Dokumentvorlage, Version vom 08.04.2026

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Doxecitin und Doxribtimin (KYGEVVI®)

UCB Pharma GmbH

Modul 3 A

Kinder und Erwachsene mit genetisch bestätigter Thymidinkinase-2-Defizienz (TK2d) mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V

Stand: 14.08.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis **1**
Tabellenverzeichnis **3**
Abbildungsverzeichnis **4**
Abkürzungsverzeichnis **5**
3 Modul 3 – allgemeine Informationen **9**
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie 12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung 31
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland 36
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 39
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 55
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 56
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 59
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 66
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer 67
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie 69
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 75
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 76
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten 79
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen 81
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 83
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 84
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 86
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation 86
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen 90
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels 90
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan 92
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 93
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 94
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 94
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V 95
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 96

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben 97
3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6 100

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 39
Tabelle 3-2: Literaturangaben zu Anteilen der Patientinnen und Patienten mit TK2d an MDDS-Patientinnen und Patienten 48
Tabelle 3-3: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation in der GKV im Jahr 2026 50
Tabelle 3-4: Voraussichtliche Entwicklung der Zielpopulation in Deutschland für die Jahre 2026 bis 2031 54
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 55
Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 68
Tabelle 3-7: Empfohlenes Dosierungsschema für Doxecitin und Doxribtimin[a] 69
Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 70
Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 75
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 77
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 77
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) 78
Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) 79
Tabelle 3-14: Empfohlenes Dosierungsschema für KYGEVVI[1] 87
Tabelle 3-15: Produktinformation – Durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen abzuschließende Maßnahmen 91
Tabelle 3-16: EU-RMP – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung 92
Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 95
Tabelle 3-18: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet 99

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Vorgehen zur Herleitung der GKV-Zielpopulation von Doxecitin und Doxribtimin 44

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABl.	Amtsblatt
Abs.	Absatz
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
AVP	Apothekenverkaufspreis
BAS	Bundesamt für Soziale Sicherung
BiPAP	Bilevel Positive Airway Pressure
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
bzw.	beziehungsweise
CK	Creatinkinase
COMP	Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products)
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
Cox	Cytochrom-c-Oxidase
CPEO	chronisch-progressive externe Ophthalmoplegie
CTD	Common Technical Document
CTIS	Clinical Trials Information System
CUP	Compassionate Use Programm
d. h.	das heißt
DADB	Deutsche Analysedatenbank für Versorgungsforschung und Evaluation
dATP	Desoxyadenosintriphosphat
dCTP	Desoxycytidintriphosphat
Destatis	Statistisches Bundesamt
DGM	Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke
dGTP	Desoxyguanosintriphosphat
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
DNA2	DNA Replication Helicase/Nuclease 2

Abkürzung	Bedeutung
dTTP	Desoxythymidintriphosphat
EAP	Expanded Access Programm
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
et al.	und andere (et alii)
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
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.
FASTKD2	Fas Activated Serine-Threonine Kinase Domain-Containing Protein 2
FBXL4	F-Box and Leucine-Rich Repeat Protein 4
FDA	Food and Drug Administration
FGF-21	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-21 (Fibroblast Growth Factor-21)
Gamma-GT, GGT	Gamma-Glutamyltransferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDF-15	Wachstumsdifferenzierungsfaktor-15 (Growth Differentiation Factor-15)
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
gnomAD	Genome Aggregation Database
GOP	Gebührenordnungsposition
Halbs.	Halbsatz
HAP	Herstellerabgabepreis

Abkürzung	Bedeutung
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Version 2025
ISE	integrierte Zusammenfassung der Wirksamkeit (Integrated Summary of Efficacy)
IU	Internationale Einheit (International Unit)
LPFV	Last Patient First Visit
LPI	Last Patient In
M2Q	Patientinnen und Patienten, die mindestens eine stationäre oder zwei ambulant gesicherte Diagnosen in zwei unterschiedlichen Quartalen im Berichtsjahr für den ICD-10-GM Code G71.3 aufweisen
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder)
MD	mitochondriale Erkrankungen (mitochondrial diseases)
MDDS	mtDNA-Depletions-/Deletionssyndrome (Mitochondrial DNA depletion/deletion syndromes)
MDMDs	mtDNA Maintenance Defekte (Mitochondrial DNA Maintenance Defects)
MDS	mtDNA-Depletionssyndrome
Mio.	Million
MM	motorischer Meilenstein
MRT	Magnetresonanztomographie
mtDNA	mitochondriale Desoxyribonukleinsäure (mitochondrial deoxyribonucleic acid)
MwSt	Mehrwertsteuer
NCI-ODWG	National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group
NCT	National Clinical Trial
nDNA	nukleäre Desoxyribonukleinsäure (nuclear deoxyribonucleic acid)
NMZ	Neuromuskuläres Zentrum
OD	Orphan Drug
OLE	Open-Label-Extension-Studien

Abkürzung	**Bedeutung**
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PASS	Post-Authorisation Safety Study
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PRIME	Priority Medicines
Q1/Q3	erstes/drittes Quartil
RMP	Risk Management Plan
RRF	Ragged-Red-Fibers
RRM2B	Ribonucleoside-Diphosphate Reductase Subunit M2 B
SAS	Statistical Analysis System
SGB	Sozialgesetzbuch
SMA	spinale Muskelatrophie
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten-Analysen
STROSA2	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten-Analysen Version 2
TK2	Thymidinkinase-2-Gen
TK2	Thymidinkinase 2
TK2d	Thymidinkinase-2-Defizienz
TMEM70	Transmembrane Protein 70
u. a.	unter anderem
US	Vereinigte Staaten (United States)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Doxecitin und Doxribtimin (Handelsname: KYGEVVI®) ist zur Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit genetisch bestätigter Thymidinkinase-2-Defizienz (TK2d) mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres indiziert (1). 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 (2-4).

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 (5). Die Bewertung des Zusatznutzens dieser Arzneimittel basiert ausschließlich auf deren Zulassungsstudie(n). Eine zVT für Doxecitin und Doxribtimin wird daher nicht benannt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Im Rahmen der Dossiervorbereitung hat ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 26. Juni 2024 stattgefunden (Vorgangsnummer 2024-B-102) (6).

Für OD gilt jedoch, dass der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbsatz (Halbs.) 1 SGB V durch die Zulassung aufgrund des OD-Status bereits als belegt gilt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Vergleich zur zVT müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V) (5).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet von Doxecitin und Doxribtimin wurden der Fachinformation des Arzneimittels entnommen (1).

Die Informationen zum OD-Status wurden der „Public Summary of Opinion on Orphan Designation“, dem „Orphan Maintenance Assessment Report“ sowie den Zulassungsunterlagen der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) entnommen (2-4).

Informationen zum Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem G-BA beruhen auf der finalen Niederschrift der Beratungsanforderung mit der Vorgangsnummer 2024-B-102 (6).

Weitere Angaben aus dem Abschnitt 3.1 wurden dem SGB V entnommen (5).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. UCB Pharma S.A. Fachinformation KYGEVVI® (Stand: März 2026). Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de. 2026.
2. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 26.3.2026 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "KYGEVVI - Doxecitin/Doxribtimin" unter besonderen Bedingungen gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2026.
3. European Medicines Agency (EMA), Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation. Thymidine and deoxycytidine for treatment of mitochondrial DNA depletion syndrome, myopathic form (EMA/210409/2017). 2017.
4. European Medicines Agency (EMA), Committee for Orphan Medicinal Products. Orphan Maintenance Assessment Report of an orphan medicinal product submitted for marketing authorisation application. Kygevvi (Thymidine and deoxycytidine). Treatment of mitochondrial DNA depletion syndrome, myopathic form. EU/3/17/1870. 2026.
5. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung (Abs. 1): 1988. Aufgerufen am: 11.06.2026. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/__35a.html.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Finale Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. (Vorgangsnummer 2024-B-102) [unveröffentlicht]. 2024.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation" genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

TK2d ist eine ultra-seltene und lebensbedrohliche genetische, autosomal-rezessiv vererbte mitochondriale Erkrankung. Die Symptome der betroffenen Patientinnen und Patienten sind vielseitig und reichen von fortschreitender Muskelschwäche über Atem- und Schluckbeschwerden bis hin zu einer verzögerten Entwicklung. Patientinnen und Patienten verlieren zunehmend motorische Fähigkeiten (z. B. Kopf aufrecht halten, aufrecht sitzen, stehen, gehen, Treppen steigen oder laufen), oder erlangen diese gar nicht erst. Sie benötigen in vielen Fällen eine künstliche Beatmung und/oder müssen über eine Sonde künstlich ernährt werden (1, 2). Die Erkrankung führt zu einem kontinuierlichen Verlust der Selbstständigkeit und der Lebensqualität, da Fähigkeiten wie sich waschen oder anziehen, essen, laufen oder sprechen nach und nach verloren gehen (3-6). Diesen Verfall Tag für Tag vor Augen zu haben ist ohne Zweifel eine unermessliche Belastung, auch für die Familien der Betroffenen (4, 7, 8). Ohne Behandlung führt die Erkrankung zum Tod. Insbesondere bei Symptombeginn in der frühen Kindheit versterben die Patientinnen und Patienten innerhalb von wenigen Monaten bis wenigen Jahren (1, 2).

Einordnung der Erkrankung

Die Mitochondrien sind Zellorganellen, deren Hauptfunktion die Bereitstellung von Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP) ist. Sie werden daher auch als „Kraftwerke" der Zellen bezeichnet. Mitochondrien haben in ihrem Inneren eine eigene mitochondriale Desoxyribonukleinsäure (mitochondrial deoxyribonucleic acid, mtDNA), die unabhängig von der nukleären DNA (nDNA) im Zellkern ist. Für die Energieerzeugung sind Mitochondrien sowohl auf Gene der eigenen mtDNA als auch der nDNA angewiesen (9-13). Sowohl Mutationen in der mtDNA als auch in der nDNA können zu einer klinisch heterogenen Gruppe von Erkrankungen führen, die als **mitochondriale Erkrankungen (mitochondrial diseases, MD)** bezeichnet werden (1, 9, 13). Die bei MD bestehenden Mutationen in der nDNA oder mtDNA können mit Störungen der mitochondrialen oxidativen Phosphorylierung im Rahmen der Zellatmung einhergehen, die in der Folge zu einem Mangel an Energie führen und dazu beitragen, dass Muskeln und Organe nicht mehr richtig funktionieren (14). MD sind oft

multisystemisch, wobei Organe mit dem höchsten Energiebedarf, wie z. B. die Augen-, Herz- und Skelettmuskulatur, das Nervensystem und die Sinneszellen am häufigsten betroffen sind (12, 13, 15, 16).

MD sind in vielfacher Hinsicht äußerst heterogen: Sie können verschiedene Organsysteme betreffen, sich in verschiedenen Altersstufen manifestieren und zu ganz unterschiedlichen Symptomen führen.

Eine klare Genotyp-Phänotyp-Zuordnung für eine spezifische MD ist vor allem dadurch erschwert, dass unterschiedliche genetische Veränderungen zu einem ähnlichen klinischen Erscheinungsbild führen können – und umgekehrt – ein und dieselbe genetische Veränderung zu unterschiedlichen Phänotypen führen kann (2, 12, 17-20).

Die TK2d zählt zu den MD. Es gibt jedoch noch kein anerkanntes System zur Klassifikation von MD. In der Literatur wird die TK2d folgenden Syndromen zugeordnet:

- mtDNA-Depletions-/Deletionssyndrome (mtDNA depletion/deletion syndromes, MDDS)
- mtDNA Maintenance Defekte (mtDNA Maintenance Defects, MDMDs)
- mtDNA-Depletionssyndrome (MDS)

Diese Syndrombezeichnungen sind als Synonyme zu verstehen. Alle diese Begrifflichkeiten beinhalten, dass es im betroffenen Gewebe zu einer signifikant verringerten mtDNA-Kopienzahl (mtDNA-Depletionen = quantitative Veränderungen der mtDNA), zu Verlusten größerer mtDNA-Abschnitte (mtDNA-Deletionen = qualitative Veränderungen der mtDNA) oder beidem kommt (1, 14, 21-24). Dies ist im Falle der TK2d bedingt durch Mutationen im *TK2*-Gen (1, 12). In der Bezeichnung „**mtDNA-Depletions-/Deletionssyndrome (MDDS)**“ ist dies am deutlichsten erkennbar. Der Begriff der „**Mitochondrialen DNA Maintenance Defekte (MDMDs**)“ (1, 23, 24) basiert auf einer von El-Hattab et al. (2017) beschriebenen breiteren Erkrankungsdefinition: Er drückt aus, dass der Entstehung von Depletionen und Deletionen derselbe Pathomechanismus zugrunde liegt. So können Defekte in den Genen, die für die Aufrechterhaltung der mtDNA verantwortlich sind, sowohl zu mtDNA-Depletionen als auch -Deletionen führen. Somit handelt es sich bei Depletions- bzw. Deletionssyndromen nicht um zwei distinkte Erkrankungsgruppen, sondern diese Syndrome sind in einer Gruppe zusammenzufassen, um zu verdeutlichen, dass beide durch Defekte in der Bildung der mtDNA bedingt sind (23). Der Begriff „**Mitochondriale DNA-Depletionssyndrome (MDS)**“ findet sich ebenfalls in der Literatur und wird auch in der Leitlinie „Mitochondriale Erkrankungen“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie verwendet (14). Ebenso wie die anderen beiden Begriffe umfasst der Begriff „MDS“ ebenfalls neben den Depletionen auch die Deletionen (14). Zusammenfassend ist zur Klassifikation der TK2d zu sagen, dass die noch nicht ganz einheitliche Verwendung der als Synonyme zu verstehenden Begrifflichkeiten sicherlich dem relativ „jungen Alter“ dieser ultra-seltenen Erkrankung geschuldet ist. Im Weiteren wird in diesem Dossier die Bezeichnung MDDS verwendet, da diese auf den ersten Blick verdeutlicht, dass sowohl Depletionen als auch Deletionen inbegriffen sind.

Bislang gibt es für die TK2d noch keine Klassifikation bezüglich der Krankheitsschwere, um beispielsweise eine Einteilung in Bezug auf die Ausprägung oder die Progredienz der Symptomatik vornehmen zu können. Eine Schweregradklassifikation wäre hilfreich, um Patientinnen und Patienten vergleichen zu können oder den Erfolg einer Behandlung zu überprüfen. In der Literatur finden sich jedoch Vorschläge für **Klassifikationen** der TK2d nach dem **Alter des Symptombeginns und der damit verbundenen Krankheitsschwere**. Hier haben verschiedene Autoren unterschiedliche Ansätze für die Klassifikation, die im Zusammenhang mit der Beschreibung der Erkrankung in Abschnitt 3.2.1 vorgestellt werden.

Pathogenese der TK2d

Bei der TK2d handelt es sich um eine sehr seltene, progressive und oft lebensbedrohliche genetische mitochondriale Myopathie. Dabei kommt es zu einem teilweisen oder vollständigen Funktionsverlust des Enzyms Thymidinkinase 2 (TK2) aufgrund von Mutationen im *TK2*-Gen. Dies hat zur Folge, dass ein Mangel an Pyrimidin-Nukleotiden und ein Ungleichgewicht innerhalb des mitochondrialen Nukleotid-Pools entsteht. Eine ausgeglichene und ausreichende Verfügbarkeit der verschiedenen Nukleotide ist jedoch für die Bildung einer intakten mtDNA essenziell: Wenn die Triphosphate Desoxycytidintriphosphat (dCTP) und Desoxythymidintriphosphat (dTTP), Desoxyadenosintriphosphat (dATP) und Desoxyguanosintriphosphat (dGTP) nicht in ausgewogener und ausreichender Menge vorliegen und daher keine intakte mtDNA gebildet werden kann, können die Mitochondrien die Aufgabe der Bereitstellung von Energie nicht erfüllen. Dies wiederum führt dazu, dass es zu Dysfunktionen vor allem der Organe und Gewebe kommt, die besonders auf diese mitochondriale Energie angewiesen sind (z. B. Skelettmuskulatur) (1, 12, 16, 23, 25, 26).

Eine pathologische Veränderung von mtDNA-Synthese und -Erhalt kann sich zum einen in mtDNA-Depletionen und/oder zum anderen in mtDNA-Deletionen äußern (2, 23, 25). Bei Patientinnen und Patienten mit früherem Symptombeginn kommt es größtenteils zu einer Depletion der mtDNA-Kopien in der Muskulatur, wohingegen bei Betroffenen mit späterem Symptombeginn vermehrt mtDNA-Deletionen vorkommen (2, 12). Der Symptombeginn bei TK2d kann zwischen dem Zeitpunkt der Geburt bis in das hohe Erwachsenenalter variieren (2).

Die Erkrankung wurde erstmals von Saada et al. (2001) bei vier Kindern mit schwerer Myopathie, erhöhten Creatinkinase (CK)-Werten, Defekten in der Atmungskette und einer geringen Anzahl an mtDNA-Kopien in den Mitochondrien der Muskulatur beschrieben (27). In der Literatur gibt es keine Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Erkrankung TK2d (2, 21, 26, 28-30), und es liegt keine Prädisposition bezüglich der Ethnie vor, die Patientinnen und Patienten stammen aus unterschiedlichen Kulturkreisen (europäisch, hispanisch, nahöstlich, asiatisch) (2, 21, 26, 28-30).

Klinische Manifestation

Die TK2d ist eine sehr schwere und deterministische mitochondriale Erkrankung, die sich primär als **progressive proximale Myopathie** manifestiert, welche sich durch Muskelschwäche des Rumpfes, der Schultern und der Oberschenkel äußert (2, 26). Bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten kommt es zu einer **Ateminsuffizienz** mit Beatmungsbedarf, die einen Atemstillstand zur Folge haben kann. Der Atemstillstand ist die häufigste Todesursache bei den Betroffenen (2, 3). Aufgrund der schlechten Ventilation der Lunge bei einer Ateminsuffizienz kommt es bei vielen Betroffenen zu Atemwegsinfektionen (17, 31). Zusätzlich leiden die Patientinnen und Patienten an **schweren motorischen Beeinträchtigungen** und verlieren unter anderem die Fähigkeit eigenständig zu gehen. Viele der Patientinnen und Patienten benötigen im Verlauf der Erkrankung einen Rollstuhl oder andere Hilfsmittel (2, 21). Durch die Beteiligung oropharyngealer Muskeln kann eine Dysphagie (chronische Schluckstörung) auftreten. Viele der Betroffenen sind untergewichtig und einige sind ganz oder teilweise auf eine **künstliche Ernährung** über eine nasogastrale oder eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG)-Sonde angewiesen (1, 2, 21, 28). In manchen Fällen wurden auch neurologische Beeinträchtigungen wie Hörverlust, epileptische Anfälle oder kognitive Beeinträchtigungen beschrieben (1, 31).

Neben diesen typischen Symptomen der TK2d können sich noch eine Reihe anderer Befunde zeigen, deren Vorliegen sich bei verschiedenen TK2d-Phänotypen jedoch unterscheiden kann.

In den meisten Fällen ist die CK im Serum stark erhöht (> 1.000 U/l) und es liegt eine Laktatazidose vor (1, 26). Zudem kann es zu einer Erhöhung von Leberenzymen wie der Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Gamma-Glutamyltransferase (GGT) kommen (1, 17, 26).

Es wurden auch erhöhte Werte von Fibroblasten-Wachstumsfaktor-21 (Fibroblast Growth Factor-21, FGF-21) und Wachstumsdifferenzierungsfaktor-15 (Growth Differentiation Factor-15, GDF-15) bei TK2d-Patientinnen und Patienten gemessen. Unter der Therapie mit Nukleosiden sinken diese Werte wieder (1, 9, 32). Eine Erhöhung von GDF-15 und FGF-21 zeigt sich allerdings bei verschiedenen MD. Daher eignen sich diese Werte nicht als spezifische Biomarker für die Erkrankung TK2d (33).

Im Rahmen einer Muskelbiopsie können sich schwere dystrophische Veränderungen in Form von nekrotischen und atrophischen Muskelfasern, vergrößerten zentralen Zellkernen, Variabilität in der Größe der Muskelfasern, Ragged-Red-Fibers (RRF), Cytochrom-c-Oxidase (Cox)-defizienten Fasern sowie eines Fett- oder Bindegewebsersatzes des zugrunde gegangenen Muskelgewebes zeigen (1, 2, 9, 17, 20, 26). Allerdings sollte das Fehlen solcher Auffälligkeiten nicht zu dem Schluss führen, dass eine TK2d nicht vorliegt (20). Patientinnen und Patienten mit frühem Symptombeginn weisen teils umfangreiche mtDNA-Depletionen auf, während sich beim späten Symptombeginn eher multiple mtDNA-Deletionen zeigen (1, 2, 12, 17, 26). Zudem kann sich eine reduzierte Aktivität der Atmungskettenkomplexe I bis IV zeigen (1, 2, 17, 20, 26, 29).

Das klinische Erscheinungsbild von TK2d ist variabel und abhängig vom **Alter bei Symptombeginn**. Das Alter des Auftretens erster TK2d-Symptome reicht von der Geburt bis zum Erwachsenenalter. Wie bereits erwähnt, wurden auf Grundlage retrospektiver Beurteilungen verschiedene klinische Phänotypen von TK2d berichtet, die auf dem Alter bei Symptombeginn und der damit verbundenen **Krankheitsschwere** basieren (1, 2, 21, 26).

Die **Klassifikation nach dem Alter bei Symptombeginn** wird in der Literatur jedoch nicht einheitlich vorgenommen und es ist unklar, welche der vorgenommenen Kategorisierungen die angemessenste ist. In der Literatur wird ein frühes Auftreten (Early-Onset) definiert als Symptombeginn im Alter von ≤ 1, ≤ 2 oder ≤ 4 Jahren. Ein Symptombeginn im Kindesalter (Childhood-Onset) wiederum umfasst die Altersgruppierungen in > 1, > 2 oder > 4 Jahre bis < 12 Jahre. Das späte Auftreten erster Symptome (Late-Onset) wird definiert als Symptombeginn im Alter von > 12 Jahren (1). Wang et al. (2018) wählen eine davon abweichende Gruppierung und klassifizieren hinsichtlich des Alters bei Symptombeginn eine Gruppe von null bis vier Jahren (Infantile-/Early-Onset) und eine Gruppe von > 18 Jahren (Adult/Late-Onset). Den Bereich zwischen diesen beiden Gruppen bezeichnen Wang et al. (2018) als „Juvenile Onset Group“, in der jedoch innerhalb der von ihnen untersuchten Stichprobe nur sehr wenige Patientinnen und Patienten ihren Symptombeginn aufweisen (26).

Die uneinheitliche Kategorisierung nach Alter bei Symptombeginn mag dadurch bedingt sein, dass der Einfluss des Alters bei Symptombeginn auf die Krankheitsschwere eher ein kontinuierliches Phänomen und weniger durch klar voneinander abgrenzbare Kategorien gekennzeichnet ist. Aus der Literatur lässt sich – unabhängig von der vorgenommenen Kategorisierung – deutlich ableiten, dass ein früher Symptombeginn mit einem schwereren Krankheitsverlauf einhergeht als ein später Symptombeginn (1, 2, 21, 26). Um jedoch den natürlichen Verlauf der Erkrankung oder die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer medikamentösen Therapie bei TK2d zu untersuchen, ist eine Gruppenbildung nach dem Alter bei Symptombeginn sinnvoll, damit der Einfluss der Krankheitsschwere systematisch untersucht werden kann.

Für das klinische Entwicklungsprogramm zu TK2d wurde unter Berücksichtigung der Literatur folgende Einteilung der Patientinnen und Patienten nach dem Alter bei Symptombeginn vorgenommen:

- **Early-Onset** mit einem Symptombeginn im Alter von ≤ 12 Jahren
- **Late-Onset** mit einem Symptombeginn im Alter von > 12 Jahren

Beschreibung des natürlichen Krankheitsverlaufes (Natural History Studien)

Der natürliche Verlauf der Erkrankung TK2d und die je nach Alter bei Symptombeginn unterschiedlichen Phänotypen werden in den vier Natural History Studien von Garone et al. (2018) (2), Wang et al. (2018) (26), Domínguez-González et al. (21) und Domínguez-González et al. (2026) (34) beschrieben und im Folgenden zusammengefasst:

Early-Onset (Symptombeginn im Alter von ≤ 12 Jahren)

Die klinische Präsentation der TK2d ist besonders bei Patientinnen und Patienten mit sehr frühem Symptombeginn sehr schwerwiegend und lebensbedrohlich (1, 2, 26). In einer retrospektiven Studie von **Garone et al. (2018)** (2) wurde in der beobachteten Kohorte (N = 92) bei 17,4 % ein Symptombeginn im Alter von > 12 Jahren (Late-Onset) und bei 82,6 % ein Symptombeginn der TK2d im Alter von ≤ 12 Jahren dokumentiert. Die Gruppe mit Symptombeginn im Alter von ≤ 12 Jahren unterteilen die Autorinnen und Autoren weiter in Patientinnen und Patienten mit ersten Symptomen im Alter von ≤ 1 Jahr (42,4 %, Infantile-Onset) und in solche mit ersten Symptomen im Alter von > 1 Jahr bis < 12 Jahren (40,2 %, „Childhood-Onset"). Die Autorinnen und Autoren beschreiben zwei unterschiedliche Phänotypen der TK2d für die beiden Gruppen mit dem Beginn der Symptomatik vor dem Erwachsenenalter: Bei Patientinnen und Patienten der ***Infantile-Onset*** Gruppe zeigt sich eine schnell fortschreitende Myopathie mit Hypotonie. Die Kinder entwickeln starke motorische Defizite, die dazu führen, dass bereits erlangte motorische Meilensteine (MM) wieder verloren gehen oder von vorneherein gar nicht erst erreicht werden. So erlangen 81 % der Patientinnen und Patienten nie die Fähigkeit eigenständig zu gehen und 94 % verlieren die Fähigkeit zu gehen bis zum Alter von vier Jahren komplett bzw. sind auf einen Rollstuhl angewiesen. 90 % benötigen eine Unterstützung durch ein Beatmungsgerät. Die Überlebenszeit nach dem Beginn der ersten Symptome liegt in der Infantile-Onset Gruppe im Median bei nur einem Jahr (2). Patientinnen und Patienten mit dem etwas späteren ***Childhood-Onset*** zeigen eine mäßig bis schnell fortschreitende Myopathie mit einer Schwäche der proximalen Gliedmaßen. Innerhalb von zehn Jahren nach dem Beginn erster Symptome verlieren auch diese Patientinnen und Patienten in den meisten Fällen die Fähigkeit zu gehen. 60 % der Patientinnen und Patienten benötigen einen Rollstuhl und 54 % eine Unterstützung durch ein Beatmungsgerät. Die mediane Überlebenszeit nach Symptombeginn wird für diese Patientinnen und Patienten auf mindestens 13 Jahre geschätzt (2).

Fasst man diese zwei Onset Gruppen mit der ebenfalls von Garone et al. (2018) (2) untersuchten Gruppe mit Alter bei Symptombeginn von > 12 Jahren zusammen, so ist für 27,2 % dieser 92 Patientinnen und Patienten bekannt, dass der Tod durch Atemwegsversagen bedingt war, wobei sich in der Publikation dieser Anteil auf die Gesamtgruppe bezieht, nicht aber auf die innerhalb der Gesamtgruppe verstorbenen Patientinnen und Patienten (2).

Wang et al. (2018) (26) beschreiben die klinische Manifestation der TK2d-Erkrankung ebenfalls in Bezug auf das Alter bei Symptombeginn, welches für 75 der beschriebenen 82 Patientinnen und Patienten bekannt war: Hier bilden die Autorinnen und Autoren die Gruppe von null bis vier Jahren (Infantile/Early-Onset; 84 % der Patientinnen und Patienten) und eine Gruppe von > 18 Jahren (Adult/Late-Onset; 12 % der Patientinnen und Patienten). Der Bereich zwischen diesen beiden Gruppen wird als „Juvenile Onset Group" bezeichnet, in der jedoch nur drei „Ausreißer" lagen. Folgende Symptome wurden bei mindestens 70 % der Patientinnen und Patienten der ***Infantile/Early-Onset*** Gruppe beobachtet: Verlust von zuvor erworbenen motorischen Fähigkeiten, Hyporeflexie, Atembeschwerden, Muskelhypotonie und Muskelschwäche. Für diese Gruppe ist dokumentiert, dass 60 % der Patientinnen und Patienten verstorben waren.

In den Publikationen von Garone et al. (2018), Wang et al. (2018) und der Übersichtsarbeit von Berardo et al. (2022) werden ergänzend auch Symptome außerhalb der Skelettmuskulatur berichtet, die jedoch nur bei einer geringeren Anzahl von Patientinnen und Patienten auftreten und daher nicht zu den typischen Kardinalsymptomen der TK2d gehören. Hier wären beispielsweise Enzephalopathie, epileptische Anfälle, kognitive Auffälligkeiten, Gowers-Zeichen, Knochenbrüche, Ptosis, Dysphagie, (Gesichts-)Diplegie, chronisch-progressive externe Ophthalmoplegie (CPEO), Leberfunktionsstörungen, Kardioventrikuläre Hypertrophie, Nephropathie, Verlust des Hörvermögens oder spinale Muskelatrophie (SMA) zu nennen (1, 2, 26).

Domínguez-González et al. (2026) (34) beschreiben eine der bislang größten gepoolten Analysen zum natürlichen Krankheitsverlauf der TK2d aus überwiegend retrospektiv erhobenen Daten. Die Stichprobe enthält Patientinnen und Patienten aus den oben beschriebenen Studien von Garone et al. (2018), Wang et al. (2018) und Domínguez-González et al. (2019). Zusätzlich sind auch Daten aus einer aktualisierten Literaturrecherche und aus klinischen Studien enthalten. Die daraus resultierende Gesamtstichprobe (N = 257) setzt sich zusammen aus Patientinnen und Patienten, die niemals behandelt wurden und auch aus Patientinnen und Patienten, die zwar später mit Doxecitin und Doxribtimin behandelt wurden, jedoch bereits vor Behandlungsbeginn beobachtet wurden. Mit Ausnahme der Mortalitätsanalysen beschreiben die Autorinnen und Autoren in ihrer Publikation immer die gesamte Stichprobe von 257 Patientinnen und Patienten. Die Gruppe der später Behandelten konnte für die Mortalitätsanalysen nicht herangezogen werden, weil hierdurch die Gefahr der Ergebnisverzerrung bestand. Denn durch ein Versterben während der Phase vor Behandlungsbeginn hätten diese Patientinnen und Patienten nie den Behandlungsbeginn erreicht und hätten damit nie der Gruppe der später Behandelten angehören können (Immortal-Time-Bias). Aufgrund der Vergleichbarkeit der Baseline-Charakteristika von niemals Behandelten und später Behandelten konnten die Autorinnen und Autoren diese beiden Gruppen jedoch für die restlichen Analysen zum natürlichen Krankheitsverlauf von TK2d zu der Gesamtstichprobe (n = 257) zusammenfassen. Wegen des retrospektiven Charakters der Analysen weisen die Autorinnen und Autoren darauf hin, dass für verschiedene Endpunkte nicht immer für alle Patientinnen und Patienten Daten vorlagen.

Domínguez-González et al. (2026) beschreiben, dass 77,4 % der Patientinnen und Patienten einen ***Symptombeginn im Alter von ≤ 12 Jahren*** hatten, wobei mit 73,4 % die Mehrzahl in dieser Gruppe einen Symptombeginn im Alter von ≤ 2 Jahren hatte. Die Gruppe mit Symptombeginn im Alter von ≤ 12 Jahren bestand zu 54,3 % aus Männern und zu 44,7 % aus Frauen. Das Alter bei Symptombeginn lag im Median bei 1,4 Jahren (Q1 0,8; Q3 2,3). In dieser Gruppe verstarben 56,4 % in einem Alter von im Median 1,9 Jahren (Q1 1,0; Q3 3,5) und nach einer Zeit von im Median 2,6 Jahren nach Symptombeginn. Zu 39,2 % der Patientinnen und Patienten lagen Daten zu den neun folgenden, an die Beschreibung der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) angelehnten MM (35) vor: „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“, „Aufrecht sitzen ohne Unterstützung“, „Stehen mit Unterstützung“, „Stehen ohne Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“, „Gehen ohne Unterstützung“, „Treppensteigen mit Unterstützung“, „Treppensteigen ohne Unterstützung“

und „Laufen“. Von diesen Patientinnen und Patienten erreichten 96,2 % mindestens einen und 76,9 % mindestens vier MM. 81,3 % der Patientinnen und Patienten verloren jedoch im Verlauf der Erkrankung wieder mindestens einen und 37,3 % mindestens vier der zuvor erworbenen MM. Der Verlust des ersten MM trat mit einem Alter von im Median 2,0 Jahren auf (Q1 1,2; Q3 4,5). Die zuvor erreichten MM „Stehen ohne Unterstützung“ und „Gehen ohne Unterstützung“ gingen in etwa der Hälfte der Fälle im Verlauf der Erkrankung wieder verloren. 40,7 % der Patientinnen und Patienten erhielten eine künstliche Beatmung, bei 36,7 % gab es keine Angaben zu dieser Variable. Die tägliche Dauer der künstlichen Beatmung lag im Median bei 12,0 Stunden mit einem Minimum von 8,0 und einem Maximum von 24,0 Stunden. 14,1 % der Patientinnen und Patienten erhielten Unterstützung in Form einer künstlichen Ernährung. Bei dieser Variable gab es 60,8 % fehlende Werte.

In der Altersgruppe mit ***Symptombeginn im Alter von ≤ 2 Jahren*** verstarben 66,7 % der Patientinnen und Patienten. Von den Patientinnen und Patienten mit Daten zu den MM erreichten 94 % mindestens einen und 64,0 % mindestens vier MM, jedoch verloren 85,1 % mindestens einen und 38,3 % mindestens vier MM im Krankheitsverlauf wieder. Der Verlust von MM lag im Median in einem Altersbereich von 1,2 - 3,3 Jahren.

In der Altersgruppe mit ***Symptombeginn im Alter von > 2 bis ≤ 12 Jahren*** verstarben 22,2 % der Patientinnen und Patienten. Von den Patientinnen und Patienten mit Daten zu den MM erreichten 100 % mindestens einen und ebenfalls 100 % mindestens vier dieser Meilensteine. Dennoch wurden auch in dieser Gruppe die neun erfassten MM nicht durchgängig erreicht. Dies betraf vor allem die MM „Treppensteigen ohne Unterstützung“ und „Laufen“ (26,9 % bzw. 23,1 % nicht erreicht). 75,0 % verloren mindestens einen und 35,7 % verloren mindestens vier MM im Verlauf der Erkrankung wieder. Der Verlust der MM „Kopf aufrecht halten ohne Unterstützung“, „Treppensteigen mit Unterstützung“, „Treppensteigen ohne Unterstützung“ und „Laufen“ lag im Median in einem Altersbereich von 3,9 - 5,3 Jahren. Bei den restlichen MM lag der Zeitpunkt des Verlusts im Median bei 6,3 - 8,6 Jahren. Die Autorinnen und Autoren sehen die aus früheren Publikationen bekannte hohe Sterblichkeit und die progressive Krankheitsbelastung durch TK2d durch ihre Analyse bestätigt, ebenso wie die zunehmende Schwere des Krankheitsverlaufs in Abhängigkeit des Alters bei Symptombeginn.

Late-Onset (Symptombeginn im Alter von > 12 Jahren)

Die Patientinnen und Patienten der Late-Onset Gruppe sind nicht Teil des vorliegenden Anwendungsgebietes und werden nur ergänzend dargestellt. Die Beschreibung dieser Gruppe ist jedoch wichtig, um den Zusammenhang zwischen dem Alter bei Symptombeginn und der Krankheitsschwere zu verdeutlichen, welcher im Rahmen der Confounderadjustierung in Modul 4 eine wichtige Rolle spielt. Insgesamt ist zu sagen, dass die Erkrankung bei einem Symptombeginn im Alter von > 12 Jahren einen langsameren Verlauf nimmt als bei einem Symptombeginn ≤ 12 Jahren.

In der Publikation von **Garone et al. (2018)** (2) wiesen 17,4 % einen Symptombeginn im Alter von > 12 Jahren und damit einen **Late-Onset** auf. Der Symptombeginn lag jedoch für diese Gruppe tatsächlich – mit einer Ausnahme – jenseits der Pubertät (> 17 Jahre). Die Patientinnen und Patienten zeigten eine Myopathie mit leichter Schwäche der Gliedmaßen zu Beginn der Erkrankung und einem langsamen Fortschreiten der Erkrankung hin zu einer respiratorischen Insuffizienz. 44 % der Patientinnen und Patienten benötigten im Verlauf der Erkrankung eine Unterstützung durch ein Beatmungsgerät. Im Gegensatz zum Infantile-Onset und zum Childhood-Onset waren in der Late-Onset Gruppe keine Patientinnen und Patienten dabei, die die Fähigkeit zu laufen verloren oder einen Rollstuhl benötigten. Ophthalmoparese und Schwäche der Gesichtsmuskulatur werden in der Late-Onset Gruppe jedoch häufiger beobachtet als in den beiden anderen Gruppen mit früherem Symptombeginn. Symptome außerhalb der Muskulatur kamen bei 25 % der Patientinnen und Patienten mit Late-Onset vor, jedoch traten keine Symptome im Bereich des Zentralnervensystems auf. Die mediane Überlebenszeit lag für Patientinnen und Patienten mit Late-Onset bei 23 Jahren nach Beginn erster Erkrankungssymptome.

Die von **Wang et al. (2018)** (26) untersuchte Adult-/Late-Onset Gruppe (Alter bei Symptombeginn > 18 Jahre) zeigten Symptome von leichter Muskelschwäche sowie Ptosis, Dysphagie, Hypotonie der Muskulatur und Schwierigkeiten bei der Atmung. Ptosis und Dysphagie traten in dieser Gruppe deutlich häufiger auf als bei Patientinnen und Patienten mit einem früheren Symptombeginn. In der Adult/Late-Onset Gruppe wurden keine Todesfälle dokumentiert, was nach Ansicht der Autorinnen und Autoren bestätigt, dass Patientinnen und Patienten mit frühem Symptombeginn einen schwerwiegenderen – im Sinne eines eher tödlich verlaufenden – Krankheitsverlauf aufweisen.

Domínguez-González et al. (2019) (21) beschreiben einen Late-Onset-Phänotyp in 18 Patientinnen und Patienten mit einem Symptombeginn > 12 Jahre (Range 23 – 60 Jahre, Mittelwert 31 Jahre). Die ersten Symptome, die sich bei diesen spät erkrankten Patientinnen und Patienten zeigten, waren eine Muskelschwäche in den Gliedmaßen (55,6 %), Ptosis (33 %) und Ateminsuffizienz (11,1 %). Die Muskelschwäche bildete sich im Verlauf der Erkrankung bei allen Patientinnen und Patienten aus. 22 % der Patientinnen und Patienten verloren die Fähigkeit selbstständig zu gehen. Eine Mehrheit von 61,1 % litt unter Schluckbeschwerden, was zu einer deutlichen Gewichtsabnahme führte, sodass bei 27,8 % eine Ernährungssonde eingesetzt werden musste. 66,6 % benötigten künstliche Beatmung. Vier Patientinnen und Patienten (22,2 %) verstarben an einer Ateminsuffizienz nach einem Zeitraum von im Mittel 24 Jahren nach dem Auftreten erster Erkrankungssymptome. Ergänzend zeigten sich noch einige andere klinische Manifestationen wie sensorisch axonale Polyneuropathie (38,9 %), Verlust des Hörvermögens (16,6 %) und eine durch Stimmbandlähmung bedingte Dysphonie (11,1 %) (21).

In der im vorherigen Abschnitt beschriebenen Studie von **Domínguez-González et al. (2026)** (34) hatten 19,1 % der 257 Unbehandelten einen ***Symptombeginn im Alter von > 12 Jahren***. Das Alter bei Symptombeginn lag im Median bei 31,0 Jahren (Q1 20,0; Q3 40,0). Die Gruppe bestand zu 36,7 % aus Männern und zu 59,2 % aus Frauen. In dieser Gruppe verstarben 22,2 %

in einem Alter von im Median von 64,0 Jahren (Q1 56,0; Q3 67,0) und nach einer Zeit von im Median 24,0 Jahren nach Symptombeginn. In der Gruppe mit Symptombeginn im Alter von > 12 Jahren lagen für 57,1 % der Patientinnen und Patienten Daten zu den MM vor. In dieser Gruppe erreichten 100 % der Patientinnen und Patienten mindestens einen und 96,4 % mindestens vier MM. Der Verlust von MM trat in dieser Gruppe seltener auf als in der Gruppe mit Symptombeginn im Alter von ≤ 12 Jahre. So verloren 35,7 % der Patientinnen und Patienten mit einem Alter bei Symptombeginn von > 12 Jahren mindestens einen MM. Vier oder mehr MM verlor niemand aus dieser Gruppe. Der erste MM wurde in einem Alter von 50 Jahren im Median (Q1 18,0; Q3 68,0) verloren. Am häufigsten waren hiervon die MM „Gehen ohne Unterstützung", „Treppensteigen ohne Unterstützung" und „Laufen" betroffen. Eine künstliche Beatmung erhielten 46,9 % der Patientinnen und Patienten, der Anteil fehlender Werte lag bei 22,4 %. Im Median wurde die künstliche Beatmung 8,0 Stunden pro Tag eingesetzt mit einem Minimum von 7,0 und einem Maximum von 24,0 Stunden pro Tag. Eine künstliche Ernährung erhielten 8,2 % der Patientinnen und Patienten mit Symptombeginn im Alter von > 12 Jahren. Der Anteil fehlender Werte lag hier bei 42,9 %.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass in der Literatur ein Konsens dazu besteht, dass sich bei der TK2d anhand des Alters bei Symptombeginn verschiedene Phänotypen in Bezug auf die Krankheitsschwere der TK2d unterscheiden lassen.

Gewichtsspezifische Besonderheiten

Viele Patientinnen und Patienten mit TK2d sind untergewichtig. Dies kann zur Notwendigkeit einer künstlichen Ernährung über eine nasogastrale oder eine PEG-Sonde führen (1, 21, 26, 28). Das Untergewicht bei TK2d kann folgende Gründe haben:

- Schluckstörungen (Dysphagien) sind ein häufig auftretendes Symptom bei MD (36, 37). In der Folge können Mangelernährung und Gewichtsverlust als typische Begleiterscheinungen auftreten (36-39). Auch bei TK2d kann es – sowohl bei frühem, als auch bei spätem Symptombeginn – bei den Betroffenen zu Schluckstörungen kommen (1, 2, 28).
- Die für TK2d charakteristische Muskelschwäche betrifft häufig auch die Atemhilfsmuskulatur, sodass es bei vielen Patientinnen und Patienten zu einer Beeinträchtigung der Atmung und sogar zu Ateminsuffizienz mit Beatmungsbedarf kommen kann (1-3, 26, 28). Atmungsstörungen treten auch bei neuromuskulären Erkrankungen oder bei Lungenerkrankungen (z.B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) auf. Von diesen Erkrankungen ist bekannt, dass die mit der Schwächung der Atemhilfsmuskulatur verbundene erhöhte Atmungsarbeit zu einem höheren Energieverbrauch führt. Die Atmung wird auch subjektiv für die Betroffenen anstrengender (40-44). Es ist naheliegend, dass die Schwächung der Atemhilfsmuskulatur auch im Falle der TK2d mit einem erhöhten Energieverbrauch einhergeht und damit für den Gewichtsverlust der Patientinnen und Patienten mitverantwortlich ist.

- Eine weitere mögliche Erklärung für das Untergewicht von TK2d-Patientinnen und -Patienten ist die fortschreitende Muskelschwäche, die mit einer Rückbildung der Muskulatur einhergehen kann, welche zu einer Abnahme der Muskelmasse führt (Muskelatrophie) (1, 26).

Es wird deutlich, dass das niedrige Gewicht bei TK2d-Patientinnen und -Patienten multifaktoriell bedingt ist und weniger nur ein einzelner Pathomechanismus zugrunde liegt: So sind nach Durmus et al. (2026) vor allem die Dysphagie und die Schwäche der Atmungsmuskulatur potenzielle Einflussfaktoren, aber die Autorinnen und Autoren nennen auch die Belastung durch die chronische Erkrankung als relevanten Faktor (45).

Domínguez-González et al. (28) untersuchten 16 TK2d-Patientinnen und -Patienten, die im Rahmen eines Compassionate Use Programmes (CUP) mit einer Nukleos(t)idtherapie behandelt wurden. In der untersuchten Gruppe befanden sich fünf Fälle mit ***frühem Symptombeginn (< 24 Monate)*** und schwerer Myopathie. Alle waren vor der Behandlung untergewichtig und vier von fünf benötigten eine künstliche Ernährung. Nach der Behandlung war der Anteil der untergewichtigen Patientinnen und Patienten reduziert: Nach sechs, zwölf und 18 - 36 Monaten Therapie waren noch drei von fünf (60 %), drei von fünf (60 %) und eine bzw. einer von fünf (20 %) Patientinnen und Patienten untergewichtig. Die zweite untersuchte Gruppe bestand aus elf Patientinnen und Patienten mit einem ***langsameren Krankheitsverlauf*** (n = 4 mit Symptombeginn < 24 Monate, n = 3 mit Symptombeginn ≥ 24 Monate und < 12 Jahre, n = 4 mit Symptombeginn ab einem Alter von ≥ 12 Jahren). Für zehn von elf dieser Patientinnen und Patienten lagen Gewichtsdaten vor. Vor Beginn der Behandlung waren sechs von zehn Patientinnen und Patienten (60 %) untergewichtig. Auch hier war der Anteil der Untergewichtigen nach der Behandlung reduziert: Nach sechs bzw. 12 - 36 Monaten Behandlung waren noch vier von zehn (40 %) bzw. drei von zehn (30 %) untergewichtig (28).

Genetische Ursachen der TK2d

Die Ursache für die Entstehung der TK2d sind Mutationen auf dem nukleären *TK2*-Gen. Dieses Gen kodiert für das mitochondriale Matrixprotein TK2 (2, 17). Es ist auf Chromosom 16 lokalisiert und umfasst zehn Exons, die für das 265 Aminosäuren lange Protein kodieren. Eine TK2d manifestiert sich, wenn auf beiden Allelen pathogene Mutationen vorliegen, d. h. die Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt (2, 26).

Es wurden bislang mindestens 47 pathogene Varianten in allen zehn Exons des *TK2*-Gens beschrieben (18, 22, 26). Am häufigsten treten Missense-Mutationen (Basenaustausch, der in einer veränderten Aminosäure im Protein resultiert) mit ca. 66 % der beschriebenen Varianten auf, danach folgen Frameshift- (Verschiebung des Leserasters von Genen), Nonsense- (vorzeitiger Einbau eines Stop-Kodons) und Spleiß-Mutationen (verhindert die Reifung der prä-Boten-Ribonukleinsäure (messenger ribonucleic acid, mRNA)). Allen Mutationen ist gemein, dass sie die Funktion der TK2 einschränken, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß. Die Varianten können entweder homozygot oder compound heterozygot vorliegen (26). Die residuale Enzymaktivität der TK2 bei Betroffenen liegt zwischen 1 - 39 % im Vergleich zu Gesunden, korreliert dabei jedoch nicht mit der Symptomausprägung (2).

Diagnose der TK2d

Die Gruppe der MD ist klinisch, biochemisch und genetisch sehr heterogen, daher ist die Diagnostik in diesem Bereich sehr herausfordernd (46). Unterschiedliche genetische Veränderungen können zu einem ähnlichen klinischen Erscheinungsbild führen, und umgekehrt kann ein und dieselbe genetische Veränderung zu unterschiedlichen Phänotypen führen. Dies trifft auch auf die TK2d zu, die innerhalb der MD nur einen kleinen Anteil der Fälle darstellt (2, 12, 16-18). Die TK2d zeigt einen überlappenden Phänotyp mit anderen neuromuskulären Erkrankungen, zu denen unter anderem SMA, Morbus Pompe, die Gliedergürteldystrophie, das Prader-Willi-Syndrom oder andere Myopathien zählen. Diese müssen differentialdiagnostisch berücksichtigt werden (1, 17).

Eine genetische Testung ist die einzige Methode – und damit der Goldstandard – für eine gesicherte Diagnose der TK2d. Die genetische Testung kann ergänzt werden durch weitere Methoden wie z. B. durch die Erfassung bestimmter Laborparameter wie CK, AST, ALT oder GGT, durch eine Muskelbiopsie oder durch eine Magnetresonanztomographie (MRT) (1, 9, 16, 26, 47). Die Muskelbiopsie hat in der Diagnostik von MD jedoch zuletzt stark an Bedeutung verloren (16), was möglicherweise auf den invasiven Charakter dieser Untersuchung zurückzuführen ist. Befunde, die sich aus den oben genannten ergänzenden Methoden ergeben, sind nicht spezifisch für TK2d und auch ein Fehlen einer Auffälligkeit schließt nicht automatisch das Vorliegen einer TK2d aus (1). Zudem können sich die Befunde von Patientinnen und Patienten mit frühem Symptombeginn von Befunden von Patientinnen und Patienten mit spätem Symptombeginn unterscheiden (1, 26). Daraus ergibt sich die hohe Bedeutung der genetischen Testung für die Diagnostik der TK2d. In der Regel steht die genetische Testung jedoch nicht am Beginn des Diagnoseweges von Patientinnen und Patienten mit seltenen Erkrankungen. Dies kann vor allem für TK2d-Patientinnen und -Patienten mit einem frühen Symptombeginn bedeuten, dass sie aufgrund des schnellen Fortschreitens der Erkrankung bereits vor Erhalt einer korrekten Diagnose versterben.

Eine amerikanische Umfrage von Grier et al. (2018) (48) ergab, dass Patientinnen und Patienten mit MD im Durchschnitt acht Ärztinnen bzw. Ärzte zu ihrem Krankheitsbild konsultierten. Nur 12,9 % gaben an, dass die Ärztin bzw. der Arzt, mit der bzw. mit dem sie ihre Symptome zum ersten Mal besprachen, dann auch die Diagnose einer MD stellte. Am häufigsten erhielten die Patientinnen und Patienten die mitochondriale Diagnose von Ärztinnen und Ärzten aus den Fachgebieten Neurologie (55,2 %), klinische Genetik (18,2 %) oder metabolische Erkrankungen (11,8 %). Im Verlauf der Diagnostik erhielten über die Hälfte der Patientinnen und Patienten (54,6 %) eine oder mehrere nicht-mitochondriale Diagnosen, die aufgrund eines unzureichenden Ansprechens auf die eingeleitete Therapie wieder revidiert wurden. Die häufigsten drei nicht-mitochondrialen Diagnosen, die gestellt wurden, waren psychiatrische Störungen (13,3 %), Fibromyalgie (11,5 %) und das chronische Fatigue-Syndrom (8,8 %) (48).

Auswirkungen auf die Lebensqualität

Der lebensbedrohliche und progressive Krankheitsverlauf von TK2d, einhergehend mit starken motorischen Einschränkungen und einer hohen Mortalitätsrate, zeigt massive negative Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Dies betrifft die Erkrankten selbst, sowie im hohen Maße auch das familiäre Netzwerk (3, 4, 6-8). Bei vielen Patientinnen und Patienten spielen Fatigue und die Einschränkungen beim Essen bzw. Schlucken und Sprechen und Schwierigkeiten bei der Atmung eine wichtige Rolle, sowie in hohem Maße die Einschränkungen in der Mobilität (3, 4, 6). In Befragungen wurde aber auch deutlich, dass die TK2d nicht nur einen negativen Einfluss auf physische Bereiche hat, sondern auch die Stimmung und das Familien- und Sozialleben beeinträchtigt (3). So berichten die Patientinnen und Patienten von Ängsten, Reizbarkeit und Depression (6). Betroffene Kinder scheinen in ihrer selbst wahrgenommenen Lebensqualität noch nicht so stark beeinträchtigt zu sein, jedoch berichten die Eltern hier über Beeinträchtigungen im Alltag (3, 4, 6).

Bei Betreuungspersonen von Patientinnen und Patienten mit TK2d zeigen sich die größten Auswirkungen auf die Lebensqualität im Bereich der sozialen Kontakte und Freizeitaktivitäten, der Arbeit und Ausbildung sowie der physischen Gesundheit. Die Betreuungspersonen berichten über einen Mangel an Energie und Schlaf und über Verletzungen oder Schmerzen durch die pflegerische Tätigkeit. Zudem zeigen sich Beeinträchtigungen in der Stimmung und in den Beziehungen zu Freundinnen und Freunden, Familienmitgliedern und Partnerinnen und Partnern. Die konstanten Anforderungen an die Betreuenden in Kombination mit nur minimaler Unterstützung und einem Mangel an Pausen führen zu andauerndem Stress und emotionalem Burnout (7, 8).

Amtmann et al. (2023) (3) führten eine Befragung zur Lebensqualität mit 25 Kindern und Erwachsenen mit frühem oder spätem Symptombeginn der TK2d bzw. bei Bedarf mit deren Betreuungspersonen durch. Auch der Einfluss einer Nukleosid-Therapie auf die Lebensqualität wurde untersucht. In standardisierten Fragebögen zur Lebensqualität hatten erwachsene Patientinnen und Patienten mit TK2d im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung signifikant schlechtere Werte in den Bereichen globale körperliche und geistige Gesundheit, körperliche Funktion, Schmerzstörung, Müdigkeit, Angst und soziale Funktion. Bei Kindern waren hier Mobilität und Schmerzempfinden signifikant schlechter als in der allgemeinen pädiatrischen Bevölkerung. Zudem sollten die Patientinnen und Patienten bzw. deren Bezugspersonen über eine fünfstufige Skala beurteilen, wie sehr sie sich in 13 physischen und psychosozialen Domänen beeinträchtigt fühlten. Die am häufigsten von Patientinnen und Patienten bzw. den Bezugspersonen als beeinträchtigt genannten physischen Bereiche waren: Mobilität (84 %), Müdigkeit (60 %), Atemfunktion (56 %) und Krankenhausaufenthalte (55 %). Die am häufigsten genannten psychosozialen Bereiche waren: Auswirkungen auf Familienmitglieder (39 %), Stimmung (36 %) und soziales Leben (28 %). Die Aussage eines 29-jährigen Patienten im Rahmen dieser Untersuchung macht die Belastung im sozialen Bereich deutlich:

„Ich hatte wenige echte Freunde in meinem Leben. Es ist schwer Freundschaften aufzubauen und aufrecht zu erhalten, wenn man nicht sprechen und sich nicht bewegen kann.“
(3)

Im Vergleich zum Zeitpunkt ein Jahr vor der Befragung berichteten 77 % von den mit einer Nukleosid-Therapie Behandelten über eine Verbesserung ihres gesundheitlichen Zustands, während 67 % der Unbehandelten ihre Gesundheit als verschlechtert wahrnahmen (3).

Im Rahmen der Patient-Listening-Session lud die US-amerikanische Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) im Januar 2022 Patientinnen und Patienten ein, um aus deren persönlichen Erfahrungen mehr über die Erkrankung TK2d zu lernen und ein tieferes Verständnis über die Bedarfe der Betroffenen zu gewinnen (4). Im Zusammenhang mit der Belastung durch die Erkrankung waren die häufigsten Themen, über die die Patientinnen und Patienten bzw. deren Bezugspersonen berichteten, der progressive Charakter der Erkrankung, die häufigsten Symptome, der Mangel an Therapieoptionen und die gewünschten Outcomes einer möglichen Therapie.

In Bezug auf die schnelle Progression beschrieben Betroffene und ihre Betreuungspersonen die Erkrankung TK2d z. B. als “verheerend fortschreitend”, “unerbittlich” und “degenerativ“. Ein erwachsener Patient fand in der Patient-Listening-Session folgende Worte zur Beschreibung seiner Krankheitsprogression:

„Von einem aktiven und unabhängigen Teenager wurde ich zu einem 25-Jährigen, der auf Hilfe bei absolut allem angewiesen ist. Ich kann nicht laufen. Ich kann nicht für mich selbst kochen. Ich kann keine Kleidung für mich aus dem Schrank nehmen und mich anziehen. Ich kann nicht alleine auf Toilette gehen. Ich kann nicht duschen, ohne dass mich jemand dort hinbringt.“
(4)

Auch aus der Beschreibung der Eltern zur Krankheitsprogression ihrer betroffenen Kinder geht hervor, dass neben den Patientinnen und Patienten selbst auch die Bezugspersonen und Familien sehr schwer durch die Erkrankung ihrer Angehörigen belastet sind:

“Man hatte mich gewarnt, dass die Krankheit umso schwerer und verheerender fortschreitet, je früher sie ausbricht, was bedeutete, dass er nur noch wenige Monate zu leben hatte und man nur noch dafür sorgen konnte, das Fortschreiten seiner Erkrankung erträglicher zu machen.”

„Sie war völlig gesund und nun mussten wir eine Entscheidung darüber treffen, wie sie sterben würde. Die Ärzte gaben uns aufgrund ihres aktuellen Zustands ein paar Wochen und fragten uns, ob wir wollten, dass sie an eine Beatmungsmaschine angeschlossen wird, sobald ihre Lungen versagen. Wir trafen die schwierige Entscheidung, die Beatmungsmaschine, die ihr Leiden verlängern würde, abzulehnen. Wir brachten sie dann im Alter von 4 ½ Monaten nach Hause, wo sie ihre letzten Tage unter Hospizpflege verbrachte.“

"Wir waren rund um die Uhr wachsam und beide unfassbar unruhig, weil sie nicht atmen konnte, es sei denn, wir saugten ständig den Schleim und Speichel ab. Wir gaben unser Bestes, um uns um sie zu kümmern. Wir waren glücklich, dass wir ein wenig mehr Zeit mit ihr verbringen konnten, als die Ärzte uns gegeben hatten, aber es war extrem belastend für unsere Familie und eine Herausforderung für unsere Ehe."
(4)

Die Belastung durch die häufigsten Symptome beschrieben die Patientinnen und Patienten wie folgt:

"Als ich noch in der Lage war Treppen zu steigen, wurden meine Beine so müde. Ich dachte immer, dass ich die Treppen steigen könnte, wenn ich älter werde, weil meine Beine dann länger und stärker werden. Aber nach oben zu gehen wurde mit der Zeit immer schwieriger."

„Es ist schwer, nicht sprechen zu können. Aber das Schlimmste ist zu wissen, dass ich jeden Tag, an dem ich aufwache, schwächer sein werde als am Tag zuvor. Ich klammere mich verzweifelt an jedes letzte bisschen Kraft, und dennoch entrinnt es mir."

„Meine Atmung ist schwer beeinträchtigt und ich bin die meiste Zeit des Tages an meine BiPAP Maschine angeschlossen, damit ich mich nicht mehr so anstrengen muss, um die grundlegendste Funktion fortzuführen, die uns alle am Leben erhält. Stellen Sie sich vor wie es sich anfühlt, wenn Sie außer Atem kommen; Und dann stellen Sie sich vor, dass Sie sich jeden Tag den ganzen Tag so fühlen."
(4)

Im Gegensatz zur rein medizinischen Beschreibung der Symptome und jenseits der Ergebnisse aus standardisierten Fragebögen zur Lebensqualität verdeutlichen die obenstehenden Zitate das Ausmaß an Belastung durch die Erkrankung und die Einschränkungen in der Lebensqualität. Der auf der Hand liegende therapeutische Bedarf, der sich aus der Schwere dieser deterministischen Erkrankung und dem Mangel an Therapieoptionen ergibt, wird in Abschnitt 3.2.2 weiter ausgeführt.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers sind Kinder und Erwachsene mit genetisch bestätigter TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres. Charakteristik und Größe der Zielpopulation werden in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

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“ (49). 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“ (50). Dabei sind ebenfalls Patientinnen und Patienten mit Symptombeginn bis zu ihrem 12. Geburtstag eingeschlossen. Dies wird im Dossier mit „≤ 12 Jahre“ operationalisiert.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Therapeutischer Bedarf

Patientinnen und Patienten mit genetisch bestätigter TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres haben eine sehr hohe Krankheitslast. Aufgrund des deterministischen, progressiven und unaufhaltsamen Charakters der sehr schwerwiegenden und belastenden Erkrankung besteht ein hoher therapeutischer Bedarf.

Alle Betroffenen haben ein hohes Sterblichkeitsrisiko, wobei ein geringeres Alter bei Symptombeginn mit einem größeren Sterblichkeitsrisiko verbunden ist (2, 21, 26). Darüber hinaus führt die Erkrankung dazu, dass Patientinnen und Patienten in ihrer Entwicklung MM (z. B. Kopf aufrecht halten, aufrecht sitzen, stehen, gehen, Treppen steigen oder laufen) nicht erreichen oder bereits erreichte Meilensteine wieder verlieren. Viele Patientinnen und Patienten benötigen eine künstliche Beatmung und/oder müssen über eine Sonde künstlich ernährt werden. Die Betroffenen sind in ihrem alltäglichen Leben auch oft auf Hilfsmittel wie Gehhilfen oder Rollstühle angewiesen (1, 2).

Außerdem leiden sie unter einer massiv beeinträchtigten Lebensqualität (3-6). Die Erkrankung TK2d führt zu einem kontinuierlichen Verlust der Selbstständigkeit, da Fähigkeiten wie sich waschen oder anziehen, essen, laufen oder sprechen nach und nach verloren gehen. Darüber hinaus verlieren die Betroffenen im Laufe der Zeit die Teilhabe am sozialen Leben und können ihren Hobbies oder anderen Freizeitaktivitäten nicht mehr nachgehen. Die Unfähigkeit selbstständig zu atmen kann im schlimmsten Fall über einen Atemstillstand zum Tod führen, dies ist die häufigste Todesursache bei Patientinnen und Patienten mit TK2d (2, 3). Diesen Verfall Tag für Tag vor Augen zu haben ist ohne Zweifel eine unermessliche Belastung, auch für die Familien der Betroffenen (4, 7, 8).

Aufgrund des deterministischen, progressiven und unaufhaltsamen Charakters der sehr schwerwiegenden und belastenden Erkrankung und aufgrund des Fehlens jeglicher Therapieoptionen besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für die Betroffenen an wirksamen Therapien der TK2d. Im Rahmen der Patient-Listening-Session drückten Erkrankte bzw. deren Eltern diesen Bedarf wie folgt aus:

"Wir hoffen, dass die Geschichte, die wir eines Tages erzählen werden, die Geschichte einer Heilung von TK2d ist. Im Moment leben wir von Tag zu Tag und kämpfen mit der Tatsache, dass da so viele Dinge sind, die Andrew, im Gegensatz zu anderen 3 ½-jährigen Jungen, nicht tun kann. Wir sind gesegnet, dass er noch hier bei uns ist, aber wir brauchen eine Behandlung."
(4)

Therapieziel

Das primäre Therapieziel für die Behandlung der TK2d ist:

- Ein Aufhalten des progressiven Krankheitsverlaufs mit einer signifikanten Verlängerung des Lebens,
- bei gleichzeitiger Verbesserung der Körperfunktionen, und
- eine Verbesserung der Lebensqualität

Das Erreichen der Therapieziele setzt neben einer schnellen und langanhaltenden Wirkung auch die Verträglichkeit der medikamentösen Therapie voraus. Ebenso ist eine Verbesserung der Versorgungssituation in Form eines höheren Bewusstseins für die Erkrankung bei medizinischem Fachpersonal inklusive einer schnelleren und gezielteren Diagnosestellung für die Erreichung des Therapieziels entscheidend.

Die Erwartungen der Patientinnen und Patienten an eine Therapie drückt sich in den folgenden Statements aus:

"Diese Erkrankung schreitet jeden Tag voran. Haltet die Progression auf, bis wir in der Zukunft weitere Behandlungen haben."

"Die Progression verlangsamen, ihn stärker machen und seine Lebensqualität verbessern. Ich möchte für ihn, dass er nicht mehr an das Beatmungsgerät angeschlossen sein muss."

„Für mich ist keine Behandlung verfügbar, aber ich hoffe, dass ich an einer klinischen Studie teilnehmen kann, die hilft, mein Leben und das Leben anderer TK2d Patientinnen und Patienten zu verbessern und mehr Energie zu haben. Ich hoffe auch, dass ich eines Tages mit einer Behandlung in der Lage sein werde, ohne Schwierigkeiten zu lächeln und zu sprechen. Meine Symptome haben sich in den letzten drei Jahren schnell verschlechtert. Was mich am meisten an meiner Erkrankung beunruhigt ist, dass ich nicht mehr in der Lage sein werde, selbstständig zu essen und zu atmen."
(4)

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten und Versorgungssituation

Bis zur Zulassung von Doxecitin und Doxribtimin waren für die Behandlung der TK2d weder andere zugelassene noch Off-Label Medikamente verfügbar, die den Krankheitsverlauf verlangsamten 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.

Die Patientinnen und Patienten werden zumeist von einem multidisziplinären Kern-Team versorgt, welches unter anderem Bereiche der Physiotherapie, Sprachtherapie, Pneumologie und Gastroenterologie umfasst (5, 17, 25). Dabei dient die regelmäßige Physiotherapie dem Erhalt der Muskelfunktion, dem Muskelaufbau sowie der Verhinderung von Gelenkkontrakturen (5, 17). Vor allem Patientinnen und Patienten mit frühem Symptombeginn sind mit dem Fortschreiten der Erkrankung früher oder später auf einen Rollstuhl angewiesen (2). Eine Physiotherapie für die Atemmuskulatur kann dabei helfen, die Ventilation der Lunge zu verbessern und so Atemwegsinfektionen vorzubeugen (5). Tritt trotz aller Vorsichtsmaßnahmen eine Atemwegsinfektion auf, muss diese sofort behandelt werden, um eine weitere Verschlechterung der Lungenfunktion zu verhindern (17). Eine Atemwegs-insuffizienz sollte durch ärztliches Fachpersonal der Pneumologie behandelt werden (5). Von sprachtherapeutischem Fachpersonal wird zusammen mit der Gastroenterologie beurteilt, ob die Betroffenen in der Lage sind zu essen oder ob aufgrund von Schluckbeschwerden eine künstliche Ernährung über eine nasogastrale oder eine PEG-Sonde in Betracht gezogen werden muss, um ein Verschlucken zu verhindern (5, 17).

Abhängig von ihren weiteren Beschwerden müssen die Patientinnen und Patienten zusätzliche medizinische Fachrichtungen konsultieren. In der Neurologie werden Patientinnen und Patienten beim Vorliegen einer Epilepsie behandelt (5). Patientinnen und Patienten mit Herzbeteiligung müssen in der Kardiologie vorstellig werden (51). Betroffene mit Seh- und Hörverlusten werden von ärztlichem Personal der Augen- und der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde betreut. Die Behandlung erfolgt dabei in Abhängigkeit vom Alter der betroffenen Person sowie von der Art und Ausprägung der Einschränkung, z. B. in Form einer Sehhilfe oder eines Hörgeräts, durch das Einsetzen eines Cochlea-Implantats oder das Erlernen der Gebärdensprache (5, 52). Die Humangenetik kann neben der Diagnostik auch bei der Beratung bezüglich der Familienplanung von Betroffenen oder deren Familienangehörigen unterstützen (5). Trotz des Einsatzes verschiedener supportiver Maßnahmen leiden die multimorbiden Patientinnen und Patienten dennoch weiterhin unter einer hohen Krankheitslast.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und des bisherigen Fehlens zugelassener Therapien ist das Bewusstsein für die TK2d in vielen Ländern nicht sehr hoch. Dadurch kann die Diagnosestellung lange dauern und für die Betroffenen sehr belastend sein (48). In Deutschland gibt es von der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) zertifizierte Neuromuskuläre Zentren (NMZ), die auf die Diagnostik von MD spezialisiert sind (53). Aber auch hier sind Patientinnen und Patienten mit einer noch nicht diagnostizierten TK2d darauf angewiesen, dass ihrer Ärztin bzw. ihrem Arzt diese Zentren bekannt sind und eine entsprechende Überweisung veranlasst wird.

Bedarfsdeckung durch Doxecitin und Doxribtimin

Die Nukleosid-Therapie aus Doxecitin und Doxribtimin wurde von der EMA zur Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit genetisch bestätigter TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres zugelassen. Die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin stellt einen Durchbruch in der Therapie dieser äußerst schweren, deterministischen und in der Regel tödlich verlaufenden Erkrankung dar, für die es bislang noch keine medikamentöse Behandlungsmöglichkeit gab. Der Stellenwert und die Neuartigkeit dieser Therapie für den hohen und bislang gänzlich ungedeckten therapeutischen Bedarf in der sehr seltenen und schwerwiegenden Indikation TK2d und 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)“ (54, 55) von der FDA eine besondere Aufmerksamkeit über die Einordnung als „Breakthrough Therapy“ bzw. von der EMA durch das „Priority Medicines (PRIME) Verfahren“ (56, 57).

Die Nukleosid-Therapie mit Doxecitin und Doxribtimin stellt die Balance im mitochondrialen Nukleotid-Pool von TK2d-Patientinnen und -Patienten wieder her. Hierdurch erhöht sich die Replikation der mtDNA und die Anzahl an mtDNA-Kopien normalisiert sich (25, 58, 59). Die damit verbesserte Funktion der Mitochondrien führt zu einer verbesserten Energieversorgung der Skelettmuskulatur und des Nervensystems, was wiederum eine Verbesserung der motorischen Funktionen, des Beatmungszustandes, des Ernährungszustandes im Kontext der künstlichen Ernährung (Notwendigkeit und Umfang einer künstlichen Ernährung) und eine Verlängerung des Gesamtüberlebens zur Folge hat (12, 28, 58-60).

Fazit

Die erste verfügbare Therapie für die Erkrankung TK2d wurde von der EMA als wirksame und sichere Therapie zugelassen. Sie zeichnet sich durch ein Aufhalten des progressiven Krankheitsverlaufs mit folgenden Merkmalen aus:

- 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

Durch diese Eigenschaften deckt die Nukleosid-Therapie mit Doxecitin und Doxribtimin den therapeutischen Bedarf in der sehr seltenen und äußert schwerwiegend verlaufenden Erkrankung TK2d, für die es bislang keinerlei medikamentöse Therapieoptionen gab (s. auch Modul 4). Dies wird auch durch die vorangehend beschriebene Untersuchung von Amtmann et al. (2023) (3) bestätigt. Hier berichteten 77 % der mit einer Nukleosid-Therapie Behandelten über eine Verbesserung ihres gesundheitlichen Zustands, während 67 % der Unbehandelten ihre Gesundheit als verschlechtert wahrnahmen.

Darüber hinaus ist anzunehmen, dass die oben beschriebene Verbesserung der motorischen Funktionen, des Ernährungszustandes im Kontext der künstlichen Ernährung und der Atmung mit einer Steigerung des physischen Wohlbefindens einhergeht. Weiterhin ist davon auszugehen, dass die Linderung der körperlichen Beschwerden sich positiv auf das psychische Wohlbefinden der Betroffenen auswirkt, indem sie deren Mobilität, Aktivität und Unabhängigkeit erhöht. Patientinnen und Patienten können ihren Alltag selbstständiger bewältigen und aktiver am Familien- und Sozialleben teilhaben. Ein Zusammenhang zwischen der Verbesserung des Gesundheitszustandes der Patientinnen und Patienten und der Zunahme ihrer Lebensqualität und auch der Lebensqualität ihrer Betreuungspersonen wurde bei anderen neuromuskulären Erkrankungen bereits demonstriert (61-64). 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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Doxecitin und Doxribtimin (KYGEVVI®) ist zur Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit genetisch bestätigter Thymidinkinase-2-Defizienz (TK2d) mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres indiziert (50). Genaue Angaben zur Prävalenz der TK2d in Deutschland liegen nicht vor. Der UCB Pharma GmbH ist die Existenz von drei Patientinnen und Patienten mit TK2d bekannt. Im weiteren Verlauf sowie im Abschnitt 3.2.4 wird diese Zahl weiter erläutert.

Bei der lebensbedrohlichen MD TK2d handelt es sich um eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, was bedeutet, dass Patientinnen und Patienten homozygot für das krankheitsverursachende Allel sein müssen, damit TK2d manifest wird (2, 26). Da TK2d eine ultra-seltene Erkrankung ist (1, 2), ist die Wahrscheinlichkeit für homozygote Fälle aufgrund der geringen Allelfrequenzen von krankheitsverursachenden Allelen extrem gering (65). Für TK2d gibt es aktuell noch keine spezifische Kodierung gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Version 2025 (ICD-10-GM) oder andere indikationsspezifische Klassifikationen, die eine präzise systematische Erhebung der Prävalenz und Inzidenz dieser ultra-seltenen Erkrankung in Deutschland zulassen würden. Für dieses Dossier wurde zur Bestimmung der Prävalenz der TK2d eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt 26. Mai 2026).

Die Methodik der Literaturrecherche wird ausführlich in Abschnitt 3.2.6 beschrieben. Dabei konnten keine spezifischen epidemiologischen Studien für Deutschland identifiziert werden. Des Weiteren wurden auch keine populationsbasierten Studien identifiziert, welche die Prävalenz und/oder Inzidenz von TK2d in der Allgemeinbevölkerung anderer Länder erhoben haben. Lediglich eine Posterpublikation von Ma et al. (2023) mit Schätzungen zur Prävalenz von TK2d basierend auf internationalen Studien zu Fallberichten und -serien konnte identifiziert werden (66). Diese Publikation entspricht zwar nicht den Einschlusskriterien (Abschnitt 3.2.6) der Literaturrecherche, wird aber im Folgenden kurz eingeordnet, da eine Prävalenzrate berichtet wird.

In dieser Posterpublikation unternahmen Ma et al. (2023) den Versuch, die Prävalenz von TK2d mithilfe einer Meta-Analyse mit Monte-Carlo-Simulation zu schätzen. Die Meta-Analyse

basierte auf Studien, die Angaben zur Prävalenz von MD enthielten, sowie auf kleineren Studien zum Anteil von MDDS (n = 33 bis 100 Patientinnen und Patienten) bzw. TK2d (n = 10 bis 113 Patientinnen und Patienten) innerhalb der MD- bzw. MDDS-Population (66). Diese Studien waren in einer systematischen Literaturrecherche identifiziert worden. Die durch Ma et al. (2023) geschätzte Prävalenz beträgt 1,64 Fälle pro eine Million Menschen mit einem Interquartilbereich von 0,5 bis 3,1 Fällen pro eine Million Menschen. Neben der eigentlichen Abschätzung der Prävalenz wurde von Ma et al. (2023) auch der Anteil der TK2d-Patientinnen und Patienten in der MDDS-Population mit 8 % (Interquartilbereich von 4 bis 15 %) angegeben. Allerdings basieren die Angaben zur geschätzten Prävalenzrate auf nicht-epidemiologischen Einzelstudien und können lediglich eine mit Unsicherheiten behaftete Annäherung darstellen. Die herangezogenen Einzelstudien umfassten nur sehr wenige Patientinnen und Patienten mit TK2d, die zudem überwiegend aus Hochrisikopopulationen wie Patientinnen und Patienten mit MDDS stammen. Des Weiteren lag keine Studie aus Deutschland vor, welche in die Meta-Analyse eingeschlossen wurde. Da es sich bei den Ergebnissen zudem nicht um tatsächlich beobachtete Prävalenzen, sondern lediglich um durch Simulation berechnete Daten handelt, sind die Angaben mit einer hohen Unsicherheit behaftet und von stark theoretischer Natur. Das Heranziehen von nicht-epidemiologischen Einzelstudien, verbunden mit den genannten methodischen Unsicherheiten und der selektiven Zusammensetzung der Kohorten, schränken die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung in Deutschland erheblich ein und lassen keine verlässliche Aussage über die Prävalenz der TK2d in Deutschland zu.

Die Inzidenz von TK2d ist in der bestehenden Literatur nicht direkt verfügbar. Tan et al. (2020) geben jedoch das Lifetime-Risiko für autosomal-rezessive MD an, zu denen auch TK2d gehört (67, 68). Das Lifetime-Risiko kann als Annäherung für die Inzidenz einer Erkrankung verwendet werden, wenn es sich um eine chronische, derzeit nicht heilbare Erkrankung – wie TK2d – handelt, die typischerweise im Laufe des Lebens einmalig auftritt und nicht reversibel ist. Somit spiegelt das Lifetime-Risiko die Wahrscheinlichkeit wider, im Laufe des Lebens von der Erkrankung betroffen zu sein, was unter diesen Bedingungen eine Annäherung an die kumulative Inzidenz darstellt.

Die Angaben von Tan et al. (2020) beruhen auf der öffentlich zugänglichen Genome Aggregation Database (gnomAD) (69) und einer in München ansässigen in-house Exom-Datenbank. Das Lifetime-Risiko für TK2d wird basierend auf gnomAD in der europäischen Population (ohne Finnland) mit 0,05/100.000 Personen und in der weltweiten Population mit 0,06/100.000 Personen angegeben (68). Auf Basis der in-house Exom-Datenbank beträgt das Lifetime-Risiko für TK2d 0,002/100.000 (68). Die enthaltenen Exom- und Genomsequenzen der gnomAD stammen aus weltweit durchgeführten Projekten und zeigen regional starke Schwankungen in der Häufigkeit (69, 70). Somit ist unklar, inwieweit die mit gnomAD generierten Angaben auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (67). Ebenso ist unklar, ob die in-house Exom-Datenbank ausschließlich Patientinnen und Patienten mit Wohnort in Deutschland enthält, sodass eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auch hier nicht gewährleistet ist. Die Schätzung des Lifetime-Risikos beruht zudem nicht auf tatsächlich beobachteten Fallzahlen, sondern auf der Allelhäufigkeit

bekannter kodierender Mutationen, so dass Faktoren wie Limitationen bei der Detektion von Mutationen sowie die Einschätzung ihrer Pathogenität und Penetranz zu einer Unsicherheit der Angaben beitragen.

In der Gesamtschau sind die verfügbaren Angaben zur Inzidenz der TK2d in Deutschland auf eine Publikation (Tan et al. (2020)) limitiert und mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Die identifizierte Quelle Ma et al. (2023) lässt keinen Schluss auf die Prävalenz der TK2d in Deutschland zu, da die verwendeten Daten ebenfalls mit erheblichen Unsicherheiten behaftet sind.

Aus Sicht der UCB Pharma GmbH können diese Literaturangaben daher nicht für eine zuverlässige Einschätzung der Prävalenz und Inzidenz von TK2d in Deutschland herangezogen werden.

Für die Einordnung der Häufigkeit von TK2d in Deutschland kann somit lediglich auf die Anzahl der TK2d-Patientinnen und -Patienten im lokalen Compassionate Use Programm (CUP) von Doxecitin und Doxribtimin zurückgegriffen werden. Bereits seit 2020 betreibt die UCB Pharma GmbH ein globales Expanded Access Programm (EAP, Studie TK0113; die entsprechende Datenauswertung erfolgte in der Studie TK0114), welches Patientinnen und Patienten mit TK2d den Zugang zu einer Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin bereits vor der Zulassung ermöglicht (71). In dieses globale EAP war eine deutsche Patientin bzw. ein deutscher Patient eingeschlossen (71). Das lokale CUP (Studie TK0115) wurde von der UCB Pharma GmbH im Dezember des Jahres 2024 initiiert, um Patientinnen und Patienten mit TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn von ≤ 12 Jahren in Deutschland bereits vor der Zulassung mit Doxecitin und Doxribtimin zu versorgen (72, 73). Die deutsche Patientin bzw. der deutsche Patient des globalen EAP wurde mit Beginn des lokalen CUP in dieses transferiert (74). Zusätzlich wurden zwei weitere Patientinnen und Patienten im Jahr 2025 bzw. 2026 in das CUP eingeschlossen (74). Mit Stand 27. Mai 2026 befinden sich in Deutschland somit drei Patientinnen und Patienten im CUP von Doxecitin und Doxribtimin (74). Das globale EAP und das lokale CUP wurden bei den von der DGM zertifizierten NMZ, die auf die Diagnostik von MD spezialisiert sind (53), sowie bei den entsprechenden Fachärztinnen und -ärzten bekannt gemacht (73). 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 CUP spiegelt damit aus Sicht der UCB Pharma GmbH eine für den deutschen Versorgungskontext repräsentative Patientenzahl wider, zumal nicht davon auszugehen ist, dass den von dieser äußerst schweren, deterministischen und in der Regel tödlich verlaufenden Erkrankung Betroffenen eine Therapie vorenthalten wird. Nichtsdestotrotz muss hier angemerkt werden, dass die Angaben aus dem CUP lediglich Aussagen zur Anzahl der prävalenten Patientinnen und Patienten, die für eine Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin in Frage kommen, machen und keine Aussagen zur Prävalenz der Grunderkrankung zulassen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**	**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**
Doxecitin und Doxribtimin (KYGEVVI®)	8 (3 - 12)	7 (3 - 11)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Die Zielpopulation von Doxecitin und Doxribtimin umfasst gemäß Fachinformation Kinder und Erwachsene mit genetisch bestätigter TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres (50).

Da es sich bei TK2d um eine ultra-seltene genetische, autosomal-rezessiv vererbte MD handelt, liegen bislang keine deutschen Daten hinsichtlich der Anzahl von Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation vor. Mittels orientierender Literaturrecherche konnten keine spezifischen epidemiologischen Studien für Deutschland identifiziert werden (Abschnitt 3.2.3). Die einzige identifizierte Posterpublikation von Ma et al. (66), die eine Schätzung zur Prävalenz von TK2d enthält, ist aufgrund ihrer Methodik, ihres Publikationstyps, der zugrundeliegenden nicht-epidemiologischen Einzelstudien, der selektiv betrachteten Kohorte von Hochrisiko-patientinnen und -patienten sowie des Versorgungskontextes mit hohen Unsicherheiten behaftet und lässt keine verlässliche Aussage zur Prävalenz der TK2d in Deutschland zu (Abschnitt 3.2.3). Aufgrund des Mangels an geeigneten epidemiologischen Studien hat die UCB Pharma GmbH eine Analyse auf der Basis von retrospektiven Krankenkassendaten in Auftrag gegeben. Die Herleitung der Zielpopulation erfolgt auf der Grundlage dieser Analyse, die den deutschen Versorgungskontext bestmöglich abbildet und nur in einem Schritt auf internationale Literatur zurückgreifen muss (75). Weiterhin wird das von der UCB Pharma GmbH betriebene CUP bei der Herleitung der Zielpopulation berücksichtigt (74). Wie bereits in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, konnten bereits seit 2020 Patientinnen und Patienten mit TK2d in das CUP/EAP eingeschlossen werden. Mit Stand 27. Mai 2026 befinden sich in Deutschland somit drei Patientinnen und Patienten im CUP von Doxecitin und Doxribtimin (74). Das CUP spiegelt damit aus Sicht der UCB Pharma GmbH eine für den deutschen Versorgungskontext repräsentative Patientenzahl wider.

Neben der Seltenheit der Erkrankung TK2d ist ein weiterer wesentlicher Grund für die begrenzte Datenverfügbarkeit zur Anzahl von Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation das Fehlen eines spezifischen ICD-10-GM-Codes, wodurch TK2d in Routinedaten nicht eindeutig identifizierbar ist (75). Im Rahmen der retrospektiven Krankenkassendaten-Analyse sollte daher mithilfe des übergeordneten ICD-10-GM-Codes G71.3 („mitochondriale Myopathie, anderenorts nicht klassifiziert“) zunächst näherungsweise eine MDDS-Patientenpopulation identifiziert und deren Prävalenz und Inzidenz in der in der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versicherten Bevölkerung (GKV-Bevölkerung) beschrieben werden, um davon ausgehend Schätzungen zur TK2d-Population abzuleiten (75).

Methodik der verwendeten Datenbank

Die retrospektive Krankenkassendaten-Analyse basiert auf Abrechnungsdaten von gesetzlichen Krankenversicherungen, die im Rahmen der Deutschen Analysedatenbank für Versorgungsforschung und Evaluation (DADB) zur Verfügung stehen. Die DADB enthält pseudonymisierte Abrechnungsinformationen von 15 Krankenkassen mit insgesamt ca. 4,4 Mio. GKV-Versicherten im Zeitraum von 2013-2023, dies entspricht einer 5 %-igen Stichprobe der GKV-Bevölkerung. Für das laut Datenbankstand aktuellste Jahr 2023 – auf dessen Basis die Zielpopulation für das Jahr 2026 hergeleitet wird – enthält die DADB pseudonymisierte Abrechnungsinformationen von ca. 3,0 Mio. GKV-Versicherten, entsprechend einer 4 %-igen Stichprobe der GKV-Bevölkerung. Im Rahmen dessen sind die beteiligten Krankenkassen bundesweit verteilt. Die Reliabilität und Validität der Analysedatenbankdaten wird jährlich auf der Basis verfügbarer Informationen des Bundesamtes für Soziale Sicherung (BAS) im Rahmen des Ausgleichverfahrens des

Risikostrukturausgleichs überprüft. Dabei werden Alters- und Geschlechtsverteilung, Morbidität (auf Basis von ICD-10-Kapiteln) sowie Mortalität mit der Gesamtpopulation der GKV abgeglichen. Dabei zeigt sich, dass keine statistisch signifikanten Unterschiede zur GKV-Population bestehen, sodass von einer Repräsentativität der GKV-Stichprobe ausgegangen werden kann. Dies ermöglicht eine Hochrechnung der Analyseergebnisse auf die gesamtdeutsche GKV-Population (75).

Methodik der retrospektiven Krankenkassendaten-Analyse

Zu TK2d liegen bislang keine Daten hinsichtlich Prävalenz und Versorgungssituation vor, insbesondere nicht für Deutschland. Des Weiteren liegt kein spezifischer ICD-10-GM-Code vor, sodass TK2d in Routinedaten nicht eindeutig identifizierbar ist.

TK2d wird in der Literatur innerhalb der MD den sogenannten MDDS zugeordnet (Synonyme: MDMDs, MDS, s. Abschnitt 3.2.1) (1, 14, 21-24). Nach Rücksprache mit Fachexpertinnen und -experten wurden mögliche ICD-10-GM-Codes zur Erhebung der Prävalenz und Inzidenz von MDDS in der deutschen GKV-Bevölkerung wie folgt diskutiert. Auf dieser Grundlage sollte eine Schätzung zur TK2d-Population abgeleitet werden:

- E88.4 („Mitochondriale Stoffwechselstörungen“): Dieser Code ist in der ICD-10-GM nicht implementiert und führte folglich in der Analysedatenbank zu keinen Fällen
- G73.6* („Myopathie bei Stoffwechselstörungen“): Bei diesem Code handelt es sich um einen Sekundärcode, der nur in Kombination mit einem weiteren (primären) ICD-10-GM-Code kodiert werden kann. Durch die Berücksichtigung dieses Codes kann es somit zu Doppelzählungen von Patientinnen und Patienten und damit zu einer Überschätzung der Patientenpopulation kommen. Unter diesem Code wurden zudem in der DADB ausschließlich Patientinnen und Patienten, die im Alter von 12 Jahren oder später diagnostiziert wurden, identifiziert. Da in Routinedatensätzen keine Angaben zum Alter bei Symptombeginn gemacht werden, wurde das Alter des Symptombeginns über den Zeitpunkt der inzidenten Diagnose im Datensatz approximiert. Die Fallzahlen der Inzidenz lagen zwischen 124 und 157 Patientinnen und Patienten in der GKV pro Jahr, während in der Altersgruppe ≤ 12 Jahre keine Fälle dokumentiert wurden (75). Zur Berücksichtigung einer möglichen Diagnoseverzögerung mit Diagnosestellung nach der Vollendung des 12. Lebensjahres wurde ergänzend die Inzidenz der Patientinnen und Patienten in der Altersgruppe < 18 Jahre betrachtet. Auch in dieser Altersgruppe wurden keine Fälle dokumentiert, so dass alle inzidenten Patientinnen und Patienten ausschließlich der Altersgruppe der ≥ 18-Jährigen zuzuordnen sind. Da das Anwendungsgebiet von Doxecitin und Doxribtimin ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres umfasst (50), ist diese Population nicht als repräsentativ für die Zielpopulation anzusehen. Folglich wurde dieser ICD-10-GM-Code nicht in die Selektionskriterien implementiert

- G71.3 („mitochondriale Myopathie, anderenorts nicht klassifiziert“): Es wurde auf den ICD-10-GM-Code G71.3 zurückgegriffen, da dieser gemäß Orphanet als übergeordneter Code für die TK2d geführt wird (76). Dieser Code umfasst zusätzlich weitere MD, welche sich zum Teil klinisch deutlich von MDDS und insbesondere von TK2d abgrenzen lassen (77).

Zur Identifikation prävalenter Patientinnen und Patienten mit G71.3-Diagnose wurden die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen (75):

- Analysezeitraum: 2020 bis 2023 (2019 nur als Vorbeobachtungsjahr)
- Patientinnen und Patienten mussten im Berichtsjahr vollversichert, d. h. vollbeobachtbar, sein
    - Patientinnen und Patienten, die im Berichtsjahr geboren wurden, wurden ebenfalls eingeschlossen, auch wenn – da nicht möglich – im Vor- und Berichtsjahr keine Vollversicherung vorlag
- Patientinnen und Patienten, die im Untersuchungszeitraum verstarben, wurden nicht von der Analyse ausgeschlossen
- Alter: Stratifizierung in zwei Altersgruppen
    - Patientinnen und Patienten ≤ 12 Jahre
    - Patientinnen und Patienten > 12 Jahre

  Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt aufgrund zu geringer Fallzahlen in der Altersgruppe ≤ 12 Jahre aus Datenschutzgründen altersübergreifend
- Selektion von Patientinnen und Patienten anhand des ICD-10-GM-Codes G71.3 entsprechend des M2Q-Kriteriums (mindestens eine stationäre oder zwei ambulant gesicherte Diagnosen in zwei unterschiedlichen Quartalen im Berichtsjahr)

Für die Identifikation inzidenter Patientinnen und Patienten galten zusätzlich folgende Kriterien:

- Es durfte im Jahr vor dem Berichtsjahr keine gesicherte Diagnose für G71.3 gemäß M2Q-Kriterium vorliegen (diagnosefreies Vorjahr)
- Aufgrund der geringen Fallzahlen in der Altersgruppe ≤ 12 Jahre, die aus Datenschutzgründen nicht ausgewiesen werden dürfen, wurde für die Inzidenzanalyse abweichend eine Stratifizierung nach < 18 Jahren bzw. ≥ 18 Jahren vorgenommen

Die alters- und geschlechtsadjustierte Hochrechnung von Patientenzahlen aus der DADB auf die gesamte GKV-Bevölkerung erfolgte mithilfe von Extrapolationsfaktoren, um etwaigen Abweichungen zwischen der DADB- und der GKV-Population Rechnung zu tragen und eine repräsentative Übersicht über die Patientinnen und Patienten in der GKV zu erhalten (75).

Als zusätzliche Analyse wurden die inzidenten Patientinnen und Patienten außerdem auf das Vorliegen einer genetischen Testung (basierend auf Codes des Operationen- und Prozedurenschlüssels (OPS) und Ziffern des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs für ärztliche Leistungen (EBM) entsprechend Anlage 1 des Berichts der Krankenkassendaten-Analyse (75) im Berichtsjahr oder/ und im Vorjahr der inzidenten Diagnose) untersucht. Gemäß Fachinformation ist eine genetische Testung zwingend notwendig, um TK2d sicher zu identifizieren und um entsprechend für eine Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin in Frage zu kommen. Es wird somit davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten, die keine genetische Testung erhalten haben, der Verdacht auf TK2d durch die Ärztinnen und Ärzte ausgeschlossen werden kann und diese somit nicht in das Anwendungsgebiet von Doxecitin und Doxribtimin fallen.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Krankenkassendaten-Analyse

Im zur Zeit der Analyse aktuellsten Berichtsjahr 2023 wurden 2.217 prävalente GKV-Versicherte mit einer Diagnose gemäß ICD-10-GM-Code G71.3 identifiziert (75). Dieser Code umfasst verschiedene MD, darunter auch eine seltene Form des Diabetes mellitus – der mitochondriale Diabetes – der sich klinisch deutlich von MDDS und insbesondere von TK2d abgrenzen lässt (1, 78). Im Jahr 2023 bestand bei 14 von 91 prävalenten Patientinnen und Patienten in der DADB eine zusätzliche Diabetes-Diagnose, was einem Anteil von 15,4 % entspricht. Über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg wurden 1.363 inzidente GKV-Patientinnen und -Patienten mit einer G71.3-Diagnose identifiziert, davon waren 172 (12,6 %) im Alter < 18 Jahre. Außerdem ist eine genetische Testung essenziell für eine gesicherte Diagnose der TK2d (1). Bei 28,2 % der volljährigen inzidenten GKV-Patientinnen und -Patienten (336 von 1.363 Personen) war im Jahr vor der ersten inzidenten Diagnose (Vorbeobachtungsjahr) oder im Jahr der ersten inzidenten Diagnose (Indexjahr) mindestens eine genetische Testung dokumentiert (75).

Herleitung der Zielpopulation

Die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation erfolgte unter Berücksichtigung der nachfolgend beschriebenen Selektionsschritte (siehe Abbildung 3-1). Eine Übersicht über die zugrunde liegenden Anteile und Quellen findet sich in Tabelle 3-3, die genauen Berechnungen sind in der Excel-Tabelle zur Herleitung der Zielpopulation hinterlegt (79). Um die Unsicherheiten in dieser ultra-seltenen Indikation zu adressieren, wurde eine Spanne angesetzt. Als untere Grenze der Spanne wurde die Patientenzahl im von der UCB Pharma GmbH betriebenen CUP (Studie TK0115) herangezogen (74). Die obere Grenze der Spanne wurde anhand der von der UCB Pharma GmbH beauftragten Krankenkassendaten-Analyse (75) hergeleitet.

Die Berechnungen wurden in Excel mit nicht gerundeten Zahlen durchgeführt, sofern nicht anders ausgewiesen (79). Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlenwerte in Abschnitt 3.2.4 bis auf eine Nachkommastelle gerundet angegeben.

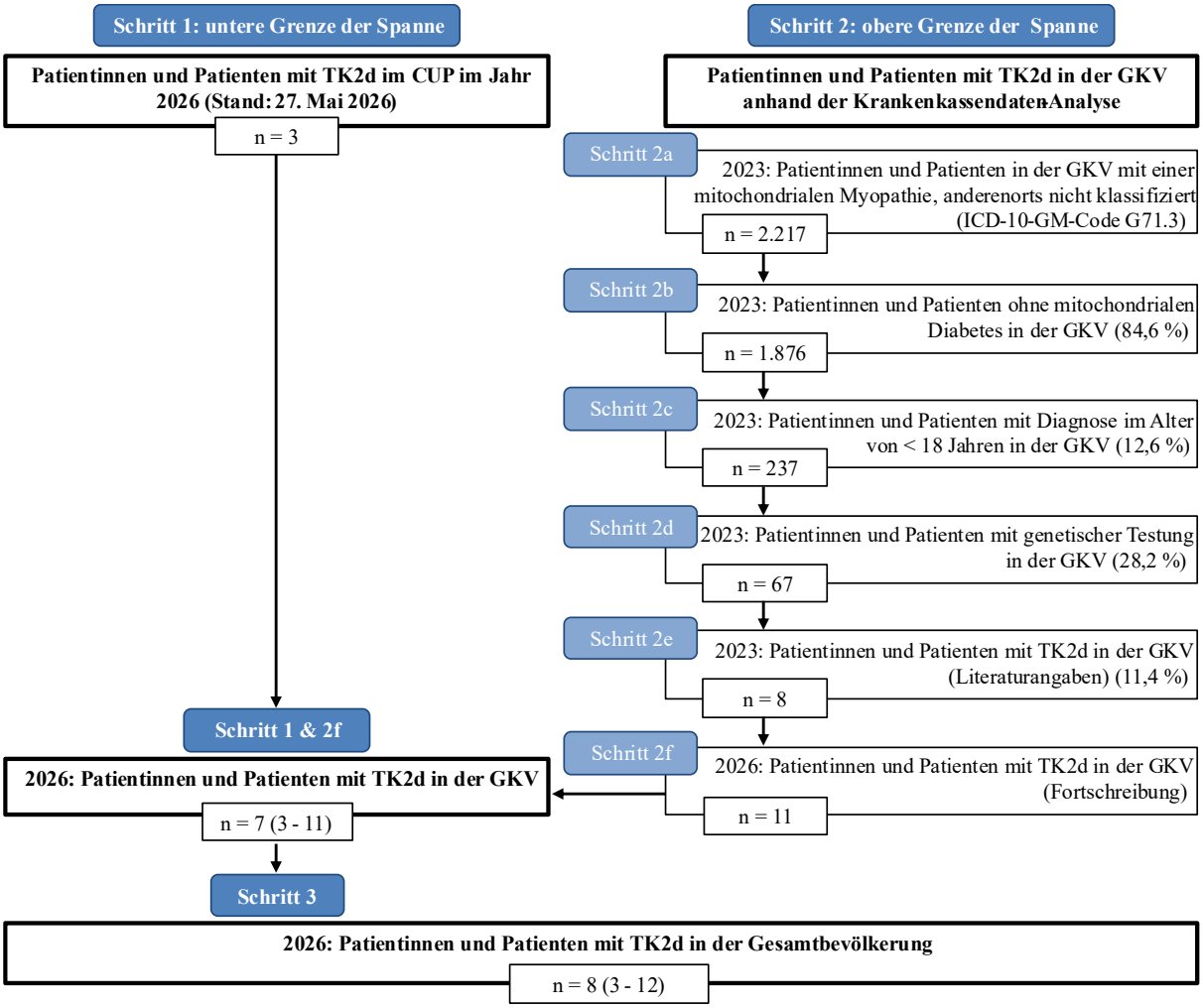

Abbildung 3-1: Vorgehen zur Herleitung der GKV-Zielpopulation von Doxecitin und Doxribtimin
Quelle: (79)

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit TK2d im CUP im Jahr 2026 (untere Grenze der Spanne)

Wie bereits in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, konnten bereits seit 2020 Patientinnen und Patienten in das CUP/EAP eingeschlossen werden. Mit Stand 27. Mai 2026 befinden sich in Deutschland somit drei Patientinnen und Patienten im CUP von Doxecitin und Doxribtimin (74). Das CUP spiegelt damit aus Sicht der UCB Pharma GmbH eine für den deutschen Versorgungskontext repräsentative Patientenzahl wider. Die Patientenzahl aus dem lokalen CUP wird im Folgenden als untere Grenze der Spanne der Zielpopulation von Doxecitin und Doxribtimin im Jahr 2026 herangezogen. Dabei wird angenommen, dass es sich bei den drei Patientinnen und Patienten im CUP um GKV-Patientinnen und -Patienten handelt. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass es sich bei TK2d um eine ultra-seltene Erkrankung handelt, sodass sich gewisse Unsicherheiten bei der Herleitung der Zielpopulation nicht vermeiden lassen (80).

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit TK2d in der GKV anhand der Krankenkassendaten-Analyse (obere Grenze der Spanne)

Schritt 2a: Patientinnen und Patienten in der GKV mit einer mitochondrialen Myopathie, anderenorts nicht klassifiziert (ICD-10-GM-Code G71.3), im Jahr 2023

Als Ausgangspopulation zur Herleitung der oberen Grenze der Spanne der Zielpopulation von Doxecitin und Doxribtimin diente die Anzahl der prävalenten Patientinnen und Patienten mit mitochondrialer, anderenorts nicht klassifizierter Myopathie (ICD-10-GM-Code G71.3) in der GKV im Jahr 2023. Diese wurde im Rahmen der Prävalenzberechnung der Krankenkassendaten-Analyse ermittelt und umfasst 2.217 Patientinnen und Patienten (75). Der ICD-10-GM-Code G71.3 erfasst neben weiteren mitochondrialen Syndromen auch alle Formen der MDDS, ohne zwischen unterschiedlichen genetischen Ursachen zu differenzieren und ohne nicht-myopathische Verlaufsformen einzuschließen. Es ist also anzunehmen, dass es bei einer weiteren Herleitung der TK2d-Prävalenz und Inzidenz in Deutschland, basierend auf dem G71.3, zu einer Überschätzung der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit TK2d in Deutschland kommen kann (75). Da TK2d in Routinedaten mangels spezifischer Kodierung nicht direkt identifizierbar ist, stellt dieser Ansatz zwar keine exakte Schätzung dar, bietet jedoch die bestmögliche Annäherung.

Schritt 2b: Patientinnen und Patienten ohne mitochondrialen Diabetes in der GKV im Jahr 2023

Der Anteil der Patientinnen und Patienten, bei welchen zusätzlich zu einer G71.3-Diagnose im Berichtsjahr mindestens eine stationäre oder eine ambulant gesicherte Diagnose für Diabetes (ICD-10-GM-Code E10, E11) vorlag, wurde im Rahmen der Krankenkassendaten-Analyse ermittelt und betrug im Jahr 2023 15,4 % (75). Da G71.3 u. a. auch für eine seltene Form des Diabetes mellitus – der mitochondriale Diabetes – kodiert, dieser aber klinisch deutlich von MDDS und insbesondere von TK2d abgegrenzt werden kann (1, 78), handelt es sich bei diesen Patientinnen und Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht um Patientinnen und Patienten mit MDDS bzw. TK2d. Somit ergibt sich ein Anteil von 84,6 % für Patientinnen und Patienten mit einer G71.3-Diagnose, die keinen Diabetes haben und potenziell an MDDS bzw. TK2d erkrankt sind. Dies entspricht einer Anzahl von 1.876 Patientinnen und Patienten im Jahr 2023 in der GKV. Da der ICD-10-GM-Code G71.3 neben MDDS und mitochondrialem Diabetes weitere MD umfasst, ist dieser Anteil mit einer Überschätzung behaftet.

Schritt 2c: Patientinnen und Patienten mit Diagnose im Alter < 18 Jahren in der GKV im Jahr 2023

Im nächsten Schritt sollte die Population der Patientinnen und Patienten mit einer G71.3-Diagnose, die keinen Diabetes haben, auf Patientinnen und Patienten mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres gemäß Fachinformation eingeschränkt werden (50). Da in Routinedatensätzen keine Angaben zum Alter bei Symptombeginn gemacht werden, wurde das Alter des Symptombeginns über den Zeitpunkt der inzidenten Diagnose im Datensatz approximiert. Dazu sollte der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose (G71.3) im Alter von ≤ 12 Jahren auf Basis der kumulierten Inzidenz (Fallzahlen) für die Jahre 2020 bis 2023 in der Krankenkassendaten-Analyse

herangezogen werden. Dies war allerdings aufgrund geringer Fallzahlen in der Altersgruppe der ≤ 12-Jährigen datenschutzrechtlich nicht möglich (75). Stattdessen wurde auf den Anteil der Patienten mit einer Diagnose (G71.3) im Alter < 18 Jahren erweitert (75). Basierend auf der kumulierten Inzidenz (Fallzahlen) für die Jahre 2020 bis 2023 von 1.363 Patientinnen und Patienten, davon 172 unter 18 Jahren, ergibt sich ein Anteil von 12,6 % (75). Dies entspricht einer Anzahl von 237 Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose im Alter von < 18 Jahren im Jahr 2023 in der GKV. Die Berücksichtigung der Inzidenz für die Altersgruppe < 18 Jahren stellt eine hinreichende Annäherung an das Kriterium des Symptombeginns im Alter von ≤ 12 Jahren dar. Allerdings muss angemerkt werden, dass es durch die Approximierung des Symptombeginns durch den Anteil der < 18-Jährigen mit inzidenter Diagnose zu einer Schätzung am oberen Rand der tatsächlichen Größenordnung kommen kann, da im Label nur Patientinnen und Patienten mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres inkludiert sind (50). Darüber hinaus kann die zeitliche Verzögerung zwischen Symptombeginn und Diagnose individuell variieren, sodass die Schätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Symptombeginn im Alter von 12 Jahren oder früher mit einer Unsicherheit behaftet ist. Unter Berücksichtigung der medianen Zeit von Symptombeginn bis zur Diagnosestellung von zwei Jahren (81) ist zu vermuten, dass diese Annäherung mit einer gewissen Aufwärtsverzerrung behaftet ist.

Schritt 2d: Patientinnen und Patienten mit genetischer Testung in der GKV im Jahr 2023

Eine genetische Testung ist essenziell für eine gesicherte Diagnose der TK2d (1). Es ist daher davon auszugehen, dass bei Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf eine TK2d-Erkrankung mit hoher Wahrscheinlichkeit auch eine genetische Testung durchgeführt wird. Im nächsten Schritt wurde daher die Zielpopulation auf diejenigen Patientinnen und Patienten, bei denen eine genetische Testung vorliegt, eingeschränkt. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit genetischer Testung wurde anhand der in Anlage 1 des Berichts zur Krankenkassendaten-Analyse (75) aufgeführten OPS-Codes und EBM-Ziffern aus dem vorliegenden Datensatz ermittelt. Bei 28,2 % der volljährigen inzidenten Patientinnen und Patienten (336 von 1.363 Personen) war im Jahr vor der ersten inzidenten Diagnose (Vorbeobachtungsjahr) oder im Jahr der ersten inzidenten Diagnose (Indexjahr) mindestens eine genetische Testung dokumentiert (75). Angewandt auf die Anzahl der 237 Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose im Alter von < 18 Jahren im Jahr 2023 in der GKV entspricht dies einer Anzahl von 67 Patientinnen und Patienten im Jahr 2023 in der GKV. In der Altersgruppe der < 12-Jährigen war auch hier die Patientenzahl in der DADB zu gering und es konnte aus datenschutzrechtlichen Gründen kein Wert ausgegeben werden. Hier ist zu berücksichtigen, dass es sich bei einer genetischen Testung im Vorbeachtungsjahr mit hoher Wahrscheinlichkeit um eine andere genetische Testung als für TK2d handelt, da Patientinnen und Patienten im Rahmen der Krankenkassendaten-Analyse im Vorbeobachtungsjahr noch keine G71.3-Diagnose aufweisen durften. Die Schätzung der Patientinnen und Patienten mit genetischer Testung in der Zielpopulation ist daher als überhöht anzusehen.

Schritt 2e: Patientinnen und Patienten mit TK2d in der GKV im Jahr 2023

Im nächsten Schritt sollte die Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit TK2d eingeschränkt werden. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sind nur wenige Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit TK2d an MDDS-Patientinnen und -Patienten verfügbar. Daher wurden in der Literatur verfügbare Angaben herangezogen. Die Publikationen wurden durch eine orientierende Literaturrecherche wie in Abschnitt 3.2.6 beschrieben identifiziert (Suchzeitpunkt 26. Mai 2026). Es konnten keine Studien mit spezifischen Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit TK2d an MDDS-Patientinnen und -Patienten für Deutschland identifiziert werden. Für diese Angaben musste daher auf internationale und europäische Studien zurückgegriffen werden (Tabelle 3-2). Es wurden insgesamt fünf Studien identifiziert. In der Meta-Analyse von Ma et al. (2023) wurde durch Simulation ein Anteil von 4 bis 15 % geschätzt (66). In Mancuso et al. (2002) wurde der Anteil an TK2d innerhalb der MDDS-Fälle mit 11 % angegeben (82). Carrozzo et al. (2003) berichteten von zwei von 16 MDDS-Patientinnen und -Patienten mit *TK2*-Mutationen, entsprechend einem Anteil von 12,5 % (83). Die höchste in der Literatur identifizierte Angabe liefert Spinazzola et al. (2019): Hier wurden bei sechs von 32 MDDS-Patientinnen und -Patienten *TK2*-Mutationen identifiziert, was einem Anteil von 18,8 % entspricht (84). In ihrem Review, welcher als Expertenmeinung eingeordnet werden kann, gibt Saada-Reisch (2004) einen Anteil von ungefähr 10 % TK2d- unter den MDDS-Patientinnen und -Patienten an (85).

Tabelle 3-2: Literaturangaben zu Anteilen der Patientinnen und Patienten mit TK2d an MDDS-Patientinnen und Patienten

Literatur	Art der Studie	Versorgungs-kontext	Patientenpopulation	Anteil der TK2d-Patientinnen und -Patienten
Ma et al. (2023)	Nicht-epidemiologische Studie (Meta-Analyse mit Monte-Carlo-Simulation)	International (keine Studie aus Deutschland eingeschlossen)	Einzelstudien umfassen überwiegend Hochrisikopopulationen (z. B. MDDS-Patientinnen und -Patienten)	4 - 15 %
Saada-Reisch (2004)	Review (Expertenmeinung)	Nicht zutreffend	(MDS-Patientinnen und -Patienten)	~ 10 %
Mancuso et al. (2002)	Nicht-epidemiologische Studie (Analyse von MDS-bezogenen Mutationen)	International (keine deutschen Patientinnen und Patienten eingeschlossen)	Hochrisikopopulation (MDS-Patientinnen und -Patienten, n = 20)	11 %
Carrozzo et al. (2003)	Nicht-epidemiologische Studie (Analyse von MDS-bezogenen Mutationen)	Italien/Spanien	Hochrisikopopulation (MDS-Patientinnen und -Patienten, n = 16)	12,5 %
Spinazzola et al. (2009)	Nicht-epidemiologische Studie (Analyse von MDS-bezogenen Mutationen)	Italien	Hochrisikopopulation (MDS-Patientinnen und -Patienten, n = 32)	18,8 %
MDS und MDDS sind als Synonyme zu verstehen. Quelle: (66, 82-84)				

Aus der niedrigsten (4 %) und der höchsten (18,8 %) in der Literatur identifizierten Angabe ergibt sich für die TK2d-Fälle innerhalb der MDDS-Population ein durchschnittlicher Anteil von 11,4 %, entsprechend einer Anzahl von acht Patientinnen und Patienten mit TK2d in der Zielpopulation für das Jahr 2023. Die Angaben aus Ma et al. (2023) basieren jedoch auf einer Meta-Analyse mit Monte-Carlo-Simulation und geben daher nicht tatsächlich beobachtete Häufigkeiten wieder. Die Limitationen der Publikation von Ma et al. (2023) (66) wurden in Abschnitt 3.2.3 detailliert beschrieben. Mancuso et al. (2002) untersuchten eine kleine Kohorte von 20 Patientinnen und Patienten, die eine myopathische Form des MDDS aufwiesen (82) und damit einer Hochrisikopopulation angehörten. Die Studie umfasste weiterhin keine Patientinnen und Patienten aus Deutschland und stand in einem nicht-epidemiologischen Kontext. Carrozzo et al. (2003) untersuchten eine ebenfalls kleine Kohorte von 16 MDDS-Patientinnen und -Patienten, die aus Italien und Spanien stammten (83). Diese Studie stand ebenso in einem nicht-epidemiologischen Kontext. Bei der Studie von Spinazzola et al. (2009) basieren die Angaben erneut auf einer kleinen Kohorte von 32 MDDS-Patientinnen und -Patienten in Italien, von denen sechs Patientinnen und Patienten *TK2*-Mutationen aufwiesen (84). Entsprechend sind auch die Angaben aus Mancuso et al. (2002), Carrozzo et al. (2003) und Spinazzola et al. (2009) mit einer hohen Unsicherheit behaftet.

Aufgrund der limitierten Datenverfügbarkeit in der ultra-seltenen Indikation TK2d musste in diesem Schritt auf internationale Studien zurückgegriffen werden, deren Aussagen mit Unsicherheiten behaftet sind und deren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt ist. Dennoch stellt dies aus Sicht der UCB Pharma GmbH die bestmögliche Herangehensweise bei der Herleitung der Zielpopulation dar, da alle anderen Schritte ausschließlich auf deutschen Routinedaten basieren.

Schritt 2f: Patientinnen und Patienten mit TK2d in der GKV im Jahr 2026 anhand der Krankenkassendaten-Analyse

Um die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit TK2d in der GKV im Jahr 2026 abzuleiten, wurde die durchschnittliche jährliche Wachstumsrate der Prävalenz für G71.3-kodierte Erkrankungen von 12,7 % aus den Berichtsjahren 2020 bis 2023 (79) auf die mittlere Anzahl an Patientinnen und Patienten mit TK2d in der GKV im Jahr 2023 angewendet. Daraus folgt eine Anzahl von elf Patientinnen und Patienten mit TK2d in der GKV im Jahr 2026. Es ist zu beachten, dass die für die Fortschreibung herangezogene jährliche Wachstumsrate der Prävalenz für G71.3-kodierte Erkrankungen nur eine mit Unsicherheiten behaftete Schätzung hinsichtlich der Prognose der TK2d-Prävalenz darstellt, da die unter G71.3 zusammengefassten Erkrankungen sehr heterogen sind.

Schritt 1 und 2f: Patientinnen und Patienten mit TK2d in der GKV im Jahr 2026

Aus den Schritten 1 und 2f lässt sich eine Anzahl von im Mittel sieben Patientinnen und Patienten bzw. eine Spanne von drei bis elf Patientinnen und Patienten mit TK2d in der GKV im Jahr 2026 ableiten.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit TK2d in der Gesamtbevölkerung im Jahr 2026

Im letzten Schritt sollte die Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit TK2d in der Gesamtbevölkerung im Jahr 2026 hochgerechnet werden. Für die Bestimmung des GKV-Anteils wurde die Anzahl der GKV-Versicherten aus den aktuellen Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) (Stichtag: 01. Mai 2026) sowie die aktuellen Angaben zur Gesamtbevölkerung Deutschlands vom Statistischen Bundesamt (Destatis) (Stichtag: 31. Dezember 2025) herangezogen (86, 87). Bei einem Bevölkerungsstand von 83.467.117 Personen und 74.560.409 gesetzlich Versicherten ergibt sich ein Anteil von 89,3 % Personen in der GKV. Bei Anwendung auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten im CUP im Jahr 2026 ergibt sich eine Anzahl von drei Patientinnen und Patienten mit TK2d in der Gesamtbevölkerung im Jahr 2026 als untere Grenze der Spanne. Angewendet auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit TK2d in der GKV im Jahr 2026 ergibt sich eine Anzahl von zwölf Patientinnen und Patienten mit TK2d in der Gesamtbevölkerung im Jahr 2026 als obere Grenze der Spanne. Für das Jahr 2026 resultiert daraus eine Prognose von im Mittel acht Patientinnen und Patienten bzw. einer Spanne von drei bis zwölf Patientinnen und Patientinnen mit TK2d in der Gesamtbevölkerung.

Zusammenfassung zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der GKV-Patienten in Deutschland

Die Zielpopulation im Anwendungsgebiet umfasst Kinder und Erwachsene mit genetisch bestätigter TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres (50).

Die zur Herleitung der Zielpopulation relevanten Herleitungsschritte sowie die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der entsprechenden Population sind in Tabelle 3-3 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-3: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation in der GKV im Jahr 2026

Schritt	Berechnung	Anteil	Patientenzahl	Quelle
Untere Grenze der Spanne				
1	Patientinnen und Patienten mit TK2d im CUP im Jahr 2026	-	3	(74)
Obere Grenze der Spanne				
2	Patientinnen und Patienten mit TK2d in der GKV anhand der Krankenkassendaten-Analyse			
2a	Patientinnen und Patienten in der GKV mit einer mitochondrialen Myopathie, anderenorts nicht klassifiziert (ICD-10-GM-Code G71.3), im Jahr 2023	-	2.217	(75)
2b	Anteil der Patientinnen und Patienten ohne mitochondrialen Diabetes in der GKV im Jahr 2023	84,6 %	1.876	(75)
2c	Anteil der Patientinnen und Patienten mit Diagnose im Alter unter 18 Jahren in der GKV im Jahr 2023	12,6 %	237	(75)
2d	Anteil der Patientinnen und Patienten mit genetischer Testung in der GKV im Jahr 2023	28,2 %	67	(75)
2e	Anteil der Patientinnen und Patienten mit TK2d in der GKV im Jahr 2023	11,4 %	8	(66, 84)
2f	Anteil der Patientinnen und Patienten mit TK2d in der GKV im Jahr 2026 anhand der Krankenkassendaten-Analyse	12,7 %	11	(75)
Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation				
1 & 2f	Patientinnen und Patienten mit TK2d in der GKV im Jahr 2026	-	7 (3 - 11)	(79)
Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation				
3	Patientinnen und Patienten mit TK2d in der Gesamtbevölkerung im Jahr 2026	-	8 (3 - 12)	(79)

Diskussion der methodischen und sonstigen Stärken und Limitationen der Herleitung

Epidemiologische Analysen im Bereich der ultra-seltenen Indikationen sind aufgrund der limitierten Datenverfügbarkeit immer mit methodischen Unsicherheiten behaftet, sodass Angaben zur Zielpopulation lediglich eine bestmögliche Annäherung darstellen können (80).

Zur Herleitung der Anzahl an erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres wurden eine retrospektive Krankenkassendaten-Analyse sowie Angaben aus der Literatur zugrunde gelegt.

Die Krankenkassendaten-Analyse erfolgte auf Basis pseudonymisierter Abrechnungsinformationen, die von den GKV routinemäßig erhoben werden und repräsentativ für die Versicherten der GKV sind (75). Damit ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext bestmöglich und im Rahmen der Möglichkeiten gewährleistet (75). Um die Patientenzahlen aus der Datenbank auf die gesamte GKV-Bevölkerung in Deutschland zu übertragen, wurde eine alters- und geschlechtsadjustierte Hochrechnung vorgenommen (75). Somit werden minimale Abweichungen in der Verteilung der Alters- und Geschlechtsgruppen zwischen der Datenbank und der GKV-Population ausgeglichen, sodass eine repräsentative Übersicht über die Patientinnen und Patienten entsteht (75). Verzerrungen, wie beispielsweise durch Selektionsbias, sind nicht zu erwarten, da in der Analysedatenbank Daten verschiedener Krankenkassenarten für Analysen zur Verfügung stehen (75). Damit unterscheidet sich die hier vorgelegte Krankenkassendaten-Analyse von der in Abschnitt 3.2.3 genannten Posterpublikation von Ma et al. (2023) (66), bei der Verzerrungen, z. B. aufgrund des Studiendesigns, nicht ausgeschlossen werden können.

Die Herleitung der Zielpopulation auf Basis des übergeordneten ICD-10-GM-Codes G71.3 liefert lediglich eine Näherung, da dieser Code eine heterogene Gruppe mitochondrialer Myopathien umfasst, die sowohl MDDS- als auch nicht-MDDS-Fälle beinhaltet und zudem nicht alle klinischen Verlaufsformen von MDDS erfasst (75). So wiesen 15,4 % der G71.3-Patientinnen und -Patienten im gleichen Berichtsjahr eine Diabetesdiagnose auf, wobei der mitochondriale Diabetes klinisch deutlich von MDDS und insbesondere von TK2d abgegrenzt werden kann (1, 78). Bei diesen Patientinnen und Patienten handelt es sich daher mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht um Patientinnen und Patienten mit MDDS bzw. TK2d. Darüber hinaus wird G71.3 u. a. auch für die Kodierung des DNA2-assoziierten mtDNA-Deletionssyndroms, des FBXL4-assoziierten enzephalomyopathischen mtDNA-Depletionssyndroms, der FASTKD2-assoziierten infantilen mitochondrialen Enzephalomyopathie, der TMEM70-assoziierten mitochondrialen Enzephalokardiomyopathie und des RRM2B-assoziierten mtDNA-Deletionssyndroms in der enzephalomyopathischen Form mit Nierentubulopathie verwendet (77). Es ist also anzunehmen, dass es bei einer Herleitung der TK2d-Prävalenz und Inzidenz in Deutschland, basierend auf dem G71.3, zu einer Überschätzung der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit TK2d in Deutschland kommen kann (75). Da TK2d in Routinedaten mangels spezifischer Kodierung nicht direkt identifizierbar ist, stellt dieser Ansatz zwar keine exakte Schätzung dar, bietet jedoch die bestmögliche Annäherung.

Da es sich bei der DADB um eine 4 %-Stichprobe der GKV im Jahr 2023 handelt und sowohl TK2d als auch die mitochondriale Myopathie (ICD-10-GM-Code G71.3) sehr seltene Erkrankungen darstellen, sind die resultierenden Fallzahlen entsprechend gering, sodass die Ergebnisse nur eingeschränkt interpretierbar sind. Eine zusätzliche Differenzierung nach Altersgruppen führt zu noch kleineren Fallzahlen, die aus Datenschutzgründen nicht ausgewiesen werden können. Die Schätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres konnte daher nur näherungsweise über den Anteil der inzidenten Patientinnen und Patienten im Alter < 18 Jahren abgebildet werden. Allerdings muss angemerkt werden, dass es durch die Approximierung des Symptombeginns durch den Anteil der < 18-Jährigen mit inzidenter Diagnose zu einer Schätzung am oberen Rand der tatsächlichen Größenordnung kommen kann, da im Label nur Patientinnen und Patienten mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres inkludiert sind (50). Darüber hinaus kann die zeitliche Verzögerung zwischen Symptombeginn und Diagnose individuell variieren, sodass die Schätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres mit einer Unsicherheit behaftet sein kann. Unter Berücksichtigung der medianen Zeit von Symptombeginn bis zur Diagnosestellung von zwei Jahren (81) und einer Betrachtung der Inzidenz bis zur Vollendung des 18. Lebensjahres innerhalb der Analyse ist zu vermuten, dass es zu keiner Unterschätzung der Population gekommen ist.

Bei der Einschränkung der Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit genetischer Testung wurden Patientinnen und Patienten mit mindestens einer genetischen Testung im Indexjahr oder im Vorbeobachtungsjahr berücksichtigt. Bei einer genetischen Testung im Vorbeobachtungsjahr handelt es sich dabei mit hoher Wahrscheinlichkeit häufig um eine andere genetische Testung als für TK2d, da Patientinnen und Patienten im Rahmen der Krankenkassendaten-Analyse im Vorbeobachtungsjahr noch keine G71.3-Diagnose aufweisen durften. Die Schätzung der Patientinnen und Patienten mit genetischer Testung in der Zielpopulation ist daher als überhöht anzusehen.

Zur Schätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit TK2d innerhalb der MDDS-Population gibt es in der Literatur verschiedene Angaben (66, 82-84). In der vorliegenden Herleitung wurden Angaben aus den Publikationen von Ma et al. (2023) sowie Spinazzola et al. (2009) als Grenzwerte für die obere und untere Grenze der Spanne herangezogen. Die Angaben aus Ma et al. (2023) basieren auf einer Meta-Analyse mit Monte-Carlo-Simulation und geben daher nicht tatsächlich beobachtete Häufigkeiten wieder. Die Limitationen der Posterpublikation von Ma et al. (2023) wurden in Abschnitt 3.2.3 detailliert beschrieben (66). Mancuso et al. (2002) untersuchten eine kleine Kohorte von 20 Patientinnen und Patienten, die eine myopathische Form des MDDS aufwiesen (82) und damit einer Hochrisikopopulation angehörten. Die Studie umfasste weiterhin keine Patientinnen und Patienten aus Deutschland und stand in einem nicht-epidemiologischen Kontext. Carrozzo et al. (2023) untersuchten eine ebenfalls kleine Kohorte von 16 MDDS-Patientinnen und -Patienten, die aus Italien und Spanien stammten (83). Diese Studie stand ebenso in einem nicht-epidemiologischen Kontext. Bei der Studie von Spinazzola et al. (2009) basieren die Angaben erneut auf einer kleinen Kohorte von 32 MDDS-Patientinnen und -Patienten in Italien, von denen sechs Patientinnen

und Patienten *TK2*-Mutationen aufwiesen (84). Entsprechend sind auch die Angaben aus Mancuso et al. (2002), Carrozzo et al. (2003) und Spinazzola et al. (2009) mit einer hohen Unsicherheit behaftet. Aufgrund der limitierten Datenverfügbarkeit in der ultra-seltenen Indikation TK2d lagen ausschließlich Angaben aus internationalen Studien vor, deren Aussagen mit Unsicherheit behaftet sind und deren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt ist. Dennoch stellt dies aus Sicht der UCB Pharma GmbH die bestmögliche Herangehensweise bei der Herleitung der Zielpopulation dar, da alle anderen Schritte ausschließlich auf deutschen Routinedaten basieren.

Im Hinblick auf das von der UCB Pharma GmbH seit 2020 angebotene globale EAP (Studie TK0113) und das seit 2024 angebotene lokale CUP (Studie TK0115) sowie die damit verbundenen Maßnahmen zur Steigerung der Disease Awareness in Deutschland kann die in diesem Nutzendossier vorgelegte Anzahl von drei bis elf GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation als nachvollziehbare, jedoch in der oberen Grenze der Spanne überschätzte Populationsgröße betrachtet werden.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Es liegen keine Angaben zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz für TK2d in den nächsten fünf Jahren aus der Literatur vor. Aus der Krankenkassendaten-Analyse ergibt sich für die Jahre 2020 bis 2023 für den der TK2d übergeordneten ICD-10-GM-Code G71.3 ein durchschnittlicher jährlicher Anstieg der Prävalenz um 12,7 % (75, 79). Dieser Anstieg wird als Annäherung für die Entwicklung der Prävalenz der TK2d herangezogen (Tabelle 3-4). Da der ICD-10-GM-Code G71.3 eine heterogene Gruppe mitochondrialer Myopathien umfasst, innerhalb der die TK2d nur einen sehr kleinen Anteil von Diagnosen innerhalb dieses Codes ausmacht, ist die Annahme einer ähnlichen Entwicklung der Prävalenz mit großen Unsicherheiten behaftet, da Faktoren wie Unterschiede in den verfügbaren Therapien, Einfluss dieser Therapien auf das Überleben der Patientinnen und Patienten sowie die Bevölkerungsentwicklung eine Rolle spielen können.

Wie bereits in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, konnten bereits seit 2020 Patientinnen und Patienten mit TK2d in das CUP/EAP eingeschlossen werden. Mit Stand 27. Mai 2026 befinden sich in Deutschland somit drei Patientinnen und Patienten im CUP von Doxecitin und Doxribtimin (74). Das CUP spiegelt damit aus Sicht der UCB Pharma GmbH eine für den deutschen Versorgungskontext repräsentative Patientenzahl wider. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der Erfahrung aus dem globalen EAP und dem lokalen CUP, dass seit 2020 maximal drei TK2d-Fälle eingeschlossen wurden (74), ist aus Sicht der UCB Pharma GmbH nicht von einem starken Anstieg der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet für die nächsten fünf Jahre auszugehen.

Tabelle 3-4: Voraussichtliche Entwicklung der Zielpopulation in Deutschland für die Jahre 2026 bis 2031

Jahr	**2023**	**2024**	**2025**	**2026**	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**
Kinder und Erwachsene mit genetisch bestätigter TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres.									
GKV-Patientinnen und -Patienten[a]	4 (1 - 8)	5 (1 - 9)	6 (2 - 10)	**7 (3 - 11)**	8 (3 - 12)	9 (4 - 14)	10 (4 - 16)	11 (5 - 18)	13 (5 - 20)
Patientinnen und Patienten in der Ziel-population[b]				**8 (3 - 12)**	9 (4 - 14)	10 (4 - 15)	11 (5 - 17)	13 (5 - 20)	14 (6 - 22)

Die Berechnung erfolgte auf Basis von nicht-gerundeten Zahlen.

a: Seit 2020 betreibt die UCB Pharma GmbH ein globales EAP (Studie TK0113), welches Patientinnen und Patienten mit TK2d den Zugang zu einer Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin bereits vor der Zulassung ermöglicht (71). In dieses globale EAP war eine deutsche Patientin bzw. ein deutscher Patient eingeschlossen (71). Das lokale CUP (Studie TK0115) wurde von der UCB Pharma GmbH im Dezember des Jahres 2024 initiiert (72, 73). Die deutsche Patientin bzw. der deutsche Patient des globalen EAP wurde mit Beginn des lokalen CUP in dieses transferiert (74). Zusätzlich wurden zwei weitere Patientinnen bzw. Patienten in das CUP eingeschlossen (74). Mit Stand 27. Mai 2026 befinden sich in Deutschland somit drei Patientinnen und Patienten im CUP von Doxecitin und Doxribtimin (74). Für die untere Grenze der Spanne wurde die Fortschreibung auf Basis der Patientinnen und Patienten im lokalen CUP zum Stand 27. Mai 2026 (n = 3) durchgeführt. Die Fortschreibung für die obere Grenze der Spanne basiert auf den Berechnungen aus der Krankenkassendaten-Analyse für das Jahr 2023 (n = 8) (75). Für die Fortschreibung wurde eine durchschnittliche jährliche Wachstumsrate der Prävalenz von 12,7 % herangezogen.

b: Für die Hochrechnung von der GKV-Population auf die Gesamtbevölkerung wurde ein GKV-Anteil von 89,3 % (Stand 22. Juni 2026) herangezogen (86, 87).

Quelle: (79)

Ausgehend von der Anzahl der Patientinnen und Patienten im CUP im Jahr 2026 (n = 3) ergibt sich unter Anwendung einer jährlichen Wachstumsrate der G71.3-Prävalenz von 12,7 % für die untere Grenze der Spanne eine Anzahl von drei Patientinnen und Patienten im Jahr 2026 bzw. fünf Patientinnen und Patienten im Jahr 2031 in der GKV-Zielpopulation. Basierend auf der oben beschriebenen Herleitung auf Basis der Krankenkassendaten-Analyse (Abbildung 3-1) ergibt sich für die obere Grenze der Spanne der Zielpopulation eine Anzahl von acht GKV-Patientinnen und -Patienten im Jahr 2023. Nach Anwendung der jährlichen Wachstumsrate der G71.3-Prävalenz von 12,7 % ergibt sich somit für die obere Grenze der Spanne eine Anzahl von elf GKV-Patientinnen und -Patienten im Jahr 2026 bzw. 20 GKV-Patientinnen und -Patienten im Jahr 2031. Im Mittelwert ergeben sich sieben GKV-Patientinnen und Patienten für das Jahr 2026 bzw. 13 GKV-Patientinnen und Patienten für das Jahr 2031.

Für die Hochrechnung auf die gesamte Zielpopulation in Deutschland wird der GKV-Anteil von 89,3 % (Stand: 22. Juni 2026) herangezogen (86). Daraus ergibt sich eine Zielpopulation von drei bis zwölf Patientinnen und Patienten (Mittelwert: acht Patientinnen und Patienten) für das Jahr 2026 bzw. sechs bis 22 Patientinnen und Patienten (Mittelwert: 14 Patientinnen und Patienten) für das Jahr 2031.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Anzahl der Patienten in der GKV**
Doxecitin und Doxribtimin (KYGEVVI®)	Kinder und Erwachsene mit genetisch bestätigter TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres	erheblicher Zusatznutzen	7 (3 – 11)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Doxecitin und Doxribtimin. Die Herleitung der Patientenzahlen wurde in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 ausführlich beschrieben.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Zur Beschreibung der Erkrankung sowie des therapeutischen Bedarfs (Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2) wurden Übersichts- und Originalartikel sowie Fachliteratur mittels einer orientierenden Literaturrecherche identifiziert. Des Weiteren wurden Informationen aus deutschen Leitlinien auf dem Gebiet der Neurologie entnommen.

Für Angaben zum Wirkstoff Doxecitin und Doxribtimin wurde die Fachinformation verwendet (50).

Zur Darstellung der Prävalenz und Inzidenz (Abschnitt 3.2.3) wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Die Suche erfolgte in der Datenbank PubMed unter Verwendung der Suchbegriffe "thymidine kinase 2 deficiency" OR TK2D [all fields] resultierend in 104 Treffern (Suchzeitpunkt 26. Mai 2026). Zusätzlich erfolgte eine händische Suche nach Congress Abstracts, durch die zwei Treffer identifiziert wurden. Die Einschlusskriterien umfassten populationsbasierte Studien, welche epidemiologische Kennzahlen (Prävalenzraten und/oder Inzidenzraten) in einer Allgemeinbevölkerung berichten. Die Ausschlusskriterien umfassten Fallberichte und -serien sowie Chart Reviews, welche die Anzahl der TK2d-Patientinnen und -Patienten, aber keine dazugehörige definierte Population, die der Allgemeinbevölkerung entspricht und in der die Prävalenz erhoben wurde, berichten. Die Ausschlusskriterien umfassten weiterhin Studien, welche auf Simulationen basieren und somit keine Prävalenz-/Inzidenzraten innerhalb einer allgemeinen Population berichten. Des Weiteren werden auch Reviews und sonstige Publikationen ausgeschlossen, welche eine Prävalenz berichten, die wiederum auf Studientypen basiert, welche in die oben genannten Ausschlusskriterien fallen.

Die Bestimmung der Größe der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) erfolgte auf Basis von GKV-Versichertendaten und Angaben aus der in der orientierenden Recherche identifizierten Literatur.

Bei der Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde eine Krankenkassendaten-Analyse herangezogen (75). Diese wurde in Übereinstimmung mit der Leitlinie „Gute Epidemiologische Praxis“ bzw. „Gute Praxis Sekundärdatenanalyse“ sowie mittels „Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten-Analysen Version 2“ (STROSA2) durchgeführt. Die Analyse wurde detailliert im Studienprotokoll a priori definiert und beschrieben (75). Gemäß STROSA2 wurden die Ergebnisse der Sekundärdatenanalyse in den Abschnitten 3.2.4 und 3.2.5 sowie im Studienbericht (75) systematisch berichtet und deren Limitation diskutiert.

Zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit TK2d an MDDS-Patientinnen und -Patienten (Abschnitt 3.2.4) wurde eine orientierende Literaturrecherche in der Datenbank PubMed unter Verwendung der Suchbegriffe "thymidine kinase 2 deficiency" OR TK2D AND "mitochondrial dna depletion syndrome" [all fields] durchgeführt (Suchzeitpunkt 26. Mai 2026). Die Suche resultierte in 47 Treffern. Zusätzlich erfolgte eine händische Suche nach Congress Abstracts, durch die vier Treffer identifiziert wurden. Die Einschlusskriterien umfassten Studien, welche den Anteil von Patientinnen und Patienten mit TK2d an MDDS-Patientinnen und -Patienten berichten, und/oder Studien, aus denen dieser Anteil ermittelt werden kann, unabhängig vom Studiendesign. Studien, die nicht den Einschlusskriterien entsprachen, wurden ausgeschlossen.

Die Angaben zum Bevölkerungsstand in Deutschland und zur Anzahl der GKV-Versicherten wurden den veröffentlichten Statistiken auf den Internetseiten von Destatis (87) bzw. des BMG (86) entnommen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Berardo A, Dominguez-Gonzalez C, Engelstad K, Hirano M. Advances in Thymidine Kinase 2 Deficiency: Clinical Aspects, Translational Progress, and Emerging Therapies. J Neuromuscul Dis. 2022;9(2):225-235.
2. Garone C, Taylor RW, Nascimento A, Poulton J, Fratter C, Dominguez-Gonzalez C, et al. Retrospective natural history of thymidine kinase 2 deficiency. J Med Genet. 2018;55(8):515-521.
3. Amtmann D, Gammaitoni AR, Galer BS, Salem R, Jensen MP. The impact of TK2 deficiency syndrome and its treatment by nucleoside therapy on quality of life. Mitochondrion. 2023;68:1-9.
4. United Mitochondrial Disease Foundation (UMDF). TK2d Patient Listening Session – Monday, January 31, 2022. 2022.
5. Wang J, El-Hattab AW, Wong LJC. TK2-Related Mitochondrial DNA Maintenance Defect, Myopathic Form. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026; 2012 Dec 6 [Updated 2018 Jul 26]. Verfügbar unter: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114628/.
6. Karaa A, Hareendran A, Waller K, Yeske P, Morrison A, Ross M, et al. Patients' lived experience of thymidine kinase 2 deficiency: the online survey-based assessment of TK2d patient perspectives study. Therapeutic Advances in Rare Disease. 2026;7:1-17.
7. Karaa A, Hareendran A, Lambert J, Morrison A, Ross M, Waller K, et al. Burden and impact of caring for those with thymidine kinase 2 deficiency (TK2d): results from the Assessment of TK2d Patient Perspectives (ATP) study. Presented at: United Mitochondrial Medicine Foundation (UMDF) Mitochondrial Medicine 2025 Conference; St. Louis, MO, USA. 2025.
8. Yeske P, Balcells C, Hareendran A, Lambert J, Morrison A, Ross M, et al. Burden and impact of caring for those with thymidine kinase 2 deficiency (TK2d): results from the Assessment of TK2d Patient Perspectives (ATP) study. Presented at: Muscular Dystrophy Association (MDA) Clinical & Scientific Conference; Dallas, TX, USA. 2025.
9. de Barcelos IP, Emmanuele V, Hirano M. Advances in primary mitochondrial myopathies. Curr Opin Neurol. 2019;32(5):715-721.
10. Encyclopedia Britannica. DNA: Encyclopedia Britannica, Inc.; 2026. Aufgerufen am: 26.05.2026. Verfügbar unter: https://www.britannica.com/science/DNA.

11. Osellame LD, Blacker TS, Duchen MR. Cellular and molecular mechanisms of mitochondrial function. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2012;26(6):711-723.
12. Ramón J, Vila-Julià F, Molina-Granada D, Molina-Berenguer M, Melià MJ, García-Arumí E, et al. Therapy Prospects for Mitochondrial DNA Maintenance Disorders. Int J Mol Sci. 2021;22(12):6447.
13. Schlieben LD, Prokisch H. The Dimensions of Primary Mitochondrial Disorders. Front Cell Dev Biol. 2020;8:600079.
14. Kornblum C, Deschauer M, Eisenhardt C-P, Horvath R, Jackson S, Kunz WS, et al. Mitochondriale Erkrankungen, S1-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2021.
15. van de Loo KFE, van Zeijl NT, Custers JAE, Janssen MCH, Verhaak CM. A conceptual disease model for quality of life in mitochondrial disease. Orphanet J Rare Dis. 2022;17(1):263.
16. Klopstock T, Priglinger C, Yilmaz A, Kornblum C, Distelmaier F, Prokisch H. Mitochondrial Disorders. Dtsch Arztebl Int. 2021;118(44):741-748.
17. Chanprasert S, Scaglia F. Chapter 23 - TK2-Related Mitochondrial DNA Depletion Syndrome, Myopathic Form. In: Saneto RP, Parikh S, Cohen BH. Mitochondrial Case Studies. Boston: Academic Press; 2016. p. 207-213. Verfügbar unter: https://www.sciencedirect.com/science/chapter/edited-volume/abs/pii/B9780128008775000231.
18. Manini A, Meneri M, Rodolico C, Corti S, Toscano A, Comi GP, et al. Case Report: Thymidine Kinase 2 (TK2) Deficiency: A Novel Mutation Associated With Childhood-Onset Mitochondrial Myopathy and Atypical Progression. Front Neurol. 2022;13:857279.
19. Radelfahr F, Klopstock T. Mitochondriale Erkrankungen. Nervenarzt. 2019;90(2):121-130.
20. Chanprasert S, Wang J, Weng S-W, Enns GM, Boué DR, Wong BL, et al. Molecular and clinical characterization of the myopathic form of mitochondrial DNA depletion syndrome caused by mutations in the thymidine kinase (TK2) gene. Mol Genet Metab. 2013;110(1-2):153-161.
21. Domínguez-González C, Hernández-Laín A, Rivas E, Hernández-Voth A, Sayas Catalán J, Fernández-Torrón R, et al. Late-onset thymidine kinase 2 deficiency: a review of 18 cases. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):100.
22. Domínguez-González C, Hernández-Voth A, de Fuenmayor-Fernández de la Hoz CP, Guerrero LB, Morís G, García-García J, et al. Metrics of progression and prognosis in untreated adults with thymidine kinase 2 deficiency: An observational study. Neuromuscul Disord. 2022;32(9):728-735.
23. El-Hattab AW, Craigen WJ, Scaglia F. Mitochondrial DNA maintenance defects. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2017;1863(6):1539-1555.
24. López-Gómez C, Cámara Y, Hirano M, Martí R. 232nd ENMC international workshop: Recommendations for treatment of mitochondrial DNA maintenance disorders. 16 - 18-June 2017, Heemskerk, The Netherlands. Neuromuscular Disorders. 2022;32(7):609-620.
25. Domínguez-González C, Madruga-Garrido M, Hirano M, Martí I, Martín MA, Munell F, et al. Collaborative model for diagnosis and treatment of very rare diseases: experience in Spain with thymidine kinase 2 deficiency. Orphanet J Rare Dis. 2021;16(1):407.

26. Wang J, Kim E, Dai H, Stefans V, Vogel H, Al Jasmi F, et al. Clinical and molecular spectrum of thymidine kinase 2-related mtDNA maintenance defect. Mol Genet Metab. 2018;124(2):124-130.
27. Saada A, Shaag A, Mandel H, Nevo Y, Eriksson S, Elpeleg O. Mutant mitochondrial thymidine kinase in mitochondrial DNA depletion myopathy. Nature Genetics. 2001;29(3):342-344.
28. Domínguez-González C, Madruga-Garrido M, Mavillard F, Garone C, Aguirre-Rodríguez FJ, Donati MA, et al. Deoxynucleoside Therapy for Thymidine Kinase 2-Deficient Myopathy. Ann Neurol. 2019;86(2):293-303.
29. Jou C, Nascimento A, Codina A, Montoya J, Lopez-Gallardo E, Emperador S, et al. Pathological Features in Paediatric Patients with TK2 Deficiency. Int J Mol Sci. 2022;23(19).
30. Moreno CAM, Artilheiro MC, Fonseca ATQSM, da Silva AMS, Fernandes TR, Camelo CG, et al. Clinical and molecular spectrum of TK2-deficiency: a large Brazilian cohort. Scientific Reports. 2025;15(1):9013.
31. El-Hattab AW, Scaglia F. Mitochondrial DNA depletion syndromes: review and updates of genetic basis, manifestations, and therapeutic options. Neurotherapeutics. 2013;10(2):186-198.
32. Dominguez-Gonzalez C, Badosa C, Madruga-Garrido M, Martí I, Paradas C, Ortez C, et al. Growth Differentiation Factor 15 is a potential biomarker of therapeutic response for TK2 deficient myopathy. Sci Rep. 2020;10(1):10111.
33. Lehtonen JM, Auranen M, Darin N, Sofou K, Bindoff L, Hikmat O, et al. Diagnostic value of serum biomarkers FGF21 and GDF15 compared to muscle sample in mitochondrial disease. Journal of Inherited Metabolic Disease. 2021;44(2):469-480.
34. Domínguez-González C, Garone C, Nascimento A, Ma Y, Boudiaf N, Kim R, et al. Disease burden of untreated thymidine kinase 2 deficiency: insights from a large patient dataset. Brain Communications. 2026:fcag200.
35. Wijnhoven TM, de Onis M, Onyango AW, Wang T, Bjoerneboe G-EA, Bhandari N, et al. Assessment of gross motor development in the WHO Multicentre Growth Reference Study. Food and nutrition bulletin. 2004;25(1_suppl_1):S37-S45.
36. Kuin R, Groothuis J, Buit P, Janssen M, Knuijt S. Dysarthria and dysphagia in patients with mitochondrial diseases. Mol Genet Metab. 2024;142(3):108510.
37. Read JL, Whittaker RG, Miller N, Clark S, Taylor R, McFarland R, et al. Prevalence and severity of voice and swallowing difficulties in mitochondrial disease. International journal of language & communication disorders. 2012;47(1):106-111.
38. Deschauer M, Schilling B, Sittinger S. Schluckstörungen. S. 34-36. In: Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (2024). DGM-Handbuch Mitochondriale Erkrankungen. 3. vollständig überarbeitete Neuauflage. 2024.
39. Walter de Gruyter GmbH. Pschyrembel Online. Suchwort "Dysphagie": 2026. Aufgerufen am: 01.06.2026. Verfügbar unter: https://www.pschyrembel.de/Dysphagie/K06EK.
40. Chiesi Pharmaceuticals GmbH. Mehr Luft. Unterstützung bei Asthma & COPD. Ungewollter Gewichtsverlust bei Lungenerkrankungen: 2021. Aufgerufen am: 01.06.2026. Verfügbar unter: https://mehr-luft.at/aktuell/ungewollter-gewichtsverlust-bei-lungenerkrankungen.
41. Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (DGM). Atemtherapie & außerklinische Beratung: 0000. Aufgerufen am: 01.06.2026. Verfügbar unter: https://www.dgm.org/diagnose-therapie/atemtherapie-beatmung.

42. Helmholtz Zentrum München - Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (DFGU) (GmbH). Ernährung bei Lungenerkrankungen: 2026. Aufgerufen am: 03.06.2026. Verfügbar unter: https://www.lungeninformationsdienst.de/leben-mit-der-krankheit/ernaehrung.
43. Lungenliga Thurgau. Ernährung bei Lungenkrankheiten. 0000. Verfügbar unter: https://www.lungenliga.ch/sites/default/files/documents/merkblatt_ernahrung-bei-lungenkrankheiten.pdf
44. MSD. MSD Manual. Ausgabe für Patienten. Kurzatmigkeit: 2025. Aufgerufen am: 02.06.2026. Verfügbar unter: https://www.msdmanuals.com/de/heim/lungen-und-atemwegserkrankungen/symptome-von-lungenerkrankungen/kurzatmigkeit.
45. Durmus H, Gedikbaşı A, Ceylaner S, Çakar A, Mergen S, Kıyan E, et al. Late-onset TK2 deficiency in adults: Long-term clinical outcomes of deoxynucleoside therapy. Mitochondrion. 2026:102138.
46. Emmanuele V, Ganesh J, Vladutiu G, Haas R, Kerr D, Saneto RP, et al. Time to harmonize mitochondrial syndrome nomenclature and classification: A consensus from the North American Mitochondrial Disease Consortium (NAMDC). Mol Genet Metab. 2022;136(2):125-131.
47. Domínguez-González C, Fernández-Torrón R, Moore U, de Fuenmayor-Fernández de la Hoz CP, Vélez-Gómez B, Cabezas JA, et al. Muscle MRI characteristic pattern for late-onset TK2 deficiency diagnosis. J Neurol. 2022;269(7):3550-3562.
48. Grier J, Hirano M, Karaa A, Shepard E, Thompson JLP. Diagnostic odyssey of patients with mitochondrial disease: Results of a survey. Neurol Genet. 2018;4(2):e230.
49. UCB Pharma S.A. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS KYGEVVI® (Doxecitine and Doxribtimine). 2026.
50. UCB Pharma S.A. Fachinformation KYGEVVI® (Stand: März 2026). Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de. 2026.
51. Balcells CF, Wilkinson AL, Harte S, Karaa A, Gammaitoni AR, Orujov E. Living with thymidine kinase 2 deficiency (TK2d): Using insights and perspectives from patients and caregivers to help connect an ultra-rare community, improve disease awareness, and inform treatment management. Presented at: National Organization for Rare Disorders (NORD) Rare Diseases & Orphan Products Breakthrough Summit; Virtual. 2021.
52. Shearer AE, Hildebrand MS, Odell AM, Smith RJH. Genetic Hearing Loss Overview. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026; 1999 Feb 14 [Updated 2025 Apr 3]. Verfügbar unter: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1434/.
53. Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (DGM). Neuromuskuläre Zentren: 0000. Aufgerufen am: 11.06.2026. Verfügbar unter: https://www.dgm.org/diagnose-therapie/neuromuskulaere-zentren.
54. European Medicines Agency (EMA), Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation. Thymidine and deoxycytidine for treatment of mitochondrial DNA depletion syndrome, myopathic form (EMA/210409/2017). 2017.

55. European Medicines Agency (EMA), Committee for Orphan Medicinal Products. Orphan Maintenance Assessment Report of an orphan medicinal product submitted for marketing authorisation application. Kygevvi (Thymidine and deoxycytidine). Treatment of mitochondrial DNA depletion syndrome, myopathic form. EU/3/17/1870. 2026.
56. Modis Therapeutics. Modis Therapeutics Announces PRIME Designation Granted by the European Medicines Agency to MT1621 for the Treatment of TK2 Deficiency: PR Newswire; 2018. Aufgerufen am: 22.06.2026. Verfügbar unter: https://www.prnewswire.com/news-releases/modis-therapeutics-announces-prime-designation-granted-by-the-european-medicines-agency-to-mt1621-for-the-treatment-of-tk2-deficiency-300748795.html.
57. Modis Therapeutics. Modis Therapeutics Announces that MT1621 Receives Breakthrough Therapy Designation from FDA for the Treatment of TK2 Deficiency: PR Newswire; 2019. Aufgerufen am: 26.05.2026. Verfügbar unter: https://www.prnewswire.com/news-releases/modis-therapeutics-announces-that-mt1621-receives-breakthrough-therapy-designation-from-fda-for-the-treatment-of-tk2-deficiency-300796790.html.
58. Lopez-Gomez C, Hewan H, Sierra C, Akman HO, Sanchez-Quintero MJ, Juanola-Falgarona M, et al. Bioavailability and cytosolic kinases modulate response to deoxynucleoside therapy in TK2 deficiency. EBioMedicine. 2019;46:356-367.
59. Lopez-Gomez C, Levy RJ, Sanchez-Quintero MJ, Juanola-Falgarona M, Barca E, Garcia-Diaz B, et al. Deoxycytidine and Deoxythymidine Treatment for Thymidine Kinase 2 Deficiency. Ann Neurol. 2017;81(5):641-652.
60. Garone C, Garcia-Diaz B, Emmanuele V, Lopez LC, Tadesse S, Akman HO, et al. Deoxypyrimidine monophosphate bypass therapy for thymidine kinase 2 deficiency. EMBO Mol Med. 2014;6(8):1016-1027.
61. Bos I, Wynia K, Almansa J, Drost G, Kremer B, Kuks J. The prevalence and severity of disease-related disabilities and their impact on quality of life in neuromuscular diseases. Disability and rehabilitation. 2019;41(14):1676-1681.
62. Gocheva V, Schmidt S, Orsini A-L, Hafner P, Schaedelin S, Rueedi N, et al. Association between health-related quality of life and motor function in ambulant and nonambulant duchenne muscular dystrophy patients. Journal of child neurology. 2019;34(14):873-885.
63. Brown L, Hoffman K, Corbo-Galli C, Dong S, Zumpf K, Weigel C, et al. Use of the assessment of caregiver experience with neuromuscular disease (ACEND) in spinal muscular atrophy. Journal of Clinical Medicine. 2024;13(4):921.
64. Lee YJ, Bae H, Shim YK, Cho JS, Chae JH, Kwon S. Impact of Nusinersen on the Health-Related Quality of Life and Caregiver Burden in Patients with Spinal Muscular Atrophy with Symptom Onset before the Age of 6 Months. Annals of Child Neurology. 2025;33(2):39-47.
65. Genome Aggregation Database (gnomAD). TK2 (thymidine kinase 2): 2026. Aufgerufen am: 02.06.2026. Verfügbar unter: https://gnomad.broadinstitute.org/gene/ENSG00000166548?dataset=gnomad_r4.
66. Ma Y, Hines L, Agne M, Chinn C. EPH140. Prevalence estimation of thymidine kinase 2 deficiency, an ultra-rare autosomal recessive mitochondrial disease. Presented at: ISPOR Europe 2023; Copenhagen, Denmark. Verfügbar unter: https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2023/tk2d-prevalenceispor-eu-poster24oct23128145-pdf.pdf?sfvrsn=6f123ff9_0. 2023.

67. Tan J, Wagner M, Stenton SL, Strom TM, Wortmann SB, Prokisch H, et al. Lifetime risk of autosomal recessive mitochondrial disorders calculated from genetic databases. EBioMedicine. 2020;54:102730.
68. Tan J, Wagner M, Stenton SL, Strom TM, Wortmann SB, Prokisch H, et al. Lifetime risk of autosomal recessive mitochondrial disorders calculated from genetic databases. Supplement mmc4. EBioMedicine 2020;54:102730. 2020.
69. Chen S, Francioli LC, Goodrich JK, Collins RL, Kanai M, Wang Q, et al. A genomic mutational constraint map using variation in 76,156 human genomes. Nature. 2024;625(7993):92-100.
70. Gudmundsson S, Singer-Berk M, Watts NA, Phu W, Goodrich JK, Solomonson M, et al. Variant interpretation using population databases: Lessons from gnomAD. Human mutation. 2022;43(8):1012-1030.
71. UCB Biopharma SRL. FINAL REPORT TK0114 - DATA COLLECTION FOR PATIENTS IN THE COMPANY-SUPPORTED EXPANDED ACCESS PROGRAM [unveröffentlicht]. 2024.
72. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Bestätigte Anzeige eines Härtefallprogramms nach § 4 Abs. 1 AMHV [unveröffentlicht]. 2024.
73. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Aktuell laufende und bestätigte Arzneimittel-Härtefallprogramme: 2026. Aufgerufen am: 02.06.2026. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Klinische-Pruefung/Compassionate-Use/compUse-tabelle.html.
74. UCB. INTERIM REPORT: COMPASSIONATE USE PROGRAM FOR DOXECITINE AND DOXRIBTIMINE Version 1.0 [unveröffentlicht]. 2026.
75. Melnik S, Marquardt S, Schiller M. Epidemiologie von Patient:innen mit Mitochondrialer Myopathie/Mitochondrialen DNA-Depletionssyndromen (MDDS) in Deutschland als Grundlage zur Prävalenzabschätzung der Thymidinkinase-2-Defizienz (Version 1.0). STROSA Bericht (STROSA Version 2) [unveröffentlicht]. 2025.
76. Orphanet. TK2-assoziiertes mitochondriales DNA-Depletionssyndrom, myopathische Form: 2026. Aufgerufen am: 06.07.2026. Verfügbar unter: https://www.orpha.net/de/disease/detail/254875.
77. ICDList.com. 2026 ICD-10-CM Diagnosis Code G71.3. Mitochondrial myopathy, not elsewhere classified: 2026. Aufgerufen am: 02.06.2026. Verfügbar unter: https://icdlist.com/icd-10/G71.3.
78. Varughese R, Rahman S. Endocrine dysfunction in primary mitochondrial diseases. Endocrine Reviews. 2025;46(3):376-396.
79. UCB Pharma GmbH. Herleitung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Doxecitin und Doxribtimin - TK2d [unveröffentlicht]. 2026.
80. Lelgemann M, Francke R. Seltene Erkrankungen – Umgang mit Unsicherheit. Urban & Fischer. 2008. p. 6-7.
81. UCB Pharma GmbH. Zusatzanalysen für die Nutzenbewertung [unveröffentlicht]. 2026.
82. Mancuso M, Salviati L, Sacconi S, Otaegui D, Camano P, Marina A, et al. Mitochondrial DNA depletion: mutations in thymidine kinase gene with myopathy and SMA. Neurology. 2002;59(8):1197-1202.
83. Carrozzo R, Bornstein B, Lucioli S, Campos Y, de la Pena P, Petit N, et al. Mutation analysis in 16 patients with mtDNA depletion. Hum Mutat. 2003;21(4):453-454.

84. Spinazzola A, Invernizzi F, Carrara F, Lamantea E, Donati A, Dirocco M, et al. Clinical and molecular features of mitochondrial DNA depletion syndromes. J Inherit Metab Dis. 2009;32(2):143-158.
85. Saada-Reisch A. Deoxyribonucleoside kinases in mitochondrial DNA depletion. Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids. 2004;23(8-9):1205-1215.
86. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehhörige und Krankenstand. Monatswerte Januar - Mai 2026. Stichtag: 01. Mai 2026. Stand: 01. Juni 2026. 2026.
87. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen). Stichtag: 31. Dezember 2025. Stand: 16.06.2025: 2026. Aufgerufen am: 22.06.2026. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2025.html.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-13 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

Doxecitin und Doxribtimin (KYGEVVI®) wird angewendet zur Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit genetisch bestätigter TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres (1). Bei Doxecitin und Doxribtimin handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (2, 3), wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt (4). Da die Bewertung eines Arzneimittels mit OD-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig (5).

Im Folgenden werden für Doxecitin und Doxribtimin als zu bewertendes Arzneimittel die Kosten für die GKV dargestellt. Da Patientinnen und Patienten mit TK2d aufgrund ihrer chronischen und deterministisch verlaufenden Erkrankung kontinuierlich therapiert werden müssen, wird keine maximale Anwendungsdauer angegeben.

Die Berechnungen wurden in Excel mit nicht gerundeten Zahlen durchgeführt, sofern nicht anders ausgewiesen (6). Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlenwerte in Abschnitt 3.3 bis auf maximal zwei Nachkommastellen gerundet angegeben.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient ***pro Jahr*** *und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population beziehungs-weise Patienten-gruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behand-lungen pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)**	**Behand-lungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenen-falls Spanne)**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (gegebe-nenfalls Spanne)**
zu bewertendes Arzneimittel					
Doxecitin und Doxribtimin (KYGEVVI®)	Zielpopulation	Je 130 - 400 mg/kg/Tag Doxecitin und 130 - 400 mg/kg/Tag Doxribtimin (im Verhältnis 1:1)[a]	365	1	365
zweckmäßige Vergleichstherapie					
nicht zutreffend[b]	-	-	-	-	-

Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.

a: Die rekonstituierte Lösung zum Einnehmen sollte 3-mal täglich in drei gleich aufgeteilten Dosen im Abstand von etwa 6 Stunden ± 2 Stunden mit Nahrung eingenommen werden (1).
b: Doxecitin und Doxribtimin (KYGEVVI®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt (4). Da die Bewertung eines Arzneimittels mit OD-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig (5).

Quelle: (1, 6)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Informationen bezüglich des Behandlungsmodus von Doxecitin und Doxribtimin wurden der Fachinformation entnommen (1). Es handelt sich bei Doxecitin und Doxribtimin um ein Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen. Wenn die Patientin oder der Patient schluckunfähig ist, kann die verschriebene Dosis über eine Ernährungssonde verabreicht werden. Dabei ist die Gebrauchsanweisung der Ernährungssonde zu berücksichtigen (1). Sie wird durch Auflösen der verordneten Anzahl von Doxecitin- und Doxribtimin-Beuteln in Wasser mit Zimmertemperatur hergestellt (1).

Die Dosierung von Doxecitin und Doxribtimin richtet sich nach dem Gewicht der Patientin bzw. des Patienten. Eine erneute Bewertung des Gewichts soll durch die verschreibende Ärztin bzw. den verschreibenden Arzt vorgenommen werden (1). Doxecitin und Doxribtimin werden auf Grundlage der individuellen Verträglichkeit bei der Patientin bzw. beim Patienten titriert und dosiert, wobei die maximale empfohlene Erhaltungsdosis 400 mg/kg/Tag Doxecitin und 400 mg/kg/Tag Doxribtimin beträgt (siehe Tabelle 3-7) (1).

Tabelle 3-7: Empfohlenes Dosierungsschema für Doxecitin und Doxribtimin[a]

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
a: Für Patientinnen und Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung sollte eine langsamere Titration (mit einem Abstand von mindestens vier Wochen zwischen den jeweiligen Dosiserhöhungen) erfolgen. Quelle: (1)	

Die rekonstituierte Lösung zum Einnehmen sollte 3-mal täglich in drei gleich aufgeteilten Dosen im Abstand von etwa 6 Stunden ± 2 Stunden mit Nahrung eingenommen werden (1).

Die Behandlungsdauer beläuft sich auf einen Tag pro Behandlung. Aufgrund ihrer chronischen und deterministisch verlaufenden Erkrankung müssen Patientinnen und Patienten mit TK2d kontinuierlich therapiert werden.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population beziehungs-weise Patienten-gruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
zu bewertendes Arzneimittel				
Doxecitin und Doxribtimin (KYGEVVI®)	Zielpopulation	365	Untere Spanne[a,b]: 3,4 kg x 130 mg/kg/Tag Doxecitin und 130 mg/kg/Tag Doxribtimin ≙ 1 Beutel Obere Spanne[a,b]: 64,7 kg x 400 mg/kg/Tag Doxecitin und 400 mg/kg/Tag Doxribtimin ≙ 13 Beutel	Untere Spanne[a,b]: 365 x 1 Beutel = 365 Beutel ≙ 12,17 Packungen Obere Spanne[a,b]: 365 x 13 Beutel = 4.745 Beutel ≙ 158,17 Packungen
	Patientinnen bzw. Patienten im CUP[c]			
	Patientin bzw. Patient 1	365	Untere Spanne[a,c]: 25,0 kg x 130 mg/kg/Tag Doxecitin und 130 mg/kg/Tag Doxribtimin ≙ 2 Beutel Obere Spanne[a,c]: 25,0 kg x 400 mg/kg/Tag Doxecitin und 400 mg/kg/Tag Doxribtimin ≙ 5 Beutel	Untere Spanne[a,c]: 365 x 2 Beutel = 730 Beutel ≙ 24,33 Packungen Obere Spanne[a,c]: 365 x 5 Beutel = 1.825 Beutel ≙ 60,83 Packungen
	Patientin bzw. Patient 2	365	Untere Spanne[a,c]: 35,0 kg x 130 mg/kg/Tag Doxecitin und 130 mg/kg/Tag Doxribtimin ≙ 3 Beutel Obere Spanne[a,c]: 35,0 kg x 400 mg/kg/Tag Doxecitin und 400 mg/kg/Tag Doxribtimin ≙ 8 Beutel	Untere Spanne[a,c]: 365 x 3 Beutel = 1.095 Beutel ≙ 36,50 Packungen Obere Spanne[a,c]: 365 x 8 Beutel = 2.920 Beutel ≙ 97,33 Packungen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population beziehungs-weise Patienten-gruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
zweckmäßige Vergleichstherapie				
nicht zutreffend[d]	-	-	-	-

a: Die Dosis pro Gabe beträgt je nach individueller Verträglichkeit bei der Patientin bzw. beim Patienten 130 mg/kg/Tag Doxecitin und 130 mg/kg/Tag Doxribtimin bis 400 mg/kg/Tag Doxecitin und 400 mg/kg/Tag Doxribtimin (1). 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. Nach Einnahme der dritten Dosis des Tages ist jeglicher Rest zu entsorgen. Wenn die Lösung zum Einnehmen nicht innerhalb von 16 Stunden verwendet wird, soll sie verworfen werden (1).
b: Der Verbrauch ist abhängig vom Körpergewicht der Patientin oder des Patienten. Für die Gesamtspanne der Zielpopulation wurde eine Spanne bezogen auf das Körpergewicht definiert. Die Gewichtsangaben basieren auf den Angaben für das gesunde Gewicht gemäß der Referenzperzentile nach Kromeyer-Hauschild et al. (2001) (7). 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.
c: 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 (8), 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.
d: Doxecitin und Doxribtimin (KYGEVVI®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt (4). Da die Bewertung eines Arzneimittels mit OD-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig (5).
Quelle: (1, 6)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Doxecitin und Doxribtimin wurden der Fachinformation entnommen (1). Doxecitin und Doxribtimin wird angewendet zur Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit genetisch bestätigter TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres.

Da die Dosierung gewichtsabhängig erfolgt, sind Gewichtsannahmen für die Zielpopulation vorzunehmen. Für die TK2d ist zu beobachten, dass viele der Patientinnen und Patienten erkrankungsbedingt untergewichtig sind (9-18). Das bedeutet, dass die Patientinnen und Patienten in der Regel deutlich leichter als der deutsche Bevölkerungsdurchschnitt gemäß Mikrozensus und ebenfalls leichter im Vergleich zu einem gesunden Gewicht nach Kromeyer-Hauschild et al. (2001) sind (7, 19-21). Diese Publikation beschreibt die Entwicklung alters- und geschlechtsspezifischer Perzentile für Körpergröße, -gewicht und BMI für die Altersgruppen von 0 bis 18 Jahren in Deutschland (7). Ziel der Untersuchung war es, repräsentative Referenzwerte für das gesunde Gewicht für diese Alterskategorien bereitzustellen. Die Perzentile wurden auf Grundlage von Körpergrößen- und Gewichtsdaten im Alter von 0 bis 18 Jahren aus 17 deutschen Studien berechnet. Die dargestellten Referenzwerte finden in der Versorgung dieser Patientinnen und Patienten eine breite Akzeptanz. Sie werden unter anderem vom G-BA zur Bewertung der Entwicklung des Körpergewichts im Kinderuntersuchungsheft herangezogen (22).

Das in der TK2d beobachtete Untergewicht kann in der die TK2d kennzeichnenden fortschreitenden Muskelschwäche begründet liegen, welche zu Schluckstörungen (Dysphagien), einem erhöhten Energieverbrauch durch Schwächung der Atemhilfsmuskulatur und/oder einer Abnahme der Muskelmasse (Muskelatrophie) führen kann (9-18). Dies wird auch durch eine gewichtsspezifische Analyse von TK2d-Patientinnen und -Patienten bestätigt (20). Ein Vergleich von Patientinnen und Patienten aus dem klinischen Entwicklungsprogramm zu Doxecitin und Doxribtimin mit den deutschen Mikrozensusdaten zeigt, dass das Gewicht der Patientinnen und Patienten zu Behandlungsbeginn im Median 24,86 % unter dem Durchschnittsgewicht der Mikrozensusdaten lag. Nach einem medianen Behandlungszeitraum von 5,47 Jahren konnte für diese Patientinnen und Patienten eine Annäherung an das Durchschnittsgewicht beobachtet werden, sie lagen im Median jedoch immer noch 16,06 % unter dem Durchschnittsgewicht der Mikrozensusdaten. Hierzu ist anzumerken, dass die Mikrozensus-basierten Daten zu den Körpergewichten der deutschen Allgemeinbevölkerung nicht als gesund betrachtet werden können. Bei einem durchschnittlichen Gewicht von 78,3 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,73 m für eine erwachsene Person von 18 Jahren oder älter ergibt sich ein BMI von 26,2 (19, 23). Dies fällt in die BMI-Kategorie „Übergewicht“ (24).

Auch für Kinder und Jugendliche ist ersichtlich, dass das auf dem Mikrozensus basierende Gewicht höher ist als die Empfehlungen für das gesunde Gewicht (50. Perzentil) nach Kromeyer-Hauschild et al. (2001) (7, 19). Demnach würde die Anwendung von altersadjustierten Durchschnittsgewichten basierend auf den Daten des Mikrozensus auf die Zielpopulation zu einer deutlichen Überschätzung des tatsächlichen Jahresverbrauchs pro Patientin bzw. pro Patient führen.

Vergleicht man stattdessen das Gewicht der Patientinnen und Patienten aus dem klinischen Entwicklungsprogramm zu Doxecitin und Doxribtimin mit den Empfehlungen für das gesunde Gewicht (50. Perzentil), so lag dieses zu Behandlungsbeginn im Median noch 15,78 % unter dem Referenzwert, während es nach einem medianen Behandlungszeitraum von 5,47 Jahren nur noch 7,71 % unter dem Referenzwert lag (20, 21). Die Empfehlungen für das gesunde Gewicht nach Kromeyer-Hauschild et al. (2001) bilden somit die realistischere Referenz für das Körpergewicht der Patientinnen und Patienten ab. Generell besteht für Patientinnen und Patienten unabhängig der Erkrankung das Ziel, ein gesundes Körpergewicht zu erreichen. Dieses ist daher insbesondere bei Erkrankungen wie der TK2d, in der viele Patientinnen und Patienten untergewichtig sind, der realistischere Referenzwert für das tatsächliche Körpergewicht. Demzufolge wird vorliegend das gesunde Gewicht gemäß den Empfehlungen (50. Perzentil) nach Kromeyer-Hauschild et al. (2001), für die Berechnung des Jahresverbrauchs sowie folglich der Jahrestherapiekosten von Doxecitin und Doxribtimin für die Zielpopulation herangezogen. Dieses nutzt auch der G-BA als Gewichtsempfehlungen für die Kinderuntersuchungen in Deutschland (7, 22).

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 drei Patientinnen und Patienten sind zusammengefasste Angaben in Bezug auf Gewicht, Alter, Größe und Geschlecht verfügbar (8). Die dritte Patientin bzw. der dritte Patient wurde erst nach der Interimsanalyse in das CUP eingeschlossen, daher waren für sie bzw. ihn bis zur Finalisierung des Dossiers keine näheren Informationen verfügbar. Vergleicht man für das mittlere Alter der Patientinnen bzw. Patienten mit vorliegenden Detailangaben gemäß der CUP-Interimsanalyse das angegebene mittlere Gewicht mit dem des Mikrozensus, liegt dieses analog zur gewichtsspezifischen Analyse ebenfalls unter dem der durchschnittlichen Gesamtbevölkerung. Insbesondere für die ältere Patientin bzw. den älteren Patienten mit einem Alter von > 12 Jahren und einem maximalen Gewicht von 40 kg wird ersichtlich, dass diese bzw. dieser weit unterhalb des Gewichtes nach Mikrozensus (12 bis < 13 Jahre: 48,7 kg) und zum Stand der Erhebung ebenfalls unterhalb eines gesunden Gewichtes nach Kromeyer-Hauschild et al. (2001) (Mittelwert aus 12-jährigen Jungen und Mädchen: 42,2 kg) lag (7, 8, 19).

Die Dosierung von Doxecitin und Doxribtimin ist darüber hinaus abhängig von der patientenindividuellen Verträglichkeit (1). Daher wird sowohl für die Gesamtspanne der Zielpopulation als auch für die im CUP befindlichen Patientinnen bzw. Patienten mit detaillierter Gewichtsinformationen zusätzlich hinsichtlich der Dosierung eine untere und eine obere Spanne für den Jahresverbrauch pro Patientin bzw. pro Patient ermittelt.

Aufgrund der Krankheitsschwere, die neben schweren motorischen Einschränkungen auch das Gesamtüberleben der Patientinnen und Patienten stark verkürzt, geht die UCB Pharma GmbH davon aus, dass die neu zu behandelnden Patientinnen und Patienten sich primär im Kindes- bis frühem Jugendalter befinden werden. Folglich sind Neueinstellungen vorwiegend in dieser Altersspanne zu erwarten. Diese Annahme wird durch die zulassungsbegründenden Analysen der integrierten Zusammenfassung der Wirksamkeit (Integrated Summary of Efficacy, ISE) gestützt, in denen das mediane Alter bei Therapiebeginn bei 4,26 Jahren lag (25). Aufgrund von möglichen Diagnoseverzögerungen (gemäß Studienunterlagen im Median ca. zwei Jahre) und dem durch die Therapie zukünftig verlängerten Gesamtüberleben werden Angaben für die Gesamtspanne der Zielpopulation gemacht (26).

Für die Gesamtspanne der Zielpopulation werden die niedrigste tägliche Erhaltungsdosis (130 mg/kg/Tag Doxecitin und 130 mg/kg/Tag Doxribtimin) sowie der Mittelwert des gesunden Gewichts (50. Referenzperzentile) für Jungen und Mädchen im Alter von 0 Jahren von 3,4 kg für die Berechnung der unteren Spanne herangezogen (1, 7). Die Berechnung der oberen Spanne in der Zielpopulation erfolgt unter Einbeziehung der höchsten täglichen Erhaltungsdosis (400 mg/kg/Tag Doxecitin und 400 mg/kg/Tag Doxribtimin) und des Mittelwerts der 50. Perzentile für Jungen und Mädchen im Alter von 18 Jahren von 64,7 kg (1, 7).

Für die Patientinnen bzw. Patienten im CUP wird der Mittelwert der Gewichtsspannen von 25,0 kg für Patientin bzw. Patient 1 und 35,0 kg für Patientin bzw. Patient 2 herangezogen (8). Für die Berechnung der unteren Spanne wurde die niedrigste tägliche Erhaltungsdosis (130 mg/kg/Tag Doxecitin und 130 mg/kg/Tag Doxribtimin) verwendet. Die Berechnung der oberen Spanne erfolgt unter Einbeziehung der höchsten täglichen Erhaltungsdosis (400 mg/kg/Tag Doxecitin und 400 mg/kg/Tag Doxribtimin) (1).

Für das jeweilige Körpergewicht sind die entsprechende Anzahl von Beuteln und das erforderliche Verdünnungsvolumen für die empfohlenen Dosierungen von 130 mg/kg/Tag Doxecitin und 130 mg/kg/Tag Doxribtimin, 260 mg/kg/Tag Doxecitin und 260 mg/kg/Tag Doxribtimin bzw. 400 mg/kg/Tag Doxecitin und 400 mg/kg/Tag Doxribtimin in den Tabellen 2, 3, 4 und 5 der Fachinformation angegeben. Jeder Beutel enthält 2 g Doxecitin und 2 g Doxribtimin (1).

Alle weiteren Berechnungen können der Exceltabelle zur Kostenberechnung entnommen werden (6).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
zu bewertendes Arzneimittel		
Doxecitin und Doxribtimin (KYGEVVI®)	25.633,97 € (AVP) (30 Beutel à 2 g Doxecitin und 2 g Doxribtimin)	24.168,88 € [1,77 €[a]; 1.463,32 €[b]]
zweckmäßige Vergleichstherapie		
nicht zutreffend[c]	-	-

a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 € pro Packung)
b: Herstellerabschlag nach § 130a SGB V
c: Doxecitin und Doxribtimin (KYGEVVI®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt (4). Da die Bewertung eines Arzneimittels mit OD-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig (5).
Quelle: (1, 6, 27)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Wirkstärken, Darreichungsformen, Packungsgrößen sowie die Preise und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels entsprechen dem Stand der LAUER-TAXE® vom 15. August 2026 (27).

Für Doxecitin und Doxribtimin als erstattungsfähiges Arzneimittel, das keiner Festbetragsgruppe zugeordnet ist, ergibt sich der angegebene Preis aus dem Apotheken-verkaufspreis (AVP) inklusive Mehrwertsteuer (MwSt.), abzüglich des Herstellerabschlags und des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenrabatts von 1,77 €. Da es sich bei Doxecitin und Doxribtimin um ein unterlagengeschütztes Präparat handelt, wurde der gesetzliche Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V von 7 % auf den Herstellerabgabepreis (HAP) berücksichtigt.

Jede Packung Doxecitin und Doxribtimin enthält 30 Beutel mit je 2 g Doxecitin und 2 g Doxribtimin.

Es ergeben sich in Übereinstimmung mit der internationalen Preisgestaltung somit Kosten für die GKV in Höhe von 24.168,88 € pro Packung Doxecitin und Doxribtimin (30 Beutel à 2 g Doxecitin und 2 g Doxribtimin) (6).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie 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 darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
zu bewertendes Arzneimittel				
Doxecitin und Doxribtimin (KYGEVVI®)	Zielpopulation	keine	-	-
zweckmäßige Vergleichstherapie				
nicht zutreffend[a]	-	-	-	-
a: Doxecitin und Doxribtimin (KYGEVVI®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt (4). Da die Bewertung eines Arzneimittels mit OD-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig (5).				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Für Doxecitin und Doxribtimin ergeben sich laut Fachinformation keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (1). Die dem zu bewertenden Arzneimittel beiliegende Dosierhilfe (Dosierbecher) wird kostenfrei zur Verfügung gestellt (1).

Doxecitin und Doxribtimin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (OD) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (2, 3). Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Vergleich zur zVT müssen nicht vorgelegt werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-10 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
nicht zutreffend	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-10 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-11 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
zu bewertendes Arzneimittel			
Doxecitin und Doxribtimin (KYGEVVI®)	Zielpopulation	keine	-
zweckmäßige Vergleichstherapie			
nicht zutreffend[a]	-	-	-
a: Doxecitin und Doxribtimin (KYGEVVI®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt (4). Da die Bewertung eines Arzneimittels mit OD-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig (5).			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-13 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population beziehungs-weise Patienten-gruppe**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leis-tungen pro Patient pro Jahr in Euro**	**Kosten für sonstige GKV-Leis-tungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro**	**Jahresthera-piekosten pro Patient in Euro**
zu bewertendes Arzneimittel					
Doxecitin und Doxribtimin (KYGEVVI®)	Zielpopulation	Untere Spanne[a,b]: 294.054,71 € Obere Spanne[a,b]: 3.822.711,19 €	-	-	Untere Spanne: 294.054,71 € Obere Spanne: 3.822.711,19 € Mittelwert: 2.058.382,95 €
	Patientinnen und Patienten im CUP[c]				
	Patientin bzw. Patient 1	Untere Spanne[a,c]: 588.109,41 € Obere Spanne[a,c]: 1.470.273,53 €	-	-	Untere Spanne: 588.109,41 € Obere Spanne: 1.470.273,53 € Mittelwert: 1.029.191,47 €
	Patientin bzw. Patient 2	Untere Spanne[a,c]: 882.164,12 € Obere Spanne[a,c]: 2.352.437,65 €	-	-	Untere Spanne: 882.164,12 € Obere Spanne: 2.352.437,65 € Mittelwert: 1.617.300,89 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population beziehungs-weise Patienten-gruppe**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leis-tungen pro Patient pro Jahr in Euro**	**Kosten für sonstige GKV-Leis-tungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro**	**Jahresthera-piekosten pro Patient in Euro**
zweckmäßige Vergleichstherapie					
nicht zutreffend[d]					

a: Die Dosis pro Gabe beträgt je nach individueller Verträglichkeit bei der Patientin bzw. beim Patienten 130 mg/kg/Tag Doxecitin und 130 mg/kg/Tag Doxribtimin bis 400 mg/kg/Tag Doxecitin und 400 mg/kg/Tag Doxribtimin (1). 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 (1).
b: Der Verbrauch ist abhängig vom Körpergewicht der Patientin oder des Patienten. Für die Gesamtspanne der Zielpopulation wurde eine Spanne bezogen auf das Körpergewicht definiert. Die Gewichtsangaben basieren auf den Angaben für das gesunde Gewicht gemäß der Referenzperzentile nach Kromeyer-Hauschild et al. (2001) (7). 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.
c: 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 (8), 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.
d: Doxecitin und Doxribtimin (KYGEVVI®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt (4). Da die Bewertung eines Arzneimittels mit OD-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig (5).

Quelle: (1, 6)

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen

Wie bereits in Abschnitt 3.2.2 erläutert, waren für die Behandlung der TK2d bis zur Zulassung von Doxecitin und Doxribtimin weder andere zugelassene noch Off-Label Medikamente verfügbar, die den Krankheitsverlauf verlangsamten 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. Die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin stellt daher die erste und einzige medikamentöse Therapie in dieser sehr seltenen und schwerwiegenden Indikation dar. Die geschätzte Anzahl an GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation ist in Abschnitt 3.2.4 mit drei bis elf Patientinnen und Patienten in der GKV und drei bis zwölf Patientinnen und Patienten in der Gesamtbevölkerung angegeben.

In der Versorgungsrealität ist davon auszugehen, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mit Doxecitin und Doxribtimin behandelt werden, eher mit der unteren Grenze der Spanne der geschätzten Zahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation übereinstimmt (siehe Abschnitt 3.2.4). Dies lässt sich auf die Erfahrungen aus dem globalen EAP und dem lokalen CUP der UCB Pharma GmbH zurückführen. Wie bereits in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, konnten bereits seit 2020 Patientinnen und Patienten in das CUP/EAP eingeschlossen werden. Mit Stand 27. Mai 2026 befinden sich in Deutschland drei Patientinnen und Patienten im CUP von Doxecitin und Doxribtimin (8). 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 CUP spiegelt damit eine für den deutschen Versorgungskontext repräsentative Patientenzahl wider.

Patientinnen und Patienten mit Kontraindikationen

Die Therapie mit Doxecitin und Doxribtimin ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen die in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile (1).

Differenzierung zwischen ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Generell kann die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin sowohl ambulant als auch stationär erfolgen. Da Doxecitin und Doxribtimin bei Patientinnen und Patienten mit TK2d als kontinuierliche Langzeittherapie eingesetzt werden soll, wird jedoch von einer überwiegend ambulanten Behandlung ausgegangen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wie in diesem Abschnitt zum Versorgungsanteil dargestellt, werden aktuell in der Versorgungsrealität nur drei TK2d-Patientinnen und -Patienten mit Doxecitin und Doxribtimin in Deutschland behandelt.

Hinsichtlich der Therapiekosten ist zudem zu beachten, dass viele der Patientinnen und Patienten untergewichtig sind und einige ganz oder teilweise auf eine künstliche Ernährung über eine Ernährungssonde angewiesen sind (9-11, 13). Das bedeutet, dass die Patientinnen und Patienten in der Regel deutlich leichter sind als der deutsche Bevölkerungsdurchschnitt gemäß Mikrozensus. Demzufolge wird vorliegend das gesunde Gewicht gemäß den Empfehlungen (50. Perzentil) nach Kromeyer-Hauschild et al. (2001) herangezogen (Abschnitt 3.3.2). Das Untergewicht kann in der die TK2d kennzeichnenden fortschreitenden Muskelschwäche begründet liegen, welche zu Schluckstörungen (Dysphagien), einem erhöhten Energieverbrauch durch Schwächung der Atemhilfsmuskulatur und/oder einer Abnahme der Muskelmasse (Muskelatrophie) führen kann (9-18).

Aufgrund der Krankheitsschwere, die neben schweren motorischen Einschränkungen auch das Gesamtüberleben der Patientinnen und Patienten stark verkürzt, geht die UCB Pharma GmbH davon aus, dass die neu zu behandelnden Patientinnen und Patienten sich primär im Kindes- bis frühem Jugendalter befinden werden. Folglich sind Neueinstellungen vorwiegend in dieser Altersspanne zu erwarten. Diese Annahme wird durch die zulassungsbegründenden Analysen der ISE gestützt, in denen das mediane Alter bei Therapiebeginn bei 4,26 Jahren lag (25). Aufgrund von möglichen Diagnoseverzögerungen (gemäß Studienunterlagen im Median ca. zwei Jahre) und dem durch die Therapie zukünftig verlängerten Gesamtüberleben werden Angaben für die Gesamtspanne der Zielpopulation gemacht (26).

Die erwarteten neuen Patientinnen und Patienten sollten jedoch aufgrund des geringen Alters und des Untergewichts mehrheitlich ein niedriges Körpergewicht aufweisen. Demnach würde die Anwendung des Durchschnittsgewichts nach Mikrozensus zu einer starken Überschätzung der tatsächlichen Kosten für die GKV führen. Das Heranziehen des gesunden Durchschnittsgewichts nach Kromeyer-Hauschild et al. (2001) stellt einen realistischeren Referenzwert für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Auch hier ist zu beachten, dass die Verwendung des Durchschnittsgewichts nach Kromeyer-Hauschild et al. (2001) ebenfalls eine leichte Überschätzung des tatsächlichen Patientengewichts darstellt und damit auch zu einer Überschätzung der Therapiekosten führen kann.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Behandlungsdauer, zur Dosierung und zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 wurden der entsprechenden Fachinformation entnommen (1).

Die Arzneimittelkosten in den Abschnitten 3.3.3 bis 3.3.5 wurden auf Grundlage der Angaben aus der LAUER-TAXE® zum AVP und den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten berechnet (Stand: 15. August 2026) (27).

Die Referenzwerte für das gesunde Gewicht wurden der Publikation von Kromeyer-Hauschild et al. (2001) entnommen (7).

Die Angaben zum Gewicht der Patientinnen bzw. Patienten im CUP (Studie TK0115) wurden dem Studienbericht der Studie TK0115 entnommen (8).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. UCB Pharma S.A. Fachinformation KYGEVVI® (Stand: März 2026). Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de. 2026.
2. European Medicines Agency (EMA), Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation. Thymidine and deoxycytidine for treatment of mitochondrial DNA depletion syndrome, myopathic form (EMA/210409/2017). 2017.
3. European Medicines Agency (EMA), Committee for Orphan Medicinal Products. Orphan Maintenance Assessment Report of an orphan medicinal product submitted for marketing authorisation application. Kygevvi (Thymidine and deoxycytidine). Treatment of mitochondrial DNA depletion syndrome, myopathic form. EU/3/17/1870. 2026.
4. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung (Abs. 1): 1988. Aufgerufen am: 11.06.2026. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/__35a.html.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (in Kraft getreten am 08. April 2026). 2026.
6. UCB Pharma GmbH. Modul 3A - Berechnung der Jahrestherapiekosten von Doxecitin und Doxribtimin bei Patientinnen und Patienten mit TK2d [unveröffentlicht]. 2026.
7. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, et al. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. Monatsschrift Kinderheilkunde. 2001;149(8):807-818.
8. UCB. INTERIM REPORT: COMPASSIONATE USE PROGRAM FOR DOXECITINE AND DOXRIBTIMINE Version 1.0 [unveröffentlicht]. 2026.
9. Berardo A, Dominguez-Gonzalez C, Engelstad K, Hirano M. Advances in Thymidine Kinase 2 Deficiency: Clinical Aspects, Translational Progress, and Emerging Therapies. J Neuromuscul Dis. 2022;9(2):225-235.
10. Domínguez-González C, Hernández-Laín A, Rivas E, Hernández-Voth A, Sayas Catalán J, Fernández-Torrón R, et al. Late-onset thymidine kinase 2 deficiency: a review of 18 cases. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):100.
11. Domínguez-González C, Madruga-Garrido M, Mavillard F, Garone C, Aguirre-Rodríguez FJ, Donati MA, et al. Deoxynucleoside Therapy for Thymidine Kinase 2-Deficient Myopathy. Ann Neurol. 2019;86(2):293-303.
12. Garone C, Taylor RW, Nascimento A, Poulton J, Fratter C, Dominguez-Gonzalez C, et al. Retrospective natural history of thymidine kinase 2 deficiency. J Med Genet. 2018;55(8):515-521.
13. Wang J, Kim E, Dai H, Stefans V, Vogel H, Al Jasmi F, et al. Clinical and molecular spectrum of thymidine kinase 2-related mtDNA maintenance defect. Mol Genet Metab. 2018;124(2):124-130.

14. MSD. MSD Manual. Ausgabe für Patienten. Kurzatmigkeit: 2025. Aufgerufen am: 02.06.2026. Verfügbar unter: https://www.msdmanuals.com/de/heim/lungen-und-atemwegserkrankungen/symptome-von-lungenerkrankungen/kurzatmigkeit.
15. Lungenliga Thurgau. Ernährung bei Lungenkrankheiten. 0000. Verfügbar unter: https://www.lungenliga.ch/sites/default/files/documents/merkblatt_ernahrung-bei-lungenkrankheiten.pdf
16. Helmholtz Zentrum München - Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (DFGU) (GmbH). Ernährung bei Lungenerkrankungen: 2026. Aufgerufen am: 03.06.2026. Verfügbar unter: https://www.lungeninformationsdienst.de/leben-mit-der-krankheit/ernaehrung.
17. Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (DGM). Atemtherapie & außerklinische Beratung: 0000. Aufgerufen am: 01.06.2026. Verfügbar unter: https://www.dgm.org/diagnose-therapie/atemtherapie-beatmung.
18. Durmus H, Gedikbaşı A, Ceylaner S, Çakar A, Mergen S, Kıyan E, et al. Late-onset TK2 deficiency in adults: Long-term clinical outcomes of deoxynucleoside therapy. Mitochondrion. 2026:102138.
19. Statistisches Bundesamt (Destatis). Körpermaße der Bevölkerung (2025). GBE - Gesundheitsberichterstattung des Bundes: 2025. Aufgerufen am: 11.06.2026. Verfügbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/!isgbe.indikatoren_set_page?p_uid=gast&p_aid=78068914&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=223&p_ansnr=29658399&p_version=2&p_thema_id=127&p_thema_id2=5800&p_thema_id3=6000&p_thema_id4=6150&D.000=3739&D.003=1000004&D.100=10101.
20. UCB Pharma GmbH. Gewichtsanalyse (Vergleich zum deutschen Mikrozensus) [unveröffentlicht]. 2026.
21. UCB Pharma GmbH. Gewichtsanalyse (Vergleich zum 50. Perzentil nach Kromeyer-Hauschild et al.) [unveröffentlicht]. 2026.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kinderuntersuchungsheft. Stand: Mai 2025. 2025.
23. Statistisches Bundesamt (Destatis). Body-Mass-Index der Bevölkerung, u.a. nach Alter. GBE - Gesundheitsberichterstattung des Bundes: 2025. Aufgerufen am: 30.07.2026. Verfügbar unter: https://www.gbe-bund.de:443/gbe/isgbe.archiv?p_indnr=434&p_archiv_id=11235775&p_sprache=D&p_action=A.
24. WHO Consultation on Obesity, World Health Organization (WHO). Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation. 2000.
25. UCB. Final Report: Doxecitine and doxribtimine - Integrated Summary of Efficacy (ISE) [unveröffentlicht]. 2024.
26. UCB Pharma GmbH. Zusatzanalysen für die Nutzenbewertung [unveröffentlicht]. 2026.
27. LAUER-FISCHER GmbH. LAUER-TAXE® Online 4.0: 2026. Aufgerufen am: 02.06.2026. Verfügbar unter: https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation (Stand: März 2026) von KYGEVVI entnommen (1).

Anwendungsgebiete

KYGEVVI wird angewendet zur Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit genetisch bestätigter Thymidinkinase-2-Defizienz (TK2d) mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres.

Anforderungen an die Diagnostik

Die Fachinformation von KYGEVVI weist keine besonderen Anforderungen auf.

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 der 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 3-14: 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.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine *In-vivo*-Studien mit erwachsenen oder pädiatrischen Patienten zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Bestimmte zytotoxische und antivirale Arzneimittel (z. B. Cedazuridin, Cisplatin, Tipiracil, Brivudin, Stavudin, Ribavirin, Fludarabin) können mit Doxecitin und Doxribtimin wechselwirken, indem sie Enzyme, die Doxecitin oder Doxribtimin metabolisieren, oder Nukleosidtransporter beeinflussen. Diese Wechselwirkungen wurden bei Patienten mit TK2d, die mit Doxecitin und Doxribtimin behandelt wurden, nicht beobachtet; ihre klinische Bedeutung ist unbekannt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Doxecitin und Doxribtimin bei Schwangeren vor. Endogene Pyrimidin-Nukleoside werden von plazentaren Nukleosidtransportern durch die Plazenta transportiert, um den Bedarf des Fötus an Nukleosiden zu decken.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität.

Eine Anwendung von KYGEVVI vor oder während der Schwangerschaft kann in Betracht gezogen werden, wenn der klinische Nutzen das Risiko überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Doxecitin und Doxribtimin in die Muttermilch übergehen, aber endogene Pyrimidin-Nukleoside und -Nukleotide sind natürlicherweise in der Muttermilch vorhanden. Bei therapeutischen Dosen von KYGEVVI sind keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene zu erwarten. KYGEVVI kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Die Auswirkungen von Doxecitin und Doxribtimin auf die menschliche Fertilität sind nicht untersucht worden. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Doxecitin und Doxribtimin haben keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des EPAR des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Informationen zu den „Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind“ sind im Annex IID der Produktinformation zu KYGEVVI aufgeführt (2):

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Ein aktualisierter RMP wird zum {vom CHMP vereinbarter Zeitpunkt} vorgelegt.

Außerdem sind in Annex IIE der Produktinformation zu KYGEVVI spezifische Verpflichtungen zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „außergewöhnlichen Umständen“ genannt (2).

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen:

Tabelle 3-15: Produktinformation – Durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen abzuschließende Maßnahmen

Beschreibung	**Fällig am**
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation safety study (PASS)]: TK0109: Beschreibung der Sicherheit und der klinischen Ergebnisse der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin bei Patienten mit Thymidinkinase-2-Defizienz (TK2d) mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres.	Jährlich (mit jährlicher erneuter Beurteilung)
Zur Gewährleistung einer angemessenen Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit von KYGEVVI bei der Behandlung von Patienten mit Thymidinkinase-2-Defizienz (TK2d) legt der MAH jährliche Aktualisierungen zu allen neuen Informationen bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit von Kygevvi vor.	Jährlich (mit jährlicher erneuter Beurteilung)

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities"), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die im RMP aufgeführten Maßnahmen zur Risikominimierung sowie zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten sind in Tabelle 3-16 dargestellt (3).

Tabelle 3-16: EU-RMP – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
keine		
Wichtige potenzielle Risiken		
Leberfunktionsstörung	KYGEVVI® ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung eines in der Diagnose und Behandlung von mitochondrialen Erkrankungen erfahrenen Arztes vorgesehen (Fachinformation Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung) Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) Weitere Informationen sind ebenfalls in der Packungsbeilage zu finden.	Routinemäßige Pharmakovigilanz Aktivitäten neben Meldung von Nebenwirkungen und Überwachung: keine Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten: PASS TK0109
Fehlende Informationen		
Daten zur Langzeitverträglichkeit (Alter bei Symptombeginn ≤ 2 Jahre und > 2 bis ≤ 12 Jahre)	KYGEVVI® ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung eines in der Diagnose und Behandlung von mitochondrialen Erkrankungen erfahrenen Arztes vorgesehen (Fachinformation Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung) Weitere Informationen sind ebenfalls in der Packungsbeilage zu finden.	Routinemäßige Pharmakovigilanz Aktivitäten neben Meldung von Nebenwirkungen und Überwachung: keine Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten: PASS TK0109

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit	KYGEVVI® ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung eines in der Diagnose und Behandlung von mitochondrialen Erkrankungen erfahrenen Arztes vorgesehen (Fachinformation Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung) Fachinformation Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) Weitere Informationen sind ebenfalls in der Packungsbeilage zu finden.	Routinemäßige Pharmakovigilanz Aktivitäten neben Meldung von Nebenwirkungen und Überwachung: keine Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten: PASS TK0109
Quelle: (3)		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fachinformation und der Packungsbeilage sowie in den Abschnitten 3.4.2, 3.4.3 und 3.4.4 aufgeführten hinausgehen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Angaben zu Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Produkt- und der Fachinformation von KYGEVVI (Stand: März 2026) sowie dem Risk Management Plan (RMP) entnommen (1-3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. UCB Pharma S.A. Fachinformation KYGEVVI® (Stand: März 2026). Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de. 2026.
2. UCB Pharma S.A. PRODUKTINFORMATION KYGEVVI® (Doxecitin und Doxribtimin). 2026.
3. UCB Pharma S.A. EU-RISK MANAGEMENT PLAN FOR KYGEVVI® (DOXECITINE AND DOXRIBTIMINE). Version 1.0 [unveröffentlicht]. 2026.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-17 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/ sollte/ soll/ muss/ ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Vor Beginn und regelmäßig während der Behandlung: Überwachung der Leberfunktion mittels Bestimmung der Blut-parameter ALT (GOP: 32070), AST (GOP: 32069), Gamma-GT (GOP: 32071) und der Alkalischen Phosphatase (GOP: 32068)	„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.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)	nein
Quellen: (1, 2)			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: März 2026 (2)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-17, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-17 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Stand des EBM: 3. Quartal 2026 (1)

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 3. Quartal 2026. 2026.
2. UCB Pharma S.A. Fachinformation KYGEVVI® (Stand: März 2026). Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de. 2026.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen Studien aufzuführen, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden.

Bezüglich der Zulassungsstudien sind alle Studien anzugeben, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossiers in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden, bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiet durchgeführt wurden und bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Sofern im Common Technical Document (CTD) des Zulassungsdossiers Studien enthalten sind, die nicht in die Berechnung einbezogen werden sollen, da der pharmazeutische Unternehmer nicht der Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist, sind entsprechende Begründungen mit Belegen beizufügen.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Als Bezugspopulation für die Berechnung ist sowohl bei randomisierten als auch nicht-randomisierten Studien die Intention-to-treat (ITT)-Population beziehungsweise alle in die Studie eingeschlossenen Patienten heranzuziehen. Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Open-Label-Extension-Studien (OLE) sind nicht zusätzlich einzubeziehen, wenn in die OLE ausschließlich Patienten eingehen, die bereits an einer für die Berechnung herangezogenen klinischen Prüfung teilgenommen haben und in die Berechnung einbezogen wurden.

In Bezug auf Multi-Kohorten-Studien sind alle Kohorten, die in Abschnitt 2.7.3 beziehungsweise Abschnitt 2.7.4 des Zulassungsdossiers an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden, grundsätzlich relevant für die Berechnung. In die Berechnung einzubeziehen sind diejenigen Kohorten, bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmenden abgeschlossen ist.

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-18: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	**Studientitel**	**Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a]**	**Status**	**Bei laufenden Studien: Datum LPI/ LPFV**	**Zulassungsstudie [ja/ nein]**	**Quelle SAS-Auszug**	**Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen**	**Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen**
1	MT-1621-101	ClinicalTrials.gov: NCT03701568 (1) WHO ICTRP: NCT03701568 (2)	abgeschlossen	nicht zutreffend	ja	(3)	38	0
2	TK0102	ClinicalTrials.gov: NCT03845712 (4) EU-CTR: 2018-004277-27 (5) WHO ICTRP: NCT03845712 (6)	laufend	31. Januar 2020[b]	ja	(3)	47[c]	0
3	MT-1621-107	ClinicalTrials.gov: NCT05017818 (7) WHO ICTRP: NCT05017818 (8)	abgeschlossen	nicht zutreffend	ja	(3)	61	0
Gesamt							111[c]	0
In Prozent (%)								0

a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)
b: Die Studie wird fortgesetzt, bis das zu bewertende Arzneimittel auf dem Markt erhältlich ist. Die Rekrutierung ist bereits abgeschlossen.
c: In der Studie TK0102 waren 35 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, welche bereits in der Studie MT-1621-101 eingeschlossen waren (s. Modul 4 Anhang 4-E). Diese Patientinnen und Patienten gehen in die Berechnung der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer nur einmal ein.

In Tabelle 3-18 sind Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu finden. Der Zahl der dort gelisteten weltweiten Teilnehmerinnen und Teilnehmer stehen drei deutsche Patientinnen und Patienten gegenüber, welche zum Stand 27. Mai 2026 im lokalen CUP (Studie TK0115) der UCB Pharma GmbH mit Doxecitin und Doxribtimin behandelt werden. Da das CUP laufend und die Rekrutierungsphase noch nicht abgeschlossen ist, erfüllt es die Kriterien für die Darstellung in Tabelle 3-18 nicht und wird daher nicht in der Tabelle berücksichtigt.

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. ClinicalTrials.gov. NCT03701568 - A RETROspective Study of Patients With TK2d (RETRO): 2023. Aufgerufen am: 02.06.2026. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03701568?term=NCT03701568&rank=1%23study-record-dates.
2. WHO ICTRP. NCT03701568 - A RETROspective Study of Patients With TK2d (RETRO): 2023. Aufgerufen am: 02.06.2026. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03701568.
3. UCB. DoxTM/TK2d. Number of participants by country and by study site [unveröffentlicht]. 2025.
4. ClinicalTrials.gov. NCT03845712 - An Open-Label Study of Continuation Treatment With Combination Pyrimidine Nucleosides in Patients With TK2 Deficiency (Continuation): 2026. Aufgerufen am: 02.06.2026. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03845712?term=NCT03845712&rank=1.
5. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). 2018-004277-27 - A Phase 2 open-label study of continuation treatment with combination pyrimidine nucleos(t)ides in patients with thymidine kinase 2 deficiency (TK2): 2019. Aufgerufen am: 02.06.2026. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-004277-27/ES.
6. WHO ICTRP. NCT03845712 - An Open-Label Study of Continuation Treatment With Combination Pyrimidine Nucleosides in Patients With TK2 Deficiency (Continuation): 2026. Aufgerufen am: 02.06.2026. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03845712.
7. ClinicalTrials.gov. NCT05017818 - A Retrospective Study of Subjects With Thymidine Kinase 2 Deficiency: 2023. Aufgerufen am: 02.06.2026. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05017818?term=NCT05017818&rank=1.
8. WHO ICTRP. NCT05017818 - A Retrospective Study of Subjects With Thymidine Kinase 2 Deficiency: 2023. Aufgerufen am: 02.06.2026. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05017818.