

# 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) Pegzilarginase (Hyperargininämie (ARG1-D),  $\geq 2$   
Jahren)

Vom 4. Juli 2024

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels.....</b>	<b>4</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pegzilarginase (Loargys) gemäß Fachinformation.....	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise.....	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung.....	9
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>10</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>10</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten.....</b>	<b>10</b>
<b>2.5</b>	<b>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.....</b>	<b>13</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung.....</b>	<b>16</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf.....</b>	<b>16</b>

## 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](http://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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Pegzilarginase nicht abgestellt.

---

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

## **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):**

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 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.

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](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 ausgegangen<sup>2</sup>.

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 kg<sup>3</sup> und von Erwachsenen 77,7 kg<sup>4</sup>.

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 -

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

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

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	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 €

Stand Lauer-Tabax: 15. Juni 2024

### 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](http://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