Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Doxecitin und Doxribtimin (KYGEVVI®)

UCB Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Stand: 14.08.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **2**
Abbildungsverzeichnis **3**
Abkürzungsverzeichnis **4**
1.1 Administrative Informationen 7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel 8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels 8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie 10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen 11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 25

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen 7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels 7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel 8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht 9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels 9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... 10
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Endpunkten zur Zeit bis zum Tod (ISE-ETT)..... 12
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Verträglichkeit 14
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... 15
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... 21
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... 22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) 23
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) 24
Tabelle 1-14: Empfohlenes Dosierungsschema für KYGEVVI[1] 26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
Alpha-ID	Alpha-Identifikationsnummer
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
COMP	Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CUP	Compassionate Use Programm
EAP	Expanded Access Programm
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
ES	Enrolled Set
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

Abkürzung	Bedeutung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Halbs.	Halbsatz
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Version 2025
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISE	Integrierte Zusammenfassung der Wirksamkeit (Integrated Summary of Efficacy)
ISE-ETT	Emulation der Zielstudie basierend auf der Integrierten Zusammenfassung der Wirksamkeit (Integrated Summary of Efficacy-Emulation of Target Trial)
ISS	Integrierte Zusammenfassung der Verträglichkeit (Integrated Summary of Safety)
KI	Konfidenzintervall
LR	Likelihood Ratio
MM	motorischer Meilenstein
NCI-ODWG	National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group
N	Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in die Analyse eingingen
NE	nicht auswertbar (not estimable)
OD	Orphan Drug
PRIME	Priority Medicines
PT	Preferred Term nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RR	relatives Risiko
S.A.	Société Anonyme
SGB	Sozialgesetzbuch
SS	Safety Set
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TK2d	Thymidinkinase-2-Defizienz
UE	unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

Abkürzung	Bedeutung
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei gegebenenfalls mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	UCB Pharma GmbH
Anschrift:	Rolf-Schwarz-Schütte-Platz 1 40789 Monheim am Rhein

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	UCB Pharma S.A.
Anschrift:	Allée de la Recherche 60 B-1070 Brüssel Belgien

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern beziehungsweise Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Doxecitin und Doxribtimin
Handelsname:	KYGEVVI®
ATC-Code:	A16AX29
Arzneistoffkatalog (*ASK*)-Nummer:	Doxecitin: 51621 Doxribtimin: 12464
Pharmazentralnummer (*PZN*):	20169385
ICD-10-GM-Code:	G71.3
Alpha-ID:	I130882 I77572 I130083 I131500 I131538 I135903 I134953

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete" der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	**Datum der Zulassungserteilung**	**Kodierung im Dossier[a]**
Kinder und Erwachsene mit genetisch bestätigter Thymidinkinase-2-Defizienz (TK2d) mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres[b]	26. März 2026	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Die englische Formulierung des Anwendungsgebietes von Doxecitin und Doxribtimin in der von der EMA zugelassenen Fachinformation lautet „with an age of symptom onset on or before 12 years“. Dies schließt Patientinnen und Patienten mit Symptombeginn bis zu ihrem 12. Geburtstag ein, jedoch nicht darüber hinaus. Um den Inhalt des englischen Labels bestmöglich zu adressieren, lautet die Formulierung in der für Deutschland zugelassenen Fachinformation „mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres“. Dabei sind ebenfalls Patientinnen und Patienten mit Symptombeginn bis zu ihrem 12. Geburtstag eingeschlossen. Dies wird im Dossier mit „≤ 12 Jahre“ operationalisiert.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	**Datum der Zulassungserteilung**
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	Nicht zutreffend.

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie[b]**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
A	Kinder und Erwachsene mit genetisch bestätigter TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres	nicht zutreffend[c]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.
c: Doxecitin und Doxribtimin (KYGEVVI®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit OD-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Bei Doxecitin und Doxribtimin handelt es sich, entsprechend der Verordnung der Europäischen Gemeinschaft (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Oktober 1999, um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug, OD). Die Europäische Kommission bestätigte den OD-Status durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) im Rahmen der Zulassung.

Gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt der medizinische Zusatznutzen eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung aufgrund des OD-Status als belegt, sodass Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nicht vorgelegt werden müssen. Die Bewertung des Zusatznutzens dieser Arzneimittel basiert ausschließlich auf deren Zulassungsstudie(n). Eine zVT für Doxecitin und Doxribtimin wird daher nicht benannt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Mit Doxecitin und Doxribtimin steht Patientinnen und Patienten mit TK2d erstmals eine zugelassene, effektive und zielgerichtete medikamentöse Therapieoption zur Verfügung. Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Doxecitin und Doxribtimin als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, für die Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit genetisch bestätigter TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres, gilt durch die Zulassung als belegt.

Die Evidenz der höchstrangigen Evidenzstufe in diesem Dossier ist der adjustierte indirekte historische Vergleich zwischen Behandelten und der historischen Kontrollkohorte Unbehandelter mit TK2d für die patientenrelevanten Endpunkte zur Zeit bis zum Tod in der Nutzendimension Mortalität.

Für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod wurde im Rahmen der Integrated Summary of Efficacy-Emulation of Target Trial (ISE-ETT) durch eine umfassende Confounderadjustierung gemäß G-BA- und IQWiG-Vorgaben die fehlende Randomisierung adressiert und die Vergleichbarkeit der Gruppen hinsichtlich wesentlicher prognostischer Faktoren gewährleistet.

Unter Berücksichtigung des adjustierten historischen indirekten Vergleichs wird die Aussagekraft der ISE-ETT-Analysen als **Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen** eingestuft.

Weitere deskriptiv dargestellte Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität (Todesfälle), Morbidität und Verträglichkeit und die anhand von nicht-adjustierten Responderanalysen dargestellten Endpunkte in der Nutzendimension Morbidität basieren auf Daten der Integrierten Zusammenfassung der Wirksamkeit (ISE), der Integrierten Zusammenfassung der Verträglichkeit (Integrated Summary of Safety, ISS) sowie der Einzelstudie TK0114, und werden nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen, sondern stützen die Ergebnisse der ISE-ETT-Analysen qualitativ.

Mortalität

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Endpunkten zur Zeit bis zum Tod (ISE-ETT)

Endpunkt	Patientinnen und Patienten	Firth-korrigiertes HR [95%-KI]; LR-Test p-Wert; Wald-Test p-Wert	Kaplan-Meier Überlebensrate [95%-KI] Mediane Überlebensdauer [95%-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn	Behandelte N = 77	0,07 [0,02; 0,16]; < 0,001; < 0,001	82,0 % [55,2; 100,0] NE	**Erheblicher Zusatznutzen**
	Unbehandelte N = 56		26,9 % [10,9; 43,0] 3,0 Jahre [1,1; 23,3]	
Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn	Behandelte N = 77	0,08 [0,02; 0,23]; < 0,001; < 0,001	95,0 % [89,7; 100,0] NE	**Erheblicher Zusatznutzen**
	Unbehandelte N = 33		47,9 % [29,9; 65,8] 8,6 Jahre [3,4; NE]	

Für die mit Doxecitin und Doxribtimin Behandelten zeigte sich im Vergleich zu Unbehandelten eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos und somit ein statistisch signifikanter Vorteil für die folgenden Endpunkte (Tabelle 1-7):

- Zeit bis zum Tod seit Symptombeginn (HR [95%-KI]: 0,07 [0,02; 0,16]; $p < 0,001$; **dramatischer Effekt**) sowie
- Zeit bis zum Tod seit Behandlungsbeginn (HR [95%-KI]: 0,08 [0,02; 0,23]; $p < 0,001$; **dramatischer Effekt**)

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse. Bei den mit Doxecitin und Doxribtimin Behandelten kam es zu drei Todesfällen (3,7 %), wohingegen bei 66 Unbehandelten (56,9 %) Todesfälle dokumentiert wurden.

Morbidität

Funktionsbereich Motorik

Bei den Responderanalysen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin für die folgenden Endpunkte:

- Wiedererlangen von mindestens einem motorischen Meilenstein (MM) (RR [95 %-KI]: 10,07 [2,13; 47,64]; p = 0,004; **dramatischer Effekt**) und
- Wiedererlangen des MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“ (RR [95 %-KI]: 19,50 [1,28; 296,09]; p = 0,032; **dramatischer Effekt**)

Zudem erlangten Behandelte in vielen Fällen weitere zuvor verlorene MM wieder. Bei Unbehandelten wurde ein Wiedererlangen zuvor verlorener MM dagegen selten beobachtet. Es zeigt sich ein numerischer Vorteil für eine Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin gegenüber Unbehandelten über alle MM hinweg.

Auch im Rahmen der deskriptiven Analysen für die Behandelten zeigte sich, dass viele Behandelte weitere zuvor verlorene MM wiedererlangten und nur wenige weitere MM verloren, woraus sich ein qualitativer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin ableiten lässt.

Funktionsbereich Atmung und Ernährung (deskriptive Auswertung)

Die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin führt bei Behandelten sowohl im Funktionsbereich Atmung als auch im Funktionsbereich Ernährung größtenteils zu einer Stabilisierung und in einzelnen Fällen zu einer Verbesserung des Beatmungs- bzw. Ernährungszustandes im Kontext der künstlichen Ernährung. Unter Therapie (> 5 Jahre) kam es mehrheitlich zu keiner Verschlechterung mit nachfolgender künstlicher Beatmung bzw. Ernährung: Teilweise konnte eine Reduktion unterstützender Maßnahmen bis hin zur Wiederherstellung der eigenständigen Atmung bzw. Ernährung durch die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin beobachtet werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aufgrund der begrenzten Datenverfügbarkeit liegen keine ausreichenden Daten zur Auswertung in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität vor.

Verträglichkeit

Es werden gepoolte Verträglichkeitsdaten der ISS (Safety Set, SS) sowie Verträglichkeitsdaten der Studie TK0114 (Enrolled Set, ES) dargestellt (Tabelle 1-8). Die ISS und die Studie TK0114 weisen unterschiedliche mediane Behandlungsdauern auf (ISS: 71,79 Monate; TK0114: 9,86 Monate), wodurch Unterschiede in den Inzidenzraten (%) der unerwünschten Ereignisse (UE) erklärt werden können.

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Verträglichkeit

Endpunkt	Ereignisse n (%)	ohne erkrankungsbezogene Ereignisse n (%)	mit der Studienmedikation assoziierte Ereignisse n (%)	mit der Studienmedikation assoziierte Ereignisse ohne erkrankungsbezogene Ereignisse n (%)
ISS (SS, N = 50)				
UE (Gesamt)	41 (82,0)	38 (76,0)	32 (64,0)	21 (42,0)
SUE	25 (50,0)	20 (40,0)	4 (8,0)	3 (6,0)
Schwere UE (CTCAE ≥ 3)	25 (50,0)	20 (40,0)	11 (22,0)	7 (14,0)
UE, die zum Studienabbruch führten	0	0	0	0
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	2 (4,0)	0	0	0
UE, die zum Tod führten	2 (4,0)	-	0	-
TK0114 (ES, N = 29)				
UE (Gesamt)	6 (20,7)	6 (20,7)	2 (6,9)	2 (6,9)
SUE	5 (17,2)	5 (17,2)	2 (6,9)	2 (6,9)
Schwere UE (CTCAE ≥ 3)[a]	2 (8,0)	2 (8,0)	1 (4,0)	1 (4,0)
UE, die zum Studienabbruch führten[b]	-	-	-	-
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	1 (3,4)	1 (3,4)	0	0
UE, die zum Tod führten	1 (3,4)	-	1 (3,4)	-

a: Die Prozentanteile werden anhand der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit verfügbaren Daten (Nsub = 25) berechnet.
b: UE, die zum Studienabbruch führten, wurden für die Studie TK0114 nicht erhoben.

Nach einem Behandlungszeitraum von ca. 5,9 Jahren wurde bei den Behandelten des SS kein UE, das zum Studienabbruch einer behandelten Person führte, beobachtet. Bei drei Behandelten trat ein UE, das zum Tod führte, auf. Zwei der aufgetretenen Todesfälle (ISS) waren nicht mit der Studienmedikation assoziiert. Der dritte Todesfall (Studie TK0114) wurde auf die fortgeschrittene TK2d-Symptomatik zurückgeführt. Eine Assoziation des Ereignisses mit Doxecitin und Doxribtimin wurde durch den Sponsor als unwahrscheinlich eingestuft.

Schwere UE und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) waren überwiegend nicht mit der Studienmedikation assoziiert, sondern potenziell mit der multisystemischen progressiven TK2d-Symptomatik. Es traten keine mit der Studienmedikation assoziierten UE, die zu Studien- oder Behandlungsabbrüchen führten, auf.

Die häufig auftretenden Preferred Term (PT) „Diarrhoe“, „Erbrechen“ und „Alanin-Aminotransferase erhöht“ waren überwiegend mit der Studienmedikation assoziiert, jedoch mehrheitlich nicht schwer oder schwerwiegend, in der Regel selbstlimitierend, gut beherrschbar und führten nicht zu Studien- oder Behandlungsabbrüchen.

Das Verträglichkeitsprofil der Therapie mit Doxecitin und Doxribtimin war insgesamt akzeptabel, gut handhabbar und mit dem Erreichen der Therapieziele vereinbar.

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht[b]**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
A	Kinder und Erwachsene mit genetisch bestätigter TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Bei TK2d handelt es sich um eine ultra-seltene und lebensbedrohliche Erkrankung mit deterministischem Krankheitsverlauf, für die es bislang keine Therapieoptionen gab. Dieser Verlauf ist insbesondere bei frühem Symptombeginn durch eine schnell fortschreitende Myopathie geprägt, die zu starken motorischen Defiziten und dem Verlust bereits erlangter motorischer Fähigkeiten führt. Ein Großteil der Patientinnen und Patienten entwickelt eine Ateminsuffizienz mit Beatmungsbedarf, wobei Atemstillstand die häufigste Todesursache darstellt. Ohne Behandlung führt die Erkrankung, insbesondere bei Symptombeginn in der frühen Kindheit, bereits innerhalb von wenigen Monaten bis wenigen Jahren zum Tod.

Viele Betroffene sind untergewichtig, was auf mehrere erkrankungsbedingte Faktoren zurückzuführen ist und zur Notwendigkeit einer künstlichen Ernährung führen kann. Zudem wirkt sich der lebensbedrohliche und progressive Krankheitsverlauf der TK2d negativ auf das psychische Wohlbefinden, die Unabhängigkeit und die soziale Teilhabe von Erkrankten und Betreuenden aus. Eine spontane Verbesserung dieser Symptomatik ist im natürlichen Krankheitsverlauf der TK2d nicht zu erwarten. Primäre Therapieziele sind das Aufhalten des progressiven Krankheitsverlaufs und eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit sowie eine Stabilisierung bzw. Verbesserung der TK2d-bedingten Symptomatik. Das Erreichen der Therapieziele setzt neben einer schnellen und langanhaltenden Wirkung auch die Verträglichkeit der medikamentösen Therapie voraus.

Mit der Zulassung von Doxecitin und Doxribtimin am 26. März 2026 zur Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit genetisch bestätigter TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres steht Patientinnen und Patienten mit TK2d erstmals eine effektive und zielgerichtete medikamentöse Therapieoption zur Verfügung.

Mortalität

Die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin verlängert die Gesamtüberlebenszeit erheblich und kehrt damit den deterministischen Krankheitsverlauf der TK2d um. Der beobachtete Effekt erfüllt die im IQWiG-Methodenpapier beschriebenen Anforderungen an einen dramatischen Effekt (RR bzw. HR von 5 bis 10 bzw. 0,1 bis 0,2). Durch diesen nachhaltigen und großen patientenrelevanten Nutzen wird das primäre Therapieziel – das Aufhalten des progressiven Krankheitsverlaufs und eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit – erreicht. Für Doxecitin und Doxribtimin wird daher für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod in der Nutzendimension Mortalität ein **erheblicher Zusatznutzen** abgeleitet.

Morbidität

Motorik

Die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin hält den Verlust motorischer Fähigkeiten auf und kehrt diesen bei vielen Patientinnen und Patienten sogar um. Dies stellt eine erhebliche Verbesserung der unaufhaltsamen und regelhaft irreversiblen motorischen Symptomatik dar. Damit wird ein zentrales Therapieziel – der **Erhalt motorischer Fähigkeiten und die Fähigkeit, motorische Kompetenzen zu erwerben, bzw. das Wiedererlangen verlorener motorischer Fähigkeiten** – erreicht und der in der Nutzendimension Mortalität abgeleitete Zusatznutzen qualitativ gestützt.

Atmung

Unter der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin benötigt die Mehrheit der Patientinnen und Patienten, die zu Behandlungsbeginn nicht auf künstliche Beatmung angewiesen waren, auch nach Behandlungsbeginn keine künstliche Beatmung. In einzelnen Fällen konnten Patientinnen und Patienten mit künstlicher Beatmung zu Behandlungsbeginn die künstliche Beatmung nach Behandlungsbeginn reduzieren oder sogar einstellen. Die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin führt somit zu einer **Stabilisierung** bzw. einer **Verbesserung des Beatmungszustands**. Damit wird ein zentrales Therapieziel erreicht und der in der Nutzendimension Mortalität abgeleitete Zusatznutzen qualitativ gestützt.

Ernährung

Unter der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin benötigt die Mehrheit der Patientinnen und Patienten, die zu Behandlungsbeginn nicht auf künstliche Ernährung angewiesen waren, auch nach Behandlungsbeginn keine künstliche Ernährung. In einzelnen Fällen konnten Patientinnen und Patienten mit künstlicher Ernährung zu Behandlungsbeginn die künstliche Ernährung nach Behandlungsbeginn sogar einstellen. Die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin führt somit zu einer **Stabilisierung** bzw. zu einer **Verbesserung des Ernährungszustands im Kontext der künstlichen Ernährung.** Damit wird ein zentrales Therapieziel erreicht und der in der Nutzendimension Mortalität abgeleitete Zusatznutzen qualitativ gestützt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aufgrund der begrenzten Datenverfügbarkeit liegen keine ausreichenden Daten zur Auswertung in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Untersuchungen bei anderen neuromuskulären Erkrankungen lassen jedoch erwarten, dass auch bei TK2d die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als zentrales Therapieziel durch die mit Doxecitin und Doxribtimin erreichten Verbesserungen beim Gesamtüberleben sowie in der Motorik, der Atmung und der Ernährung erreicht wird.

Verträglichkeit

In der Gesamtschau deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die aufgetretenen UE im klinischen Entwicklungsprogramm nur vorübergehend auftraten und/oder gut behandelbar bzw. durch eine Dosisreduktion kontrollierbar waren. Somit ist das Verträglichkeitsprofil der Therapie mit Doxecitin und Doxribtimin **akzeptabel**, **gut handhabbar und mit dem Erreichen der Therapieziele vereinbar**.

Gesamtschau

In der bewertungsrelevanten Indikation „Kinder und Erwachsene mit genetisch bestätigter TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres“ wurden durch die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin alle zentralen Therapieziele erreicht. Für die Endpunkte zur Zeit bis zum Tod zeigen sich statistisch signifikante Vorteile in der Größenordnung eines dramatischen Effekts. Diese Ergebnisse werden durch die deutliche Verbesserung der Symptomatik in den Funktionsbereichen Motorik, Atmung und Ernährung, welche im natürlichen Krankheitsverlauf der TK2d nicht zu erwarten ist, gestützt. Das beobachtete Verträglichkeitsprofil ist akzeptabel, gut handhabbar und mit dem Erreichen der Therapieziele vereinbar. Da die Behandlungseffekte nicht durch Subgruppenmerkmale modifiziert wurden, wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens anhand der Gesamtpopulation abgeleitet.

Unter Berücksichtigung des adjustierten historischen indirekten Vergleichs und des dramatischen Behandlungseffekts wird ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Doxecitin und Doxribtimin** abgeleitet.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Doxecitin und Doxribtimin ist indiziert für die Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit genetisch bestätigter TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres.

TK2d ist eine ultra-seltene und lebensbedrohliche genetische, autosomal-rezessiv vererbte mitochondriale Erkrankung mit multisystemischer Symptomatik, die ohne Behandlung zum Tod führt. Sie wird in der Literatur nach dem Alter des Symptombeginns und der damit verbundenen Krankheitsschwere klassifiziert. Bei einem Symptombeginn im Alter von ≤ 12 Jahren manifestiert sich TK2d primär als progressive proximale Myopathie. Sie führt bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten zu Ateminsuffizienz mit Beatmungsbedarf bis hin zum Atemstillstand als häufigste Todesursache. Viele Betroffene verlieren im Krankheitsverlauf ihre Gehfähigkeit und benötigen Mobilitätshilfen. Durch die Beteiligung oropharyngealer Muskeln kann es zu Dysphagie kommen. Viele Patientinnen und Patienten sind untergewichtig. Einige benötigen eine künstliche Ernährung über eine Ernährungssonde. Die Symptome führen zu einer deutlich reduzierten Lebensqualität und zur Einschränkung des physischen, psychischen, emotionalen und sozialen Wohlbefindens der Patientinnen und Patienten sowie der Betreuenden. Insbesondere bei Symptombeginn in der frühen Kindheit versterben die Patientinnen und Patienten bereits innerhalb von wenigen Monaten bis wenigen Jahren.

Die Diagnose der TK2d ist aufgrund der klinischen, biochemischen und genetischen Heterogenität mitochondrialer Erkrankungen sowie der phänotypischen Überlappung mit anderen neuromuskulären Erkrankungen herausfordernd. Daher gilt die genetische Testung als Goldstandard in der Diagnose der TK2d und ist Voraussetzung für eine Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin.

Die Zielpopulation für die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin umfasst alle Patientinnen und Patienten mit TK2d im Anwendungsgebiet der Zulassung.

Mit Stand 27. Mai 2026 befinden sich in Deutschland insgesamt drei Patientinnen und Patienten in einem von der UCB Pharma GmbH betriebenen Compassionate Use Programm (CUP) bzw. Expanded Access Programm (EAP) von Doxecitin und Doxribtimin. In diese konnten bereits seit 2020 Patientinnen und Patienten mit TK2d mit Symptombeginn im Alter von ≤ 12 Jahren eingeschlossen werden. Die Neuromuskulären Zentren (NMZ) sowie die entsprechenden Fachärztinnen und -ärzte wurden über das EAP/CUP informiert. Aufgrund der Schwere der Erkrankung, des fatalen Verlaufs bei Patientinnen und Patienten mit einem Alter bei Symptombeginn von ≤ 12 Jahren sowie des seit etwa sechs Jahren vorhandenen Bewusstseins der Fachkreise für die beiden Programme geht die UCB Pharma GmbH davon aus, dass fast alle Patientinnen und Patienten in Deutschland, die für eine Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin in Frage kommen, in das CUP eingeschlossen wurden. Das EAP/CUP spiegelt damit aus Sicht der UCB Pharma GmbH eine für den deutschen Versorgungskontext repräsentative Patientenzahl wider.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Bisher waren für die Behandlung der TK2d weder andere zugelassene noch Off-Label Medikamente verfügbar, die den Krankheitsverlauf verlangsamen oder gar aufhalten konnten. Den Betroffenen konnten ausschließlich supportive Behandlungen zur Symptomkontrolle angeboten werden, die aufgrund der raschen Krankheitsprogression schnell einen palliativen Charakter bekommen konnten.

Doxecitin und Doxribtimin, die erste verfügbare zielgerichtete medikamentöse Therapie für TK2d, wurde von der EMA als wirksame und sichere Therapie zugelassen. Der Stellenwert und die Neuartigkeit dieser Therapie für den hohen und bislang gänzlich ungedeckten therapeutischen Bedarf in dieser ultra-seltenen und schwerwiegenden Indikation sowie die Bedeutung der Versorgung der Patientinnen und Patienten mit Doxecitin und Doxribtimin wurde von den Zulassungsbehörden erkannt und entsprechend gewürdigt. So erhält die Nukleosid-Therapie mit Doxecitin und Doxribtimin neben dem Status „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (OD)“ von der Food and Drug Administration (FDA) eine besondere Aufmerksamkeit über die Einordnung als „Breakthrough Therapy“ bzw. von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) durch das „Priority Medicines“ (PRIME)-Verfahren.

Doxecitin und Doxribtimin deckt den therapeutischen Bedarf in dieser ultra-seltenen und deterministischen Erkrankung durch ein Aufhalten des progressiven Krankheitsverlaufs mit folgenden Merkmalen:

- eine erhebliche Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit
- eine Verbesserung der Körperfunktionen im Sinne des Erhalts und des Wiedererlangens motorischer Meilensteine
- eine Stabilisierung bzw. Verbesserung des Beatmungszustandes und des Ernährungszustandes im Kontext der künstlichen Ernährung
- bei einem gleichzeitig akzeptablen Verträglichkeitsprofil

Darüber hinaus ist anzunehmen, dass die Verbesserung der motorischen Funktionen, der Atmung und des Ernährungszustands im Kontext der künstlichen Ernährung zu einer Steigerung des physischen Wohlbefindens führt. Die Linderung der körperlichen Beschwerden sollte sich positiv auf das psychische Wohlbefinden der Betroffenen auswirken, indem sie deren Mobilität, Aktivität und Unabhängigkeit erhöht. Patientinnen und Patienten können ihren Alltag selbstständiger bewältigen und aktiver am Familien- und Sozialleben teilhaben. Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowohl der Patientinnen und Patienten als auch der Betreuenden durch eine Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin erreicht werden kann.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
A	Kinder und Erwachsene mit genetisch bestätigter TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres	7 (3[b] – 11)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die drei Patientinnen und Patienten aus dem seit 2020 laufenden EAP/CUP spiegeln aus Sicht der UCB Pharma GmbH eine für den deutschen Versorgungskontext repräsentative Patientenzahl wider.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Anzahl der Patienten in der GKV**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**			
A	Kinder und Erwachsene mit genetisch bestätigter TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres	Kinder und Erwachsene mit genetisch bestätigter TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	7 (3[b] – 11)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die drei Patientinnen und Patienten aus dem seit 2020 laufenden EAP/CUP spiegeln aus Sicht der UCB Pharma GmbH eine für den deutschen Versorgungskontext repräsentative Patientenzahl wider.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
A	Kinder und Erwachsene mit genetisch bestätigter TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres	***Zielpopulation***[b,c] Untere Spanne: 294.054,71 € Obere Spanne: 3.822.711,19 € Mittelwert: 2.058.382,95 €
		Patientinnen und Patienten im CUP[b,d]
		Patientin bzw. Patient 1 Untere Spanne: 588.109,41 € Obere Spanne: 1.470.273,53 € Mittelwert: 1.029.191,47 €
		Patientin bzw. Patient 2 Untere Spanne: 882.164,12 € Obere Spanne: 2.352.437,65 € Mittelwert: 1.617.300,89 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Für die Berechnung der unteren Spanne wurde eine tägliche Erhaltungsdosis von 130 mg/kg/Tag Doxecitin und 130 mg/kg/Tag Doxribtimin basierend auf den Angaben in der Fachinformation herangezogen.
Für die Berechnung der oberen Spanne wurde eine tägliche Erhaltungsdosis von 400 mg/kg/Tag Doxecitin und 400 mg/kg/Tag Doxribtimin basierend auf den Angaben in der Fachinformation herangezogen.
c: Der Verbrauch ist abhängig vom Körpergewicht der Patientin oder des Patienten. Für die Gesamtspanne der Zielpopulation wurde eine Spanne bezogen auf das Körpergewicht definiert. Patientinnen und Patienten mit TK2d sind oft untergewichtig. Im Therapieverlauf sollte das Erreichen eines gesunden Körpergewichts angestrebt werden, daher wird als Referenz das gesunde Gewicht gemäß der Referenzperzentile nach Kromeyer-Hauschild et al. (2001) herangezogen. Für die untere Spanne wurde der Mittelwert des Körpergewichts der 50. Perzentile für Jungen und Mädchen im Alter von 0 Jahren von 3,4 kg herangezogen. Für die obere Spanne wurde der Mittelwert der 50. Perzentile für Jungen und Mädchen im Alter von 18 Jahren von 64,7 kg herangezogen.
d: Um die reale Versorgungssituation in Deutschland abzubilden, wird ergänzend der Verbrauch für die mit Stand 27. Mai 2026 in Deutschland im CUP von Doxecitin und Doxribtimin befindlichen Patientinnen und Patienten dargestellt. Für zwei dieser Patientinnen und Patienten sind Gewichtsspannen verfügbar, von welchen für die Berechnung des Verbrauchs jeweils der Mittelwert der Gewichtsspannen herangezogen wurde. Für CUP-Patientin bzw. -Patient 1 wurde ein Gewicht von 25,0 kg, für CUP-Patientin bzw. -Patient 2 ein Gewicht von 35,0 kg herangezogen.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)**	**Bezeichnung der Population/ Patientengruppe**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**
Kodie-rung[a]	**Kurzbezeichnung**			
A	Kinder und Erwachsene mit genetisch bestätigter TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres	nicht zutreffend[b]	nicht zutreffend[b]	nicht zutreffend[b]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Doxecitin und Doxribtimin (KYGEVVI®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit OD-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Doxecitin und Doxribtimin soll gemäß Fach- und Gebrauchsinformation angewendet werden, d. h. in der zugelassenen Dosierung sowie unter Berücksichtigung aller in der Fachinformation dargestellten Gegenanzeigen sowie besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

KYGEVVI ist für die Anwendung unter Anleitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal bestimmt, das über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen verfügt.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

- Dauer der Haltbarkeit: 30 Monate
- Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
- Nach Rekonstitution: Nicht über 25 °C lagern. Kann im Kühlschrank gelagert werden (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Wenn die Lösung zum Einnehmen nicht innerhalb von 16 Stunden verwendet wird, soll sie verworfen werden.
- Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anforderung an die Art der Anwendung und Dauer der Behandlung

Die Dosierung von KYGEVVI richtet sich nach dem Gewicht des Patienten; eine erneute Bewertung des Gewichts soll durch den verschreibenden Arzt vorgenommen werden.

KYGEVVI wird auf der Grundlage der individuellen Verträglichkeit beim Patienten titriert und dosiert, wobei die maximale empfohlene Erhaltungsdosis 400 mg/kg/Tag Doxecitin und 400 mg/kg/Tag Doxribtimin beträgt.

KYGEVVI sollte täglich in 3 gleichen Dosen zusammen mit Nahrung verabreicht werden.

Tabelle 1-14: Empfohlenes Dosierungsschema für KYGEVVI[1]

Anfangsdosis	130 mg/kg/Tag Doxecitin und 130 mg/kg/Tag Doxribtimin
Tag 14, Zwischendosis	260 mg/kg/Tag Doxecitin und 260 mg/kg/Tag Doxribtimin
Tag 28, Erhaltungsdosis	400 mg/kg/Tag Doxecitin und 400 mg/kg/Tag Doxribtimin
[1]: Für Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung sollte eine langsamere Titration (mit einem Abstand von mindestens 4 Wochen zwischen den jeweiligen Dosiserhöhungen) erfolgen.	

In den Tabellen 2, 3, 4 und 5 der Fachinformation sind die entsprechende Anzahl von Beuteln mit KYGEVVI-Pulver und das erforderliche Verdünnungsvolumen nach Körpergewicht für die empfohlenen Dosierungen aufgeführt.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Es wurden keine speziellen pharmakokinetischen Untersuchungen bei älteren Menschen durchgeführt. Aufgrund der begrenzten Daten bei Patienten mit einem Alter ab 65 Jahren wird keine Dosisanpassung bei älteren Menschen empfohlen.

Nierenfunktionsstörung

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Doxecitin und Doxribtimin bei Patienten mit TK2d und Nierenfunktionsstörung vor. Es wird keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] ≥ 60 und ≤ 90 ml/min/1,73 m^2) Nierenfunktionsstörung empfohlen. Bei Patienten mit mäßiger (eGFR ≥ 30 und ≤ 59 ml/min/1,73 m^2) oder schwerer (eGFR ≥ 15 und ≤ 29 ml/min/1,73 m^2) Nierenfunktionsstörung können keine spezifischen Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Aufgrund einer potenziell hohen Exposition bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung sollte eine langsamere Titration (mit einem Abstand von mindestens 4 Wochen zwischen den jeweiligen Dosiserhöhungen) angewendet werden, um eine Beurteilung der Verträglichkeit der Dosis zu ermöglichen und potenzielle sicherheitsrelevante Auswirkungen dieser hohen Exposition gegenüber KYGEVVI abzuschwächen.

Leberfunktionsstörung

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Doxecitin und Doxribtimin bei Patienten mit Leberfunktionsstörung vor. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (nach den Kriterien der National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group [NCI-ODWG]) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um eine Empfehlung zur Dosisanpassung bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung abzugeben.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Als klinische Manifestation von TK2d wurden erhöhte Leberenzyme und Leberfunktionsstörungen/Leberversagen beobachtet. In klinischen Studien sind bei Patienten mit TK2d nach der Behandlung mit KYGEVVI Erhöhungen der Alanin-Aminotransferase [ALT] und/oder Aspartat-Aminotransferase [AST] aufgetreten. Die Transaminasewerte sollten vor Beginn der Behandlung überprüft werden, und Veränderungen der Leberfunktion sollten während der Behandlung mit KYGEVVI und im Rahmen der routinemäßigen Patientenbetreuung regelmäßig überwacht werden.

Diarrhoe ist sowohl ein TK2d-bedingtes Symptom als auch eine bekannte unerwünschte Wirkung von KYGEVVI. Diarrhoe kann im Rahmen der routinemäßigen Patientenbetreuung behandelt werden, beispielsweise mit Antidiarrhoika. Je nach Schwere der Diarrhoe sollte die Dosis KYGEVVI entweder reduziert oder vorübergehend ausgesetzt werden, bis sich die Diarrhoe bessert oder auf den Ausgangszustand zurückgeht, und dann schrittweise wieder bis zu einer verträglichen Dosis erhöht werden.