



Mündliche Anhörung

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

hier: (Pegzilarginase D-1022)

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 erstmals 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 Enzyersatztherapie 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 Ältteste ist 19 Jahre alt, der in der ersten Runde 12. Der Jüngste ist jetzt zwei Jahre alt. Der Ältteste 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