute value	n (%)	20 (95.24)	11 (100.00)
		Number of patients with missing data: n (%)	1 (4.76)	0 (0.00)
	Change from Baseline	Mean (SD)	30.45 (10.092)	28.18 (13.280)
		n (%)	20 (95.24)	11 (100.00)
		Number of patients with missing data: n (%)	1 (4.76)	0 (0.00)
		LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	2.69 (0.731)	0.68 (0.986)
		LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase – Placebo) ¹	2.01 (1.227)	
		95% CI for LS Mean Difference ¹	-0.51, 4.52	
		p-value MMRM ¹	0.1132	
		SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase – Placebo)	0.59	
		95% CI for SMD (Hedges' g)	-0.16, 1.34	
	p-value WRS ²	0.1491		

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; MAD = Median Absolute Deviation; SE = Standard error; ASE = Asymptotic Standard Error; CI = Confidence Interval; SMD = Standardized Mean Difference.

¹ Based on an MMRM with visit, randomized study treatment, and interaction between visit and randomized study treatment as effects, and Baseline value included as a covariate. Default covariance structure type=unstructured.

² Wilcoxon rank sum test.

Baseline value for subject was imputed with: 7.25

Program: t-qs-GMFMD-imp1.sas

Table Generation: 03MAY2024 8:16:49 AM

1.1.4 GMFM-D: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patienten unter 5 Jahren

In der folgenden Analyse wurden 5 Patienten im Alter unter 5 Jahren ausgeschlossen. Für einen weiteren Patienten (über 5 Jahre alt) wurde kein Baseline-Wert für den GMFM-D erhoben, jedoch als Wert irrtümlicherweise „0“ eingetragen. Dieser Patient wurde, wie bei den im Dossier dargestellten Sensitivitätsanalysen, von der Analyse ausgeschlossen.

Visit	Value Category	Statistic	Pegzilarginase	Placebo
Week 24	Levene's test	Testing for Heteroscedasticity	0.5328	
Baseline	Absolute value	n (%)	16 (100.00)	10 (100.00)
		Number of patients with missing data: n (%)	0 (0.00)	0 (0.00)
		Mean (SD)	27.81 (10.502)	29.50 (12.421)
Week 12	Absolute value	n (%)	14 (87.50)	9 (90.00)
		Number of patients with missing data: n (%)	2 (12.50)	1 (10.00)
		Mean (SD)	31.86 (6.837)	27.11 (14.120)
	Change from Baseline	n (%)	14 (87.50)	9 (90.00)
		Number of patients with missing data: n (%)	2 (12.50)	1 (10.00)
		LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	2.43 (0.859)	-1.43 (1.069)
		LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase – Placebo) ¹	3.86 (1.371)	
		95% CI for LS Mean Difference ¹	1.01, 6.71	
		p-value MMRM ¹	0.0104 ***	
		SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase – Placebo)	1.13	
95% CI for SMD (Hedges' g)	0.23, 2.04			
	p-value WRS ²	0.0117 ***		

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; MAD = Median Absolute Deviation; SE = Standard error; ASE = Asymptotic Standard Error; CI = Confidence Interval; SMD = Standardized Mean Difference.

¹ Based on an MMRM with visit, randomized study treatment, and interaction between visit and randomized study treatment as effects, and Baseline value included as a covariate. Default covariance structure type=unstructured.

² Wilcoxon rank sum test.

Program: t-qs-GMFMD-H5.sas

Table Generation: 03MAY2024 8:16:43 AM

Visit	Value Category	Statistic	Pegzilarginase	Placebo
Week 24	Absolute value	n (%)	15 (93.75)	10 (100.00)
		Number of patients with missing data: n (%)	1 (6.25)	0 (0.00)
		Mean (SD)	29.87 (11.507)	29.90 (12.644)
	Change from Baseline	n (%)	15 (93.75)	10 (100.00)
		Number of patients with missing data: n (%)	1 (6.25)	0 (0.00)
		LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	2.48 (0.721)	0.39 (0.881)
		LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase – Placebo) ¹	2.09 (1.141)	
		95% CI for LS Mean Difference ¹	-0.28, 4.45	
		p-value MMRM ¹	0.0810	
		SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase – Placebo)	0.71	
		95% CI for SMD (Hedges' g)	-0.12, 1.53	
		p-value WRS ²	0.0966	

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; MAD = Median Absolute Deviation; SE = Standard error; ASE = Asymptotic Standard Error; CI = Confidence Interval; SMD = Standardized Mean Difference.

¹ Based on an MMRM with visit, randomized study treatment, and interaction between visit and randomized study treatment as effects, and Baseline value included as a covariate. Default covariance structure type=unstructured.

² Wilcoxon rank sum test.

Program: t-qs-GMFMD-H5.sas

Table Generation: 03MAY2024 8:16:43 AM

1.1.5 GMFM-D: Responderanalyse der Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite ($\geq 5,9$ Punkte)

Visit	Statistic	Pegzilarginase (N=21)	Placebo (N=11)
Week 12	n (%)	21 (100.00)	11 (100.00)
	Number of patients with missing data: n (%)	0 (0.00)	0 (0.00)
	Number of patients imputed as worsening ¹ : n (%)	3 (14.29)	2 (18.18)
	Not worsening	18 (85.71)	8 (72.73)
	Worsening ¹	3 (14.29)	3 (27.27)
	OR (95% CI)	0.44 (0.07, 2.70)	0 (0.00)
	RR (95% CI)	0.52 (0.13, 2.18)	0 (0.00)
	RD % (95% CI)	-12.99 (-43.26, 17.29)	0 (0.00)
	p-value - Fisher's Exact Test	0.3897	0 (0.00)
Week 24	n (%)	21 (100.00)	11 (100.00)
	Number of patients with missing data: n (%)	0 (0.00)	0 (0.00)
	Number of patients imputed as worsening ¹ : n (%)	1 (4.76)	1 (9.09)
	Not worsening	20 (95.24)	10 (90.91)
	Worsening ¹	1 (4.76)	1 (9.09)
	OR (95% CI)	0.50 (0.03, 8.85)	0 (0.00)
	RR (95% CI)	0.52 (0.04, 7.59)	0 (0.00)
	RD % (95% CI)	-4.33 (-23.61, 14.95)	0 (0.00)
	p-value - Fisher's Exact Test	1.0000	0 (0.00)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with more than 1 event; OR = Odd Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio.

¹ Worsening-Imputation of missing values.

NOTE: Zero cell correction performed: in the event of zero cells, the correction value of 0.5 added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

Program: t-qs-worse-D.sas

Table Generation: 03MAY2024 2:45:59 PM

1.2 GMFM-E

1.2.1 GMFM-E: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patienten unter 5 Jahren

In der folgenden Analyse wurden 5 Patienten im Alter unter 5 Jahren ausgeschlossen. Für einen weiteren Patienten (über 5 Jahre alt) wurde ein unvollständig ausgefüllter Fragebogen zu Baseline als vollständig ausgefüllter Fragebogen gewertet. Dieser Patient wurde, wie bei den im Dossier dargestellten Sensitivitätsanalysen, von der Analyse ausgeschlossen.

Visit	Value Category	Statistic	Pegzilarginase	Placebo
Week 24	Levene's test	Testing for Heteroscedasticity	0.2413	
Baseline	Absolute value	n (%)	16 (100.00)	10 (100.00)
		Number of patients with missing data: n (%)	0 (0.00)	0 (0.00)
		Mean (SD)	49.38 (22.568)	50.20 (22.335)
Week 12	Absolute value	n (%)	14 (87.50)	10 (100.00)
		Number of patients with missing data: n (%)	2 (12.50)	0 (0.00)
		Mean (SD)	53.64 (20.255)	47.00 (27.785)
	Change from Baseline	n (%)	14 (87.50)	10 (100.00)
		Number of patients with missing data: n (%)	2 (12.50)	0 (0.00)
		LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	1.67 (0.984)	-3.20 (3.959)
		LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase – Placebo) ¹	4.87 (4.080)	
		95% CI for LS Mean Difference ¹	-4.21, 13.95	
		p-value MMRM ¹	0.2597	
		SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase – Placebo)	0.50	
95% CI for SMD (Hedges' g)	-0.33, 1.32			
	p-value WRS ²	0.3147		

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; MAD = Median Absolute Deviation; SE = Standard error; ASE = Asymptotic Standard Error; CI = Confidence Interval; SMD = Standardized Mean Difference.

¹ Based on an MMRM with visit, randomized study treatment, and interaction between visit and randomized study treatment as effects, and Baseline value included as a covariate. Default covariance structure type=unstructured.

² Wilcoxon rank sum test.

Program: t-qs-GMFME-H5.sas
Table Generation: 03MAY2024 8:17:17 AM

Visit	Value Category	Statistic	Pegzilarginase	Placebo
Week 24	Absolute value	n (%)	15 (93.75)	10 (100.00)
		Number of patients with missing data: n (%)	1 (6.25)	0 (0.00)
	Change from Baseline	Mean (SD)	50.73 (24.496)	49.60 (24.167)
		n (%)	15 (93.75)	10 (100.00)
		Number of patients with missing data: n (%)	1 (6.25)	0 (0.00)
		LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	2.04 (1.626)	-0.60 (2.092)
		LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase – Placebo) ¹	2.64 (2.649)	
		95% CI for LS Mean Difference ¹	-2.92, 8.20	
		p-value MMRM ¹	0.3327	
		SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase – Placebo)	0.37	
		95% CI for SMD (Hedges' g)	-0.44, 1.17	
		p-value WRS ²	0.6915	

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; MAD = Median Absolute Deviation; SE = Standard error; ASE = Asymptotic Standard Error; CI = Confidence Interval; SMD = Standardized Mean Difference.

¹ Based on an MMRM with visit, randomized study treatment, and interaction between visit and randomized study treatment as effects, and Baseline value included as a covariate. Default covariance structure type=unstructured.

² Wilcoxon rank sum test.

Program: t-qs-GMFME-H5.sas
Table Generation: 03MAY2024 8:17:17 AM

1.2.2 GMFM-E: Responderanalyse der Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite ($\geq 10,8$ Punkte)

Visit	Statistic	Pegzilarginase (N=21)	Placebo (N=11)
Week 12	n (%)	21 (100.00)	11 (100.00)
	Number of patients with missing data: n (%)	0 (0.00)	0 (0.00)
	Number of patients imputed as worsening ¹ : n (%)	3 (14.29)	1 (9.09)
	Not worsening	18 (85.71)	9 (81.82)
	Worsening ¹	3 (14.29)	2 (18.18)
	OR (95% CI)	0.75 (0.11, 5.32)	0 (0.00)
	RR (95% CI)	0.79 (0.15, 4.03)	0 (0.00)
	RD % (95% CI)	-3.90 (-31.16, 23.37)	0 (0.00)
	p-value - Fisher's Exact Test	1.0000	0 (0.00)
Week 24	n (%)	21 (100.00)	11 (100.00)
	Number of patients with missing data: n (%)	0 (0.00)	0 (0.00)
	Number of patients imputed as worsening ¹ : n (%)	1 (4.76)	1 (9.09)
	Not worsening	20 (95.24)	9 (81.82)
	Worsening ¹	1 (4.76)	2 (18.18)
	OR (95% CI)	0.23 (0.02, 2.81)	0 (0.00)
	RR (95% CI)	0.26 (0.03, 2.58)	0 (0.00)
	RD % (95% CI)	-13.42 (-37.97, 11.13)	0 (0.00)
	p-value - Fisher's Exact Test	0.2661	0 (0.00)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with more than 1 event; OR = Odd Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio.

¹ Worsening-Imputation of missing values.

NOTE: Zero cell correction performed: in the event of zero cells, the correction value of 0.5 added to each cell frequency of the corresponding fourfold table.

Program: t-qs-worse-E.sas

Table Generation: 03MAY2024 2:48:13 PM

2 PedsQL

2.1 Analysen, die ausschließlich Elternbewertungen berücksichtigen

2.1.1 Physische Funktion

Visit	Value Category	Statistic	Pegzilarginase (N = 20) n (%)	Placebo (N = 9) n (%)
Baseline	Absolute value	n (%)	16 (80.00)	7 (77.78)
		Number of patients with missing data: n (%)	4 (20.00)	2 (22.22)
		Mean (SD)	70.11 (27.393)	60.27 (25.879)
Week 12	Absolute value	n (%)	16 (80.00)	5 (55.56)
		Number of patients with missing data: n (%)	4 (20.00)	4 (44.44)
		Mean (SD)	62.89 (23.575)	44.38 (13.332)
	Change from Baseline	n (%)	16 (80.00)	5 (55.56)
		Number of patients with missing data: n (%)	4 (20.00)	4 (44.44)
		LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	-4.58 (5.216)	-20.86 (9.209)
		LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase – Placebo) ¹	16.28 (10.658)	
		95% CI for LS Mean Difference ¹	-5.99, 38.55	
		p-value MMRM ¹	0.1428	
		SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase – Placebo)	0.73	
95% CI for SMD (Hedges' g)	-0.30, 1.76			

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; SE = Standard error; LS = Least Squares; MMRM = Mixed Model Repeated Measures; CI = confidence interval; SMD = Standardized Mean Difference.

NOTE: PedsQL is only approved for patients aged 2-18 years. Patients outside this age range excluded.

¹ Based on an MMRM with visit, randomized study treatment, and interaction between visit and randomized study treatment as effects, and Baseline value included as a covariate. Default covariance structure type=unstructured.

NOTE: Data Pooled Across all Age groups

Program: t-qs-cont.sas

Table Generation: 11SEP2023 12:41:04 PM

Visit	Value Category	Statistic	Pegzilarginase (N = 20) n (%)	Placebo (N = 9) n (%)
Week 24	Absolute value	n (%)	14 (70.00)	6 (66.67)
		Number of patients with missing data: n (%)	6 (30.00)	3 (33.33)
	Change from Baseline	Mean (SD)	68.08 (26.438)	50.01 (9.675)
		n (%)	14 (70.00)	6 (66.67)
		Number of patients with missing data: n (%)	6 (30.00)	3 (33.33)
		LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	0.27 (5.817)	-12.55 (9.143)
		LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase – Placebo) ¹	12.82 (10.922)	
		95% CI for LS Mean Difference ¹	-10.25, 35.89	
		p-value MMRM ¹	0.2569	
		SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase – Placebo)	0.54	
95% CI for SMD (Hedges' g)	-0.43, 1.52			

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; SE = Standard error; LS = Least Squares; MMRM = Mixed Model Repeated Measures; CI = confidence interval; SMD = Standardized Mean Difference.

NOTE: PedsQL is only approved for patients aged 2-18 years. Patients outside this age range excluded.

¹ Based on an MMRM with visit, randomized study treatment, and interaction between visit and randomized study treatment as effects, and Baseline value included as a covariate. Default covariance structure type=unstructured.

NOTE: Data Pooled Across all Age groups

Program: t-qs-cont.sas

Table Generation: 11SEP2023 12:41:04 PM

2.1.2 Emotionale Funktion

Visit	Value Category	Statistic	Pegzilarginase (N = 20) n (%)	Placebo (N = 9) n (%)
Baseline	Absolute value	n (%)	16 (80.00)	7 (77.78)
		Number of patients with missing data: n (%)	4 (20.00)	2 (22.22)
		Mean (SD)	65.31 (16.680)	57.14 (9.063)
Week 12	Absolute value	n (%)	16 (80.00)	5 (55.56)
		Number of patients with missing data: n (%)	4 (20.00)	4 (44.44)
		Mean (SD)	65.94 (24.373)	48.00 (27.065)
	Change from Baseline	n (%)	16 (80.00)	5 (55.56)
		Number of patients with missing data: n (%)	4 (20.00)	4 (44.44)
		LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	1.51 (6.296)	-10.00 (10.770)
		LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase – Placebo) ¹	11.50 (12.512)	
		95% CI for LS Mean Difference ¹	-14.58, 37.59	
		p-value MMRM ¹	0.3687	
		SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase – Placebo)	0.43	
95% CI for SMD (Hedges' g)	-0.58, 1.45			

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; SE = Standard error; LS = Least Squares; MMRM = Mixed Model Repeated Measures; CI = confidence interval; SMD = Standardized Mean Difference.

NOTE: PedsQL is only approved for patients aged 2-18 years. Patients outside this age range excluded.

¹ Based on an MMRM with visit, randomized study treatment, and interaction between visit and randomized study treatment as effects, and Baseline value included as a covariate. Default covariance structure type=unstructured.

NOTE: Data Pooled Across all Age groups

Program: t-qs-cont.sas

Table Generation: 11SEP2023 12:41:09 PM

Visit	Value Category	Statistic	Pegzilarginase (N = 20) n (%)	Placebo (N = 9) n (%)
Week 24	Absolute value	n (%)	14 (70.00)	6 (66.67)
		Number of patients with missing data: n (%)	6 (30.00)	3 (33.33)
		Mean (SD)	74.29 (17.635)	47.29 (12.207)
	Change from Baseline	n (%)	14 (70.00)	6 (66.67)
		Number of patients with missing data: n (%)	6 (30.00)	3 (33.33)
		LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	10.21 (4.127)	-15.44 (6.683)
		LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase – Placebo) ¹	25.65 (7.930)	
		95% CI for LS Mean Difference ¹	9.04, 42.25	
		p-value MMRM ¹	0.0044 ***	
		SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase – Placebo)	1.53	
95% CI for SMD (Hedges' g)	0.45, 2.61			

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; SE = Standard error; LS = Least Squares; MMRM = Mixed Model Repeated Measures; CI = confidence interval; SMD = Standardized Mean Difference.

NOTE: PedsQL is only approved for patients aged 2-18 years. Patients outside this age range excluded.

¹ Based on an MMRM with visit, randomized study treatment, and interaction between visit and randomized study treatment as effects, and Baseline value included as a covariate. Default covariance structure type=unstructured.

NOTE: Data Pooled Across all Age groups

Program: t-qs-cont.sas

Table Generation: 11SEP2023 12:41:09 PM

2.1.3 Soziale Funktion

Visit	Value Category	Statistic	Pegzilarginase (N = 20) n (%)	Placebo (N = 9) n (%)
Baseline	Absolute value	n (%)	16 (80.00)	7 (77.78)
		Number of patients with missing data: n (%)	4 (20.00)	2 (22.22)
		Mean (SD)	69.69 (22.765)	60.00 (21.213)
Week 12	Absolute value	n (%)	16 (80.00)	5 (55.56)
		Number of patients with missing data: n (%)	4 (20.00)	4 (44.44)
		Mean (SD)	69.69 (23.627)	56.00 (13.874)
	Change from Baseline	n (%)	16 (80.00)	5 (55.56)
		Number of patients with missing data: n (%)	4 (20.00)	4 (44.44)
		LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	0.11 (3.329)	-11.59 (5.988)
		LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase – Placebo) ¹	11.70 (6.853)	
		95% CI for LS Mean Difference ¹	-2.79, 26.19	
		p-value MMRM ¹	0.1065	
		SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase – Placebo)	0.81	
95% CI for SMD (Hedges' g)	-0.22, 1.85			

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; SE = Standard error; LS = Least Squares; MMRM = Mixed Model Repeated Measures; CI = confidence interval; SMD = Standardized Mean Difference.

NOTE: PedsQL is only approved for patients aged 2-18 years. Patients outside this age range excluded.

¹ Based on an MMRM with visit, randomized study treatment, and interaction between visit and randomized study treatment as effects, and Baseline value included as a covariate. Default covariance structure type=unstructured.

NOTE: Data Pooled Across all Age groups

Program: t-qs-cont.sas

Table Generation: 11SEP2023 12:41:13 PM

Visit	Value Category	Statistic	Pegzilarginase (N = 20) n (%)	Placebo (N = 9) n (%)
Week 24	Absolute value	n (%)	13 (65.00)	6 (66.67)
		Number of patients with missing data: n (%)	7 (35.00)	3 (33.33)
	Change from Baseline	Mean (SD)	76.92 (17.741)	54.17 (19.600)
		n (%)	13 (65.00)	6 (66.67)
		Number of patients with missing data: n (%)	7 (35.00)	3 (33.33)
		LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	5.40 (4.619)	-10.69 (6.799)
		LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase – Placebo) ¹	16.09 (8.256)	
		95% CI for LS Mean Difference ¹	-1.46, 33.65	
		p-value MMRM ¹	0.0697	
		SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase – Placebo)	0.89	
95% CI for SMD (Hedges' g)	-0.12, 1.90			

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; SE = Standard error; LS = Least Squares; MMRM = Mixed Model Repeated Measures; CI = confidence interval; SMD = Standardized Mean Difference.

NOTE: PedsQL is only approved for patients aged 2-18 years. Patients outside this age range excluded.

¹ Based on an MMRM with visit, randomized study treatment, and interaction between visit and randomized study treatment as effects, and Baseline value included as a covariate. Default covariance structure type=unstructured.

NOTE: Data Pooled Across all Age groups

Program: t-qs-cont.sas

Table Generation: 11SEP2023 12:41:13 PM

2.1.4 Schulische Funktion

Visit	Value Category	Statistic	Pegzilarginase (N = 20) n (%)	Placebo (N = 9) n (%)
Baseline	Absolute value	n (%)	15 (75.00)	7 (77.78)
		Number of patients with missing data: n (%)	5 (25.00)	2 (22.22)
		Mean (SD)	70.66 (20.610)	51.43 (19.303)
Week 12	Absolute value	n (%)	15 (75.00)	5 (55.56)
		Number of patients with missing data: n (%)	5 (25.00)	4 (44.44)
		Mean (SD)	58.78 (21.542)	61.00 (27.249)
	Change from Baseline	n (%)	15 (75.00)	5 (55.56)
		Number of patients with missing data: n (%)	5 (25.00)	4 (44.44)
		LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	-11.05 (3.407)	2.10 (6.028)
		LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase – Placebo) ¹	-13.15 (7.018)	
		95% CI for LS Mean Difference ¹	-27.99, 1.70	
		p-value MMRM ¹	0.0789	
		SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase – Placebo)	-0.92	
95% CI for SMD (Hedges' g)	-1.97, 0.14			

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; SE = Standard error; LS = Least Squares; MMRM = Mixed Model Repeated Measures; CI = confidence interval; SMD = Standardized Mean Difference.

NOTE: PedsQL is only approved for patients aged 2-18 years. Patients outside this age range excluded.

¹ Based on an MMRM with visit, randomized study treatment, and interaction between visit and randomized study treatment as effects, and Baseline value included as a covariate. Default covariance structure type=unstructured.

NOTE: Data Pooled Across all Age groups

Program: t-qs-cont.sas

Table Generation: 11SEP2023 12:41:18 PM

Visit	Value Category	Statistic	Pegzilarginase (N = 20) n (%)	Placebo (N = 9) n (%)
Week 24	Absolute value	n (%)	12 (60.00)	6 (66.67)
		Number of patients with missing data: n (%)	8 (40.00)	3 (33.33)
	Change from Baseline	Mean (SD)	68.47 (21.933)	39.17 (3.764)
		n (%)	12 (60.00)	6 (66.67)
		Number of patients with missing data: n (%)	8 (40.00)	3 (33.33)
		LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	-3.41 (4.617)	-16.52 (6.637)
		LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase – Placebo) ¹	13.11 (8.281)	
		95% CI for LS Mean Difference ¹	-4.45, 30.66	
		p-value MMRM ¹	0.1330	
		SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase – Placebo)	0.75	
95% CI for SMD (Hedges' g)	-0.26, 1.76			

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; SE = Standard error; LS = Least Squares; MMRM = Mixed Model Repeated Measures; CI = confidence interval; SMD = Standardized Mean Difference.

NOTE: PedsQL is only approved for patients aged 2-18 years. Patients outside this age range excluded.

¹ Based on an MMRM with visit, randomized study treatment, and interaction between visit and randomized study treatment as effects, and Baseline value included as a covariate. Default covariance structure type=unstructured.

NOTE: Data Pooled Across all Age groups

Program: t-qs-cont.sas

Table Generation: 11SEP2023 12:41:18 PM

2.1.5 Gesamtscore

Visit	Value Category	Statistic	Pegzilarginase (N = 20) n (%)	Placebo (N = 9) n (%)
Baseline	Absolute value	n (%)	16 (80.00)	7 (77.78)
		Number of patients with missing data: n (%)	4 (20.00)	2 (22.22)
		Mean (SD)	69.09 (18.201)	57.61 (16.615)
Week 12	Absolute value	n (%)	16 (80.00)	6 (66.67)
		Number of patients with missing data: n (%)	4 (20.00)	3 (33.33)
		Mean (SD)	64.10 (17.062)	50.36 (9.215)
	Change from Baseline	n (%)	16 (80.00)	6 (66.67)
		Number of patients with missing data: n (%)	4 (20.00)	3 (33.33)
		LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	-3.50 (3.200)	-12.66 (5.118)
		LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase – Placebo) ¹	9.16 (6.115)	
		95% CI for LS Mean Difference ¹	-3.59, 21.91	
		p-value MMRM ¹	0.1496	
		SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase – Placebo)	0.68	
95% CI for SMD (Hedges' g)	-0.29, 1.64			

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; SE = Standard error; LS = Least Squares; MMRM = Mixed Model Repeated Measures; CI = confidence interval; SMD = Standardized Mean Difference.

NOTE: PedsQL is only approved for patients aged 2-18 years. Patients outside this age range excluded.

¹ Based on an MMRM with visit, randomized study treatment, and interaction between visit and randomized study treatment as effects, and Baseline value included as a covariate. Default covariance structure type=unstructured.

NOTE: Data Pooled Across all Age groups

Program: t-qs-cont.sas

Table Generation: 11SEP2023 12:41:40 PM

Visit	Value Category	Statistic	Pegzilarginase (N = 20) n (%)	Placebo (N = 9) n (%)
Week 24	Absolute value	n (%)	15 (75.00)	6 (66.67)
		Number of patients with missing data: n (%)	5 (25.00)	3 (33.33)
	Change from Baseline	Mean (SD)	71.28 (17.466)	48.73 (4.033)
		n (%)	15 (75.00)	6 (66.67)
		Number of patients with missing data: n (%)	5 (25.00)	3 (33.33)
		LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	3.33 (3.294)	-13.89 (5.257)
		LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase – Placebo) ¹	17.23 (6.298)	
		95% CI for LS Mean Difference ¹	4.13, 30.33	
		p-value MMRM ¹	0.0124 ***	
		SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase – Placebo)	1.27	
95% CI for SMD (Hedges' g)	0.24, 2.30			

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; SE = Standard error; LS = Least Squares; MMRM = Mixed Model Repeated Measures; CI = confidence interval; SMD = Standardized Mean Difference.

NOTE: PedsQL is only approved for patients aged 2-18 years. Patients outside this age range excluded.

¹ Based on an MMRM with visit, randomized study treatment, and interaction between visit and randomized study treatment as effects, and Baseline value included as a covariate. Default covariance structure type=unstructured.

NOTE: Data Pooled Across all Age groups

Program: t-qs-cont.sas

Table Generation: 11SEP2023 12:41:40 PM

2.1.6 Summenwert der physischen Gesundheit

Der Skalenwert für die physische Funktion ist per Definition identisch mit dem Summenwert der physischen Gesundheit. Aus diesem Grund wird an dieser Stelle auf eine separate Darstellung verzichtet und auf den Abschnitt zur physischen Funktion verwiesen.

2.1.7 Summenwert der psychosozialen Gesundheit

Visit	Value Category	Statistic	Pegzilarginase (N = 20) n (%)	Placebo (N = 9) n (%)
Baseline	Absolute value	n (%)	16 (80.00)	7 (77.78)
		Number of patients with missing data: n (%)	4 (20.00)	2 (22.22)
		Mean (SD)	68.12 (16.021)	56.21 (15.689)
Week 12	Absolute value	n (%)	16 (80.00)	5 (55.56)
		Number of patients with missing data: n (%)	4 (20.00)	4 (44.44)
		Mean (SD)	64.88 (17.187)	55.01 (11.115)
	Change from Baseline	n (%)	16 (80.00)	5 (55.56)
		Number of patients with missing data: n (%)	4 (20.00)	4 (44.44)
		LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	-2.44 (3.333)	-6.68 (5.845)
		LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase – Placebo) ¹	4.24 (6.788)	
		95% CI for LS Mean Difference ¹	-10.00, 18.47	
		p-value MMRM ¹	0.5401	
		SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase – Placebo)	0.30	
95% CI for SMD (Hedges' g)	-0.71, 1.31			

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; SE = Standard error; LS = Least Squares; MMRM = Mixed Model Repeated Measures; CI = confidence interval; SMD = Standardized Mean Difference.

NOTE: PedsQL is only approved for patients aged 2-18 years. Patients outside this age range excluded.

¹ Based on an MMRM with visit, randomized study treatment, and interaction between visit and randomized study treatment as effects, and Baseline value included as a covariate. Default covariance structure type=unstructured.

NOTE: Data Pooled Across all Age groups

Program: t-qs-cont.sas

Table Generation: 11SEP2023 12:42:07 PM

Visit	Value Category	Statistic	Pegzilarginase (N = 20) n (%)	Placebo (N = 9) n (%)
Week 24	Absolute value	n (%)	13 (65.00)	6 (66.67)
		Number of patients with missing data: n (%)	7 (35.00)	3 (33.33)
	Change from Baseline	Mean (SD)	73.72 (17.394)	46.40 (7.460)
		n (%)	13 (65.00)	6 (66.67)
		Number of patients with missing data: n (%)	7 (35.00)	3 (33.33)
		LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	5.72 (3.514)	-15.80 (5.637)
		LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase – Placebo) ¹	21.52 (6.741)	
		95% CI for LS Mean Difference ¹	7.43, 35.61	
		p-value MMRM ¹	0.0047 ***	
		SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase – Placebo)	1.55	
95% CI for SMD (Hedges' g)	0.45, 2.65			

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; SE = Standard error; LS = Least Squares; MMRM = Mixed Model Repeated Measures; CI = confidence interval; SMD = Standardized Mean Difference.

NOTE: PedsQL is only approved for patients aged 2-18 years. Patients outside this age range excluded.

¹ Based on an MMRM with visit, randomized study treatment, and interaction between visit and randomized study treatment as effects, and Baseline value included as a covariate. Default covariance structure type=unstructured.

NOTE: Data Pooled Across all Age groups

Program: t-qs-cont.sas

Table Generation: 11SEP2023 12:42:07 PM

2.2 Analysen, die ausschließlich Selbstbewertungen berücksichtigen

Ein Patient verließ die PEACE-Studie vorzeitig. Für diesen Patienten lagen keinerlei Messwerte des PedsQL vor, weder für die Selbstbewertung noch für die Eltermbewertung. Aus Transparenzgründen wurde dieser Patient als fehlender Wert in die Analyse integriert.

2.2.1 Physische Funktion

Visit	Value Category	Pegzilarginase	Placebo
Baseline	n (%)	11 (100.00)	5 (100.00)
	Self-report, n (%)	10 (90.91)	5 (100.00)
	Number of patients with missing data: n (%)	1 (9.09)	0 (0.00)
	Mean (SD)	71.87 (21.352)	70.64 (24.775)
Week 12	Self-report, n (%)	10 (90.91)	4 (80.00)
	Number of patients with missing data: n (%)	1 (9.09)	1 (20.00)
	Mean (SD)	68.43 (20.372)	69.53 (23.848)
	Self-report, n (%)	10 (90.91)	4 (80.00)
	Number of patients with missing data: n (%)	1 (9.09)	1 (20.00)
	LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	-4.58 (5.630)	-6.08 (8.872)
	LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase – Placebo) ¹	1.50 (10.531)	
	95% CI for LS Mean Difference ¹	-21.55, 24.56	
	p-value MMRM ¹	0.8891	
	SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase – Placebo)	0.08	
95% CI for SMD (Hedges' g)	-1.08, 1.24		

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; SE = Standard error; LS = Least Squares; MMRM = Mixed Model Repeated Measures; CI = confidence interval; SMD = Standardized Mean Difference.

NOTE: PedsQL is only approved for patients aged 2-18 years. Patients outside this age range excluded.

NOTE: One subject did not complete PedsQL at all. This subject was included as missing value for transparency reasons.

Program: t-qs-cont-SR12.sas

Table Generation: 03MAY2024 4:52:17 PM

Visit	Value Category	Pegzilarginase	Placebo
Week 24	Self-report, n (%)	9 (81.82)	4 (80.00)
	Number of patients with missing data: n (%)	2 (18.18)	1 (20.00)
	Mean (SD)	70.95 (16.523)	60.15 (20.942)
	Self-report, n (%)	9 (81.82)	4 (80.00)
	Number of patients with missing data: n (%)	2 (18.18)	1 (20.00)
	LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	-4.52 (4.704)	-15.46 (7.283)
	LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase – Placebo) ¹	10.94 (8.684)	
	95% CI for LS Mean Difference ¹	-8.20, 30.07	
	p-value MMRM ¹	0.2342	
	SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase – Placebo)	0.68	
95% CI for SMD (Hedges' g)	-0.53, 1.90		

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; SE = Standard error; LS = Least Squares; MMRM = Mixed Model Repeated Measures; CI = confidence interval; SMD = Standardized Mean Difference.

NOTE: PedsQL is only approved for patients aged 2-18 years. Patients outside this age range excluded.

NOTE: One subject did not complete PedsQL at all. This subject was included as missing value for transparency reasons.

Program: t-qs-cont-SR12.sas

Table Generation: 03MAY2024 4:52:17 PM

2.2.2 Emotionale Funktion

Visit	Value Category	Pegzilarginase	Placebo
Baseline	n (%)	11 (100.00)	5 (100.00)
	Self-report, n (%)	10 (90.91)	5 (100.00)
	Number of patients with missing data: n (%)	1 (9.09)	0 (0.00)
	Mean (SD)	71.50 (27.188)	76.00 (23.292)
Week 12	Self-report, n (%)	10 (90.91)	4 (80.00)
	Number of patients with missing data: n (%)	1 (9.09)	1 (20.00)
	Mean (SD)	70.50 (21.402)	68.75 (22.500)
	Self-report, n (%)	10 (90.91)	4 (80.00)
	Number of patients with missing data: n (%)	1 (9.09)	1 (20.00)
	LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	-2.04 (5.502)	-11.09 (8.882)
	LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase – Placebo) ¹	9.05 (10.547)	
	95% CI for LS Mean Difference ¹	-14.11, 32.22	
	p-value MMRM ¹	0.4086	
	SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase – Placebo)	0.46	
	95% CI for SMD (Hedges' g)	-0.71, 1.64	

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; SE = Standard error; LS = Least Squares; MMRM = Mixed Model Repeated Measures; CI = confidence interval; SMD = Standardized Mean Difference.

NOTE: PedsQL is only approved for patients aged 2-18 years. Patients outside this age range excluded.

NOTE: One subject did not complete PedsQL at all. This subject was included as missing value for transparency reasons.

Program: t-qs-cont-SR21.sas

Table Generation: 03MAY2024 4:52:21 PM

Visit	Value Category	Pegzilarginase	Placebo
Week 24	Self-report, n (%)	9 (81.82)	4 (80.00)
	Number of patients with missing data: n (%)	2 (18.18)	1 (20.00)
	Mean (SD)	73.33 (23.318)	78.75 (28.395)
	Self-report, n (%)	9 (81.82)	4 (80.00)
	Number of patients with missing data: n (%)	2 (18.18)	1 (20.00)
	LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	1.66 (5.999)	-1.09 (9.329)
	LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase – Placebo) ¹	2.75 (11.223)	
	95% CI for LS Mean Difference ¹	-21.89, 27.40	
	p-value MMRM ¹	0.8107	
	SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase – Placebo)	0.14	
	95% CI for SMD (Hedges' g)	-1.04, 1.31	

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; SE = Standard error; LS = Least Squares; MMRM = Mixed Model Repeated Measures; CI = confidence interval; SMD = Standardized Mean Difference.

NOTE: PedsQL is only approved for patients aged 2-18 years. Patients outside this age range excluded.

NOTE: One subject did not complete PedsQL at all. This subject was included as missing value for transparency reasons.

Program: t-qs-cont-SR21.sas

Table Generation: 03MAY2024 4:52:21 PM

2.2.3 Soziale Funktion

Visit	Value Category	Pegzilarginase	Placebo
Baseline	n (%)	11 (100.00)	5 (100.00)
	Self-report, n (%)	10 (90.91)	5 (100.00)
	Number of patients with missing data: n (%)	1 (9.09)	0 (0.00)
	Mean (SD)	84.50 (14.424)	71.00 (23.558)
Week 12	Self-report, n (%)	10 (90.91)	4 (80.00)
	Number of patients with missing data: n (%)	1 (9.09)	1 (20.00)
	Mean (SD)	76.00 (25.798)	70.00 (27.386)
	Self-report, n (%)	10 (90.91)	4 (80.00)
	Number of patients with missing data: n (%)	1 (9.09)	1 (20.00)
	LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	-6.55 (7.365)	-8.52 (11.671)
	LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase – Placebo) ¹	1.97 (13.904)	
	95% CI for LS Mean Difference ¹	-28.62, 32.57	
	p-value MMRM ¹	0.8898	
	SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase – Placebo)	0.08	
95% CI for SMD (Hedges' g)	-1.08, 1.24		

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; SE = Standard error; LS = Least Squares; MMRM = Mixed Model Repeated Measures; CI = confidence interval; SMD = Standardized Mean Difference.

NOTE: PedsQL is only approved for patients aged 2-18 years. Patients outside this age range excluded.

NOTE: One subject did not complete PedsQL at all. This subject was included as missing value for transparency reasons.

Program: t-qs-cont-SR30.sas

Table Generation: 03MAY2024 4:52:24 PM

Visit	Value Category	Pegzilarginase	Placebo
Week 24	Self-report, n (%)	9 (81.82)	4 (80.00)
	Number of patients with missing data: n (%)	2 (18.18)	1 (20.00)
	Mean (SD)	80.93 (14.628)	73.75 (18.875)
	Self-report, n (%)	9 (81.82)	4 (80.00)
	Number of patients with missing data: n (%)	2 (18.18)	1 (20.00)
	LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	-1.84 (4.736)	-4.77 (7.319)
	LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase – Placebo) ¹	2.93 (8.824)	
	95% CI for LS Mean Difference ¹	-16.68, 22.55	
	p-value MMRM ¹	0.7462	
	SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase – Placebo)	0.18	
95% CI for SMD (Hedges' g)	-1.00, 1.36		

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; SE = Standard error; LS = Least Squares; MMRM = Mixed Model Repeated Measures; CI = confidence interval; SMD = Standardized Mean Difference.

NOTE: PedsQL is only approved for patients aged 2-18 years. Patients outside this age range excluded.

NOTE: One subject did not complete PedsQL at all. This subject was included as missing value for transparency reasons.

Program: t-qs-cont-SR30.sas

Table Generation: 03MAY2024 4:52:24 PM

2.2.4 Schulische Funktion

Visit	Value Category	Pegzilarginase	Placebo
Baseline	n (%)	11 (100.00)	5 (100.00)
	Self-report, n (%)	10 (90.91)	5 (100.00)
	Number of patients with missing data: n (%)	1 (9.09)	0 (0.00)
	Mean (SD)	73.50 (20.690)	63.00 (18.908)
Week 12	Self-report, n (%)	10 (90.91)	4 (80.00)
	Number of patients with missing data: n (%)	1 (9.09)	1 (20.00)
	Mean (SD)	70.50 (17.865)	67.50 (22.174)
	Self-report, n (%)	10 (90.91)	4 (80.00)
	Number of patients with missing data: n (%)	1 (9.09)	1 (20.00)
	LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	-3.07 (4.263)	-2.09 (6.850)
	LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase – Placebo) ¹	-0.98 (8.062)	
	95% CI for LS Mean Difference ¹	-18.72, 16.75	
	p-value MMRM ¹	0.9052	
	SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase – Placebo)	-0.06	
95% CI for SMD (Hedges' g)	-1.22, 1.10		

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; SE = Standard error; LS = Least Squares; MMRM = Mixed Model Repeated Measures; CI = confidence interval; SMD = Standardized Mean Difference.

NOTE: PedsQL is only approved for patients aged 2-18 years. Patients outside this age range excluded.

NOTE: One subject did not complete PedsQL at all. This subject was included as missing value for transparency reasons.

Program: t-qs-cont-SR39.sas

Table Generation: 03MAY2024 4:52:27 PM

Visit	Value Category	Pegzilarginase	Placebo
Week 24	Self-report, n (%)	9 (81.82)	4 (80.00)
	Number of patients with missing data: n (%)	2 (18.18)	1 (20.00)
	Mean (SD)	65.00 (11.726)	62.50 (25.331)
	Self-report, n (%)	9 (81.82)	4 (80.00)
	Number of patients with missing data: n (%)	2 (18.18)	1 (20.00)
	LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	-12.51 (5.167)	-7.09 (7.939)
	LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase – Placebo) ¹	-5.43 (9.522)	
	95% CI for LS Mean Difference ¹	-26.21, 15.36	
	p-value MMRM ¹	0.5794	
	SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase – Placebo)	-0.31	
	95% CI for SMD (Hedges' g)	-1.50, 0.87	

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; SE = Standard error; LS = Least Squares; MMRM = Mixed Model Repeated Measures; CI = confidence interval; SMD = Standardized Mean Difference.

NOTE: PedsQL is only approved for patients aged 2-18 years. Patients outside this age range excluded.

NOTE: One subject did not complete PedsQL at all. This subject was included as missing value for transparency reasons.

Program: t-qs-cont-SR39.sas

Table Generation: 03MAY2024 4:52:27 PM

2.2.5 Gesamtscore

Visit	Value Category	Pegzilarginase	Placebo
Baseline	n (%)	11 (100.00)	5 (100.00)
	Self-report, n (%)	10 (90.91)	5 (100.00)
	Number of patients with missing data: n (%)	1 (9.09)	0 (0.00)
	Mean (SD)	74.89 (12.784)	70.22 (20.860)
Week 12	Self-report, n (%)	10 (90.91)	4 (80.00)
	Number of patients with missing data: n (%)	1 (9.09)	1 (20.00)
	Mean (SD)	70.98 (16.863)	69.02 (16.134)
	Self-report, n (%)	10 (90.91)	4 (80.00)
	Number of patients with missing data: n (%)	1 (9.09)	1 (20.00)
	LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	-4.08 (4.386)	-6.76 (6.928)
	LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase – Placebo) ¹	2.68 (8.201)	
	95% CI for LS Mean Difference ¹	-15.30, 20.66	
	p-value MMRM ¹	0.7502	
	SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase – Placebo)	0.17	
95% CI for SMD (Hedges' g)	-0.99, 1.33		

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; SE = Standard error; LS = Least Squares; MMRM = Mixed Model Repeated Measures; CI = confidence interval; SMD = Standardized Mean Difference.

NOTE: PedsQL is only approved for patients aged 2-18 years. Patients outside this age range excluded.

NOTE: One subject did not complete PedsQL at all. This subject was included as missing value for transparency reasons.

Program: t-qs-cont-SR42.sas

Table Generation: 03MAY2024 4:52:36 PM

Visit	Value Category	Pegzilarginase	Placebo
Week 24	Self-report, n (%)	9 (81.82)	4 (80.00)
	Number of patients with missing data: n (%)	2 (18.18)	1 (20.00)
	Mean (SD)	72.39 (12.875)	68.21 (20.990)
	Self-report, n (%)	9 (81.82)	4 (80.00)
	Number of patients with missing data: n (%)	2 (18.18)	1 (20.00)
	LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	-4.41 (3.634)	-7.57 (5.612)
	LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase – Placebo) ¹	3.16 (6.686)	
	95% CI for LS Mean Difference ¹	-11.58, 17.91	
	p-value MMRM ¹	0.6454	
	SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase – Placebo)	0.26	
	95% CI for SMD (Hedges' g)	-0.93, 1.44	

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; SE = Standard error; LS = Least Squares; MMRM = Mixed Model Repeated Measures; CI = confidence interval; SMD = Standardized Mean Difference.

NOTE: PedsQL is only approved for patients aged 2-18 years. Patients outside this age range excluded.

NOTE: One subject did not complete PedsQL at all. This subject was included as missing value for transparency reasons.

Program: t-qs-cont-SR42.sas

Table Generation: 03MAY2024 4:52:36 PM

2.2.6 Summenwert der physischen Gesundheit

Der Skalenwert für die physische Funktion ist per Definition identisch mit dem Summenwert der physischen Gesundheit. Aus diesem Grund wird an dieser Stelle auf eine separate Darstellung verzichtet und auf den Abschnitt zur physischen Funktion verwiesen.

2.2.7 Summenwert der psychosozialen Gesundheit

Visit	Value Category	Pegzilarginase	Placebo
Baseline	n (%)	11 (100.00)	5 (100.00)
	Self-report, n (%)	10 (90.91)	5 (100.00)
	Number of patients with missing data: n (%)	1 (9.09)	0 (0.00)
	Mean (SD)	76.42 (12.461)	69.99 (20.066)
Week 12	Self-report, n (%)	10 (90.91)	4 (80.00)
	Number of patients with missing data: n (%)	1 (9.09)	1 (20.00)
	Mean (SD)	72.25 (16.695)	68.75 (17.350)
	Self-report, n (%)	10 (90.91)	4 (80.00)
	Number of patients with missing data: n (%)	1 (9.09)	1 (20.00)
	LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	-4.14 (4.074)	-6.80 (6.445)
	LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase – Placebo) ¹	2.65 (7.626)	
	95% CI for LS Mean Difference ¹	-14.05, 19.35	
	p-value MMRM ¹	0.7343	
	SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase – Placebo)	0.18	
	95% CI for SMD (Hedges' g)	-0.98, 1.35	

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; SE = Standard error; LS = Least Squares; MMRM = Mixed Model Repeated Measures; CI = confidence interval; SMD = Standardized Mean Difference.

NOTE: PedsQL is only approved for patients aged 2-18 years. Patients outside this age range excluded.

NOTE: One subject did not complete PedsQL at all. This subject was included as missing value for transparency reasons.

Program: t-qs-cont-SR40.sas

Table Generation: 03MAY2024 4:52:29 PM

Visit	Value Category	Pegzilarginase	Placebo
Week 24	Self-report, n (%)	9 (81.82)	4 (80.00)
	Number of patients with missing data: n (%)	2 (18.18)	1 (20.00)
	Mean (SD)	73.36 (13.347)	72.52 (22.069)
	Self-report, n (%)	9 (81.82)	4 (80.00)
	Number of patients with missing data: n (%)	2 (18.18)	1 (20.00)
	LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	-4.18 (3.592)	-3.03 (5.495)
	LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase – Placebo) ¹	-1.15 (6.568)	
	95% CI for LS Mean Difference ¹	-15.71, 13.40	
	p-value MMRM ¹	0.8642	
	SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase – Placebo)	-0.09	
95% CI for SMD (Hedges' g)	-1.27, 1.08		

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; SE = Standard error; LS = Least Squares; MMRM = Mixed Model Repeated Measures; CI = confidence interval; SMD = Standardized Mean Difference.

NOTE: PedsQL is only approved for patients aged 2-18 years. Patients outside this age range excluded.

NOTE: One subject did not complete PedsQL at all. This subject was included as missing value for transparency reasons.

Program: t-qs-cont-SR40.sas

Table Generation: 03MAY2024 4:52:29 PM

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (Nachreichung vom 31.05.2024, nach mündlicher Anhörung)

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die im Folgenden dargestellten Informationen wurden von Immedica Pharma Germany GmbH (Immedica) zur Verfügung gestellt, um Fragen zu beantworten, die in der mündlichen Anhörung zu Pegzilarginase am 27.05.2024 nicht vollumfänglich geklärt werden konnten.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Frage in der mündlichen Anhörung:</u></p> <p>Für die Analysen im Dossier zu Pegzilarginase wurde, sofern nicht abweichend beschrieben, ein <i>Mixed Model for Repeated Measurements</i> (MMRM) mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet. Falls das Modell nicht konvergierte, wurde die <i>Compound-Symmetry</i>-Struktur verwendet.</p> <p>Diese Art von MMRM ist jedoch ungeeignet für die Analyse von longitudinalen Daten mit ungleichen Varianzen zwischen den Studienarmen [1].</p> <p>Für einen Patienten wurde kein Baseline-Wert für den <i>Gross Motor Function Measure</i> (GMFM)-D erhoben, jedoch als Wert irrtümlicherweise „0“ eingetragen. Dieser Patient wurde bei den im Dossier dargestellten Sensitivitätsanalysen von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>In dieser Sensitivitätsanalyse des GMFM-D wurde mit einem Signifikanzniveau $\leq 0,05$ nachgewiesen, dass die Varianzen zwischen den Studienarmen ungleich sind (Levene-Test: $p = 0,0217$), daher wurde das MMRM angepasst, um diesen Effekt angemessen zu</p>	

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>berücksichtigen. Hierfür wurden die Varianzen im MMRM separat geschätzt.</p> <p>In dieser Sensitivitätsanalyse zeigt sich ein klinisch relevanter und signifikanter Vorteil zugunsten von Pegzilarginase (LSMD [95%-KI]: 2,30 [0,38; 4,22], p-Wert = 0,0208).</p> <p>In der mündlichen Anhörung wurde gefragt, ob zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt werden kann, in der die unterschiedlichen Varianzen in den Studienarmen durch ein MMRM unter Verwendung eines Mancl-DeRouen Kovarianzschätzers berücksichtigt werden.</p> <p><u>Position Immedica:</u></p> <p>In der besagten Analyse bestätigt sich die klinisch höchst bedeutsame Verbesserung der motorischen Fähigkeiten durch die Behandlung mit Pegzilarginase anhand eines statistisch signifikanten Vorteils zugunsten von Pegzilarginase (siehe Anhang). So verbesserten sich Patienten im Pegzilarginase-Arm um 2,67 Punkte während im Vergleichs-Arm lediglich eine unwesentliche Veränderung um 0,42 Punkte zu beobachten war (LSMD [95%-KI]: 2,25 [0,27; 4,23], p-Wert = 0,0275).</p>	<p>Für die Veränderung des GMFM-D von Baseline zu Woche 24 legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier und im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens verschiedene Analysen vor. Hintergrund hierfür ist, dass in der präspezifizierten Hauptanalyse eine Person mit einem Baselinewert von 0 eingegangen ist und die Effekte je nach gewählter Methodik und Umgang mit diesem fehlenden Baselinewert variieren.</p> <p>Der Unterschied ist nicht über alle Analysen hinweg statistisch signifikant. Auf Basis der jeweiligen Werte von Hedges'g lässt sich zudem bei den beiden signifikanten Auswertungsergebnissen nicht</p>

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Pegzilarginase ist die erste spezifisch zur Behandlung des Arginase-1-Mangels (ARG1-D) zugelassene Therapie, die in einer randomisierten kontrollierten Studie einen statistisch signifikanten Vorteil in den motorischen Fähigkeiten von ARG1-D-Patienten gegenüber dem bisherigen Therapiestandard zeigt. Da es sich bei ARG1-D um eine progrediente Erkrankung handelt, bei der eine vollständige Lähmung der Beine und/oder der Arme droht, und die Progression bei den meisten Patienten trotz Behandlung mit dem bisherigen Therapiestandard nicht aufgehalten werden kann [2, 3], entspricht diese Verbesserung einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Laut § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV ergibt sich daher ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>ableiten, dass ein klinisch relevanter Effekt für den GMFM-D vorliegt.</p>
	<p><u>Frage in der mündlichen Anhörung:</u></p> <p>Die Nutzenbewertung von Pegzilarginase beruht auf der zulassungsbegründenden Phase-3-Studie PEACE (CAEB1102-300A; NCT03921541).</p> <p>Die PEACE-Studie besteht aus drei Phasen: einer Screening-Phase, einer randomisierten, kontrollierten, doppelt verblindeten (RCT)-</p>	

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Phase von 24 Wochen und einer unverblindeten, einarmigen Langzeit-Extensions-Phase (LTE) mit einer maximalen Dauer von 150 Wochen.</p> <p>In der mündlichen Anhörung wurde gefragt, warum die Rücklaufquote nach Woche 48 der LTE-Phase merkbar abgenommen haben.</p> <p><u>Position Immedica:</u></p> <p>Die PEACE-Studie endete am 1. Februar 2023. Zu diesem Zeitpunkt hatten die Patienten unterschiedlich lange Verweildauern, bedingt durch einen früheren oder späteren Eintritt in die Studie, weshalb nur für einen Teil der Patienten Messwerte für mehr als 48 Wochen Behandlung in der LTE-Phase der Studie vorliegen (der Zeitraum von 150 Wochen stellt die maximal mögliche Verweildauer in der Studie dar). Zusätzlich konnten bei einzelnen Patienten teilweise Tests aus verschiedenen Gründen nicht durchgeführt werden. Zu diesen Gründen zählen unter anderem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Patient verließ auf eigenen Wunsch die Studie vorzeitig. • Aufgrund von COVID-19 durften in den Zentren die Tests nicht durchgeführt werden. 	<p>Nach Abschluss der 24-wöchigen kontrollierten-Phase der Studie PEACE sollten die Studienteilnehmenden in die einarmige Langzeit-Extensionsphase von bis zu 150 Wochen übergehen. Da sich aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe keine valide Interpretation und Bewertung der Ergebnisse zur Ableitung eines Zusatznutzens vornehmen lassen, werden für die vorliegende Nutzenbewertung nur die Daten der 24-wöchigen randomisierten kontrollierten Phase herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Immedica Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">• Die Patienten verhielten sich disruptiv, sodass die Tests abgebrochen werden mussten.• Schmerzen im Kniegelenk oder die Diagnose eines Morbus Osgood-Schlatter machten die Durchführung von Tests, wie dem 2MWT, unmöglich.	

Anhang

Sensitivitätsanalyse des GMFM-D mittels eines MMRM unter Verwendung des Mancl-DeRouen Kovarianzschätzers sowie Ausschluss eines Patienten, für den kein Baselinewert erhoben, jedoch als Wert irrtümlicherweise „0“ eingetragen wurde.

Visit	Value Category	Statistic	Pegzilarginase	Placebo
Baseline	Absolute value	n (%)	21 (100.00)	10 (90.91)
		Number of patients with missing data: n (%)	0 (0.00)	1 (9.09)
		Mean (SD)	28.05 (9.610)	29.50 (12.421)
Week 12	Absolute value	n (%)	18 (85.71)	9 (81.82)
		Number of patients with missing data: n (%)	3 (14.29)	2 (18.18)
		Mean (SD)	32.11 (6.351)	27.11 (14.120)
	Change from baseline	n (%)	18 (85.71)	9 (81.82)
		Number of patients with missing data: n (%)	3 (14.29)	2 (18.18)
		LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	2.68 (0.781)	-1.43 (1.318)
		LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase - Placebo) ¹	4.11 (1.536)	
		95% CI for LS Mean Difference ¹	0.96, 7.26	
		p-value MMRM ¹	0.0125 ***	
		SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase - Placebo)	1.11	
95% CI for SMD (Hedges' g)	0.25, 1.97			

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; MAD = Median Absolute Deviation; SE = Standard error; ASE = Asymptotic Standard Error; CI = Confidence Interval; SMD = Standardized Mean Difference.

¹ Based on an MMRM with visit, randomized study treatment, and interaction between visit and randomized study treatment as effects, and Baseline value included as a covariate. Default covariance structure type=unstructured.

*** Indicates statistically significant results.

Visit	Value Category	Statistic	Pegzilarginase	Placebo
Week 24	Absolute value	n (%)	20 (95.24)	10 (90.91)
		Number of patients with missing data: n (%)	1 (4.76)	1 (9.09)
	Change from baseline	Mean (SD)	30.45 (10.092)	29.90 (12.644)
		Bartlett's test	0.0002 ***	
		Levene's test	0.0217 ***	
		n (%)	20 (95.24)	10 (90.91)
		Number of patients with missing data: n (%)	1 (4.76)	1 (9.09)
		LS Mean Change from Baseline (SE) ¹	2.67 (0.897)	0.42 (0.390)
		LS Mean Difference (SE) (Pegzilarginase - Placebo) ¹	2.25 (0.966)	
		95% CI for LS Mean Difference ¹	0.27, 4.23	
		p-value MMRM ¹	0.0275 ***	
		SMD (Hedges' g) (Pegzilarginase - Placebo)	0.64	
	95% CI for SMD (Hedges' g)	-0.14, 1.41		

Abbreviations: N = Number of patients in the analysis; n = number of patients with event; SD = Standard deviation; MAD = Median Absolute Deviation; SE = Standard error; ASE = Asymptotic Standard Error; CI = Confidence Interval; SMD = Standardized Mean Difference.

¹ Based on an MMRM with visit, randomized study treatment, and interaction between visit and randomized study treatment as effects, and Baseline value included as a covariate. Default covariance structure type=unstructured.

*** Indicates statistically significant results.

Literaturverzeichnis

- I. 1. Goshi M, Maruo K (2018): Effect of heteroscedasticity between treatment groups on mixed-effects models for repeated measures. *Pharm Stat*; 17(5):578-92.
- II. 2. Diaz GA, Bechter M, Cederbaum SD (2023): The role and control of arginine levels in arginase 1 deficiency. *J Inherit Metab Dis*; 46(1):3-14.
- III. 3. Bin Sawad A, Jackimiec J, Bechter M, Trucillo A, Lindsley K, Bhagat A, et al. (2022): Epidemiology, methods of diagnosis, and clinical management of patients with arginase 1 deficiency (ARG1-D): A systematic review. *Mol Genet Metab*; 137(1-2):153-63.

5.2 Stellungnahme von Prof. Dr. med. Frank Rutsch, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und Centrum für seltene Erkrankungen, Universitätsklinikum Münster

Datum	03. Mai 2024
Stellungnahme zu	Pegzilarginase/Loargys®
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Frank Rutsch Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und Centrum für seltene Erkrankungen Universitätsklinikum Münster Albert-Schweitzer-Campus 1, Gbde. A1 48149 Münster

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Frank Rutsch, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und Centrum für seltene Erkrankungen, Universitätsklinikum Münster

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als behandelnder Arzt, der zwei Patienten mit Arginase-1-Mangel (ARG1-D) betreut, möchte ich auf die Bedenken des Gemeinsamen Bundesausschusses zum Einsatz von Pegzilarginase, insbesondere zur Wirksamkeit und zu den Auswirkungen auf die Gehbeeinträchtigungen, eingehen.</p> <p>ARG1-D ist nicht nur eine seltene Stoffwechselerkrankung, sondern auch eine stark beeinträchtigende Erkrankung, die fortschreitend die motorischen Funktionen, die kognitiven Fähigkeiten und letztlich die Lebensqualität der Betroffenen einschränkt.</p> <p>Meine Patienten erleben erhebliche Beeinträchtigungen bei grundlegenden Bewegungen und Aktivitäten, kämpfen mit schwerster Spastizität und der dauernden Gefahr von Stoffwechselentgleisungen und sind mit erheblichen Entwicklungsverzögerungen konfrontiert, die bereits in der frühen Kindheit sichtbar werden. Die meist unaufhaltsame Progression der Erkrankung erfordert einen effektiven und frühzeitigen Behandlungsansatz.</p> <p>Trotz der Anwendung eines individualisierten Krankheitsmanagements (IDM), das strenge diätetische Einschränkungen, die Einnahme essentieller Aminosäuren und den Einsatz von Ammoniak-Scavenger beinhaltet, stellen wir immer wieder fest, dass diese Ansätze nicht ausreichen, um der Krankheitsprogression bei ARG1-D effektiv entgegenzuwirken [1]. Dies liegt vor allem daran, dass die bisherigen konventionellen Behandlungsmethoden nicht in der Lage sind, die erhöhte endogene Argininproduktion zu beeinflussen. Selbst bei strikter Einhaltung einer Diät erreichen viele Patienten die auch heute noch gültigen und empfohlenen Argininplasmaspiegel von unter 200 µmol/l nicht, was zu einem Fort-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Frank Rutsch, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und Centrum für seltene Erkrankungen, Universitätsklinikum Münster

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schreiten der Erkrankung und zu stark einschränkenden und irreversiblen Schädigungen und nicht selten zum vorzeitigen Tod führt [2, 3, 4].</p> <p>Trotz eines strikten IDMs zeigten meine Patienten kontinuierlich stark erhöhte Argininkonzentrationen im Plasma und damit korrelierende klinische Verschlechterungen.</p> <p>Diese Ergebnisse untermauern nachdrücklich die Notwendigkeit gezielter Therapieansätze, wie sie neuerdings mit Pegzilarginase zur Verfügung stehen, die auf den zugrunde liegenden Pathomechanismus abzielen und nicht nur die Symptome behandeln. Durch die Senkung des erhöhten Argininspiegels bietet Pegzilarginase neue Hoffnung auf eine wirksame Behandlung, die darauf abzielt, das Fortschreiten der Krankheit zu verlangsamen und damit die Lebensqualität der Patienten deutlich zu verbessern. Diese neue Therapie könnte daher eine wichtige Rolle in der zukünftigen Behandlung von ARG1-D spielen und hat das Potenzial, die Gesamtbelastung durch die Krankheit deutlich zu reduzieren.</p> <p>Die PEACE-Studie, in der Pegzilarginase untersucht wurde, war sorgfältig darauf ausgelegt, die Wirksamkeit der Substanz bei der Senkung des bei ARG1-D-Patienten kritisch erhöhten Plasmargininspiegels zu bewerten.⁵ Dieses primäre Studienziel wurde nicht nur erreicht, sondern es zeigte sich auch eine signifikante Verbesserung der Plasmargininspiegel unter der Behandlung mit Pegzilarginase im Vergleich zu Placebo. Diese biochemischen Verbesserungen waren von klinischen Vorteilen begleitet, einschließlich verbesserter Mobilität und motorischer Funktionen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität ergeben sich in der Gesamtschau keine signifikanten, klinisch relevanten Unterschiede in den patientenrelevanten Endpunkten zu den motorischen Fähigkeiten der Patientinnen und Patienten (2MWT, GFAQ, GMFM-E). Im Endpunkt GMFM-D zeigen nur zwei der fünf durchgeführten Auswertungen statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Pegzilarginase, jedoch lässt sich auf Basis der jeweiligen Werte des Hedges'g nicht ableiten, dass ein klinisch relevanter Effekt für den GMFM-D vorliegt.</p> <p>Die Argininkonzentration ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein für die Diagnosestellung und Therapiesteuerung klinisch relevanter Laborparameter. Zwischen den Behandlungsarmen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied bei der Reduktion der Argininkonzentration</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Frank Rutsch, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und Centrum für seltene Erkrankungen, Universitätsklinikum Münster

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aktuell werden am Universitätsklinikum Münster zwei Patienten mit Pegzilarginase (Loargys®) behandelt. Im Folgenden beschreibe ich die Historie und den Behandlungsverlauf einer jungen Patientin, die seit ihrer Geburt unter einem Arginase-1-Mangel leidet. Trotz des fehlenden familiären Hintergrunds für diese Erkrankung zeigte sich schon früh, dass sie ernsthafte gesundheitliche Herausforderungen zu bewältigen hatte, einschließlich einer sofortigen Verlegung im Alter von wenigen Tagen in unser Zentrum aufgrund von Atemnot und starker Ammoniakserhöhung im Plasma.</p> <p>Die Diagnose des ARG1-D wurde früh gestellt, und sie erhielt eine intensive Erstbehandlung, einschließlich Hämodialyse und hochdosierter Glukoseinfusionen. Genetische Analysen bestätigten eine homozygote Mutation im <i>Arg1</i>-Gen, was zu einem langfristigen IDM führte, bei dem sie eine eiweißarme Diät und Medikamente wie Natriumbenzoat erhielt.</p> <p>Trotz dieser Maßnahmen zeigte sich über die nächsten drei Jahre eine stetige Verschlechterung ihrer Situation. Ihre kognitiven Fähigkeiten blieben unterdurchschnittlich und sie entwickelte eine progrediente Spastizität der unteren Extremitäten.</p> <p>Mit fast vier Jahren wurde sie in die PEACE-Studie aufgenommen und erhielt Pegzilarginase. Diese Behandlung führte zu einer bemerkenswer-</p>	<p>zugunsten von Pegzilarginase vor. Es konnten jedoch keine validen Angaben identifiziert werden, die zeigen, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in der Argininkonzentration auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik hat. Es lassen sich somit für die Morbidität in der Gesamtschau keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede ableiten.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Frank Rutsch, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und Centrum für seltene Erkrankungen, Universitätsklinikum Münster

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ten Verbesserung ihres gesundheitlichen Zustands: Der Plasmaargininpiegel sank signifikant, was sich in einer deutlichen Zunahme ihrer motorischen Fähigkeiten und kognitiven Funktionen widerspiegelte. Besonders bemerkbar machten sich diese Fortschritte in den Gehstreckentests, wo sie merklich längere Distanzen zurücklegen konnte. Zudem verbesserte sich die Gangqualität der Patientin erheblich; die zuvor ausgeprägte Spastizität der unteren Extremitäten ließ spürbar nach, und der zuvor charakteristische Zehenspitzenengang verschwand allmählich. Diese Fortschritte markierten eine deutliche Steigerung ihrer Lebensqualität und Mobilität.</p> <p>Die Eltern berichteten von einer merklichen Verringerung der Spastik und einer verbesserten Kommunikationsfähigkeit ihrer Tochter. Diese Veränderungen verbesserten nicht nur die Lebensqualität der kleinen Patientin erheblich, sondern ermöglichten es ihr auch, die strenge Diät und weitere Teile ihres IDM zu beenden. Trotz Weglassen der Diät und der Scavenger-Therapie erlebte die Patientin während der Pegzilarginasetherapie keinerlei Stoffwechselkrisen durch Hyperammonämien.</p> <p>Die anhaltende Behandlung mit Pegzilarginase unterstreicht das Potenzial dieses Medikaments, nicht nur die klinischen Symptome zu behandeln, sondern auch das Fortschreiten dieser schweren Erkrankung signifikant zu verlangsamen. Dieser Fall zeigt eindrucksvoll, wie zielgerichtete neue Therapien das Leben unserer Patienten verbessern können.</p> <p>Der vom G-BA festgestellte Altersunterschied zwischen den mit Pegzilarginase und den mit Placebo behandelten Gruppen weist in der Tat auf eine mögliche Variabilität zu Baseline hin. Dieser Unterschied unterstreicht die dringende Notwendigkeit einer frühzeitigen Intervention mit der Pegzilarginase. Eine frühere Behandlung könnte den</p>	<p>Die Studie weist insbesondere aufgrund der Ungleichverteilung in den Baselinecharakteristika und den Unterschieden im individuellen Krankheitsmanagement zwischen den beiden Behandlungsarmen ein hohes Verzerrungspotential auf. Die Patientinnen und Patienten im</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Frank Rutsch, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und Centrum für seltene Erkrankungen, Universitätsklinikum Münster

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Krankheitsverlauf signifikant verändern, was bei einer progredienten Erkrankung wie ARG1-D von entscheidender Bedeutung ist.</p> <p>Darüber hinaus sind kognitive Beeinträchtigungen und neuromuskuläre Funktionen miteinander verbundene Aspekte des ARG1-D.</p> <p>Aus meiner Erfahrung heraus hat sich Pegzilarginase als vielversprechend erwiesen, da es über die bloße Reduktion von Arginin hinausgeht und die kognitiven und motorischen Fähigkeiten beeinflusst.</p> <p>Es ist von entscheidender Bedeutung, die weiterreichenden Auswirkungen von ARG1-D auf das Leben der Patienten und deren Angehörigen, sowie auf den sonst erhöhten Pflegeaufwand zu berücksichtigen. Gegenwärtige Managementstrategien, einschließlich Ernährungseinschränkungen und Ammoniak-Scavenger sind nicht nur belastend, sondern oft auch unwirksam bei der Erreichung eines zufriedenstellenden Therapieergebnisses. Die Pegzilarginase stellt einen bedeutenden Fortschritt dar, da sie als gezielte Enzymtherapie den grundlegenden Stoffwechseldefekt bei ARG1-D angeht.</p> <p>Bei der Bewertung von Pegzilarginase müssen wir ihre Vorteile vor dem Hintergrund der schwerwiegenden und lebensverändernden Natur von ARG1-D und der Grenzen bestehender Therapien betrachten. Aus klinischer Sicht sind die beobachteten Verbesserungen der Gehfähigkeit, der motorischen Fähigkeiten und der Lebensqualität nicht nur kennzeichnend - sie sind für das Leben meiner Patienten und ihrer Familien von großer Bedeutung.</p>	<p>Kontrollarm waren insgesamt älter und schienen schwerer erkrankt zu sein als im Interventionsarm.</p> <p>Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Frank Rutsch, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und Centrum für seltene Erkrankungen, Universitätsklinikum Münster

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Bin Sawad et. al (2022); Natural history of arginase 1 deficiency and the unmet needs of patients: A systematic review of case reports. *JIMD Rep*, 63(4), 330-340.
<https://doi.org/10.1002/jmd2.12283>
2. Burrage et al. (2015); Human recombinant arginase enzyme reduces plasma arginine in mouse models of arginase deficiency. *Hum Mol Genet*, 24(22), 6417-6427.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddv352>
3. Carvalho et al. (2012); Clinical features and neurologic progression of hyperargininemia. *Pediatr Neurol*, 46(6), 369-374. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.03.016>
4. Huemer et al. (2016); Clinical phenotype, biochemical profile, and treatment in 19 patients with arginase 1 deficiency. *J Inherit Metab Dis*, 39(3), 331-340.
<https://doi.org/10.1007/s10545-016-9928-y>
5. Sanchez Russo et al. (2024); Efficacy and safety of pegzilarginase in arginase 1 deficiency (PEACE): a phase 3, randomized, double-blind, placebo controlled, multi-centre trial. *Lancet*, Volume 68, 2024, 102405, ISSN 2589-5370.
<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102405>

5.3 Stellungnahme der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ), Präsidentin: A. Univ.-Prof. Dr. Daniela Karall

Datum	05. Mai 2024
Stellungnahme zu	Pegzilarginase/Loargys®
Stellungnahme von	Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ) Präsidentin: A.Univ.-Prof. Dr. Daniela Karall, IBCLC Medizinische Universität Innsbruck Department für Kinder- und Jugendheilkunde Universitätsklinik für Pädiatrie I Bereich Angeborene Stoffwechselstörungen Anichstrasse 35, A-6020 Innsbruck

Stellungnehmer: Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ), Präsidentin: A. Univ.-Prof. Dr. Daniela Karall

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verbesserung der Laborwerte sowie der Mobilität und Motilität, wie auch in der PEACE-Studie gezeigt (Sanchez Russo et al., 2024). Aufgrund der optimierten Entwicklung unter der Pegzilarginase-Therapie war der Patient sogar in der Lage, anhaltend intensivere Sportarten ohne Bedenken auszuüben.</p> <p>Nach Abschluss der PEACE-Studie wurde der Patient für einen Zeitraum von zehn Monaten ohne Pegzilarginase mit einer Therapie bestehend aus proteinrestriktiver Diät (0,7 g Eiweiß/kg Körpergewicht) mit 1.700 kcal/Tag, Nahrungsergänzung mit essentiellen Aminosäuren und Stickstofffänger behandelt. Während dieser Zeit manifestierte sich beim Patienten bereits nach einer zweimonatigen Therapiepause mit Pegzilarginase eine neurologische Symptomatik in Form einer spastischen Diplegie der unteren Extremitäten, die mit einem Unvermögen, zu gehen, einherging.</p> <p>Nach Wiederaufnahme der Therapie mit Pegzilarginase verringerten sich die Schmerzen und die Krämpfe, jedoch zeigt der Patient weiterhin ein von Spastiken geprägtes Gangbild und ist für längere Distanzen auf Gehstöcke angewiesen. Des Weiteren haben sich die Argininkonzentrationen im Plasma, welche bis knapp 900 µM reichten, wieder normalisiert, sodass die Proteinrestriktion, die Aminosäurenergänzung sowie der Stickstofffänger reduziert werden konnten.</p> <p>Bei diesem Patienten konnte eine eindeutige Korrelation zwischen der Erhöhung der Argininwerte im Plasma und einer Zunahme der spastischen Diplegie der unteren Extremitäten sowie dem Unvermögen zu gehen festgestellt werden. Erst mit einer Senkung des Plasmaarginins wurden die Symptome in ihrer Ausprägung milder.</p> <p>Darüber hinaus finden sich in der Literatur zum Arginase-1-Mangel zahlreiche Hinweise, dass ein dauerhaftes Überangebot an Arginin zur verstärkten Biosynthese von Guanidinverbindungen sowie Stickstoffoxid führt. Diese Metaboli-</p>	<p>Bei Patientinnen und Patienten mit ARG1-D ist die Argininkonzentration regelhaft erhöht, was für die Patientinnen und Patienten motorische und</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ten wurden in Tiermodellen eindeutig mit der Entstehung der Symptome des Arginase-1-Mangels assoziiert. In Patientenberichten konnte eine Korrelation der erhöhten Argininwerte mit der Neuropathologie des Arginase-1-Mangels nachgewiesen werden. Es lässt sich folgern, dass die neurologischen Komplikationen durch die Anreicherung von Arginin und seinen Metaboliten entstehen (Scaglia & Lee, 2006; Schlune et al. 2015; Deignan et al. 2008).</p> <p>Diese Hypothese wird durch die Ergebnisse eigener Untersuchungen mit Pegzilarginase gestützt. Die früh einsetzende Behandlung mit Pegzilarginase scheint demnach maßgeblich für einen guten klinischen Verlauf des Arginase-1-Mangels zu sein. Ein Abbruch der Therapie hingegen wäre kontraproduktiv, da die Neurodegeneration progredient ist. Dies lässt sich ebenfalls über das prädiaktive Therapieverlaufssurrogat Plasmaarginin nachweisen.</p> <p>Bisherige Therapien abseits von Pegzilarginase sind mit starken diätetischen Einschränkungen für die Patienten verbunden, die einerseits den Krankheitsprogress nicht stoppen können und andererseits sehr strikt eingehalten werden müssten. Auch dies ist für die meisten Patienten und deren Lebenssituation unmöglich. Pegzilarginase hingegen bietet eine direkte und effektive Therapie, um die krankheitsverursachende Noxe Arginin zu senken und den Plasmaspiegel langfristig auf einem Niveau von unter 200 µmol/l zu halten, oder gar in den Normwertbereich zu gelangen.</p> <p>Eine Anwendung einmal pro Woche ist ebenfalls als weiteres positives Kriterium anzusehen. Daher kann die Enzymtherapie als Innovation betrachtet werden, die Patienten mit Arginase-1-Mangel nicht vorenthalten, sondern so früh wie möglich angewendet werden sollte.</p> <p>In dem oben geschilderten Fall des Patienten, den wir in Innsbruck begleiten dürfen, war es bemerkenswert, seine Entwicklung unter der Therapie mit Pegzilarginase zu beobachten, und dass selbst anspruchsvolle Sportarten ausgeübt</p>	<p>neurologische Schädigungen nach sich zieht. Eine Senkung der Plasmawerte gilt als wichtiges Therapieziel.</p> <p>Es konnten jedoch keine validen Angaben identifiziert werden, die zeigen, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in der Argininkonzentration auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik hat. Daher wird der Endpunkt nur ergänzend betrachtet.</p> <p>In der Studie PEACE zeigte sich im Vergleich zu Baseline eine deutliche Reduktion der Argininkonzentration nach 24 Wochen mit Pegzilarginase, während mit Placebo keine Veränderung beobachtet wurde. Zwischen den Behandlungsarmen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pegzilarginase vor.</p> <p>Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ), Präsidentin: A. Univ.-Prof. Dr. Daniela Karall

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>werden konnten. Nach Wiederaufnahme der Enzymtherapie konnte die Proteinrestriktion sowie der Stickstofffänger reduziert werden, was dem Patienten zu einer deutlichen Steigerung seiner Lebensqualität verhalf. Der Patient ist noch nicht auf dem Niveau vor Abbruch der ersten Therapie; wir sind allerdings zuversichtlich, dass sich der Zustand des Patienten kontinuierlich verbessern wird. Die Therapie mit Pegzilarginase stellt für mich als behandelnde Ärztin einen Zugewinn dar, ebenso für das Leben meiner Patienten und deren Angehörige.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ), Präsidentin: A. Univ.-Prof. Dr. Daniela Karall

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

Carvalho DR, Brum JM, Speck-Martins CE, Ventura FD, Navarro MM, Coelho KE, Portugal D, Pratesi, R. Clinical features and neurologic progression of hyperargininemia. *Pediatr Neurol* 2012; 46(6): 369-374. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.03.016>

Deignan JL, Marescau B, Livesay JC, et al. Increased plasma and tissue guanidino compounds in a mouse model of hyperargininemia. *Mol Genet Metab* 2008; 93(2): 172-178. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.09.016>

Huemer M, Carvalho DR, Brum JM, Ünal Ö, Coskun T, Weisfeld-Adams JD, et al. Clinical phenotype, biochemical profile, and treatment in 19 patients with arginase 1 deficiency. *J Inher Metab Dis* 2016; 39(3): 331-40. <https://doi.org/10.1007/s10545-016-9928-y>

Sanchez Russo R, Gasperini S, Bubb G, Neuman L, Sloan LS, Diaz G, Enns GM. Efficacy and safety of pegzilarginase in arginase 1 deficiency (PEACE): a phase 3, randomized, double-blind, placebo controlled, multi-centre trial. *Lancet* 2024; 68: 102405, ISSN 2589-5370. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102405>

Scaglia F, Lee B. Clinical, biochemical, and molecular spectrum of hyperargininemia due to arginase I deficiency. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142C(2): 113-120. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30091>

Schlune A, Vom Dahl S, Häussinger D, Ensenauer R, Mayatepek E. Hyperargininemia due to arginase I deficiency: the original patients and their natural history, and a review of the literature. *Amino Acids* 2015; 47(9): 1751-62. <https://doi.org/10.1007/s00726-015-2032-z>

Scholl-Bürgi S, Baumgartner Sigl S, Häberle J, Haberlandt E, Rostasy K, Ertl C, Eichinger-Öttl U, Heinz-Erian P, Karall D. Amino acids in CSF and plasma in hyperammonaemic coma due to arginase1 deficiency. *J Inher Metab Dis* 2009; 31, Suppl 2: S323-8. [10.1007/s10545-008-0903-0](https://doi.org/10.1007/s10545-008-0903-0). <https://doi.org/10.1007/s10545-008-0903-0>

5.4 Stellungnahme der Medizinischen Hochschule Hannover

Datum	05.05.2024
Stellungnahme zu	Pegzilarginase/Loargys®
Stellungnahme von	<i>Medizinische Hochschule Hannover</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof.Dr.med. Anibh Das

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus meiner Sicht hat Pegzilarginase als ursächliche Enzyersatztherapie ein hohes Potential, das Outcome von Patienten mit angeborenem Arginase-mangel erheblich zu verbessern. Das maximal mögliche Potential dieser Enzyersatztherapie wird in der Zulassungsstudie unterschätzt, da die Patienten bei Therapiebeginn im Mittel bereits im fortgeschrittenen Schulkindalter waren. Patienten mit Arginase-mangel sind in der Regel bei Geburt klinisch unauffällig, die Symptome entwickeln sich erst im Laufe der ersten Lebensjahre (1). Ein Therapiebeginn während der klinisch latenten Phase kann wahrscheinlich eine relevante Hirnschädigung durch Akkumulation toxischer Metabolite wie Arginin und Guanidino-Verbindungen verhindern. Die Phase klinischer Latenz bietet die Möglichkeit, den Arginase-mangel als Zielerkrankung in das Neugeborenen-screening aufzunehmen und mit Pegzilarginase ursächlich präsymptomatisch zu therapieren. Zu erwarten wäre ein deutlich verbessertes Outcome. Die bei älteren Patienten eingetretene Hirnschädigung ist größtenteils irreversibel (1).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof.Dr.med. Anibh Das

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 15, Zeile 18	<p>Anmerkung: Auf S. 15 der Nutzenbewertung wird korrekt angemerkt, dass die Arginin-Konzentration im Plasma nicht unmittelbar patientenrelevant ist. Da es sich beim Arginase-Mangel um eine ‚One Enzyme-one Substrate‘-Erkrankung, wobei Arginin einerseits direkt, andererseits indirekt über die Bildung von Guanidino-Verbindungen neurotoxisch ist (1, 2), ist der Argininwerte direkt mit klinischen Symptomen/Pathologien korreliert.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Es sollte auf den Sachverhalt einer ‚One Enzyme-one Substrate‘ Erkrankung hingewiesen werden, was den Stellenwert der Arginin-Plasmakonzentration für den klinischen Verlauf verdeutlicht.</p>	<p>Die Argininkonzentration ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein klinisch relevanter Laborparameter, der zur Diagnosestellung und zur Therapiesteuerung herangezogen wird. Bei Patientinnen und Patienten mit ARG1-D ist die Argininkonzentration regelhaft erhöht, was für die Patientinnen und Patienten motorische und neurologische Schädigungen nach sich zieht. Eine Senkung der Plasmawerte gilt als wichtiges Therapieziel.</p> <p>In der Studie PEACE zeigte sich im Vergleich zu Baseline eine deutliche Reduktion der Argininkonzentration nach 24 Wochen mit Pegzilarginase, während mit Placebo keine Veränderung beobachtet wurde. Zwischen den Behandlungsarmen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pegzilarginase vor.</p> <p>Es konnten jedoch keine validen Angaben identifiziert werden, die zeigen, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in der Argininkonzentration auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik hat. Daher wird der Endpunkt nur ergänzend betrachtet.</p>

Stellungnehmer: Prof.Dr.med. Anibh Das

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 16, Zeile13	<p>Anmerkung: Ob das Therapieziel von (<200 µmol/l) noch der aktuellen Behandlungsstrategie entspricht, ist unklar...</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Das Therapieziel sollte aus pathophysiologischen Überlegungen eine Normalisierung der Argininkonzentration in den physiologischen Referenzbereich sein (laborspezifisch unterschiedlich ca. < 150 µM). Dieses Therapieziel konnte mit den bisherigen Therapieoptionen meist nicht erreicht werden (1, 2). Ähnliches gilt für die Guanidinoverbindungen.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
S. 53, Zeilen 1-3	<p>Anmerkung: Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass das entwicklungsbedingte Erlernen bzw. Verbesserung der Gehstrecke unabhängig von der Studienmedikation.</p> <p>Natürlich kommt es insbesondere in der anfänglichen Therapiezeit zu Fortschritten in der Entwicklung, im Alter von einigen Jahren sind die Entwicklungsfortschritte nach meiner Erfahrung aber nicht mehr</p>	

Stellungnehmer: Prof.Dr.med. Anibh Das

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorhanden bzw. es kommt zu Rückschritten, so dass ich den Effekt schon der Studienmedikation zuschreiben würde.</p> <p>Generell halte ich den Gehstest (auch bei anderen Indikationen/Erkrankungen) nicht für besonders aussagekräftig.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es sollte darauf hingewiesen werden, dass die Patienten im Schulkindsalter meist deutlich körperlich und kognitiv beeinträchtigt sind und entwicklungsbedingtes Erlernen des Laufens im natürlichen Verlauf der Erkrankung eine untergeordnete Rolle spielt. Wie oben schon erwähnt, ist das Potential der Medikation bei Therapiebeginn in der Neugeborenen-/Säuglingsperiode deutlich höher im Sinne einer Prävention.</p>	<p>In Bezug auf die Endpunkte zur Mobilität ist unklar, welchen Einfluss das entwicklungsbedingte Erlernen bzw. Verbessern der Motorik unabhängig von der Studienmedikation auf die Endpunkte hat. Dies ist vor allem vor dem Hintergrund, dass die Personen im Placeboarm älter waren, zu berücksichtigen.</p>
S. 31, Zeile 13 ff	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Einschränkung der Lebensqualität für Patienten mit Arginase-mangel wird in Zweifel gezogen, bzw. die Ermittlung des PedsQL-Scores als nicht hinreichend aussagekräftig beschrieben. Nach meinen klinischen Erfahrungen ist die Lebensqualität der Patienten mit Arginase-mangel aufgrund der Krankheitslast erheblich einge-</p>	<p>Der PedsQL ist ein etabliertes, generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welches vier Dimensionen (körperliche, emotionale, soziale und schulische Fähigkeiten) umfasst.</p> <p>In der PEACE-Studie wurde der PedsQL für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren erhoben. Die Erhebung erfolgte durch eine Selbstbeurteilung oder – wenn keine Fähigkeit</p>

Stellungnehmer: Prof.Dr.med. Anibh Das

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schränkt. Auch die Therapie mit eiweißarmer Ernährung und Einnahme von einzelnen Aminosäurepräparaten schränkt die Lebensqualität erheblich ein, was bei dem Einsatz der Pegzilarginase nicht mehr erforderlich ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Lebensqualität ist aufgrund der Krankheitssymptome deutlich eingeschränkt. Hinzu kommt noch eine verminderte Lebensqualität aufgrund der Therapie mit eiweißarmer Ernährung und Einnahme von Aminosäuren im Rahmen der Standardtherapie.</p> <p>Oft sind die Patienten so stark in ihrer Entwicklung eingeschränkt, dass eine Fremdeinschätzung der Lebensqualität erfolgen muss.</p>	<p>zur Selbstbeurteilung vorlag oder die Personen jünger als 5 Jahre waren – durch die Fremdbeurteilung der Eltern. Da eine gemeinsame Auswertung der Fremd- und Selbstbewertung des PedsQL als nicht sachgerecht eingeschätzt wurde, hat der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eine getrennte Auswertung der Selbst- und Fremdbewertung vorgelegt. Die nachgereichten Analysen werden jedoch nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Für die Fremdbewertung des PedsQL waren die Rückläufe zu gering und zudem kann nicht von einer <i>Missing completely at random</i>-Annahme ausgegangen werden.</p> <p>Die Selbstbewertung wird aufgrund von Validitätseinschränkungen nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Für manche Personen lag neben den Selbsteinschätzungen auch Fremdbewertungen vor. Es lagen weder formalisierte Kriterien noch dokumentierte Gründe für die psychologische Beurteilung der Fähigkeit zu Selbstbewertung vor. Die Einteilung erfolgte in individueller Abwägung auf Basis der fachlichen Expertise des Prüfpersonals bzw. des Psychologen oder der Psychologin. Ob diese Personen in der Lage waren eine valide Selbsteinschätzung abzugeben, ist daher unklar und konnte auch im Stellungnahmeverfahren nicht abschließend geklärt werden.</p>

Stellungnehmer: Prof.Dr.med. Anibh Das

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

- (1) Diaz GA, Bechter M, Cederbaum SD. The role and control of arginine levels in arginase 1 deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2023 Jan;46(1):3-14. doi: 10.1002/jimd.12564. Epub 2022 Oct 13. PMID: 36175366; PMCID: PMC10091968.
- (2) Amayreh W, Meyer U, Das AM. Treatment of arginase deficiency revisited: guanidinoacetate as a therapeutic target and biomarker for therapeutic monitoring. *Dev Med Child Neurol.* 2014 Oct;56(10):1021-4. doi: 10.1111/dmcn.12488. Epub 2014 May 10. PMID: 24814679.

5.5 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.05.2024
Stellungnahme zu	Pegzilarginase (Loargys)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat 15. April 2024 eine Nutzenbewertung zu Pegzilarginase (Loargys) von Immedica Pharma Germany GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Pegzilarginase ist zugelassen zur Behandlung von Arginase-1-Mangel (ARG1-D), auch bekannt als Hyperargininämie, bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter ab 2 Jahren. Der G-BA zieht in seiner Nutzenbewertung zwar die zulassungsbegründende Studie heran, die meisten Endpunkte werden jedoch nicht berücksichtigt. In der zusammenfassenden Darstellung weist der G-BA aus, dass jeweils keine Unterschiede bei den Effekten gegenüber Placebo gezeigt werden könnten. Der Hersteller beansprucht im Dossier unter anderem aufgrund der Reduzierung der Arginin-Konzentration im Plasma bis auf Normalniveau einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen</p>
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA unter anderem der relevante Endpunkt Arginin-Konzentration im Plasma nicht berücksichtigt wurde. Der Ausschluss dieses Endpunktes widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p>	<p>Die Argininkonzentration ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein klinisch relevanter Laborparameter, der zur Diagnosestellung und zur Therapiesteuerung herangezogen wird. Bei Patientinnen und Patienten mit ARG1-D ist die Argininkonzentration regelhaft erhöht, was für die Patientinnen und Patienten motorische und neurologische</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>Schädigungen nach sich zieht. Eine Senkung der Plasmawerte gilt als wichtiges Therapieziel.</p> <p>In der Studie PEACE zeigte sich im Vergleich zu Baseline eine deutliche Reduktion der Argininkonzentration nach 24 Wochen mit Pegzilarginase, während mit Placebo keine Veränderung beobachtet wurde. Zwischen den Behandlungsarmen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pegzilarginase vor.</p> <p>Es konnten jedoch keine validen Angaben identifiziert werden, die zeigen, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in der Argininkonzentration auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik hat. Daher wird der Endpunkt nur ergänzend betrachtet.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.6 Stellungnahme von Dr. Jan Philipp Köhler, Facharzt für Innere der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf

Datum	06.05.2024
Stellungnahme zu	Pegzilarginase
Stellungnahme von	<i>Dr. Jan Philipp Köhler</i> Facharzt für Innere der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie Des Universitätsklinikums Düsseldorf Moorenstraße 5 40225 Düsseldorf

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Jan Philipp Köhler, Facharzt für Innere der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassung der Arginase-1-Defizienz</p> <p>Die Arginase-1-Defizienz (ARG1-D; OMIM-Nummer 207800) ist eine sehr seltene, autosomal-rezessive Stoffwechselerkrankung des Harnstoffzyklus. Die Gruppe der Harnstoffzyklusdefekte (UCD) umfassen insgesamt 8 verschiedene Enzym- und Transporterstörungen, die alle unbehandelt mit einer Hyperammonämie einhergehen. Ammoniak, insbesondere in hohen Konzentrationen, ist über eine Zellschwellung der Astrozyten neurotoxisch und kann zu Somnolenz bis hin zum Koma führen.¹ Langfristig führen erhöhte Ammoniakkonzentrationen im Blut zu Entwicklungsverzögerungen und geistige Retardierung.² Die Arginase-1-Defizienz weist mit einer Inzidenz von ca. 1:750000 bis 950000 mit die niedrigste Inzidenz von allen Harnstoffzyklusstörungen auf. ^{3,4}</p> <p>Bei der Arginase-1-Defizienz kann Arginin unter Verbrauch von H²O nicht zu Ornithin und Harnstoff umgewandelt werden. In der Folge kommt es zu einem deutlichen Anstieg des Arginins, welches durch Übertragung der Guanidino-Gruppe auf Glycin zu Ornithin ohne Bildung von Harnstoff umgewandelt wird. Hierdurch kommt es sekundär zu einem toxischen Anstieg von Guanidinoacetat. Arginin ist ebenso wie das Guanidinoacetat neurotoxisch, sodass klinisch bei Arginase-1-Patient*innen, im Gegensatz zu den anderen UCD, eine neurologische Komponente mit geistiger Retardierung, Entwicklungsverzögerung und zunehmender Spastik der unteren Extremität im Lebensverlauf im Vordergrund</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. Jan Philipp Köhler, Facharzt für Innere der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>steht.2,5,6 Insbesondere das Leben der von uns betreuten erwachsenen Patienten mit Arginase-1-Defizienz ist daher geprägt durch eine deutliche Bewegungseinschränkung auf Grund der zunehmenden Spastik der unteren Extremität. 6</p> <p>Hinsichtlich der Ammoniakkonzentration im Serum weisen die Patienten meist niedrigere Werte im Vergleich zu den anderen UCD auf. Nichtsdestotrotz können die Patienten im Rahmen einer Stoffwechselentgleisung, bspw. bei einer interkurrenten Erkrankung, lebensbedrohlich hohe Ammoniakkonzentrationen entwickeln. Aus der praktischen Erfahrung der Düsseldorfer Kohorte der Arginase-1-Patienten wissen wir, dass insbesondere diese Patienten im Falle einer Entgleisung im besonderen Maße von einem letalen Verlauf der Entgleisung gefährdet sind. Am ehesten ist dies durch eine fehlende Toleranz gegenüber erhöhten Ammoniakwerten zu erklären, die andere Harnstoffzykluspatienten mit chronisch erhöhten Ammoniakwerten im Lebensverlauf entwickeln. In der Düsseldorfer erwachsenen Stoffwechselkohorte sind in den letzten 20 Jahren 80% der Arginase-1-Patienten (4/5 Patienten) an einer Stoffwechselentgleisung mit erhöhten Ammoniakwerten oder den daraus resultierenden Folgen im durchschnittlichen Alter von 38 Jahren verstorben. Dies stellt die höchste Letalitätsquote der Düsseldorfer Stoffwechselkohorte dar. 7</p> <p>Der klinische Verlauf der Patienten ist durch Epilepsien, neurokognitive Entwicklungsverzögerung und eine im Alter zunehmende Spastik der unteren Extremität gekennzeichnet. Die typische Erstmanifestation der Arginase-1-Defizienz ist daher nicht, im Gegensatz den anderen UCD, von</p>	

Stellungnehmer: Dr. Jan Philipp Köhler, Facharzt für Innere der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer frühen hyperammonischen Krise, sondern von den neurologischen Symptomen und den daraus körperlichen Beeinträchtigungen geprägt. Die Erstdiagnose erfolgt daher meistens später erst im Alter von zwei bis fünf Jahren. Ebenfalls im Gegensatz zu den anderen Harnstoffzykluserkrankungen schreitet trotz optimaler diätetischer und medikamentöser Therapie die Erkrankung mit ihren primär-neurologischen Symptomen im Leben voran.⁸ Ursächlich hierfür ist, dass trotz einer optimalen eiweißreduzierten diätetischen Therapie mit Substitution von essentiellen Aminosäuren und ergänzender medikamentöser Therapie mit Ammoniakscavengern (bspw. Natriumphenylbutyrat oder Glycerolphenylbutyrat) 80% des entstehenden und für den Patienten toxischen Arginins bzw. seinen daraus entstehenden Derivate wie das Guadinoacetat endogen entsteht und bisher therapeutisch nicht hinreichend beeinflusst werden kann. ⁹</p> <p>Zur Steuerung der Stoffwechseleinstellung und -therapie wird sich primär an der Höhe des Argininspiegels im Plasma als bester zur Verfügung stehender laborchemischer Surrogatparameter orientiert.¹⁰ Alternativ wäre die Bestimmung des Guadinoacetat möglich, wobei dieses nur in ausgewählten Speziallaboren erfolgt. Entsprechend der Empfehlung der Leitlinien wird daher zur Vermeidung weiterer neurologischer Folgeschäden versucht durch die diätetische und medikamentöse Therapie die Plasmakonzentration des Arginins unter 200 µmol/l zu senken, wobei dieses in der klinischen Praxis realistisch nicht bis kaum gelingt.² Insbesondere bei erwachsenen Patienten, die weniger compliant gegenüber einer diätischen Therapie sind und sich häufig der externen elterlichen</p>	

Stellungnehmer: Dr. Jan Philipp Köhler, Facharzt für Innere der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kontrolle der Diät entzogen haben, gelingt dieses nicht und die Patienten beklagen eine deutliche Zunahme der Spastik.¹¹ Therapeutisch fehlt somit, insbesondere für die erwachsenen Patienten, aktuell eine suffiziente Therapie des Arginase-1-Defizienz.</p> <p>Beurteilung der Pegzilarginase und der vorliegenden PEACE-Studie</p> <p>Aus meiner Perspektive als langjähriger Mitarbeiter in einer großen Ambulanz für angeborene Stoffwechselerkrankungen und Vorstandmitglied der Arbeitsgemeinschaft für angeborene Stoffwechselerkrankungen in der Inneren Medizin, ermöglicht die Therapie mit der Pegzilarginase erstmalig die suffiziente Reduktion der Arginin- und damit folgend auch die Guadinoacetat-Spiegel bei den Patienten unabhängig einer diätetischen Therapie mit Arginase-1-Defizienz und ist somit auch die erste Therapie, die erwartbar den neurologischen Progress verlangsamen bis stoppen kann. In der vorliegen PEACE-Trial Studie wurde als primärer Endpunkt hochsignifikant die Reduktion der plasma-Argininspiegel gegenüber der Kontrollgruppe aufgezeigt.¹² Auf Grund der relativen hohen Letalität der Erkrankung wurden in der Studie nahezu ausschließlich Kinder (3/32 der Probanden waren nur Erwachsene) eingeschlossen, sodass eine Beurteilung des Langzeiteffekts der Therapie auf den Progress der spastischen Beschwerden nur spekulativ möglich ist. Aus pathophysiologischen Überlegungen und dem Wissen aus vorangegangenen Studien, u.a. aus verschiedenen Tiermodellen, ist aber erwartbar, dass durch die Absenkung des Argininspiegels und der Folgeprodukte es zu einem zumindest deutlich verlangsamteten Progress der neurologischen Beschwerden kommen</p>	<p>Die in die Studie PEACE eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren zwischen 2 und 29 Jahre alt. Pegzilarginase wurde somit nicht bei Personen mittleren und höheren Alters mit entsprechend lang bestehender Erkrankung untersucht.</p>

Stellungnehmer: Dr. Jan Philipp Köhler, Facharzt für Innere der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wird. 13 Ob die spastischen Beschwerden bei den erwachsenen Patienten reversibel seien werden, bleibt kritisch abzuwarten. Ferner werden Aussagen zur Langzeitprognose durch den relativ kurzen Beobachtungszeitraum von 24 Wochen erschwert. Umso wichtiger sind die noch nicht veröffentlichten Daten der weiteren Nachbeobachtung der Patientenkohorte. Aber alleine durch das erstmalige suffiziente Absenken der Argininspiegel durch eine medikamentöse Therapie ist ein großer Nutzen belegt.</p> <p>Aus pathophysiologischen Überlegungen heraus ist es auch erwartbar, dass unter der Therapie mit Pegzilarginase eine Liberalisierung der eiweißreduzierten Diät und Reduktion der medikamentösen Therapie mit den Ammoniakscavenger möglich seien wird. Beides ist in der vorliegenden PEACE-Trial nicht dezidiert als ein sekundärer Endpunkt untersucht worden. Erwartbar ist aber, dass der Harnstoffzyklus, der im Falle der Arginase-1-Defizienz durch die deutlich erhöhten Argininspiegel verbunden mit einem Mangel an Ornithin zum Erliegen kommt, unter Therapie mit Pegzilarginase durch das abfallende Arginin und ansteigende Ornithin wieder suffizient Ammoniak zu Harnstoff metabolisieren kann und somit die Liberalisierung der eiweißarmen Diät erfolgen kann. Durch eine Liberalisierung der eiweißarmen Diät wissen wir von verschiedenen anderen Erkrankungen, bspw. der PKU, dass hierdurch deutliche Gewinne in der Lebensqualität der Patienten zu erwarten sind.^{11,14}</p> <p>Aus meiner Perspektive ein weiter großer Nutzen der Therapie mit Pegzilarginase wird sein, dass die Gefahr von letal verlaufenden Stoffwech-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Dr. Jan Philipp Köhler, Facharzt für Innere der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>selentgleisungen durch die stabilere Stoffwechsellage unter Therapie mit Pegzilarginase reduziert werden wird.</p> <p>Trotz der berechtigten Kritik an der PEACE-Studie und ihren geringen wissenschaftlichen Schwächen konnte dennoch eindrücklich aufgezeigt werden, dass durch die Pegzilarginase das primäre Ziel, eine suffiziente Senkung des Argininspiegels, erreicht werden kann und es ist erwartbar, dass die Patienten mit einer Arginase-1-Defizienz deutlich von der Therapie und der damit einhergehenden Liberalisierung der eiweißreduzierten Ernährung profitieren werden. Auch sollte es durch die geringere Gefahr einer Stoffwechsellage es zu einer Reduktion der hohen Letalitätsraten kommen. Weitere Daten zur Veränderung der Lebensqualität und Langzeitverlauf der Erkrankung sind aber selbstverständlich dringend zu erheben.</p> <p>Daher wäre eine positive Nutzenbewertung der Therapie mit Pegzilarginase durch den GBA im Sinne der betroffenen Patienten sehr begrüßenswert.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Jan Philipp Köhler, Facharzt für Innere der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Haussinger D, Gorg B. Interaction of oxidative stress, astrocyte swelling and cerebral ammonia toxicity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13(1):87-92. DOI: 10.1097/MCO.0b013e328333b829.5
2. Haberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J Inherit Metab Dis* 2019;42(6):1192-1230. DOI: 10.1002/jimd.12100.
3. Summar ML, Koelker S, Freedenberg D, et al. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2013;110(1-2):179-80. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.07.008.
4. Nettesheim S, Kolker S, Karall D, et al. Incidence, disease onset and short-term outcome in urea cycle disorders -cross-border surveillance in Germany, Austria and Switzerland. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):111. DOI: 10.1186/s13023-017-0661-x.
5. Bin Sawad A, Pothukuchy A, Badeaux M, et al. Natural history of arginase 1 deficiency and the unmet needs of patients: A systematic review of case reports. *JIMD Rep* 2022;63(4):330-340. DOI:10.1002/jmd2.12283.
6. Bakirtzis C, Smyrni N, Afrantou T, Boziki MK, Grigoriadis N. Spastic gait, intellectual disability and seizures due to a rare mutation causing hyperargininemia. *Clin Neurol Neurosurg* 2021;208:106895. DOI:10.1016/j.clineuro.2021.106895.
7. Weis FK, J.P.; Schoeler, D.; May, P.; Boehm, L.; Bernhard, M.; Luedde, T.; vom Dahl, S. Morbidität und Mortalität bei Erwachsenen mit volatilen angeborenen Stoffwechselerkrankungen. *Viszeralmedizin* 2023;2023.
8. Adam S, Almeida MF, Assoun M, et al. Dietary management of urea cycle disorders: European practice. *Mol Genet Metab* 2013;110(4):439-45. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.09.003.
9. Schlune A, Vom Dahl S, Haussinger D, Ensenauer R, Mayatepek E. Hyperargininemia due to arginase I deficiency: the original patients and their natural history, and a review of the literature. *Amino Acids* 2015;47(9):1751-62. DOI: 10.1007/s00726-015-2032-z.
10. Diaz GA, Bechter M, Cederbaum SD. The role and control of arginine levels in arginase 1 deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2023;46(1):3-14. DOI: 10.1002/jimd.12564.
11. Cazzorla C, Bensi G, Biasucci G, et al. Living with phenylketonuria in adulthood: The PKU ATTITUDE study. *Mol Genet Metab Rep* 2018;16:39-45. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2018.06.007.
12. Russo RS, Gasperini S, Bubb G, et al. Efficacy and safety of pegzilarginase in arginase 1 deficiency (PEACE): a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre trial. *EClinicalMedicine* 2024;68:102405. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102405.
13. Ballantyne LL, Sin YY, St Amand T, et al. Strategies to rescue the consequences of inducible arginase-1 deficiency in mice. *PLoS One* 2015;10(5):e0125967. DOI: 10.1371/journal.pone.0125967.
14. Olofsson S, Gralen K, Hoxer C, Okhuoya P, Persson U. The impact on quality of life of diet restrictions and disease symptoms associated with phenylketonuria: a time trade-off and discrete choice experiment study. *Eur J Health Econ* 2022;23(6):993-1005. DOI: 10.1007/s10198-021-01415-9.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Pegzilarginase

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 27. Mai 2024

von 10.00 Uhr bis 11.00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll

Angemeldete Teilnehmende der Firma: **Immedica Pharma Germany GmbH:**

Herr Zucca

Herr Dr. van den Boom

Herr Simon

Herr Beuermann

Angemeldete Teilnehmende des **Universitätsklinikums Münster:**

Herr Prof. Dr. Rutsch

Angemeldeter Teilnehmender der **Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ):**

Frau Prof. Dr. Karall

Angemeldeter Teilnehmender der **Medizinischen Hochschule Hannover:**

Herr Prof. Dr. Das

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Düsseldorf:**

Herr. Dr. Köhler

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller:**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie herzlich zu unserer ersten Anhörung heute Morgen. Wie Sie sehen, ist Herr Professor Hecken nicht anwesend. Mein Name ist Christian Zahn. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und stellvertretender Vorsitzender des Arzneimittelausschusses des G-BA. Unsere Anhörung heute Morgen bezieht sich auf den Wirkstoff Pegzilarginase zur Behandlung von Arginase-1-Mangel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von zwei Jahren. Es handelt sich hier um ein Orphan. Die Nutzenbewertung der FB Med vom 15. April 2024 liegt dieser Anhörung zugrunde. Schriftliche Stellungnahmen haben neben dem pharmazeutischen Unternehmer Immedica Pharma Germany, die Fachgesellschaft Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde sowie Herr Dr. Köhler vom Universitätsklinikum Düsseldorf, Herr Professor Das von der Medizinischen Hochschule Hannover sowie Professor Rutsch vom Universitätsklinikum Münster und der vfa eingereicht.

Wie immer bei diesen Anhörungen müssen wir ein Wortprotokoll führen, sodass ich gehalten bin, die Anwesenheit festzustellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Immedica Pharma Germany GmbH sollten anwesend sein Herr Zucca, Herr Dr. van den Boom, Herr Simon und Herr Beuermann, Herr Professor Dr. Rutsch für das Universitätsklinikum Münster, Frau Professor Dr. Karall – Sie ist nicht anwesend – für die Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde, für die Medizinische Hochschule Hannover Herr Professor Dr. Das, für das Universitätsklinikum Düsseldorf Herr Dr. Köhler und für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Bussiliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Wie immer beginnen wir die Anhörung mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Wer macht das von Ihnen? – Sie, Herr Zucca. Dann haben Sie das Wort, bitte schön.

Herr Zucca (Immedica Pharma Germany GmbH): Sehr geehrter Herr Zahn! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir bedanken uns für die Gelegenheit, heute bei Ihnen in der mündlichen Anhörung zu sein, um Stellung zur Nutzenbewertung unseres Wirkstoffs Pegzilarginase zur Behandlung des Arginase-1-Mangels zu nehmen. Herr Zahn, sofern Sie gestatten, würden wir uns gerne zu Beginn als Team persönlich vorstellen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Selbstverständlich, machen Sie das. Bitte schön.

Herr Zucca (Immedica Pharma Germany GmbH): Vielen Dank. Damit übergebe ich an meine Kollegen.

Herr Dr. van den Boom (Immedica Pharma Germany GmbH): Mein Name ist Jörg van den Boom, und ich bin Medical Lead bei der Firma Immedica Pharma Germany und dort verantwortlich für Deutschland, Österreich und die Schweiz.

Herr Simon (Immedica Pharma Germany GmbH): Mein Name ist Daniel Simon, und ich bin zuständig für das Dossier.

Herr Beuermann (Immedica Pharma Germany GmbH): Mein Name ist Janik Beuermann, und ich bin für die Biostatistik zuständig.

Herr Zucca (Immedica Pharma Germany GmbH): Mein Name ist Fabrizio Zucca. Ich führe das operative Geschäft für Immedica in Deutschland.

Im Folgenden möchte ich unsere Überzeugung teilen, warum Pegzilarginase als erste zielgerichtete Therapie einen bedeutsamen Mehrwert für betroffene Patienten mit dem seltenen Leiden Arginase-1-Mangel bietet und wir somit einen Hinweis auf einen

beträchtlichen Zusatznutzen für gerechtfertigt halten. Der Arginase-1-Mangel ist eine tückische Erkrankung. Säuglinge mit diesem Leiden erscheinen zunächst gesund, aber bereits im Kleinkindalter treten Wachstumsstörungen, Krampfanfälle, Entwicklungsstörungen und spastische Lähmungen auf. Die Patienten wirken unbeholfen, stolpern, fallen oft und entwickeln einen charakteristischen Zehenspitzenengang. Häufig bleibt die Diagnose zunächst unklar, und Jahre können vergehen, bis die richtige Diagnose gestellt wird. Auch nach der Diagnose schreitet die Krankheit oft fort, wobei die Patienten im Verlauf ihre mentalen und motorischen Fähigkeiten verlieren. Das Endstadium ist durch schwere geistige Behinderung und vollständige Lähmung der unteren Extremitäten gekennzeichnet, was zu verringerter Lebenserwartung und stark eingeschränkter Lebensqualität führen kann. Selbst einfache Infekte können die Situation dramatisch verschlimmern, da sie die Argininspiegel weiter entgleisen lassen.

Der Arginase-1-Mangel ist eine schwere, chronische und progrediente Stoffwechselerkrankung, die durch eine Mutation im Arginase-1-Gen verursacht wird. Diese Mutation führt zu einem Mangel an Arginase-1, einem Enzym, das eine Schlüsselrolle im Harnstoffzyklus spielt. Ohne ausreichende Arginase-1-Aktivität entstehen toxische Argininspiegel im Blut, was zu schwerwiegenden neurologischen Schäden führt. Des Weiteren werden toxische Konzentrationen an Guanidino-Verbindungen gebildet, die massiv zur Schädigung des zentralen Nervensystems beitragen. Infolge dessen leiden die Patienten unter spastischer Lähmung, Anfällen, Entwicklungsverzögerungen und intellektuellen Behinderungen sowie weiteren schweren gesundheitlichen Problemen.

Die bisher verfügbaren Maßnahmen sind unzureichend und können den Argininspiegel nicht effektiv kontrollieren, sodass die schädlichen Konzentrationen an Krankheitsnoxen den Zustand der Betroffenen ungehindert verschlimmern. Das Einhalten einer eiweißarmen Diät führt oft zu Nährstoffmangel und Wachstumsstörungen. Selbst bei rigoroser Einhaltung ist es oft nicht möglich, die pathologisch erhöhten Argininkonzentrationen ausreichend zu kontrollieren, sodass der Krankheitsverlauf weiterhin progressiv bleibt.

Insgesamt ist festzuhalten, dass Arginase-1-Mangel eine chronische, schwere, schwächende und fortschreitende Stoffwechselerkrankung ist. Mit den bisher verfügbaren Optionen kann diese Erkrankung nicht zufriedenstellend behandelt werden; denn es fehlte bislang an Therapien, die das krankheitsverursachende Arginin senken. Unterstrichen wurde das Fehlen zufriedenstellender Therapieoptionen durch das im Juli vergangenen Jahres durch das BfArM bestätigte Arzneimittel-Härtefallprogramm für Pegzilarginase; denn mit der innovativen Enzymtherapie Pegzilarginase steht den betroffenen Patienten nun erstmals eine Therapie zur Verfügung, die den Mangel ausgleicht, indem das schädliche Arginin gezielt und effektiv gesenkt und damit das zentrale Therapieziel bei Arginase-1-Mangel erreicht wird.

Pegzilarginase ist ein modifiziertes, rekombinantes, menschliches Arginase-1-Enzym, das entwickelt wurde, um den krankheitsverursachenden Enzymmangel gezielt zu kompensieren. In der randomisierten, kontrollierten Studie PEACE, für die die Evidenzstufe 1b vorliegt, zeigten Patienten, die Pegzilarginase erhielten, klinisch bedeutsame Verbesserungen. Die Arginin-Werte konnten effektiv und langfristig gesenkt werden. Nahezu alle Patienten, die Pegzilarginase erhielten, erreichten gar Werte im Normbereich, während dies keiner der Patienten in der Placebogruppe schaffte. Infolge der Senkung der Arginin-Werte zeigten die Patienten erhebliche Fortschritte und Verbesserungen der motorischen Funktionen. Patienten, die mit Pegzilarginase behandelt wurden, zeigten dementsprechend auch Vorteile in der Lebensqualität. Diese effektive und langfristige Senkung der Arginin-Werte können zugleich in der Langzeitbetrachtung bestätigt werden. Bei Patienten, die vom Placebo auf Pegzilarginase wechselten, konnte ebenfalls die klinisch bedeutsame Senkung der Arginin-Werte erreicht werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Pegzilarginase eine bahnbrechende Therapie für Patienten mit Arginase-1-Mangel mit guter Verträglichkeit ist. Mit Pegzilarginase liegt

erstmal eine Therapie vor, die die bei Arginase-1-Mangel toxisch erhöhten Arginin-Werte effektiv und langfristig normalisiert. Hierdurch konnte der Krankheitsprozess nicht nur aufgehalten werden, es zeigte sich sogar eine Verbesserung der motorischen Fähigkeiten der Patienten, was zu einem spürbaren Vorteil in der Lebensqualität führt. In Anbetracht der zuvor erwähnten Studienergebnisse sind wir davon überzeugt, dass die Therapie mit Pegzilarginase eine beträchtliche Verbesserung des Versorgungszustandes von Patienten mit Arginase-1-Mangel darstellt. Wir sind zuversichtlich, dass sich dies auch im klinischen Alltag bestätigen wird. Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit. Unser Team steht Ihnen gerne für Fragen zur Verfügung.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Zucca, für diese Ausführungen. Ich habe gleich eine Frage an die Kliniker. Herr Zucca hat zu den Punkten, die ich jetzt frage, schon einiges gesagt, aber könnten Sie uns noch einmal den typischen Krankheitsverlauf bei Patientinnen und Patienten mit Arginase-1-Mangel beschreiben? Welchen Einfluss hat die Ernährung bzw. das Einhalten einer Diät auf die Progression der Erkrankung? Welche Therapieziele werden durch eine Enzymersatztherapie angestrebt? Gibt es Faktoren, wie zum Beispiel Alter, Progredienz der Erkrankung oder Entwicklungsstand, die einen Einfluss auf den Therapieerfolg haben können? Das würden wir gern von den Klinikern noch einmal zusammengefasst hören. Wer könnte dazu den Anfang machen?

Herr Dr. Köhler (Universitätsklinikum Düsseldorf): Da ich ausschließlich Erwachsene behandle, würde ich Herrn Das oder Herrn Rutsch vorschlagen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Das, dann gebe ich Ihnen das Wort, danach Herr Rutsch.

Herr Prof. Dr. Das (Medizinische Hochschule Hannover): Die Kinder sind nach der Geburt meistens wenig auffällig. Es entwickelt sich dann zunehmend eine degenerative Erkrankung mit motorischen Auffälligkeiten, die mit zunehmendem Alter zunehmen. Das betrifft insbesondere die untere Extremität mit Spastiken, und die Kinder lernen erst gar nicht zu laufen, oder wenn sie es gelernt haben, wird es recht schnell wieder verlernt. Epileptische Anfälle sind auch möglich. Die Therapie bislang war rein diätetisch unzureichend. Damit konnte man zwar die Arginin-Werte senken, aber nicht in einen Bereich, der für die Patienten unschädlich ist. Es kam trotzdem noch zu einer Progredienz der Erkrankung. Deshalb gab es Bemühungen, die Guanidino-Verbindungen, die in der Pathophysiologie eine entscheidende Rolle spielen, mit anderen Aminosäuren, Kreatiningabe zu senken, dann Gabe von Benzoat.

Das alles hat dazu geführt, dass die Guanidino-Verbindungen abgefallen sind, aber sich nicht normalisiert haben. Damit konnte man den Krankheitsverlauf etwas aufhalten, aber die Progredienz des Krankheitsbildes nicht wesentlich verhindern. Die Arginin-Werte waren trotz der therapeutischen Bemühungen deutlich erhöht und nicht in den Normalbereich zu senken.

Was ich noch anmerken würde, ist, dass in der Studie Patienten eingeschleust waren, die schon etwas älter waren. Wenn man die Patienten früher behandeln würde – dazu braucht man eine frühe Diagnose, zum Beispiel über ein Neugeborenencreening, was man eventuell etablieren könnte –, dann sollten die Symptome gar nicht erst zum Ausbruch kommen. Das Outcome sollte dann noch besser sein, als in den Studien gezeigt, in denen die Patienten schon bei Therapiebeginn, zumindest die meisten, klinisch auffällig waren.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Das. – Herr Professor Rutsch, können Sie dazu noch etwas ergänzen?

Herr Prof. Dr. Rutsch (Universitätsklinikum Münster): Was wir bei unserer Patientin noch gesehen haben, ist, dass sie eine Neigung zu Hyperammonämien hat. Das ist etwas, was bei dem Arginase-Mangel auftritt. Diese Hyperammonämien waren schon bei der Erstmanifestation ein großes Problem. Die Patientin hat deshalb eine Scavenger-Therapie mit Natriumbenzoat und einem anderen Medikament gebraucht. Unter der Therapie mit Arginase konnten wir die Scavenger-Therapie letztlich sogar beenden. Es sind keine Hyperammonämien mehr aufgetaucht. Diese Gefahr der Hyperammonämien besteht bei den

Patienten mit Arginase-mangel. Es gibt auch Patienten, die im Rahmen einer Hyperammonämie verstorben sind.

Herr Dr. Köhler (Universitätsklinikum Düsseldorf): Wenn ich darf, würde ich hier jetzt einhaken.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer hat sich jetzt zu Wort gemeldet? Herr Köhler? – Dann haben Sie das Wort. Bitte schön.

Herr Dr. Köhler (Universitätsklinikum Düsseldorf): Ich muss mich erst einmal entschuldigen, meine Webcam ist leider kaputt. Deshalb kann ich mich nur akustisch einschalten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Alles in Ordnung. Ich habe nur die herzliche Bitte, dass Sie sich im Chat mit einem X melden, wenn Sie sich zu Wort melden. Ich habe auf meinem Bildschirm nur eine sehr kleine Übersicht von Teilnehmern, sodass es für mich schwierig ist, zu erkennen, wer sich gemeldet hat. Herr Köhler, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Köhler (Universitätsklinikum Düsseldorf): Wenn ich an Herrn Rutsch und die Hyperammonämien anschließen darf: Wir betreuen in Düsseldorf in dem Teil der Ambulanz, den ich überblicke, nur erwachsene Patienten. Wir haben in den letzten 20 Jahren fünf Arginase-1-Patienten gehabt. Vier der fünf Patienten sind in den letzten 20 Jahren verstorben. Der letzte Patient, den wir mit der Arginase-1 verloren haben, war ein 20-jähriger Junge, der in einer massiven Hyperammonämie, die trotz massiver Intensivtherapie nicht mehr zu kontrollieren war und verstorben ist, sodass man sagen muss, der Arginase-1-Mangel ist im Erwachsenenalter als Langzeitprognose hochgefährlich und auch letal mit der Gefahr der Hyperammonämie, sodass man noch einmal unterstreichen muss, dass die diätetische und die Ammoniak-Scavenger-Therapie den Patienten keine volle Sicherheit geben.

Was man über den anderen Patienten, den wir noch haben, berichten muss, ist, dass der Patient jetzt 38 Jahre alt ist. Er ist sehr gut entwickelt gewesen, hatte bis zum 30. Lebensjahr keine Bewegungseinschränkungen und entwickelt jetzt zunehmende Spastiken der unteren Extremität, trotz einer optimalen diätetischen Therapie. Der Patient beklagt, er hat drei Kinder, dass er mit denen nicht mehr Fußball spielen kann, weil er jetzt angefangen hat, unter der Spastik zu humpeln und auf einen Gehstock angewiesen ist. Das Ganze hat dazu geführt, dass er eine schwere Depression entwickelt hat; ein deutlicher Verlust seiner Lebensqualität und das trotz einer optimalen Therapie. Er nimmt 30 bis 40 Gramm natürliches Eiweiß zu sich. Das sind schon deutliche Einschränkungen, was die Ernährung angeht. Er bekommt die bisherige Ammoniak-Scavenger-Therapie, und nichtsdestotrotz können die Therapieziele, einen Progress der Erkrankungen zu stoppen, nicht erreicht werden. Er hat unter dieser Therapie immer noch Arginin-Werte von 300 bis 400, sodass wir, bis die Enzymersatztherapie auf dem Markt kam, keine suffiziente Therapie anbieten konnten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Köhler. – Ich stelle für das Protokoll fest, dass Frau Professor Karall seit 10:14 Uhr an unserer Anhörung teilnimmt. Frau Professor Karall, Sie haben das Wort. Bitte schön.

Frau Prof. Dr. Karall (ÖGKJ): Vielen Dank und entschuldigen Sie die Verspätung, aber manchmal geht es anders, als man es sich gedacht hat. – Ich wollte nur das bestätigen, was meine Kollegen gesagt haben. Ich überblicke fünf Patienten mit Arginase-mangel. Der Älteste ist 19 Jahre alt, der in der ersten Runde 12. Der Jüngste ist jetzt zwei Jahre alt. Der Älteste ist vier Jahre lang in dieser Pegzilarginase-Therapie gewesen. Den Unterschied zu sehen, was die Beweglichkeit betrifft, ist für mich im klinischen Alltag erstaunlich. Das betrifft die objektive Beweglichkeit und damit die Lebensqualität, weil die Eiweißmenge, die diese Kinder zu sich nehmen können, dann steigt. Als dieser Patient in der Therapieunterbrechungsphase war, hat man ganz deutlich gesehen, dass sich die motorische Beweglichkeit in der Zeit deutlich verschlechtert hat und dass sie sich seit Wiederaufnahme der Therapie wieder bessert. Er hat noch nicht den Stand erreicht, den er in der ersten Runde der Therapie hatte, aber es bessert sich. Das ist ein Medikament, das für mich erstaunlich ist, weil man bei einer Spastik nicht

erwarten würde, dass sie nach 26 oder 30 Wochen noch Besserungstendenzen zeigt. Aber das haben wir bei diesem Medikament gesehen. Ich denke, das unterstreicht, dass der Arginase-mangel ein Harnstoffzyklusdefekt ist und dass die Störung des Argininstoffwechsels dazu beiträgt, dass diese neurologische Symptomatik auftritt. Deshalb ist die Therapie des Argininstoffwechsels eine entscheidende. Die bekommen wir mit der Eiweißreduktion allein nicht gut hin.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Professor Karall. Frau Teupen von der Patientenvertretung hat sich gemeldet. Bitte schön.

Frau Teupen: Guten Morgen! Vielen Dank. Auch meine Kamera ist leicht defekt. Ich bekomme es nicht ganz hin. – Wir haben Fragen an die Experten – ein Teil wurde schon gesagt –, einmal zum Stellenwert der Argininkonzentration in der Therapiesteuerung, weil das hier ein Laborparameter ist. Eine weitere Frage an die Experten: Es ging gerade um die Mobilität. Es wurden viele Endpunkte, die in der Studie angeschaut wurden, nicht dargestellt. Vielleicht können Sie zu diesen verschiedenen Instrumenten etwas sagen. Mit welchen Instrumenten messen Sie in der Versorgung die Funktionsfähigkeit? Der FSM wurde aufgrund der Unklarheit des Einsatzes von Gehhilfen nicht akzeptiert. Die zwei Minuten Gehstrecke hatte keine Verbesserung. Vielleicht noch etwas zur Lebensqualität, da vom pharmazeutischen Unternehmer Daten nachgereicht wurden. Ich hoffe, die Fragen waren klar. Einmal an die Fachexperten zum Stellenwert der Argininkonzentration, dann wie messen Sie etwas und zu den nachgereichten Daten zum PedsQL.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Teupen. Ich bitte zunächst die Kliniker, auf die Frage von Frau Teupen zu antworten. Danach würde ich den pharmazeutischen Unternehmer bitten, die Frage zu beantworten. Wer macht das von den Klinikern? – Frau Professor Karall.

Frau Prof. Dr. Karall (ÖGKJ): Zur Therapiesteuerung und Einstellung würde ich sagen, dass man mit einer Dosierung von 0,1 Milligramm pro Kilo beginnt, einmal pro Woche. Das ist eigentlich eine sehr gute Zieldosis. Nach einer Woche kann man bereits messen, dass das Arginin im Einstellungsbereich ist. Danach messen wir die Argininkonzentrationen etwa alle vier bis sechs Wochen im Plasma, um eventuell die Eiweißmenge etwas zu titrieren. Man könnte also von der Flüssigkeitsmenge, die diese Substanz hat, auf 0,2 Milligramm pro Kilo pro Gabe nach oben gehen, wobei man das in Schritten von 0,05 Milligramm pro Kilo pro Woche macht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Professor Karall. Wollen die anderen Fachexperten das ergänzen? – Herr Professor Rutsch.

Herr Prof. Dr. Rutsch (Universitätsklinikum Münster): Ein wichtiger Punkt bei den Argininmessungen, ist, dass wir spezielle Röhrchen benutzen. Das sind diese sogenannten Nor-NOHA-Röhrchen, die praktisch die Enzymaktivität, die noch im Plasma ist, durch das zugegebene Enzym hemmen, sodass wir dann die wirkliche Argininkonzentration messen. Das heißt, man braucht diese speziellen Röhrchen, um eine entsprechende Kontrolle der Arginin-Werte vorzunehmen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Rutsch. Dann bitte ich Herrn Simon vom pharmazeutischen Unternehmer, zur zweiten Frage von Frau Teupen Stellung zu nehmen.

Herr Simon (Immedica Pharma Germany GmbH): Ich würde gerne die Frage zum PedsQL beantworten. Können Sie die Frage noch mal konkretisieren, bitte?

Frau Teupen: Sie haben Daten zum PedsQL nachgereicht. Es wurde kritisiert, dass Sie das zusammen ausgewertet haben, Fremd- und Selbstbeurteilung. Sie haben Daten nachgereicht. Vielleicht können Sie kurz einen Satz dazu sagen.

Herr Simon (Immedica Pharma Germany GmbH): Genau, das mache ich sehr gerne. Die Patienten konnten, wenn sie dazu in der Lage waren, mithilfe des PedsQL selbst bewerten, wie ihre Lebensqualität aussieht. Das ist die Selbstbewertung. Jetzt haben wir hier ein Krankheitsbild, bei dem dies nicht für alle Patienten möglich ist, weil das Krankheitsbild Arginase-1-Mangel auch mit kognitiven Einschränkungen verbunden ist und dass die Patienten zum Teil recht jung sind. Das heißt, zum Teil wurde die Lebensqualität für die Patienten durch die Eltern erhoben. Da es sich um ein Krankheitsbild handelt, das unglaublich selten ist, wie wir im Modul 3 dargestellt haben, war es unser Anliegen – das war auch im SAP, also im Statistischen Studienplan so spezifiziert –, dass wir die Daten, die wir haben, möglichst umfangreich darstellen.

Das heißt, wir haben dann Folgendes gemacht: Wir haben präferiert die Selbstdarstellung dargestellt. Wenn keine Selbstbewertung vorlag, haben wir im Dossier die Elternbewertung verwendet. In der Nutzenbewertung wurde vom G-BA angemerkt, dass nicht die gemeinsame Auswertung, sondern eine getrennte Auswertung gewünscht ist. Das haben wir gemacht. Da zeigt sich dann in der Elternbewertung ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Pegzilarginase, und zwar im Gesamtscore, aber auch in der emotionalen und der psychosozialen Domäne. In der Analyse, die nur die Selbstbewertung der Patienten betrachtet, zeigt sich leider kein statistisch signifikanter Effekt. Das ist durch die sehr geringe Anzahl der Patienten zu begründen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Simon. Frau Teupen, sind damit Ihre Fragen beantwortet?

Frau Teupen: Teilweise. Ich hatte noch die Frage an die Kliniker, mit welchen Instrumenten sie die Effekte bei den Patienten messen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Rutsch, bitte.

Herr Prof. Dr. Rutsch (Universitätsklinikum Münster): Ein wesentlicher Effekt sind die Laborwerte, die Konstanz der Einstellung mit dem Arginin, und die Ammoniakwerte. Dann geht es darum, wie ich Motorik und klinische Erfolge messe. Wir haben das im Rahmen der Studie mit diesen Gross-Motor-Function-Scales und Zwei-Minuten-Walk-Tests gemacht. Es ist im klinischen Alltag nicht immer ganz einfach, die entsprechenden Leute zu haben, die das machen. Aber wir bemühen uns, das festzustellen, wenn es im Rahmen des Settings möglich ist. Sicher kann man eine Spastizität messen, man kann Reflexe messen. Das passiert im klinischen Alltag, und das machen wir auch.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Rutsch. – Herr Köhler, bitte ergänzend dazu.

Herr Dr. Köhler (Universitätsklinikum Düsseldorf): Zu der Frage, muss man sagen, im klinischen Alltag, in einer sehr vollen Ambulanz, ist es leider teilweise nicht möglich, aufwendige funktionale Tests routinemäßig durchzuführen. Die Auswirkungen der Spastik oder der Bewegungseinschränkungen werden bei uns häufig nur anamnestisch und im Rahmen der körperlichen Untersuchungen anhand der Reflexe getestet. Suffiziente Fünf-Minuten-Geh-Tests etc. sind leider bei uns im Alltag in der Ambulanz aufgrund der Kapazitätsprobleme routinemäßig nicht durchführbar. Was wir ergänzend tun, ist, dass wir nach und nach für verschiedene Erkrankungen, auch für die Harnstoffzyklusstörungen Lebensqualitätsbögen einführen, an denen man die Verbesserung oder auch die Verschlechterung der Lebensqualität durch seine generelle Therapie messen kann. Das ist das, was wir tun. Das ist im Alltag noch durchführbar.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Köhler. – Frau Professor Karall auch ergänzend dazu. Bitte schön.

Frau Prof. Dr. Karall (ÖGKJ): Die Testungen haben wir im Rahmen der Studie gemacht. Wir machen sie im Nachhinein immer noch fallweise. Aber was für mich am wichtigsten ist, ist die Funktionalität im Alltag. Der Patient, den wir jetzt betreuen, konnte im Februar 2023 nicht

gehen, ist dann mit zwei Stöcken gelaufen. Jetzt nimmt er nur bei langen Strecken einen Wanderstock mit, besonders wenn es aufwärts geht. Die Gehstrecke hat sich insgesamt verlängert. Er konnte eine halbe Stunde gehen, jetzt kann er eine halbe Stunde gehen, aber eine längere Strecke. Das sind Dinge, die man zwar nicht in Score-Punkte fassen kann, die aber für den Patienten, seinen Alltag, seine Funktionalität und Autonomie ganz entscheidend sind, und das kann man gut erfassen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Karall. – Ich erteile Frau Ludwig vom GKV-SV das Wort. Bitte schön.

Frau Dr. Ludwig: Ich hätte zunächst konkretisierende Nachfragen an die klinischen Stellungnehmer. Zum einen geht es darum, dass wir hier kein Neugeborenencreening haben, wie wir eben gehört haben. Können Sie etwas dazu sagen, in welchem Alter die Erkrankung in Deutschland im Regelfall diagnostiziert wird? Frau Professor Karall hat eben gesagt – das wäre die zweite Frage –, die bereits bestehenden motorischen und gegebenenfalls neurologischen Schädigungen scheinen teilweise reversibel zu sein. Das ist mir nicht ganz klar. Sind die durch eine Therapie wirklich reversibel oder nicht? Danach hätte ich noch zwei andere Fragen, aber vielleicht fangen wir damit an.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Ludwig. Wer beantwortet das? – Herr Professor Das. Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Das (Medizinische Hochschule Hannover): Man hat da jetzt schon eine gewisse klinische Latenz. Wie ich vorhin sagte, sind die Patienten nach der Geburt wenig oder gar nicht symptomatisch. Das entwickelt sich über ein paar Monate, bis es zu den ersten klinischen Symptomen kommt. Bei mildereren Verläufen dauert es manchmal noch länger. Insofern hätte man mit dem Neugeborenencreening die Möglichkeit, die Diagnose frühzeitig zu stellen und eine Therapie einzuleiten. Es ist zu hoffen oder davon auszugehen, dass das Outcome dann noch besser als in den Studien ist, weil da die Patienten bei Therapiebeginn schon symptomatisch waren.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Das. – Bitte schön, Herr Rutsch, Sie haben sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Rutsch (Universitätsklinikum Münster): Ich möchte noch darauf hinweisen, dass die Manifestation schon zu früheren Zeitpunkten sein kann. Wir haben ein Neugeborenes betreut, das schon in den ersten Tagen eine schwere Hyperammonämie im Rahmen einer Stoffwechselkrise hatte, mit nachher nachgewiesenem Arginase-mangel. Auch das ist möglich. Die Frage ist auch bezüglich der Reversibilität. Wir haben gesehen, dass eine Spastik, wenn sie schon aufgetreten ist, durchaus im Rahmen der Therapie noch gebessert werden kann, also auch das ist möglich. Das Neugeborenencreening macht Sinn, um diese Erkrankung schon früh zu diagnostizieren. Aber selbst wenn ich sie nicht durch das Neugeborenencreening erkannt habe, kann ich bei einer späteren Manifestation mit dem Medikament durchaus noch Gutes tun und den Progress abmildern.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Rutsch. – Frau Ludwig, ist damit dieser Teil der Frage beantwortet?

Frau Dr. Ludwig: Ich habe noch nicht ganz herausgehört, in welchem Alter circa das derzeit diagnostiziert wird. Wenn ich es richtig verstanden habe, ist das sehr unterschiedlich. Es kann früh oder auch erst spät diagnostiziert werden. Genau, ich sehe ein Nicken.

Dann würde ich nach der Arginin-Plasma-Konzentration fragen. In der abgelaufenen Leitlinie war eine Arginin-Plasma-Konzentration, die erreicht werden sollte, unter 200 µMol pro Liter genannt. In einer schriftlichen Stellungnahme war aber auch ein Wert von 150 µMol pro Milliliter genannt, sodass ich Sie fragen wollte, was der Zielwert ist, der angestrebt werden soll. Eine weitere Frage wäre: Bei Patienten, die nur eine moderate Hyperargininämie haben, wären das, wenn ich das richtig gelesen habe, unter 250 µMol pro Liter. Ist da auch eine Therapie notwendig, oder sind hier diätetische Maßnahmen ausreichend?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Ludwig. Das waren mehrere Fragen. Wer von den Klinikern will den Anfang machen? – Herr Köhler, danach Frau Professorin Karall.

Herr Dr. Köhler (Universitätsklinikum Düsseldorf): Zu Ihrer letzten Frage: Von den fünf Patienten, die wir gesehen haben, hatte keiner eine moderate Hyperargininämie. Alle Patienten hatten unter der diätetischen Therapie Arginin-Werte von 300 bis 400. Patienten mit einer moderaten Hyperargininämie habe ich bisher noch nicht gesehen. Eventuell können die Kollegen dazu Erfahrungen berichten, aber ich glaube nicht, dass es die Patienten wirklich häufig gibt. Dann zu der anderen Frage: Ziel der Therapie ist entsprechend der Leitlinie, auch in der aktualisierten Form von 2019, ein Arginin-Wert kleiner 200 anzustreben, den ich bisher unter der diätetischen Therapie, wie bereits erwähnt, bei keinem der Patienten erreicht habe.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Köhler. – Frau Karall, bitte schön.

Frau Prof. Dr. Karall (ÖGKJ): Ich denke, der Einstellungsbereich war ein Kompromiss zwischen dem, was durch die diätetische Therapie schaffbar ist, und dem, was lebbar ist. Wenn ich einen Referenzbereich von Arginin erreichen möchte, der je nach Labor zwischen 30 und 100 μMol Argininkonzentration liegt, dann kann ich gar nichts mehr Normales essen. Die Erfahrung ist, dass Patienten, die eine sehr strenge Diät haben, vielleicht diesen Wert unter 200 schaffen. Aber jedes Arginin über einem Referenzbereich ist auf längere Zeit schädlich, weil Arginin nicht nur im Harnstoffzyklus ist, sondern auch im Kreatinphosphatstoffwechsel, Polyaminstoffwechsel, im NO-Synthase-Weg und auch da moderate Erhöhungen, wie Sie es genannt haben, auf Dauer schädigend sein dürften.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Karall. – Wir fahren fort mit Herrn Telschow von der KBV. Oder haben Sie noch eine Nachfrage, Frau Ludwig? Entschuldigen Sie bitte.

Frau Dr. Ludwig: Nein, vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Dann Herr Telschow von der KBV.

Herr Dr. Telschow: Wir haben jetzt viel über die Spastiken und die motorischen Einschränkungen der Patienten und Patientinnen gehört. Ich würde gerne auf die kognitiven Einschränkungen zu sprechen kommen. Wie stark eingeschränkt sind die Patienten im Alltag bzw. in der Selbstorganisation? Bei der Motorik scheint es sehr unterschiedlich zu sein, von schweren Spastiken bis hin zu dem Berichteten, dass ein Patient nicht mehr mit seinen Kindern Fußball spielen konnte. Das sind durchaus sehr breite Spektren. Ist das bei den kognitiven Einschränkungen ähnlich zu beurteilen? Oder gibt es da sozusagen einen Musterpatienten oder einen Durchschnitt?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Telschow. Wer macht das? – Herr Köhler, bitte.

Herr Dr. Köhler (Universitätsklinikum Düsseldorf): Ich kann, wie gesagt, nur von erwachsenen Patienten berichten. Unsere erwachsenen Patienten reichten von schwerst geistig retardiert, weil die Diagnose sehr spät erst gestellt wurde, wo auch schon eine massive Schädigung vorgelegen hat. Die Patienten waren hochpflegebedürftig, geistig und motorisch so retardiert, dass sie sich nur in eingeschränktem Maße auf dem Stand eines Sechs- bis Siebenjährigen vielleicht äußern konnten, bis zu dem Patienten, der Kinder hat, der eventuell leicht kognitiv eingeschränkt ist. Wir haben mit ihm nie einen Bluttest gemacht, aber ich würde den Wert etwas unter 100 ansetzen, aber so weit funktional im Leben, dass er einfache Tätigkeiten und eine Ausbildung absolvieren könnte. Er ist aber aktuell arbeitslos. Die Spannbreite ist breit, je nachdem, wie gut man zeitig behandelt und wie die Arginin-Werte wahrscheinlich im Kindesalter sind.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Köhler. – Frau Professorin Karall und dann Herr Professor Das. Bitte schön, Frau Karall.

Frau Prof. Dr. Karall (ÖGKJ): Ich denke, dass das kognitive Outcome ganz entscheidend davon abhängig ist, wie schnell und wie früh die Diagnose bekannt ist und behandelt werden kann. Ich kann nur sagen, dass die Patienten, die ich überblicke, alle normal beschult und kognitiv unauffällig sind, auch keine epileptischen Anfälle haben. Auch das könnte sich auf das kognitive Outcome auswirken.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Karall. – Herr Professor Das.

Herr Prof. Dr. Das (Medizinische Hochschule Hannover): Aus meiner Erfahrung, die auch sehr begrenzt ist, weil es wenige Patienten gibt, gibt es einige Patienten, die doch erhebliche neurokognitive Defizite und epileptische Anfälle bis hin zum Status epilepticus haben, die recht therapierefraktär sind und mit den üblichen pharmakologischen Antiepileptika nicht zu beherrschen sind. Aber das ist sehr variabel. Da gibt es sicherlich auch mildere Ausprägungen. Aber eine ZNS-Beteiligung, denke ich, ist bei einem gewissen Teil der Patienten sicher möglich. Das hängt, wie Frau Professor Karall schon sagte, wesentlich davon ab, wann man die Diagnose stellt und mit der Therapie anfängt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Rutsch, bitte. Sie wollten noch ergänzen.

Herr Prof. Dr. Rutsch (Universitätsklinikum Münster): Das kann ich nur bestätigen. Wir haben einen sehr schwer betroffenen, mittlerweile zwölfjährigen Patienten, der im Alter von neun Jahren diagnostiziert wurde. Er ist rollstuhlpflichtig, nicht gehfähig, schwerst geistig und motorisch retardiert, schlägt mit dem Kopf immer gegen die Wand, ein schwerer Phänotyp schon im relativ jungen Alter, wahrscheinlich auch mitbedingt durch hyperammonämie Episoden, die nicht als solche erkannt wurden, dann ein anderes Kind im Alter von sechs Jahren, das eine milde Sprachentwicklungsverzögerung hat. Die Spanne ist sehr breit und sicher von hyperammonämischen Episoden und dem Alter abhängig, in dem die Patienten diagnostiziert wurden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Rutsch. Herr Telschow, ich glaube, Ihre Frage ist damit beantwortet.

Herr Dr. Telschow: Sie ist beantwortet. Vielen Dank. Wenn ich noch zu den hyperammonämischen Episoden nachfragen dürfte?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Das dürfen Sie.

Herr Dr. Telschow: Wie kommt es eigentlich dazu? Pathophysiologisch wird doch kein Ammoniak gebildet, wenn ich das richtig verstanden habe, weil das Arginin nicht abgebaut wird. Wie kommt es dann zu diesen Defekten oder zu diesen Krisen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer kann das beantworten? – Herr Professor Rutsch, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Rutsch (Universitätsklinikum Münster): Ich würde denken, dass es weiterhin einen Block im Harnstoffzyklus gibt, wenn Sie einen Arginase-mangel haben und dass dann durch den Arginase-mangel kein Ornithin gebildet wird, das wiederum im Harnstoffzyklus nötig ist, um sozusagen die nächste Runde zu drehen. Wenn Sie eine Phase haben, in der Sie auf den Harnstoffzyklus angewiesen sind, gerade im Rahmen von Katabolie, dann kann es zu diesen Hyperammonämien kommen. Der Harnstoffzyklusblock ist weiterhin da.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Jetzt gibt es noch zwei weitere Wortmeldungen von Frau Karall und Herrn Köhler. Bitte schön, Frau Karall.

Frau Prof. Dr. Karall (ÖGKJ): Ich kann das nur bestätigen, was Herr Rutsch gesagt hat. Das ist trotzdem eine Unterbrechung im Harnstoffzyklus, und deshalb funktioniert er nicht. Dann fehlt Ornithin. Es kann kein Citrullin gebildet und dann Ammoniak nicht entgiftet werden. Wenn der Harnstoff durch zu viel Eiweißzufuhr oder den Abbau von körpereigenem Eiweiß im Rahmen von Infektionen oder anderen katabolen Zuständen belastet ist, dann kann es zu hyperammonämischen Krisen kommen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Karall. – Herr Köhler.

Herr Dr. Köhler (Universitätsklinikum Düsseldorf): Ich kann mich im Endeffekt nur den beiden Vorrednern anschließen. Weil die Arginase nahezu der letzte Schritt des Harnstoffzyklus ist, ist ohne Belastung durch Eiweiß oder Infekt meistens der Harnstoffzyklus noch ausgeglichen, sodass die hyperammonämischen Krisen nicht im Vordergrund stehen und Ornithin auch aus anderen Quellen ausreichend gebildet werden kann. Aber im Falle von massiver Eiweißbelastung, Infekt, Katabolie wird das vorhandene Ornithin vollständig verbraucht, sodass es dann zu einem Stillstand des Harnstoffzyklus und zu diesen massiven Entgleisungen kommt, sodass wir diese Hyperammonämie erst in der kritischen Phase sehen. Quasi als Defaultzustand kann der Patient mit einer moderaten Eiweißreduktion gut ohne hyperammonämische Krisen leben.

Der kritische Moment ist dann der: Wenn er entgleist, entgleist er wahrscheinlich genauso massiv wie alle anderen Patienten mit dem Harnstoffzyklus, nur mit dem Unterschied, dass beispielsweise ein Patient mit einem OTC-Mangel oder einer Citrullinämie meist sowieso schon eine moderat höhere Baseline an Ammoniak hat, sodass sich das Gehirn an die höheren Werte gewöhnt hat und dann die Entgleisung des Arginase-1-Patienten meist massiv und bedeutend gesundheitsgefährdender verläuft. Zusätzlich sind die Patienten mit den anderen Harnstoffzykluserkrankungen im Leben gewöhnt, wie sich hohe Ammoniak-Werte anfühlen, wie man damit umgeht. Der Arginase-1-Patient hat nicht diese hochfrequenten Entgleisungen wie manch andere Patientengruppen, sodass die besonders gefährdend für ihn sind.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Köhler. – Herr Das hat sich auch gemeldet. Bitte schön, Herr Professor Das.

Herr Prof. Dr. Das (Medizinische Hochschule Hannover): Ich möchte ergänzen, es ist völlig korrekt, dass es ein Enzym des Harnstoffzyklus ist. Im Gegensatz zu den proximalen, also weiter oben im Harnstoffzyklus lokalisierten, Enzymdefekten ist die Neigung zu hyperammonämischen Krisen beim Arginase-Mangel nicht ganz so hoch, weil sich Argininosuccinat, Arginin-Bernstein-Säure, zurückstaut, die recht gut wasserlöslich ist und damit über den Urin ausgeschieden wird, sodass darüber dann auch Stickstoffatome verloren gehen. Aber die Neigung zur Hyperammonämie ist trotzdem da, wenn auch nicht ganz so hoch wie bei den weiter proximal lokalisierten Harnstoffzyklus-Defekten wie OTC-Mangel oder Citrullinämie. Das war möglicherweise das, worauf Sie hinaus wollten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Das. – Als Nächste hat sich Frau Hartwig von der Fachberatung Medizin gemeldet. Bitte schön, Frau Hartwig.

Frau Hartwig: Ich habe drei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer, würde aber gerne zunächst kurz das, was wir gerade gehört haben, noch einmal im Zusammenhang mit der Studie besprechen bzw. habe dazu eine Rückfrage. Wir haben hier insbesondere Baseline-Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen. Uns stellt sich die Frage – vielleicht können die Kliniker dazu kurz etwas sagen –, was die prognostischen Faktoren sind, weil wir im Placebo-Arm Patienten mit höheren Einschränkungen in der Gehfähigkeit, in der Spastik und kognitiven Störungen haben. Vielleicht gibt es dazu eine Kurzzusammenfassung, speziell mit Blick auf die Studie.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Hartwig. Wer macht das von den Klinikern? Wer kann das zusammenfassen? – Frau Karall.

Frau Prof. Dr. Karall (ÖGKJ): Es waren zwar Patienten im Placebo-Arm, zwei Drittel Verum zu einem Drittel Placebo, aber die haben nach der Kernstudienzeit von diesen 26 Wochen acht Wochen lang auch das Verum bekommen. Die Placebo-Zeit war nicht so lang, und trotzdem hat man, finde ich, relativ deutliche Unterschiede gesehen. Das würde mich in der Annahme bestärken, dass dieses Medikament, dieses Enzym wirksam ist und dass es das bewirkt, was man gerne möchte, nämlich dass der Argininspiegel in einen Referenzbereich kommt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Hartwig, ich gebe Ihnen das Wort zurück.

Frau Hartwig: Wegen der fortgeschrittenen Zeit stelle ich jetzt meine Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Wir haben schon kurz über den PedsQL gesprochen. Es ist in der vorliegenden Studie besonders schwierig, dass es keine wirklich festen Kriterien gab, nachdem eine Selbst- und eine Fremdbeurteilung angeordnet wurden. Fremdbeurteilt haben Sie, wenn ich das so sagen darf, nicht komplett, weil sie die Selbstbewertung vorgezogen haben. Nicht von allen Studienteilnehmern gibt es Fremdbeurteilung. Für uns stellt sich jetzt insbesondere die Frage, wie valide die Selbsteinschätzungen der Personen sind, die auch fremdbeurteilt wurden, also offensichtlich genau die Patienten, die kritisch waren. Könnten Sie dazu etwas sagen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Wer macht das vom pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Zucca, bitte.

Herr Zucca (Immedica Pharma Germany GmbH): Gerne beantworte ich diesen Teil der Frage. Die Bewertung der Psychologen wurde nicht erfasst. Das ist ein Punkt, der ist definitiv da. Allerdings war es gängige Praxis – das ist das, was wir von den Studienärzten zurückgemeldet bekommen haben –, dass sich die Studienärzte im Rahmen der Konsile auch mit Psychologen abstimmen. Die Begründung zur Beurteilung der Fähigkeit zur Selbstverwaltung wurde nicht systematisch in den Studiendaten erfasst. Wir haben geschaut, was es an Möglichkeiten gibt, aber hier können wir keine Analyse nachliefern, die entsprechenden weiteren Aufschluss gibt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Hartwig.

Frau Hartwig: Dann hätte ich noch eine Frage zu der Long-Term-Extension-Phase. Ich würde gern wissen, warum die Rückläufe ab Woche 48 so schlecht geworden sind. Hätten Sie dafür eine Erklärung, die Sie uns mitteilen können?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das vom pharmazeutischen Unternehmer? Oder haben wir keine Erklärung? – Herr Zucca, bitte.

Herr Zucca (Immedica Pharma Germany GmbH): Könnten wir diese Frage bitte zurückstellen? Wir müssen kurz nachschauen und kommen gerne darauf zurück, Frau Hartwig.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Hartwig, haben Sie in der Zwischenzeit noch eine andere Frage? Dann sind Sie wieder dran.

Frau Hartwig: Dann würde ich meine letzte Frage vorziehen. Bei der Auswertung des Gross Motor Function Measure D gab es Probleme, die Sie versucht haben, zu beantworten. Wir haben festgestellt, dass ein Patient fälschlicherweise mit Null zu Baseline eingegangen ist und haben diesen dann post hoc aus der Auswertung entfernt. Ich muss ein wenig ausführen, damit Sie alle folgen können. Dadurch zeigte sich, dass im gewählten MMRM-Modell Probleme mit der Varianz auftraten. Dann haben Sie post hoc ein anderes Modell gewählt, das die EMA so nicht akzeptiert hat. Sie haben uns jetzt mit der Stellungnahme weitere Analysen vorgelegt, bei denen Sie den fehlenden Wert ersetzt haben, um die Robustheit der Ergebnisse zu zeigen. Es zeigt sich, dass nur ein Modell diese hohe Varianz-Heterogenität hat, und zwar genau dann, wenn der eine Patient vollständig entnommen ist. Also dieser eine Patient muss einen großen Einfluss auf die Varianz haben. Haben Sie dafür eine Erklärung? Können Sie uns zu diesem einen Patienten etwas sagen

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Herr Zucca, sind Sie jetzt in der Lage, vielleicht alle Fragen zu beantworten? – Herr Simon macht das. Bitte schön, Herr Simon.

Herr Simon (Immedica Pharma Germany GmbH): Ich würde gern zu der Frage zum GMFM-D etwas sagen. Dass die Varianz dadurch steigt, ist selbstverständlich, weil der Patient zumindest zu Woche 12 und 24 in gewissem Rahmen die Aufgaben des GMFM-D erfüllen konnte. Das heißt, er hatte dann einen Punktwert. Wenn wir dann zu Baseline eine Null eintragen, was fälschlicherweise geschehen ist, ist klar, dass der Unterschied, der Sprung schon recht groß ist. Das heißt, es ist nachvollziehbar, dass das einen recht großen Einfluss hat. Genau aus diesem Grund haben wir diese ganzen Sensitivitätsanalysen durchgeführt,

auch die Analysen, die in der Nutzenbewertung angemerkt wurden, auf die Robustheit mit verschiedenen Imputationsmodulen noch nachgereicht. Ich denke, dass in der Gesamtschau eine sehr differenzierte Beurteilung dieses Tests durch die ganzen Sensitivitätsanalysen möglich ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Damit sind, glaube ich, noch nicht alle Fragen von Frau Hartwig beantwortet. Oder, Frau Hartwig?

Frau Hartwig: Ja, die Frage zur Rückläufen in der Long-Term Extension Study steht noch aus. Vielleicht gibt es dazu noch eine Antwort.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Gibt es dazu jetzt noch eine Antwort? Oder gibt es keine, Herr Zucca?

Herr Zucca (Immedica Pharma Germany GmbH): Wir würden Ihnen das nachliefern. Wir müssen noch einmal etwas tiefer schauen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Das müsste nur bis zum kommenden Freitag passieren.

Herr Zucca (Immedica Pharma Germany GmbH): Wir strengen uns an.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wir sind, genauso wie Sie, absolut fristgebunden. Das ist das große Problem. – Es gibt eine weitere Wortmeldung von Frau Ludwig. Bitte schön.

Frau Dr. Ludwig: Ich hätte eine Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer zu einer Frage, die Frau Hartwig gerade gestellt hat, und zwar ging es um die Baseline-Charakteristika. Die Baseline-Charakteristika im Interventionsarm und im Placeboarm unterscheiden sich ziemlich stark, alle eigentlich zugunsten des Interventionsarms. Jetzt war die Frage: Bei einer sachgerechten Randomisierung sollte das eigentlich nicht geschehen. Wie erklären Sie das?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Ludwig. Wer macht das? Herr Zucca? Oder Herr Simon? – Herr Simon, bitte.

Herr Simon (Immedica Pharma Germany GmbH): Zur sachgemäßen Randomisierung bleibt hinzufügen, die Randomisierung war sachgemäß. Man muss nur sehen, es ist eine sehr kleine Patientenpopulation. Wir sprechen hier von 32 Patienten. Dass da auch bei einer sachgemäßen Randomisierung gewisse numerische Unterschiede zwischen den Baseline-Charakteristika auftreten, ist durch die Studiengröße gegeben. Gerade aus diesem Grund wurden zum Beispiel die Baseline-Werte in ein statistisches Modell integriert.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, vielen Dank. Reicht Ihnen das, Frau Ludwig?

Frau Dr. Ludwig: Ja, danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Vielen Dank. Gibt es weitere Fragen? – Frau Hartwig noch einmal. Bitte schön.

Frau Hartwig: Ich bin noch nicht ganz so glücklich mit dem Gross Motor Function Measure D. Wir haben ein wenig die Schwierigkeit, dass wir jetzt – Sie zeigen uns Robustheitsanalysen für den Effekt und gegebenenfalls wäre es schön, eine Robustheitsanalyse für das Modell zu zeigen. Sie hatten in der Stellungnahme ein Paper referenziert, nach dem Sie sich vorgearbeitet haben. Da gab es zum Beispiel noch ein anderes Modell, das ... (akustisch unverständlich)-Modell, mit dem man auch Varianz testen bzw. es einbeziehen kann. Gäbe es vielleicht die Möglichkeit, dass Sie uns das noch mal zeigen oder nachreichen könnten? Sie sehen die Schwierigkeit. Dieser eine Patient hat einen riesigen Effekt. Wir würden gerne wissen – vielleicht können Sie das sagen –, ob er sich verbessert oder verschlechtert hat.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Simon. Sie haben genickt. Dann haben Sie das Wort.

Herr Simon (Immedica Pharma Germany GmbH): Das Nicken war eher ein zustimmendes Nicken, dass man sich das genauer anschauen muss. Ich wollte noch anmerken, wir haben

Werte für den Patienten zu Woche 12 und zu Woche 24. Wie gesagt, der Baseline-Wert wurde nicht erhoben. Da sieht man, dass die Werte von Woche 12 zu Woche 24 relativ gleich bleiben. So viel kann ich sagen. Dann würde ich an meinen Kollegen Janik Beuermann übergeben, der das ergänzen könnte.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Beuermann, bitte schön.

Herr Beuermann (Immedica Pharma Germany GmbH): In dem Paper haben wir auf jeden Fall noch andere Möglichkeiten. Ich denke, wenn das für Sie von Interesse ist, können wir uns das noch einmal anschauen. Wir würden auf jeden Fall gerne versuchen, dort noch eine Sensitivitätsanalyse durchzuführen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Vielen Dank. Wie gesagt, es muss nur bis Freitag passieren, weil wir sonst Probleme bekommen. Haben Sie ganz herzlichen Dank. – Weitere Wortmeldungen liegen ersichtlich nicht vor. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit zur Zusammenfassung, wenn er möchte. Herr Zucca, Sie haben das Wort. Bitte schön.

Herr Zucca (Immedica Pharma Germany GmbH): In der Tat möchte ich zum Ende gerne einige abschließende Worte sagen. Ich glaube, wir hatten eine sehr umfassende und interessante Diskussion, die alle Facetten des Arginase-1-Mangels beleuchtet hat. Dabei wurde deutlich, was die Enzymtherapie bewirken kann, wie die Beiträge der klinischen Experten zur Krankheit verdeutlicht haben. Einerseits wurde bestätigt, dass der Stellenwert einer konsequenten Argininsenkung zur Vermeidung der Krankheitsprogression und um die potenzielle Lebensbedrohung bedeutend zu reduzieren, essenziell ist. Andererseits haben wir gehört, dass sich auch nach Jahren mit der Krankheit für den Patienten individuell erhebliche Verbesserungen der Lebensqualität erreichen lassen. Insgesamt war es meiner Meinung nach eine sehr produktive Diskussion, die hoffentlich von allen so empfunden wurde.

Abschließend möchten wir unsere Überzeugung bekräftigen, dass Pegzilarginase einen beträchtlichen und klinisch bedeutsamen Mehrwert für die betroffenen Patienten darstellt und der im Dossier erwähnte beträchtliche Zusatznutzen gerechtfertigt ist. Vielleicht noch ein Satz: Wir werden alles daran setzen, die geforderten Informationen bis Freitag nachzureichen. Wir haben uns ein Stichdatum gesetzt und werden alles versuchen. Damit möchte ich unseren Beitrag beenden und mich ganz herzlich bei Ihnen bedanken.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Zucca. Sie können sicher sein, dass alles, was hier gesagt worden ist, in die weiteren Beratungen einfließt. Ich möchte mich bei Ihnen allen herzlich bedanken, aber ganz besonders bei den Klinikern, die uns mit Rede und Antwort zur Verfügung gestanden haben. Ich wünsche Ihnen allen noch einen schönen Tag und beende diese Anhörung. Ihnen allen noch einen schönen Tag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:00 Uhr