

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pegzilarginase (Loargys®)

Immedica Pharma Germany GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 12.01.2024

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 4 |
| 1 Modul 1 – allgemeine Informationen | 6 |
| 1.1 Administrative Informationen..... | 7 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 8 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels..... | 9 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie | 10 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen | 12 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 24 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 28 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 30 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 7 |
| Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 7 |
| Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 8 |
| Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 9 |
| Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 9 |
| Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 10 |
| Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Ausmaß des Zusatznutzens von Pegzilarginase..... | 13 |
| Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 15 |
| Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 26 |
| Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 27 |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 28 |
| Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) | 29 |
| Tabelle 1-13: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend dem EPAR..... | 34 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| 2MWT | 2-Minuten-Gehtest (<i>2-Minute Walking Test</i>) |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| ARG1-D | Arginase-1-Mangel (<i>Arginase-1 Deficiency</i>) |
| ASK | Arzneistoffkatalog |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| BfArM | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte |
| CaGI-C | <i>Caregiver Global Impressions of Change</i> |
| CaGI-S | <i>Caregiver Global Impressions of Severity</i> |
| CGI-C | <i>Clinician Global Impressions of Change</i> |
| CGI-S | <i>Clinician Global Impressions of Severity</i> |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| EPAR | <i>European Public Assessment Report</i> |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GC | Guanidinoverbindung (<i>Guanidino Compund</i>) |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GLSMR | Verhältnis der geometrischen Mittelwerte (<i>Geometric Least Squares Mean Ratio</i>) |
| GMFCS | <i>Gross Motor Function Classification System</i> |
| GMFM | <i>Gross Motor Function Measure-88</i> |
| IDM | Individuelles Krankheitsmanagement (<i>Individual Disease Management</i>) |
| ITT | <i>Intention to Treat</i> |
| KI | Konfidenzintervall |
| LSMD | Differenz der mittleren Veränderungen auf Basis der Kleinst-Quadrat-Methode (<i>Least Squares Mean Difference</i>) |
| LTE | Langzeit-Extensionsphase (<i>Long Term Extension</i>) |
| MedDRA | <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> |
| MMRM | Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (<i>Mixed Model for Repeated Measurements</i>) |
| PEACE | <i>Pegzilarginase Effect on Arginase 1 Deficiency Clinical Endpoints</i> |
| PedsQL | <i>PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory</i> , |
| PT | <i>Preferred Terms</i> nach MedDRA |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| PZN | Pharmazentralnummer |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>) |
| RR | Risk Ratio |
| SF-36 | <i>36-Item Short Form Health Survey</i> |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMD | Standardisierte Mittelwertdifferenzen |
| SOC | <i>System Organ Class</i> nach MedDRA |
| SUE | Schwerwiegendes UE |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| UESI | UE von besonderem Interesse |

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

| | |
|--|---|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Immedica Pharma Germany GmbH |
| Anschrift: | Graf-Adolf-Platz 15 40213 Düsseldorf |

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

| | |
|--|--|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Immedica Pharma AB |
| Anschrift: | Solnavägen 3H 11363 Stockholm Schweden |

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|--|----------------|
| Wirkstoff: | Pegzilarginase |
| Handelsname: | Loargys® |
| ATC-Code: | A16AB24 |
| Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer | 45156 |
| Pharmazentralnummer (PZN) | 19102890 |
| ICD-10-GM-Code | E72.2 |
| Alpha-ID | I117622 |

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier^a |
|--|--------------------------------------|---|
| Loargys [®] wird angewendet zur Behandlung von Arginase-1-Mangel (ARG1-D), auch bekannt als Hyperargininämie, bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter ab 2 Jahren. | 15.12.2023 | A |
| a: Angabe „A“ bis „Z“. ARG1-D: Arginase-1 Deficiency | | |

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

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

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|--------------------------------------|
| Kein weiteres Anwendungsgebiet | Nicht zutreffend. |

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b |
|--|---------------------------------|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | ARG1-D-Patienten \geq 2 Jahre | Nicht zutreffend |
| <p>a) Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b) Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>ARG1-D: <i>Arginase-1 Deficiency</i></p> | | |

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Pegzilarginase ist zur Behandlung von Arginase-1-Mangel (*Arginase-1 Deficiency*; ARG1-D), auch bekannt als Hyperargininämie, bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter ab 2 Jahren zugelassen. Pegzilarginase ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 und hat am 17. Juli 2016 eine *Orphan Drug Designation* erhalten. Die *Orphan Drug Designation* für Pegzilarginase wurde mit Erscheinen des europäischen öffentlichen Bewertungsberichtes (*European Public Assessment Report*, EPAR) am 22.12.2023 bestätigt.

Laut § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen sowie zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V müssen nicht

vorgelegt werden. Dementsprechend wird keine zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet benannt. Die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt anhand der zulassungsbegründenden PEACE-Studie (CAEB1102-300A; NCT03921541).

Komparator in der Zulassungsstudie

Pegzilarginase ist die erste Enzymtherapie zur Behandlung des ARG1-D und die erste Therapie, die gezielt die krankheitsverursachende Noxe Arginin senkt. Derzeitiger Therapiestandard bei ARG1-D ist ein individuelles Krankheitsmanagement (*Individual Disease Management*, IDM), u. a. bestehend aus diätetischer Proteinrestriktion, evtl. Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie der symptomatischen Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt. Die Therapie mittels diätetischer Proteinrestriktion ist unspezifisch und führt zu erheblichen Einschränkungen für die Patienten. Insbesondere führt die Proteinreduktion bei den meisten Patienten nicht zu einer zufriedenstellenden Senkung des Arginins. Die Therapie mit Stickstoff-Fängern dient lediglich der Behandlung bzw. der Prävention der Hyperammonämie, ein Symptom, das bei ARG1-D im Vergleich zu anderen Harnstoffzyklusdefekten seltener auftritt (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.2.1).

Pegzilarginase wurde in der doppelblinden, randomisierten zulassungsbegründenden Phase-3-Studie PEACE mit Placebo verglichen, und zwar jeweils zusätzlich zum jetzigen Therapiestandard IDM.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Da es sich bei Pegzilarginase um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt, gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt anhand der zulassungsbegründenden PEACE-Studie.

Die PEACE-Studie besteht aus drei Phasen: einer Screening-Phase, einer randomisierten, kontrollierten, doppelt verblindeten (RCT)-Phase von 24 Wochen und einer unverblindeten, einarmigen Langzeit-Extensions-Phase (LTE) mit einer maximalen Dauer von 150 Wochen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird ausschließlich die RCT-Phase der Studie herangezogen. In der PEACE-Studie erhielten die Patienten je nach Studienarm wöchentlich entweder Pegzilarginase oder ein entsprechendes Placebo. Darüber hinaus erhielten die Patienten in beiden Studienarmen ein IDM. Die PEACE-Studie weist laut der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) die Evidenzstufe 1b auf (5. Kapitel § 5 Abs. 6).

Die Bewertung des Zusatznutzens beruht auf patientenrelevanten Endpunkten der Nutzen-dimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Todesfälle traten im Verlauf der PEACE-Studie nicht auf. Aufgrund der hohen Evidenzstufe, des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene und der Validität der Endpunkte besitzt die PEACE-Studie eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Dementsprechend wird für Endpunkte mit niedrigem Verzerrungspotenzial die Wahrscheinlichkeit für das Ausmaß des Zusatznutzens bei Vorliegen statistisch signifikanter Unterschiede als **Hinweis** eingestuft. Für Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial wird die Wahrscheinlichkeit als Anhaltspunkt eingestuft.

In Tabelle 1-7 sind die Ergebnisse zusammengefasst, die zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Pegzilarginase herangezogen werden. Die Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte und Analysen sind vollständig in Modul 4 Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Ausmaß des Zusatznutzens von Pegzilarginase

| PEACE Endpunkt | Behandlungseffekt Pegzilarginase ^a vs. Placebo ^a Effektschätzer ^b [95-%-KI] p-Wert | Zusatznutzen |
|---|--|--|
| Morbidität | | |
| Arginin-Konzentration im Plasma | | |
| Änderung zu Woche 24 mittels MMRM | GLSMR: 0,23 [0,16; 0,33] <0,0001 | Beträchtlich (Wahrscheinlichkeit: Hinweis) |
| Responder gemäß Leitlinienempfehlung (< 200 µmol/L) | RR: 21,27 [1,40; 322,14] <0,0001 Anteil der Patienten: 90,48 % vs. 0,00 % | |
| Responder gemäß Normbereich (≥ 40 µmol/L bis ≤ 115 µmol/L) | RR: 21,27 [1,40; 322,14] <0,0001 Anteil der Patienten: 90,48 % vs. 0,00 % | |
| 2MWT | | |
| Änderung zu Woche 24 mittels MMRM | LSMD: 5,52 [-15,64; 26,69] 0,5961 | Nicht quantifizierbar |
| Responder 15 % | RR: 1,57 [0,38; 6,53] 0,6808 Anteil der Patienten: 28,57 % vs. 18,18 % | |
| GMFM | | |
| <u>GMFM-D</u> | | |
| Änderung zu Woche 24 mittels MMRM ^c | LSMD: 2,30 [0,38; 4,22] 0,0208 | Beträchtlich (Wahrscheinlichkeit: Hinweis) |
| Responder ^c 15 % | RR: 4,91 [0,29; 83,67] 0,2720 Anteil der Patienten: 19,05 % vs. 0,00 % | |
| <u>GMFM-E</u> | | |
| Änderung zu Woche 24 mittels MMRM ^c | LSMD: 4,81 [-1,12; 10,75] 0,1077 | |
| Responder ^c 15 % | RR: 4,91 [0,29; 83,67] 0,2720 Anteil der Patienten: 19,05 % vs. 0,00 % | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| PEACE Endpunkt | Behandlungseffekt Pegzilarginase^a vs. Placebo^a Effektschätzer^b [95-%-KI] p-Wert | Zusatznutzen |
|---|---|--|
| CaGI-S | | |
| <u>Änderung zu Woche 24 mittels MMRM</u> | | Beträchtlich (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt) |
| Gehfähigkeit | LSMD: -0,63 [-1,24; -0,03] 0,0420 | |
| <i>Weitere Fragen des CaGI-S: Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.</i> | | |
| CGI-S | | |
| <i>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen</i> | | Nicht quantifizierbar |
| Lebenqualität | | |
| PedsQL | | |
| <u>Änderung zu Woche 24 mittels MMRM</u> | | Beträchtlich (Wahrscheinlichkeit: Hinweis) |
| Gesamtscore | LSMD: 10,25 [0,49; 20,01] 0,0402 | |
| Summenwert der physischen Gesundheit | LSMD: 12,86 [-4,16; 29,88] 0,1313 | |
| Summenwert der psychosozialen Gesundheit | LSMD: 8,48 [-1,20; 18,16] 0,0832 | |
| Physische Funktion | LSMD: 12,86 [-4,16; 29,88] 0,1313 | |
| Emotionale Funktion | LSMD: 12,82 [-1,15; 26,78] 0,0702 | |
| Soziale Funktion | LSMD: 9,25 [-3,78; 22,27] 0,1557 | |
| Schulische Funktion | LSMD: 3,27 [-10,48; 17,02] 0,6282 | |
| Verträglichkeit | | |
| SUE | RR: 0,52 [0,16; 1,70] 0,3970 | Nicht quantifizierbar |
| Therapieabbrüche wegen UE ^j | Keine Ereignisse | |
| UESI | | |
| Überempfindlichkeitsreaktionen | RR: 2,73 [0,14; 52,30] 0,5343 | |
| Reaktionen an der Injektionsstelle | Keine Ereignisse | |
| Hyperammonämische Episoden | RR: 0,39 [0,11; 1,45] 0,1967 | |
| Andere wichtige UE | | |
| Anomaler Leberfunktionstest | RR: 1,05 [0,23; 4,85] 1,0000 | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| PEACE Endpunkt | Behandlungseffekt Pegzilarginase ^a vs. Placebo ^a Effektschätzer ^b [95-%-KI] p-Wert | Zusatznutzen |
|---|--|--------------|
| <p>2MWT: 2-Minute Walking Test, ARG1-D: Arginase-1 Deficiency, CaGI-S: Caregiver Global Impressions of Severity, CGI-S: Clinician Global Impressions of Severity, GLSMR: Geometric Least Squares Mean Ratio; GMFM: Gross Motor Function Measure-88, LSMD: Least Squares Mean Difference, MMRM: Mixed Model for Repeated Measurements, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory, RR: Risk Ratio, UE: Unerwünschtes Ereignis, UESI: UE von besonderem Interesse</p> <p>a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.</p> <p>b) Für das MMRM wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Studienvsiste, randomisierter Studienarm sowie die Interaktion zwischen Studienvsiste und randomisiertem Studienarm wurden als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate berücksichtigt.</p> <p>c) Dargestellt ist die Sensitivitätsanalyse. Für einen Patienten wurde kein Baseline-Wert für den GMFM-D erhoben, jedoch als Wert irrtümlicherweise „0“ eingetragen und beim GMFM-E ein unvollständig ausgefüllter Fragebogen zu Baseline als vollständig ausgefüllter Fragebogen gewertet. Diese „0“ bzw. der unvollständig ausgefüllte Fragebogen wurde für die Sensitivitätsanalyse dementsprechend zu einem fehlenden Wert korrigiert und die Messwerte dieses Patienten nicht berücksichtigt. Die Analyse des GMFM-D mittels des Levene-Tests ergab, dass die Varianzen in den Studienarmen ungleich sind (p-Wert = 0,0217). Dementsprechend wurde das MMRM angepasst, um diesen Effekt adäquat zu berücksichtigen. Hierfür wurden die Varianzen im MMRM separat geschätzt. Für den GMFM-E wird in der Sensitivitätsanalyse dasselbe MMRM verwendet wie in der Hauptanalyse.</p> <p>d) Ein Patient im Pegzilarginase-Arm verließ die Studie auf Wunsch der Angehörigen vorzeitig, als Grund gaben die Angehörigen UE an. Nach Ansicht des verblindeten Prüfarztes bestand jedoch keine medizinische Notwendigkeit für einen Studienabbruch, weshalb im Prüfbogen folgerichtig ein Studienabbruch aufgrund einer Rücknahme der elterlichen Einwilligung dokumentiert wurde.</p> | | |

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b |
|---|---------------------------------|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | ARG1-D-Patienten \geq 2 Jahre | Ja |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p> <p>ARG1-D: Arginase-1 Deficiency</p> | | |

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Mortalität

Im Rahmen der PEACE-Studie sind keine Todesfälle aufgetreten. Auf Analysen zur Mortalität wurde daher verzichtet.

Morbidität

Infolge der pathologisch erhöhten Arginin-Konzentration leiden Patienten mit ARG1-D u. a. unter einem progredienten Verlust mentaler und motorischer Fähigkeiten und zunehmender spastischer Lähmung.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Pegzilarginase wird in der Endpunktkategorie Morbidität anhand des krankheitsspezifischen Laborparameters der Arginin-Konzentration im Plasma und mehrerer Mobilitätsendpunkte quantifiziert. Diese Mobilitätsendpunkte sind die Teile D und E des *Gross Motor Function Measure-88* (GMFM) und der 2-Minuten-Gehtest (*2-Minute Walking Test*, 2MWT). Die Bewertung der Symptomatik des ARG1-D durch Betreuer und Prüfärzte wird mittels verschiedener Fragen des *Caregiver Global Impressions of Severity* (CaGI-S) und des *Clinician Global Impressions of Severity* (CGI-S) gemessen und ebenfalls für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen.

Arginin-Konzentration im Plasma

Der primäre Endpunkt der PEACE-Studie war die Veränderung des Plasma-Arginins von Baseline zu Woche 24. In diesem Endpunkt zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Pegzilarginase + IDM in Vergleich zu Placebo + IDM. So wurde im Pegzilarginase-Arm zu Woche 24 eine Reduktion der Arginin-Konzentration um 76 % erreicht, während im Placebo-Arm eine Reduktion um lediglich 8 % zu beobachten war¹ (p-Wert < 0,0001).

Aus den Responderanalysen zu Woche 24 geht hervor, dass nahezu alle Patienten im Pegzilarginase-Arm das Zielkriterium laut Leitlinienempfehlungen (< 200 µmol/L) und sogar eine Normalisierung der Arginin-Konzentration im Plasma (≥ 40 µmol/L und ≤ 115 µmol/L) erreichten. Im Placebo-Arm erreichte trotz Behandlung mit IDM kein Patient das entsprechende Zielkriterium (RR [95 % KI]: 21,27 [1,40; 322,14]; 90,48 % vs. 0,00 %; p-Wert < 0,0001).

Die beschriebene, effektive und langanhaltende Senkung der pathologisch erhöhten Arginin-Konzentration ist klinisch relevant, da Arginin als Noxe der Treiber der phänotypischen Manifestation des ARG1-D ist. Die Reduzierung der Arginin-Konzentration ist entscheidend, um ein

¹ Basierend auf dem geometrischen Mittelwert zu Woche 24 und zu Baseline (siehe Modul 4). Laut der Analyse mittels eines MMRM, wie sie in der Fachinformation zu Pegzilarginase zu finden ist, betrug die geschätzte Reduzierung in Woche 24 im Vergleich zu Baseline im Placebo-Arm 0,00 %.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verlangsamen oder Aufhalten der progredienten Erkrankung zu erreichen und die teils bereits im frühen Kindesalter eintretenden und mitunter schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Komplikationen im Zusammenhang mit ARG1-D zu vermeiden. Publierte Fallbeispiele demonstrieren eindrucksvoll das Potenzial einer Senkung der pathologisch erhöhten Arginin-Konzentration, und zwar auch bei bereits bestehenden motorischen und kognitiven Komplikationen. So sind Fälle dokumentiert, in denen durch eine Senkung der pathologisch erhöhten Arginin-Konzentration die Mobilität und die mentalen Fähigkeiten der Patienten verbessert werden konnten und die Patienten somit wieder in der Lage waren zu sprechen, sich selbstständig anzuziehen, sich eigenständig zu ernähren, die Zähne zu putzen, Harn und Stuhl zu kontrollieren und ohne Hilfe die Toilette zu benutzen.

Da vor der Entwicklung von Pegzilarginase, trotz intensiver ärztlicher Betreuung und Behandlung mit dem Therapiestandard IDM eine effektive, zufriedenstellende Senkung der pathologisch erhöhten Arginin-Konzentration nicht möglich war, entspricht die Reduzierung der Arginin-Konzentration im Plasma bis auf Normalniveau einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Laut § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV ergibt sich daraus ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen von Pegzilarginase**.

Mobilitätsendpunkte

Bedingt durch die pathologisch gesteigerte Arginin-Konzentration im Plasma leiden Patienten mit ARG1-D unter einer progredienten spastischen Diplegie, d. h. einer doppelseitigen Lähmung der unteren oder oberen Extremitäten.

In Folge eines pathologisch gesteigerten Muskeltonus kommt es zu einer zunehmenden Bewegungseinschränkung bis hin zu einer meist irreversiblen kompletten Lähmung der Extremitäten. Da bei den meisten Patienten die unteren Extremitäten betroffen sind, sind ARG1-D-Patienten zunehmend in ihrer Mobilität beeinträchtigt, verlieren zum Teil die Fähigkeit zu gehen komplett und sind auf einen Rollstuhl angewiesen. Die im Endstadium auftretenden massiven körperlichen Einschränkungen führen dazu, dass die Patienten für Aktivitäten des täglichen Lebens komplett auf fremde Hilfe angewiesen sind.

Die Ergebnisse der PEACE-Studie zeigen, dass sich die effektive Senkung des pathologisch erhöhten Arginins durch Pegzilarginase in einer Verbesserung der motorischen Fähigkeiten und der Mobilität der Patienten widerspiegelt. Das heißt, die Progression der Erkrankung wurde durch die Behandlung mit Pegzilarginase nicht nur aufgehalten, es konnte sogar eine Verbesserung in bereits vorliegenden Symptomen erreicht werden. So zeigt sich für Pegzilarginase + IDM im Vergleich zu Placebo + IDM ein statistisch signifikanter Vorteil in motorischen Aspekten des Stehens (gemessen mittels GMFM-D) sowie klinisch relevante numerische Verbesserungen in motorischen Aspekten des Gehens, Rennens und Springens (gemessen mittel GMFM-E) und in der Gehstrecke (gemessen mittels 2MWT).

GMFM

Der GMFM wurde entwickelt, um Veränderungen der grobmotorischen Fähigkeiten bei Kindern mit Zerebralparese zu erheben. Aufgrund der zuvor beschriebenen spastischen Lähmungen der unteren Extremitäten, sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Teile D und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

E des GMFM besonders relevant. Teil D erhebt motorische Aspekte des Stehens und Teil E motorische Aspekte des Gehens, Rennens und Springens.

In der Hauptanalyse der Responderanalysen werden die Schwellenwerte für eine klinisch relevante Verbesserung im GMFM-D bzw. GMFM-E anhand der motorischen Einschränkungen der Patienten zu Baseline festgelegt. Die Einteilung erfolgt basierend auf dem *Gross Motor Function Classification System* (GMFCS). Je nach GMFCS-Klasse ist für die Patienten ein spezifischer Schwellenwert zu verwenden (siehe Modul 4A, Tabelle 4-4. In den entsprechenden Responderanalysen zeigen sich numerische Vorteile für Pegzilarginase, die die klinische Relevanz der Verbesserung für die betroffenen Patienten unterstreichen. Im Pegzilarginase-Arm erreichten 38,89 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung im GMFM-D, während im Placebo-Arm kein Patient eine klinisch relevante Verbesserung erreichte (RR [95%-KI]: 7,89 [0,50; 124,54]; p-Wert = 0,0593). Im Pegzilarginase-Arm erreichten 50,0 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung im GMFM-E, während im Placebo-Arm lediglich 22,22 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung erreichten (RR [95%-KI]: 2,25 [0,61; 8,31]; p-Wert = 0,2311).

Die Hauptanalysen des GMFM-D und GMFM-E zeigen für die Verbesserung von Baseline zu Woche 24 jeweils einen numerischen Vorteil zugunsten von Pegzilarginase + IDM im Vergleich zu Placebo + IDM.

Für einen Patienten wurde kein Baseline-Wert für den GMFM-D erhoben, jedoch als Wert irrtümlicherweise „0“ eingetragen und beim GMFM-E ein unvollständig ausgefüllter Fragebogen zu Baseline als vollständig ausgefüllter Fragebogen gewertet. Diese „0“ bzw. der unvollständig ausgefüllte Fragebogen wurde für die im Dossier dargestellte Sensitivitätsanalyse dementsprechend zu einem fehlenden Wert korrigiert und die Messwerte dieses Patienten nicht berücksichtigt. Die Analyse des GMFM-D mittels des Levene-Tests ergab, dass die Varianzen in den Studienarmen ungleich sind (p-Wert = 0,0217). Dementsprechend wurde das verwendete gemischte Modell für wiederholte Messungen (*Mixed Model for Repeated Measurements*, MMRM) angepasst, um diesen Effekt adäquat zu berücksichtigen. Hierfür wurden die Varianzen im MMRM separat geschätzt. Für den GMFM-E wird in der Sensitivitätsanalyse dasselbe MMRM verwendet wie in der Hauptanalyse.

Die Sensitivitätsanalyse der Veränderung von Baseline zu Woche 24 ist aufgrund der Korrektur eines Messwertes bzw. der adäquaten Berücksichtigung der unterschiedlichen Varianzen in den Studienarmen den Ergebnissen der Hauptanalyse vorzuziehen. Die Hauptanalyse der Responderanalyse ist hiervon nicht betroffen, da der entsprechende Patient aufgrund der Einordnung in die GMFCS-Klasse IV von dieser Analyse bereits ausgeschlossen wurde.

Die als adäquate Analyse betrachtete Sensitivitätsanalyse der Veränderung von Baseline zu Woche 24 ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Pegzilarginase im GMFM-D (LSMD [95%-KI]: 2,30 [0,38; 4,22], p-Wert = **0,0208**). So verbesserten sich die motorischen Fähigkeiten der Patienten von Baseline zu Woche 24 im Pegzilarginase-Arm um 2,70 Punkte und im Placebo-Arm um lediglich 0,40 Punkte.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnisse des GMFM-E bestätigen diese Ergebnisse und zeigen einen numerischen Vorteil zugunsten von Pegzilarginase: Patienten im Pegzilarginase-Arm verbesserten sich von Baseline zu Woche 24 um 4,21 Punkte, während sich Patienten im Placebo-Arm um 0,60 Punkte verschlechterten (LSMD [95%-KI]: 4,81 [-1,12; 10,75], p-Wert = 0,1077).

Die Sensitivitätsanalysen der Responderanalysen zeigen einen numerischen Vorteil zugunsten von Pegzilarginase. So war die Wahrscheinlichkeit, eine Verbesserung um mindestens 15 % zu erreichen, im Pegzilarginase-Arm jeweils 4,9-mal so hoch wie im Placebo-Arm (sowohl im GMFM-D als auch im GMFM-E) (RR [95%-KI]: 4,91 [0,29; 83,67]; p-Wert = 0,2720).

Pegzilarginase ist die erste spezifisch zur Behandlung des ARG1-D zugelassene Therapie, die in einer RCT einen statistisch signifikanten Vorteil in den motorischen Fähigkeiten von ARG1-D-Patienten gegenüber dem bisherigen Therapiestandard zeigt. Da es sich bei ARG1-D um eine progrediente Erkrankung handelt, bei der eine vollständige Lähmung der Beine und/oder der Arme droht, und die Progression bei den meisten Patienten trotz Behandlung mit dem bisherigen Therapiestandard nicht aufgehalten werden kann, entspricht diese Verbesserung einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Laut § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV ergibt sich daher ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

2MWT

Die zuvor beschriebenen spastischen Lähmungen führen u. a. zu einer verminderten Gehfähigkeit der Patienten. Die Gehfähigkeit wurde in der PEACE-Studie u. a. anhand des 2MWT erhoben. Der 2MWT misst die Strecke, die ein Patient in 2 Minuten zurücklegen kann.

Patienten im Pegzilarginase-Arm konnten nach 24 Wochen Behandlung ihre durchschnittliche Gehstrecke um **7,44 Meter** steigern, während die Verbesserung im Placebo-Arm lediglich 1,92 Meter betrug (LSMD [95%-KI]: 5,52 [-15,64; 26,69]; p-Wert = 0,5961). Diese Verbesserung führt zu einer bedeutenden Erweiterung des alltäglichen Bewegungsradius der Patienten. Die Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung des 2MWT um mindestens 15 % zu erreichen, war im Pegzilarginase-Arm 1,57-mal so hoch wie im Placebo-Arm (RR [95%-KI]: 1,57 [0,38; 6,53]; p-Wert = 0,6808).

Die Analysen zur Gehfähigkeit zeigen einen numerischen Trend für eine Verbesserung der Gehfähigkeit der Patienten durch die Behandlung mit Pegzilarginase. Dieser Trend war allerdings statistisch nicht signifikant. Für den Endpunkt 2MWT ergibt sich daher ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Pegzilarginase.

Symptomatik des ARG1-D bewertet durch Betreuer/Prüfarzt

CaGI-C, CGI-C, CaGI-S und CGI-S

Die durch ARG1-D pathologisch erhöhte Arginin-Konzentration führt zu schweren neurologischen und motorischen Schädigungen. Daher wurde in der PEACE-Studie die Einschätzung der Veränderung der Symptomschwere bzw. der absoluten Symptomschwere

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

durch den Betreuer mittels *Caregiver Global Impressions of Change* (CaGI-C) bzw. CaGI-S in den folgenden Dimensionen erhoben:

Gehfähigkeit, Hilfsmittel für die Fortbewegung, Feinmotorik, Grobmotorik, Alltagskompetenz, Kommunikation, Sozialisierung, Anpassungsfähigkeit an das Umfeld.

Die Einschätzung der Veränderung der Symptomschwere bzw. der absoluten Symptomschwere durch den Prüfarzt mittels *Clinician Global Impressions of Change* (CGI-C) bzw. CGI-S wurde in den folgenden Dimensionen erhoben: Gehfähigkeit und Hilfsmittel für die Fortbewegung.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus den Mobilitätsendpunkten zeigt sich im CaGI-S zur Gehfähigkeit ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pegzilarginase + IDM im Vergleich zu Placebo + IDM (LSMD [95%-KI]: -0,63 [-1,24; -0,03]; p-Wert = **0,0420**). So verringerte sich die Symptomschwere bei der Gehfähigkeit der Patienten im Pegzilarginase-Arm um 0,49 Punkte, während die Symptomschwere im Placebo-Arm trotz Behandlung mit IDM um 0,14 Punkte anstieg. Das heißt, die Gehfähigkeit der ARG1-D-Patienten im Vergleich zu gesunden Altersgenossen wurde im Pegzilarginase-Arm zu Woche 24 durchschnittlich mit „etwas schlechter als andere“ bewertet, während sie im Placebo-Arm mit „schlechter als andere“ bewertet wurde. In der Einschätzung der Symptomschwere durch den Prüfarzt (gemessen mittels CGI-S) zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass der Betreuer, der üblicherweise deutlich mehr Zeit mit dem Patienten verbringt und den Patienten in alltäglichen Situationen beobachtet und begleitet, eine verlässlichere Einschätzung abgeben kann als der Prüfarzt, der den Patienten nur zu Visiten im Studienzentrum sieht.

Da es sich bei ARG1-D um eine progrediente Erkrankung handelt, bei der eine vollständige Lähmung der Beine und der Arme droht, und die Progression meist auch trotz Behandlung mit dem bisherigen Therapiestandard nicht aufgehalten werden kann, entspricht diese Verbesserung einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Laut § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV ergibt sich daher ein **Anhaltspunkt** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für die Endpunkte CaGI-C, CGI-C und CGI-S zeigt sich in der PEACE-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, sodass der Zusatznutzen von Pegzilarginase für diese Endpunkte nicht quantifizierbar ist.

Fazit zur Endpunktkategorie Morbidität

Die effektive und langanhaltende Reduzierung der Arginin-Konzentration im Plasma, die Verbesserung in motorischen Aspekten des Stehens (gemessen mittels GMFM-D) und die Verbesserung in der Bewertung der Gehfähigkeit durch den Betreuer (gemessen mittels CaGI-S) stellen eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.

Insgesamt ist das Ausmaß des Zusatznutzens für Pegzilarginase in der Endpunktkategorie Morbidität daher mit einem **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** zu bewerten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

PedsQL

In der PEACE-Studie wurde die Lebensqualität von Patienten ≤ 18 Jahre, d. h. 95,2 % der Patienten im Pegzilarginase-Arm und 81,9 % im Placebo-Arm, mit Hilfe des etablierten und validierten Fragebogens *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) erhoben. Im Vergleich zu gesunden Altersgenossen haben Patienten mit ARG1-D eine deutlich geringere Lebensqualität, wie die Baselinewerte der Patienten in der PEACE-Studie bestätigen. Während gesunde Kinder und Jugendliche laut publizierten Daten einen PedsQL-Gesamtscore von 82,29 bis 83,91 Punkten erreichen, lagen die Werte der ARG1-D-Patienten in der PEACE-Studie zu Baseline bei 72,48 Punkten im Pegzilarginase-Arm bzw. 63,04 Punkten im Placebo-Arm.

Wenn die pathologisch erhöhte Arginin-Konzentration nicht effektiv gesenkt werden kann, verschlechtert sich die Lebensqualität der Patienten mit ARG1-D im Krankheitsverlauf weiter. Wie zuvor beschrieben konnte bei den Patienten im Placebo-Arm trotz intensiver ärztlicher Betreuung und Behandlung mit dem bisherigen Therapiestandard IDM keine effektive Senkung der Arginin-Konzentration erreicht werden (siehe Abschnitt zur Arginin-Konzentration im Plasma). Dementsprechend verschlechterte sich die Lebensqualität der Patienten im Placebo-Arm bis Woche 24 drastisch, und zwar um 9,26 Punkte (gemessen mittels PedsQL-Gesamtscore).

Die unter Therapie mit Pegzilarginase erreichte, effektive und langfristige Senkung der Arginin-Konzentration im Plasma spiegelte sich dagegen in einer Verbesserung des PedsQL-Gesamtscores um 0,99 Punkte zu Woche 24 wider.

Daraus ergibt sich für die mittlere Veränderung des PedsQL-Gesamtscores ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pegzilarginase + IDM im Vergleich zu Placebo + IDM (LSMD [95%-KI]: 10,25 [0,49; 20,01]; p-Wert = **0,0402**). In Einklang damit zeigen sich auch für alle übrigen Domänen und Summenwerte des PedsQL numerische Vorteile für Pegzilarginase + IDM im Vergleich zu Placebo + IDM.

Die Ergebnisse des PedsQL bestätigen somit, dass die durch Pegzilarginase erzielte Verbesserung der motorischen Symptome des ARG1-D auch zu einem spürbaren Vorteil in der Lebensqualität führt.

Pegzilarginase ist die erste spezifisch für die Behandlung des ARG1-D zugelassene Therapie, die im Rahmen einer RCT einen statistisch signifikanten Vorteil in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von ARG1-D-Patienten im Vergleich mit dem bisherigen Therapiestandard zeigt. Diese Verbesserung entspricht daher einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Laut § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV ergibt sich daher ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

SF-36

Der SF-36 war in der PEACE-Studie für die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten vorgesehen, die 19 Jahre oder älter waren. In der PEACE-Studie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

waren lediglich 1 Patient im Pegzilarginase-Arm (4,8 %) und 2 Patienten im Placebo-Arm (18,2 %) 19 Jahre alt oder älter.

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit verwertbaren Daten ist keine statistisch sinnvolle Auswertung möglich. Auf eine Darstellung im Dossier wird daher verzichtet.

Fazit zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität

Insgesamt ergibt sich für Pegzilarginase in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität aufgrund der deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens (gemessen mittels Gesamtscore des PedsQL) ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

Verträglichkeit

Pegzilarginase zusätzlich zu IDM zeichnet sich durch eine gute Verträglichkeit aus. So zeigte sich u. a. ein numerischer Trend zu einem verringerten Risiko für SUE und das UESI „Hyperammonämische Episoden“. Die Wahrscheinlichkeit, ein SUE zu erleiden, war im Pegzilarginase-Arm um 48 % niedriger als im Placebo-Arm (betroffene Patienten: 19,05 % vs. 36,36 %; RR [95 % KI]: 0,52 [0,16; 1,70]; p-Wert = 0,3970) und die Wahrscheinlichkeit für eine hyperammonämische Episode im Pegzilarginase-Arm um 61 % niedriger als im Placebo-Arm (betroffene Patienten: 14,29 % vs. 36,36 %; RR [95%-KI]: 0,39 [0,11; 1,45]; p-Wert = 0,1967).

Bei keinem der Patienten bestand eine medizinische Notwendigkeit für einen Studienabbruch aufgrund von UE, es traten keine Reaktionen an der Injektionsstelle auf, und bezüglich anormaler Leberfunktionstests besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR [95%-KI]: 1,05 [0,23; 4,85]; p-Wert = 1,0000).

In den ergänzenden Analysen zeigt sich in der Auswertung der UE nach SOC und PT ein statistisch signifikanter Vorteil im PT „Übelkeit“ zugunsten von Pegzilarginase (RR [95%-KI]: 0,13 [0,02; 1,03]; p-Wert = **0,0367**). Dem gegenüber steht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pegzilarginase im SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (RR [95%-KI]: 9,27 [0,58; 147,11]; p-Wert = **0,0292**).

In der Gesamtschau ist das Ausmaß des Zusatznutzens für Pegzilarginase in der Endpunktkategorie Verträglichkeit nicht quantifizierbar.

Schlussfolgerungen zum Ausmaß des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Pegzilarginase + IDM im Vergleich mit Placebo + IDM zeigt sich sowohl in der Morbidität als auch in der Lebensqualität. Pegzilarginase senkt effektiv und langanhaltend die pathologisch erhöhte Arginin-Konzentration, was sich auch in einer Verbesserung der motorischen Fähigkeiten der Patienten zeigt. Eine statistisch signifikante Verbesserung der motorischen Fähigkeiten der Patienten in Aspekten des Stehens (gemessen mittels GMFM-D) wird gestützt durch numerische Verbesserung in anderen Mobilitätsendpunkten, wie der Verbesserung der motorischen Fähigkeiten in Aspekte des Gehens, Rennens und Springens und der Gehstrecke (gemessen mittels GMFM-E und 2MWT).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dementsprechend zeigt sich auch in der Bewertung der Betreuer, gemessen anhand des CaGI-S eine signifikante Verbesserung der Symptomschwere bezüglich der Gehstrecke. Diese Verbesserung der Mobilität der Patienten führt zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität der Patienten (gemessen mittels PedsQL Gesamtscore). Zudem zeigt Pegzilarginase eine gute Verträglichkeit, die sich u. a. auch in einem numerischen Trend zu einem verringerten Risiko für SUE und hyperammonämischen Episoden widerspiegelt.

Trotz intensiver ärztlicher Betreuung war es mit dem bisherigen Therapiestandard IDM vor Zulassung von Pegzilarginase nicht möglich, die pathologisch erhöhte Arginin-Konzentration effektiv und zufriedenstellend zu senken. In Anbetracht fehlender wirksamer Therapieoptionen konnte die Progression des ARG1-D meist auch trotz Behandlung nicht aufgehalten werden, weshalb Patienten im Endstadium unter schwerer geistiger Behinderung sowie einer vollständigen Lähmung der unteren Extremitäten leiden.

Die zuvor beschriebene effektive und langfristige Senkung der Arginin-Konzentration, die Verbesserung der motorischen Fähigkeiten und die Verbesserung der Lebensqualität stellt in dieser Therapiesituation eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens dar. In der Gesamtabwägung ergibt sich daher ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Pegzilarginase bei der Behandlung von ARG1-D-Patienten ab einem Alter von 2 Jahren.

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

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

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

Die Zielpopulation ergibt sich aus dem Anwendungsgebiet von Pegzilarginase: Pegzilarginase ist zugelassen zur Behandlung von ARG1-D, auch bekannt als Hyperargininämie, bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter ab 2 Jahren.

Pegzilarginase wird gemäß Fachinformation zusätzlich zu IDM angewandt. Wie zuvor beschrieben, umfasst das IDM u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt. IDM stellt laut deutscher S3-Leitlinie den derzeitigen Therapiestandard bei ARG1-D dar.

Demzufolge umfasst die Zielpopulation grundsätzlich alle Patienten im Alter ab 2 Jahren mit diagnostiziertem ARG1-D.

ARG1-D ist eine extrem seltene, genetisch bedingte, progrediente und lebensbedrohliche Stoffwechselerkrankung aus der Gruppe der Harnstoffzyklusdefekte. Harnstoffzyklusdefekte sind angeborene Defekte in Genen, die für Enzyme oder Transportproteine des Harnstoffzyklus kodieren und die je nach Art der Mutation durch verminderte oder fehlende Aktivität des betroffenen Proteins gekennzeichnet sind. Der Harnstoffzyklus überführt stickstoffhaltige Abbauprodukte, allen voran das im Aminosäurekatabolismus entstehende toxische Abfallprodukt Ammoniak (NH_3), in wasserlöslichen Harnstoff, der über die Nieren ausgeschieden wird.

Das Enzym ARG1 katalysiert im finalen Schritt des Harnstoffzyklus die Hydrolyse der Aminosäure Arginin in Harnstoff, der ausgeschieden wird, und Ornithin, das erneut in den Harnstoffzyklus eingeht.

Patienten mit ARG1-D weisen aufgrund einer Mutation im ARG1-Gen eine verminderte oder nicht messbare Aktivität des ARG1-Enzyms auf. Die Folge sind erhöhte Konzentrationen von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Arginin und dessen Metaboliten, den neurotoxischen Guanidinverbindungen (*Guanidino Compounds*, GC). Arginin und GC sind als Noxen die Treiber der phänotypischen Manifestation des ARG1-D.

Das klinische Bild des ARG1-D ist hauptsächlich gekennzeichnet durch einen progredienten Verlust mentaler und motorischer Fähigkeiten und zunehmender spastischer Lähmung. Weitere Symptome des ARG1-D sind u. a. Wachstumsstörungen, Krampfanfälle, Leberfunktionsstörungen, Verhaltensauffälligkeiten, Emesis und Hyperammonämien. Im Vergleich zu anderen Harnstoffzyklusdefekten treten Hyperammonämien jedoch seltener auf.

Die motorischen und kognitiven Symptome des ARG1-D äußern sich auch im Ausbleiben bzw. dem verzögerten Erreichen von Meilensteinen der kindlichen Entwicklung. So machen einige Kinder mit ARG1-D verhältnismäßig spät ihre ersten Schritte, lernen erschwert oder nie sprechen, erlangen nie Stuhlkontrolle oder erlernen weder lesen noch schreiben.

Aufgrund der Schwere der Erkrankung sowie diverser Komplikationen haben ARG1-D-Patienten eine verringerte Lebenserwartung und eine stark eingeschränkte Lebensqualität.

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

Therapie des ARG1-D

Bis zur Entwicklung und der Zulassung von Pegzilarginase gab es keine medikamentöse Therapie zur Behandlung des ARG1-D, die gezielt und effektiv die krankheitsverursachende Noxe Arginin senkt. Laut deutscher S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie von Harnstoffzyklusstörungen“ ist der bisherige Therapiestandard bei ARG1-D ein IDM. Wie zuvor beschrieben, umfasst IDM eine diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung von essenziellen Aminosäuren und Vitaminen sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt. Eine effektive, zufriedenstellende Senkung der pathologisch erhöhten Arginin-Konzentration und ein Verlangsamen oder Aufhalten der progredienten Erkrankung kann mit diesen Maßnahmen nicht erreicht werden. Die Reduzierung der Arginin-Konzentration ist entscheidend, um ein Verlangsamen oder Aufhalten der progredienten Erkrankung zu erreichen und die teilweise bereits im frühen Lebensalter eintretenden schwerwiegenden sowie lebensbedrohlichen Komplikationen im Zusammenhang mit dem Arginase-1-Mangel zu vermeiden.

Folglich weisen die meisten Patienten trotz Behandlung eine pathologisch erhöhte Arginin-Konzentration auf, und zwar unabhängig vom Behandlungsbeginn. So sind Fälle dokumentiert, in denen selbst Patienten, die unmittelbar nach der Geburt diagnostiziert und behandelt wurden,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einen dramatischen Krankheitsverlauf mit schwerer geistiger Behinderung, Rollstuhlgebundenheit sowie epileptischen Anfällen zeigten und vorzeitig verstarben.

Fazit

Zusammenfassend ist ARG1-D eine chronische, schwere, progrediente und lebensbedrohliche Stoffwechselerkrankung, die mit den wenigen bisher verfügbaren Therapieoptionen nicht zufriedenstellend behandelt werden kann. Therapien, die gezielt das krankheitsverursachende Arginin senken, fehlten bislang gänzlich. Trotz intensiver ärztlicher Betreuung und einem IDM war eine effektive, zufriedenstellende Senkung der pathologisch erhöhten Arginin-Konzentration bisher nicht möglich. Das am 26.07.2023. durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bestätigte Arzneimittel-Härtefallprogramm für Pegzilarginase unterstreicht das Fehlen adäquater Therapieoptionen für Patienten mit ARG1-D.

Mit der innovativen Enzymtherapie Pegzilarginase steht den betroffenen Patienten erstmalig eine Therapie zur Verfügung, die gezielt und effektiv die Noxe Arginin senkt, wodurch das zentrale Therapieziel bei ARG1-D erreicht wird. Durch Hinzufügen von Pegzilarginase zu IDM wird die pathologisch erhöhte Konzentration von Arginin effektiv und langfristig auf ein unbedenkliches bzw. physiologisch normales Niveau gesenkt, was sich in einer Verbesserung der motorischen Fähigkeiten der Patienten sowie deren Lebensqualität widerspiegelt. Pegzilarginase deckt somit den therapeutischen Bedarf für Patienten mit ARG1-D und hat darüber hinaus ein gutes Sicherheitsprofil.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|---|---------------------------------|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | ARG1-D-Patienten \geq 2 Jahre | 46 |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | |
| ARG1-D: Arginase-1 Deficiency | | |

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|---|-------------------------------|--|-----------------------------|---------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | ARG1-D-Patienten ≥ 2 Jahre | ARG1-D-Patienten ≥ 2 Jahre | Beträchtlicher Zusatznutzen | 46 |
| a) Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ARG1-D: <i>Arginase-1 Deficiency</i> | | | | |

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--|---------------------------------|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | ARG1-D-Patienten \geq 2 Jahre | Angaben gemäß Fachinformation ^b |
| | | 330.091,53 € - 2.640.732,26 € |
| | | Angaben gemäß PEACE-Studie ^c |
| | | 990.274,60 € |
| <p>a) Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b) Die Berechnung beruht auf der Dosierung gemäß Fachinformation (0,05 mg/kg bis 0,2 mg/kg) sowie dem durchschnittlichen Körpergewicht eines Kindes ab 2 Jahren (untere Spanne, 14,1 kg) und dem durchschnittlichen Körpergewicht eines Erwachsenen (obere Spanne, 77,0 kg).</p> <p>c) Die Berechnung beruht auf der durchschnittlichen Dosierung zum Ende der RCT-Phase der PEACE-Studie (0,15 mg/kg) und dem durchschnittlichen Gewicht der Studienpopulation bei Studieneinschluss (33,4 kg).</p> | | |

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|------------------------|-------------------------------|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | ARG1-D-Patienten ≥ 2 Jahre | Nicht zutreffend | - | - |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß der Fachinformation von Loargys

Anwendungsgebiete

Loargys wird angewendet zur Behandlung von Arginase-1-Mangel (ARG1 D), auch bekannt als Hyperargininämie, bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter ab 2 Jahren.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von erblichen Stoffwechselerkrankungen eingeleitet und überwacht werden

Dosierung

Loargys ist bestimmt für die chronische Behandlung von Patienten mit ARG1 D in Verbindung mit einer individualisierten Behandlung der Erkrankung, wie z. B. der Proteinrestriktion in der Ernährung, Aminosäurehaltigen Ergänzungsmitteln und pharmakologischer Behandlung, einschließlich Stickstofffängern.

Loargys sollte durch intravenöse Infusion oder subkutane Injektion gegeben werden, wobei die Dosis gleich ist. In den klinischen Studien wurde die Behandlung intravenös begonnen und anschließend (nach frühestens 8 Wochen) zur subkutanen Anwendung übergegangen.

Die empfohlene Anfangsdosis von Loargys beträgt 0,1 mg/kg pro Woche. Die Dosis kann in Schritten von 0,05 mg/kg erhöht oder verringert werden, um die therapeutischen Ziele zu erreichen. Dosen über 0,2 mg/kg/Woche wurden in klinischen Studien zu ARG1 D nicht untersucht.

Vor Beginn der Behandlung sollte ein Ausgangswert für die Plasmakonzentration von Arginin bestimmt werden. Nach Beginn der Behandlung sollte die wöchentliche Dosis auf der Grundlage der Arginin-Konzentrationen vor der Gabe angepasst werden, um die Plasmakonzentration von Arginin innerhalb des Normbereichs zu halten. Um die Zeit innerhalb des Normbereichs zu maximieren, sollten die Dosisanpassungen darauf abzielen, vor der Dosis eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Plasmakonzentration von Arginin zu erreichen, welche nah an der oberen Normgrenze (Upper Limit of Normal, ULN) liegt. Die Dosisanpassung sollte in der Regel auf zwei aufeinanderfolgenden Messungen beruhen, wobei eine solche Beurteilung erstmalig nach 4-wöchiger Anwendung durchgeführt wird. Es wird empfohlen, die Arginin-Spiegel im Plasma wöchentlich über einen Zeitraum von 2 Wochen nach jeder Dosisanpassung zu überwachen, um die Auswirkungen der Dosisänderung zu beurteilen.

Sobald die individuelle Dosierung festgelegt wurde, wird empfohlen, die Plasmakonzentration von Arginin in Übereinstimmung mit den üblichen klinischen Kontrollbesuchen in Abständen von nicht mehr als 3-6 Monaten zu überwachen.

Bei Patienten, die mit Loargys behandelt werden, sind validierte Methoden zur Überwachung des Arginin-Spiegels anzuwenden, da die Standardmethoden nicht ausreichen, um die verbleibende Enzymaktivität von Pegzilarginase nach der Probenahme zu kontrollieren, und zu falsch niedrigen Arginin-Spiegeln und fehlerhaften Dosisanpassungen führen können.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis versäumt wird, ist Loargys so bald wie möglich zu geben. Den Patienten sollten nicht 2 Dosen gegeben werden, um die versäumte Dosis nachzuholen, und zwischen den Dosen sollten mindestens 4 Tage liegen.

Spezielle Patientengruppen

Für Hinweise zur Anwendung von Loargys bei speziellen Patientengruppen siehe Abschnitt 3.4 des Nutzendossiers.

Art der Anwendung

Loargys ist zur intravenösen Infusion oder subkutanen Injektion bestimmt und sollte von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.

Gegebenenfalls kann nach mindestens 8-wöchiger Behandlung eine subkutane Anwendung durch den Patienten oder die Betreuungsperson in Erwägung gezogen werden, sobald eine stabile Erhaltungsdosis bestimmt wurde und das Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen als gering eingestuft wird. Vor der Selbstverabreichung sollte der Patient oder die Betreuungsperson angemessen eingewiesen werden.

Jede Loargys-Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Anweisungen zur Bestimmung der Gesamtdosis und des Gesamtvolumens von Loargys, das gegeben werden soll, sind in Abschnitt 3.4 des Nutzendossiers aufgeführt.

Bei intravenöser Anwendung

Zur intravenösen Infusion muss Loargys verdünnt und über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten infundiert werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hinweise zur Zubereitung und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Bei subkutaner Anwendung

Hinweise zur Zubereitung und Anwendung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Überempfindlichkeitsreaktionen***

Bei mit Loargys behandelten Patienten traten Überempfindlichkeitsreaktionen (wie geschwollenes Gesicht, Ausschlag, Hitzegefühl) auf. Die Reaktionen traten im Allgemeinen bei den ersten Dosen auf. Zu weiteren Einzelheiten siehe Abschnitt 3.4 des Nutzendossiers.

Die anfängliche Gabe von Loargys sollte unter medizinischer Beobachtung in einem Umfeld erfolgen, in dem bei Überempfindlichkeitsreaktionen eine angemessene medizinische Versorgung möglich ist.

Wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, sollte eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet und der Patient überwacht werden, bis die Anzeichen und Symptome abgeklungen sind. Die Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen kann die vorübergehende Unterbrechung der Infusion, die Senkung der Infusionsrate und/oder die Behandlung mit Antihistaminika und/oder Corticosteroiden umfassen. Eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum und/oder Corticosteroid sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die zuvor im Zusammenhang mit der Pegzilarginase-Behandlung eine Überempfindlichkeitsreaktion entwickelt haben.

Im Falle einer Verabreichung zu Hause durch Personen, die keine medizinischen Fachkräfte sind, sollte der Patient über die frühen Anzeichen schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen aufgeklärt werden; hierzu gehören z. B. Quaddeln, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Giemen und Hypotonie. Treten Symptome einer schweren Überempfindlichkeit auf, sollte dem Patienten geraten werden, die Verabreichung unverzüglich einzustellen und sich an seine Gesundheitsfachkraft oder die Notaufnahme zu wenden. Die Verschreibung von Arzneimitteln zur Behandlung einer potenziellen schweren Überempfindlichkeitsreaktion sollte erwogen werden.

Überwachung der Arginin-Konzentrationen

Pegzilarginase beeinträchtigt die Arginin-Laborwerte bei Routine-Untersuchungen, was aufgrund des nach der Probenahme einsetzenden Arginin-Abbaus zu fehlerhaften niedrigen Messungen führt. Das auswertende Labor sollte darüber informiert werden, dass der Patient mit einem Arzneimittel behandelt wird, das Arginin metabolisiert und die Arginin-Konzentrationen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

senkt. Bei Patienten, die mit Loargys behandelt werden, müssen alternative validierte Probenahmeverfahren zur Arginin-Bestimmung angewendet werden. Dazu gehören mit CE-Kennzeichnung versehene Blutentnahmeröhrchen, die den Enzyminhibitor nor-NOHA enthalten.

Hinweis zur Rückverfolgbarkeit, sonstigen Bestandteilen und zu Patientengruppen, die nicht in klinischen Studien untersucht wurden, sind in Abschnitt 3.4 des Nutzendossiers aufgeführt.

Überdosierung

Mögliche Auswirkungen einer Überdosierung wäre wahrscheinlich eine übermäßige pharmakologische Wirkung von Pegzilarginase, die zu ungewöhnlich niedrigen Arginin-Plasmakonzentrationen führen könnte

In einer onkologischen Phase-1-Studie mit Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren erhielt 1 Studienteilnehmer versehentlich 1,6 mg/kg Pegzilarginase (das 16-Fache der empfohlenen Anfangsdosis von 0,1 mg/kg bei ARG1-D-Patienten). Der Patient entwickelte Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und Ermüdung und wurde erfolgreich mit intravenöser unterstützender Behandlung ohne Folgeerscheinungen behandelt.

Patienten, bei denen der Verdacht auf eine Überdosierung besteht, sollten engmaschig überwacht und allgemeine unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

Bedingungen für das Inverkehrbringen

Gemäß Annex IIb des EPAR handelt es sich um ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Annex VI des EPAR zu Pegzilarginase (Loargys[®]) beinhaltet folgende Schlussfolgerung zur Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“ der EMA:

„Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.“

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Informationen zum Risk-Management-Plan

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (EU-RMP) und im EPAR beschriebenen Maßnahmen zur Risikominimierung sind nachfolgend tabellarisch beschrieben.

Tabelle 1-13: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend dem EPAR

| Sicherheitsbedenken | Routinemaßnahmen zur Risikominimierung | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung |
|--|---|---|
| Wichtige identifizierte Risiken | | |
| Keine | | |
| Wichtige potenzielle Risiken | | |
| Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen | <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8 der Fachinformation • Abschnitte 2 und 4 der Packungsbeilage • Eingeschränkte ärztliche Verschreibung | <ul style="list-style-type: none"> • Schulungsmaterial |
| Verlängerte Hyperargininämie und deren klinischen Folgeerscheinungen | <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation • Abschnitt 3 der Packungsbeilage • Eingeschränkte ärztliche Verschreibung | Keine |
| Medikationsfehler während der Anwendung durch Personen, die keine Angehörigen der Gesundheitsberufe sind | <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der Fachinformation • Abschnitte 3 und 7 der Packungsbeilage | <ul style="list-style-type: none"> • Schulungsmaterial |
| Fehlende Informationen | | |
| Sicherheit während der Schwangerschaft und Stillzeit | <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.6 der Fachinformation • Abschnitt 2 der Packungsbeilage • Eingeschränkte ärztliche Verschreibung | Keine |
| Langzeitsicherheit | <ul style="list-style-type: none"> • Eingeschränkte ärztliche Verschreibung | Keine |

Die beauftragten Schulungsmaterialien für Patienten werden in Deutschland im Einvernehmen mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) implementiert.

Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem EPAR abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Pegzilarginase bekannt.

Bekannte Abweichungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird für alle Patienten im Anwendungsgebiet von Pegzilarginase abgeleitet. Es bestehen daher keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.