

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)

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 TT. MM JJJJ Bx

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.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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
Gesamt mortalität					
	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 ≥ 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-Tabaxe: 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