

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pegzilarginase (Loargys®)

Immedica Pharma Germany GmbH

Modul 3 A

*Arginase-1-Mangel, auch bekannt als Hyperargininämie, bei
Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 12.01.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	27
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	29
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	29
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	31
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	40
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	40
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	43
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	46
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	49
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	51
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	52
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	54
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	55
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	56
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	56
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	63
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	63
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	63
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	65
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	65
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	65
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	66
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	68

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Quelle zur Prävalenz von ARG1-D	25
Tabelle 3-2: Quellen zur Inzidenz von ARG1-D	25
Tabelle 3-3: Entwicklung der Anzahl der prävalenten Patienten in den nächsten 5 Jahre auf Basis der Bevölkerungsvorausberechnung	27
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	28
Tabelle 3-5: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	29
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	29
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	46
Tabelle 3-11: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	48
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	51
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	51
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	52
Tabelle 3-16: Nebenwirkungen	61
Tabelle 3-17: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend dem EPAR	64
Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	67

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung
AMHV	Arzneimittel-Härtefall-Verordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ARG1	Arginase-1
ARG1-D	Arginase-1-Mangel (<i>Arginase-1 Deficiency</i>)
ARG2	Arginase-2
ArgA	5-Guanidino-2-hydroxy-pentansäure (<i>Argininic Acid</i>)
ASL	Argininosuccinat-Lyase
ASS	Argininosuccinat-Synthetase
AVP	Apothekenverkaufspreis
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CPS1	Carbamoylphosphat-Synthetase-1
DSF	Durchstechflasche
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
GAA	Guanidinoessigsäure (<i>Guanidinoacetic Acid</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Guanidinoverbindung (<i>Guanidino Compound</i>)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GVA	Alpha-Keto-Delta-Guanidino-Valeriansäure (<i>Alpha-Keto-Delta-Guanidinovaleric Acid</i>)
ICD-10-GM	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification</i>
IDM	Individuelles Krankheitsmanagement (<i>Individual Disease Management</i>)
IU	<i>International Unit</i>
NAA	N-Acetyl-L-Arginin
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PEACE	<i>Pegzilarginase Effect on Arginase 1 Deficiency Clinical Endpoints</i>

Abkürzung	Bedeutung
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
STROSA	Standardisierte Berichts Routine für Sekundärdaten Analysen
WHO	<i>World Health Organization</i>
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 gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

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- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

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 dagegensprechen.

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 G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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 das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Pegzilarginase ist für die 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 [1]. Pegzilarginase ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parla-

ments und des Rates vom 16. Dezember 1999 und hat am 17. Juli 2016 eine *Orphan Drug Designation* erhalten [2]. Die *Orphan Drug Designation* für Pegzilarginase wurde mit Erscheinen des europäischen öffentlichen Bewertungsberichtes (*European Public Assessment Report*, EPAR) am 22.12.2023 bestätigt [3].

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.

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).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Pegzilarginase ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der Zusatznutzen gilt somit durch die Zulassung als belegt und eine zVT wird nicht festgelegt [2, 3]. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens werden daher auf Basis der Zulassungsstudien nachgewiesen.

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). Das IDM bei ARG1-D besteht u. a. aus diätetischer Proteinrestriktion, evtl. Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitaminen 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. Abschnitt 3.2.2) [4-10].

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

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 1 bis 4. 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 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Angaben zum Anwendungsgebiet wurden der Fachinformation zu Pegzilarginase entnommen. Aussagen zum Orphan-Drug-Status von Pegzilarginase entstammen der *Public Summary of Opinion on Orphan Designation* sowie dem EPAR zu Pegzilarginase. Aussagen zu gesetzlichen Normen beruhen auf dem SGB V sowie Beschlüssen des Europäischen Parlaments und des Rates. Alle verwendeten Quellen sind im Text referenziert und in Abschnitt 3.1.4 aufgeführt.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) (2023): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Loargys 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung. [Zugriff: 04.01.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/loargys-epar-product-information_de.pdf.
2. European Medicines Agency (EMA) (2016): Public summary of opinion on orphan designation Poly(oxy-1,2-ethanediyl), alpha-(carboxymethyl)-omega-methoxy-, amide with arginase 1 [cobalt cofactor] (synthetic human) (1:10), trimer for the treatment of hyperargininaemia. [Zugriff: 04.01.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/16/1701-public-summary-opinion-orphan-designation-polyoxy-12-ethanediyl-alpha-carboxymethyl-omega_en.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA) (2023): European Public Assessment Report. LOARGYS; Procedure No. EMEA/H/C/005484/0000. [Zugriff: 04.01.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/loargys-epar-public-assessment-report_en.pdf.
4. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) (2018): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie von Harnstoffzyklusstörungen Version 4.0 (AWMF-Register

- Nr. 027/006) Stand: 31.05.2018. [Zugriff: 30.11.2022]. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/027-006.html>
5. Brusilow SW, Danney M, Waber LJ, Batshaw M, Burton B, Levitsky L, et al. (1984): Treatment of episodic hyperammonemia in children with inborn errors of urea synthesis. *N Engl J Med*; 310(25):1630-4.
 6. Green TP, Marchessault RP, Freese DK (1983): Disposition of sodium benzoate in newborn infants with hyperammonemia. *J Pediatr*; 102(5):785-90.
 7. Niemi A-K, Enns GM (2006): Pharmacology Review: Sodium Phenylacetate and Sodium Benzoate in the Treatment of Neonatal Hyperammonemia. *NeoReviews*; 7(9):e486-e95.
 8. Immedica Pharma AB (2015): RAVICTI 1,1 g/ml Flüssigkeit zum Einnehmen; Fachinformation. Stand: 12.2021 [Zugriff: 11.01.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 9. Eurocept International BV (2013): Pheburane 483 mg/g Granulat; Fachinformation. Stand: 03. 2021 [Zugriff: 25.01.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 10. Immedica Pharma AB (1999): Ammonaps® 500 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 10.2022 [Zugriff: 11.01.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

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.

Überblick über die Erkrankung

Arginase-1-Mangel (*Arginase-1 Deficiency, ARG1-D*) ist eine extrem seltene, genetisch bedingte, progrediente und lebensbedrohliche Stoffwechselerkrankung aus der Gruppe der Harnstoffzyklusdefekte [1].

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 [2].

Der Harnstoffzyklus überführt stickstoffhaltige Abbauprodukte wie Ammoniak (NH₃) in wasserlöslichen Harnstoff, der über die Nieren ausgeschieden wird. Das Enzym Arginase-1 (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 [2]. Das ARG1-Enzym wird überwiegend in Hepatozyten exprimiert. In geringen Mengen wird ARG1 auch in Erythrozyten, Zellen des Gefäßsystems sowie Immunzellen exprimiert. ARG1 ist innerhalb der Zellen im Cytoplasma lokalisiert [3-7].

Patienten mit ARG1-D weisen aufgrund einer Mutation im ARG1-Gen eine verminderte oder nicht messbare Aktivität des ARG1-Enzyms auf [1]. Die Folge sind erhöhte Konzentrationen von Arginin und dessen Metaboliten, den neurotoxischen Guanidinverbindungen (*Guanidino Compounds, GC*). Arginin und GC sind als Noxen die Treiber der phänotypischen Manifestation des ARG1-D [8-10].

Ätiologie

Die genetische Ursache des ARG1-D ist eine Mutation im ARG1-Gen, das für das gleichnamige Enzym kodiert [1]. Die Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt, d. h. im diploiden menschlichen Genom muss in beiden Allelen des ARG1-Gens eine Mutation vorliegen, um tatsächlich zu erkranken. In der Regel liegt bei beiden Elternteilen eines Patienten eine Mutation in jeweils einem Allel des ARG1-Gens vor. Die Eltern sind in diesem Fall symptomfreie Träger der Mutation. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kind zweier Träger an ARG1-D erkrankt,

beträgt laut mendelscher Vererbungslehre 25 %, die Wahrscheinlichkeit, dass es selbst Träger ist, liegt bei 50 % [1]. Dementsprechend geht Blutsverwandtschaft der Eltern mit einem erhöhten Risiko einher, dass ein neugeborenes Kind an ARG1-D erkrankt [11, 12].

Das ARG1-Gen ist auf dem langen Arm des Chromosoms 6 lokalisiert und umfasst 8 Exons [13, 14]. In der Literatur werden über 60 potenziell krankheitsverursachende Mutationen beschrieben, und zwar mehrheitlich *Missense*-Mutationen. Des Weiteren sind *Nonsense*-Mutationen, Deletionen, Spleiß-Mutationen, Duplikationen sowie eine Insertion dokumentiert [14]. Etwa die Hälfte der ARG1-D-Patienten weist unterschiedliche, d. h. heterozygote Mutationen in beiden Kopien des ARG1-Gens auf, die andere Hälfte erkrankt aufgrund einer homozygoten Mutation [4].

Die verminderte oder fehlende ARG1-Enzymaktivität führt zu einer pathologisch erhöhten Arginin-Konzentration in der Leber. Durch kationische Aminosäuretransporter in der Zellmembran der Hepatozyten gelangt das Arginin in das Plasma und von dort aus in die Zerebrospinalflüssigkeit und in das Gehirn [9, 10, 15-22].

Neben ARG1 ist ein weiteres humanes Arginase-Enzym (ARG2) beschrieben, das etwa 60 % Aminosäuresequenz-Homologie mit ARG1 aufweist [3, 4]. Im Gegensatz zu ARG1 wird ARG2 vor allem in der Niere und in der Prostata exprimiert [23-25]. Patienten mit ARG1-D weisen eine verstärkte Aktivität des ARG2-Enzyms auf, die Rolle von ARG2 bei der Pathogenese von ARG1-D ist jedoch ungeklärt [26-29]. Für das vorliegende Anwendungsgebiet ist entsprechend der Zulassung ausschließlich ARG1 relevant.

Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des ARG1-D ist nicht vollständig geklärt [30]. Unstrittig ist, dass die pathologisch erhöhte Arginin-Konzentration Krankheitsursache und Treiber der phänotypischen Manifestation des ARG1-D ist [10].

Eine zentrale Rolle spielen außerdem die GC als neurotoxische Arginin-Metabolite. Zu den GC gehören insbesondere *Argininic Acid* (5-Guanidino-2-hydroxy-pentansäure, ArgA), Guanidinoessigsäure (*Guanidinoacetic Acid*, GAA), Alpha-Keto-Delta-Guanidino-Valeriansäure (GVA) und N-Acetyl-L-Arginin (NAA) [8, 9, 31].

Die pathologisch erhöhten Konzentrationen der Noxen Arginin und GC führen bei der Mehrheit der Patienten mit ARG1-D zu progredienten und meist irreversiblen kognitiven Einschränkungen (siehe Abschnitt zum Krankheitsbild des ARG1-D). Dies zeigt sich u. a. in neurologischen Schäden wie z. B. einer fehlenden Myelinisierung der Neurone und einer Atrophie des Gehirns [4, 32-34].

Auf zellulärer Ebene treibt das pathologisch akkumulierte Arginin die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies an, während es gleichzeitig Schutzmechanismen, wie z. B. das antioxidative Enzym Katalase hemmt [35, 36]. Die Folge ist vermehrter oxidativer Stress [26, 37], der durch eine Vielzahl von Mechanismen zum programmierten Zelltod (Apoptose) von Neuronen und folglich zur Neurodegeneration führen kann [38-40].

In Folge der pathologisch erhöhten Arginin-Konzentration kommt es auch zu einer vermehrten Produktion von dessen neurotoxischen Metaboliten, den GC. Die zelluläre Ursache für die Neurotoxizität der GC liegt wahrscheinlich ebenfalls in oxidativem Stress. So konnte in präklinischen Studien gezeigt werden, dass GAA den oxidativen Stress im Gehirn von Nagetieren erhöht [41]. Es wird angenommen, dass diese Veränderung zur Neuropathologie des ARG1-D beiträgt [31].

Zusammenfassend sind pathologisch erhöhte Arginin- und GC-Konzentrationen als Noxen im Plasma Ursache und Treiber des ARG1-D. Sowohl Arginin als auch GC entfalten ihre neurotoxischen Effekte wahrscheinlich u. a. über oxidativen Stress.

Diagnostik

Die Diagnose des ARG1-D basiert routinemäßig auf Symptomen der Erkrankung und der Messung der Arginin-Konzentration im Plasma [42]. Da jedoch auch andere Stoffwechseldefekte beschrieben sind, die zu einer pathologisch erhöhten Arginin-Konzentration führen, sollte die Diagnose mittels Messung der ARG1-Enzymaktivität in Erythrozyten und/oder genetischer Analyse bestätigt werden [43-45].

Die fehlende Bekanntheit der extrem seltenen Erkrankung, damit einhergehende Fehldiagnosen und die typische Symptommfreiheit der Patienten in den ersten Lebensjahren verzögern die Diagnose und den Behandlungsbeginn des ARG1-D bisher erheblich [42, 46]. Häufige Fehldiagnosen sind: Zerebralparese, hereditäre spastische Paraplegie, partieller Wachstumshormonmangel, Dyslexie und Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS) [47-50]. In Folge liegen im Mittel **4,3 Jahre** zwischen dem Auftreten erster Symptome und der ARG1-D-Diagnose [30].

Um die Diagnoserate und damit die Prognose von Patienten mit ARG1-D zu verbessern, haben zahlreiche Länder ARG1-D bereits in das routinemäßige Neugeborenen-Screening aufgenommen (z. B. 33 von 50 Bundesstaaten in den USA [51]). In Deutschland wird laut Kinder-Richtlinie des G-BA im Rahmen des erweiterten Neugeborenen-Screenings bisher nicht auf ARG1-D getestet [52]. Eine Ausnahme ist Hessen; gemäß §3 Abs. 6 des Kindergesundheitsschutzgesetz kann hier von den Eltern ein erweitertes Stoffwechselscreening gewählt werden, das ARG1-D beinhaltet [53-55].

Krankheitsbild des ARG1-D

Aufgrund der extremen Seltenheit des ARG1-D beruhen Daten zur Symptomatik überwiegend auf Fallberichten und einer begrenzten Anzahl an Fallserien [26]. 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 [4]. 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 erst verhältnismäßig spät ihre ersten Schritte, lernen erschwert oder nie sprechen, erlangen nie Stuhlkontrolle oder erlernen weder lesen noch schreiben [47, 49, 50, 56-58].

Aufgrund der Schwere der Erkrankung sowie diverser Komplikationen haben ARG1-D-Patienten eine verringerte Lebenserwartung und eine stark eingeschränkte Lebensqualität [42, 59-62].

Spastische Diplegie

Das auffälligste Symptom des ARG1-D ist eine progrediente spastische Diplegie, d. h. eine doppelseitige Lähmung der unteren oder oberen Körperhälfte. In Folge eines pathologisch gesteigerten Muskeltonus kommt es zu einer zunehmenden Bewegungseinschränkung bis hin zu einer meist irreversiblen kompletten Lähmung der Extremitäten [31, 50, 63].

Bei den meisten Patienten sind zunächst die unteren Extremitäten betroffen, im weiteren Verlauf der Erkrankung können zusätzlich die oberen Extremitäten betroffen sein. Im Anfangsstadium wirken die Patienten unbeholfen, stolpern, fallen oft und entwickeln einen charakteristischen Zehenspitzenengang [49, 64].

Die spastische Diplegie schränkt die betroffenen Patienten stark ein. Sie haben Schwierigkeiten bei einfachsten Alltagstätigkeiten, wie dem Benutzen einer Gabel oder dem Bürsten der Haare [47, 50]. Im weiteren Krankheitsverlauf sind die Patienten zunehmend in ihrer Mobilität beeinträchtigt. Sie können grundlegende Aktivitäten wie Rennen oder Springen nicht mehr ausüben und sind somit in ihrem Sozialleben und ihrer Teilhabe am Alltag extrem eingeschränkt [30, 49, 50]. Mit fortschreitender Erkrankung verlieren viele Patienten die Fähigkeit zu gehen komplett und sind auf einen Rollstuhl angewiesen. In besonders schweren Fällen droht eine vollständige Lähmung der Beine und der Arme [26, 49].

Weitere motorische Einschränkungen

Neben der progredienten spastischen Diplegie sind weitere motorische Einschränkungen bei Patienten mit ARG1-D beschrieben. Hierzu gehören unfreiwillige repetitive Bewegung des Kopfes und der oberen Extremitäten, Ataxie, Tremor und Dysmetrie [31, 49].

Kognitive Einschränkungen

Die kognitive Einschränkungen von Patienten mit ARG1-D reichen von leichter Beeinträchtigung bis hin zu schwerer geistiger Behinderung [12, 31, 49]. Beschrieben sind u. a. Konzentrationsschwäche, ein eingeschränktes Kurzzeitgedächtnis und ein verringerter Intelligenzquotient [47, 50]. Weitere neurologische Symptome des ARG1-D sind Sprachdefizite, die von einem eingeschränkten Vokabular bis hin zum vollständigen Verlust der Fähigkeit zu sprechen bzw. dem Verlust des Verständnisses gesprochener Sprache reichen [26, 31, 49, 65, 66].

ARG1-D kann auch zu Lethargie führen [67]. In schweren Fällen sind ARG1-D-Patienten nicht in der Lage, auf Anweisungen zu reagieren und scheinen Menschen in ihrer Umgebung nicht wahrzunehmen [31, 65].

Neben diesen neurokognitiven Einschränkungen zeigen Patienten mit ARG1-D mitunter diverse Verhaltensauffälligkeiten, wie Agitation, Reizbarkeit oder Hyperaktivität [30, 47, 49].

Krampfanfälle

Bei den meisten Patienten mit ARG1-D zeigen sich im Elektroenzephalogramm Auffälligkeiten, die auf eine generalisierte epileptische Aktivität hindeuten; ein Großteil der Patienten leidet unter Krampfanfällen [49]. Die häufigste Anfallsart bei ARG1-D stellen generalisierte tonisch-klonische Anfälle dar [30, 31, 47, 50], die sich in drei Phasen einteilen lassen:

- Tonische Phase mit Verkrampfung der Muskulatur und einer Dauer von circa 20–30 Sekunden. In dieser Phase setzt die Atmung oft aus, was dazu führt, dass sich das Gesicht der Betroffenen bläulich verfärbt. Des Weiteren kann es zu Speichelfluss, Schweißausbrüchen, Herzrasen und einem Verlust der Harn- und Stuhlkontrolle kommen.
- Klonische Phase mit generalisierten Zuckungen, in der die Atmung meist stoßartig wieder einsetzt.
- Nachphase mit Verwirrung und Schläfrigkeit.

Generalisierte tonisch-klonische Anfälle treten ohne Vorwarnung auf und lassen die Betroffenen abrupt bewusstlos zu Boden stürzen, wodurch die Gefahr von Frakturen besteht [26]. In einigen Fällen hören generalisierte tonisch-klonische Anfälle nicht von selbst auf, sodass die Betroffenen notfallmedizinisch versorgt werden müssen [68].

Wachstumsstörungen

Wachstumsstörungen bei Patienten mit ARG1-D sind oft Anlass für die initiale ärztliche Konsultation [26, 64]. Kinder und Jugendliche mit ARG1-D sind häufig weitaus leichter und kleiner als der Altersdurchschnitt [50, 60, 64]. Die Ursache dafür ist, dass Patienten mit ARG1-D oft schon vor der Diagnose intuitiv sehr restriktive Essgewohnheiten zeigen, proteinreiche Lebensmittel vermeiden, zu häufigem Erbrechen neigen oder durch motorische Einschränkungen Probleme bei der Nahrungsaufnahme haben [30, 43, 49, 50, 64, 69]. Auch im Erwachsenenalter ist schweres Untergewicht beschrieben [26, 66].

Bei einigen Patienten ist eine Mikrozephalie, d. h. ein pathologisch verminderter Kopfumfang zu beobachten [49].

Leberfunktionsstörungen

Das Ausmaß von Leberfunktionsstörungen bei Patienten mit ARG1-D reicht von einer leichten Schädigung mit transienter Steigerung der Lebertransaminasen bis hin zu einer schweren Leberfunktionsstörung [4, 70]. In seltenen Fällen führt ARG1-D schon wenige Monate nach der Geburt zu einer Cholestase, d. h. einer Einschränkung oder kompletten Blockade des Gallenflusses, die im Extremfall zu einer Leberzirrhose im Endstadium führen und eine Lebertransplantation unumgänglich machen kann [71, 72].

Hyperammonämie

Hyperammonämie, d. h. eine pathologische Erhöhung der Ammoniak-Konzentration im Plasma, die zu überwiegend neurologischen Symptomen führt, äußert sich in milden Fällen in Kopfschmerzen, Erbrechen und Gangstörungen. In schweren Fällen, d. h. bei Ammoniak-Werten über 200 $\mu\text{mol/L}$, kann es zu Krampfanfällen, Koma oder sogar zum Tod kommen [43, 73].

Schwere, lebensbedrohliche Hyperammonämie kann bei Patienten mit ARG1-D vereinzelt auftreten, ist jedoch im Gegensatz zu anderen Harnstoffzyklusdefekten selten. Milde oder moderate Hyperammonämie wird dagegen bei Patienten mit ARG1-D in jedem Alter berichtet [1, 30].

Natürlicher Verlauf des ARG1-D

Während bei anderen Harnstoffzyklusdefekten die ersten Symptome meist kurz nach der Geburt auftreten, sind Neugeborene und Säuglinge mit ARG1-D im ersten Lebensjahr typischerweise symptomfrei. Es sind jedoch auch Fälle beschrieben, in denen Symptome wie mangelhafte Nahrungsaufnahme, Krampfanfälle, Leberzirrhose und Hyperammonämie bereits in den ersten Lebensmonaten auftraten [14, 60, 72, 74, 75]. In besonders schweren Fällen können Neugeborene sogar wenige Tage nach der Geburt versterben [76].

Bei der Mehrheit der Patienten mit ARG1-D treten die ersten Symptome im **Alter von 2-4 Jahren**, d. h. im Kleinkind- oder Kindesalter auf. Dazu gehören Wachstumsstörungen, Krampfanfälle, Entwicklungsstörungen und spastische Lähmung der unteren Extremitäten [1, 30, 43, 44, 49, 64]. Wie bereits beschrieben, wirken die Patienten durch die beginnende spastische Lähmung in diesem Stadium unbeholfen, stolpern, fallen oft und entwickeln einen charakteristischen Zehenspitzenengang [49, 64]. Die einsetzenden Symptome sind dann oft der Anlass für eine ärztliche Konsultation, bei der mitunter auch Leberfunktionsstörungen festgestellt werden. Bei ausbleibender Behandlung [1, 66] und in den meisten Fällen auch trotz Behandlung [10, 12], schreitet die Krankheit weiter voran. Es handelt sich daher bei ARG1-D um eine Erkrankung mit einem deterministischen natürlichen Krankheitsverlauf.

Im weiteren Krankheitsverlauf verlieren Patienten mit ARG1-D zunehmend ihre mentalen und motorischen Fähigkeiten. Das Endstadium der Erkrankung ist durch schwere geistige Behinderung sowie eine vollständige Lähmung der unteren Extremitäten gekennzeichnet [26, 30, 49, 66].

Verlässliche Daten zur Lebenserwartung von Patienten mit ARG1-D liegen nicht vor. In Fallstudien wird von einem vorzeitigen Versterben von 14–20 % der Patienten während des Beobachtungszeitraumes berichtet, wobei das durchschnittliche Alter zum Todeszeitpunkt bei 17 Jahren lag [12, 59]. Zu den Todesursachen gehören Atemwegskomplikationen, Zerebralödem, metabolische Komplikationen, leberassoziierte Komplikationen sowie Hyperammonämie [59, 64].

Geschlechtsspezifische Besonderheiten

Da ARG1-D autosomal vererbt wird, ist nicht von einem genetisch bedingten geschlechtsspezifischen Unterschied bezüglich der Häufigkeit der Erkrankung auszugehen. In Übersichtsarbeiten zu Fallberichten lässt sich dementsprechend ein relativ ausgewogenes Geschlechterverhältnis mit 54–58 % männlichen Patienten und 46–42 % weiblichen Patientinnen erkennen [42, 59]. Auch in Bezug auf die Symptomausprägung sind keine geschlechtsspezifischen Besonderheiten zu verzeichnen.

Altersspezifische Besonderheiten

ARG1-D ist eine angeborene Erkrankung, die zu einer verminderten Lebenserwartung der betroffenen Patienten führt. Einige Patienten erreichen nie das Erwachsenenalter [60, 76]. Wie bereits anfänglich beschrieben, lag in Fallbeispielen das durchschnittliche Alter von vorzeitig verstorbenen Patienten zum Todeszeitpunkt bei 17 Jahren [59]. Patientenregister geben das mediane Alter von Patienten mit ARG1-D in europäischen Ländern mit 8 Jahren an, nordamerikanische Register mit 17 Jahren [77]. In publizierten Fallbeispielen waren 83 % der Patienten zum Zeitpunkt der Publikation jünger als 21 Jahre [12] und das mediane Alter der Patienten lag bei 11 Jahren [59].

Aufgrund der zuvor beschriebenen verminderten Lebenserwartung der Betroffenen ist davon auszugehen, dass die meisten Patienten Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder, Kinder und Jugendliche sind.

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 individuelles Krankheitsmanagement (*Individual Disease Management, IDM*). Dieses umfasst 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 [43, 78-83]. 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 und lebensbedrohlichen Komplikationen im Zusammenhang mit dem Arginase-1-Mangel zu vermeiden. Jedoch war bisher, trotz intensiver ärztlicher Betreuung und einem IDM eine effektive, zufriedenstellende Senkung der pathologisch erhöhten Arginin-Konzentration nicht möglich.

Folglich weisen die meisten Patienten trotz Behandlung eine pathologisch erhöhte Arginin-Konzentration auf, und zwar unabhängig vom Behandlungsbeginn (siehe Abschnitt 3.2.2) [10, 43, 44]. So sind Fälle dokumentiert, in denen selbst Patienten, die unmittelbar nach der Geburt diagnostiziert und behandelt wurden, einen dramatischen Krankheitsverlauf mit schwerer

geistiger Behinderung, Rollstuhlgebundenheit sowie epileptischen Anfällen zeigten und vorzeitig verstarben [26].

Bei einzelnen Patienten kann zudem eine Lebertransplantation erwogen werden, die aber in der Praxis nur sehr selten durchgeführt wird [12, 94].

Die bisher verfügbaren Therapien und ihre Limitation werden in Abschnitt 3.2.2 beschrieben.

Fazit zum Krankheitsbild

ARG1-D ist eine extrem seltene, genetisch bedingte, progrediente und lebensbedrohliche Stoffwechselerkrankung. Durch einen Defekt des Enzyms ARG1 ist eine grundlegende Stoffwechselreaktion gestört, und zwar der Harnstoffzyklus. Die essenzielle und lebenswichtige Aminosäure Arginin sammelt sich in pathologischer Konzentration an und wird zum krankheitsverursachenden Molekül: Sowohl Arginin als auch dessen neurotoxische Metabolite, die GC, führen zu schweren neurologischen und motorischen Schädigungen, infolge derer Patienten mit ARG1-D zum Teil frühzeitig versterben [1, 42, 59, 60]. Betroffen sind überwiegend Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder, Kinder und Jugendliche, die durch die Erkrankung massiv in ihrer Entwicklung beeinträchtigt werden. Viele von ihnen erlernen grundlegende Fähigkeiten wie sprechen, lesen oder schreiben entweder nie oder verlieren diese Fähigkeiten im Verlauf der Erkrankung [49].

Durch den Verlust der Fähigkeit zu sprechen oder Sprache zu verstehen sind ARG1-D-Patienten im Endstadium in ihrer Fähigkeit zur Kommunikation und Interaktion mit anderen Menschen extrem beeinträchtigt. Aufgrund der massiven körperlichen und kognitiven Einschränkungen sind die betroffenen Patienten ihr Leben lang auf Betreuung angewiesen. Ein eigenständiges und selbstbestimmtes Leben ist somit nicht möglich [65, 66].

Die bisher verfügbaren Behandlungsoptionen haben bei einem Großteil der Patienten keinen Einfluss auf das Fortschreiten der Erkrankung und die Krankheitsschwere [10, 12, 43].

Im Verlauf der Erkrankung müssen die Eltern und Familien miterleben, wie sich die Situation ihrer Kinder oder Geschwister stetig verschlechtert [49, 58, 66]. Patienten mit ARG1-D und ihre Familien leben daher mit dem Wissen eines deterministischen Krankheitsverlaufes, durch den schwere körperliche und geistige Behinderung sowie ein vorzeitiger Tod drohen [26, 30, 49, 59, 66].

Charakterisierung der Zielpopulation

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 [84].

Pegzilarginase wird gemäß Fachinformation zusätzlich zu individuellem Krankheitsmanagement (IDM) angewendet. Das 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 [84]. IDM stellt laut deutscher S3-Leitlinie den derzeitigen Therapiestandard bei ARG1-D dar [43].

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

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.

Limitationen bisheriger Behandlungsoptionen des ARG1-D

Der Referenzbereich für die Plasma-Arginin-Konzentration in der gesunden Bevölkerung liegt bei 40-115 µmol/L [85]. Laut deutscher S3-Leitlinie ist die Senkung der **Plasma-Arginin-Konzentration unter 200 µmol/L** ein zentrales Therapieziel bei ARG1-D [43]. Die Leitlinie weist jedoch gleichzeitig darauf hin, dass dieses Ziel mit den bisher verfügbaren Maßnahmen des IDM extrem schwer zu erreichen ist [10, 12, 43, 44]. Weitere Therapieziele sind das Verhindern neurologischer Komplikationen, die Verbesserung der Lebensqualität sowie eine Verringerung der Belastung durch die diätetische Proteinrestriktion [43, 44]. Die bisher verfügbaren Therapieoptionen bei ARG1-D, ihre Limitationen und der daraus resultierende therapeutische Bedarf werden im Folgenden näher beschrieben.

Diätetische Proteinrestriktion

So gut wie alle Patienten mit ARG1-D werden mit diätetischer Proteinrestriktion zur Senkung des Plasma-Arginins behandelt, die Evidenz hierfür ist jedoch äußerst limitiert [12, 43, 86]. Ziel der Diät ist es, die Proteinzufuhr zu minimieren, ohne das Wachstum und die Entwicklung der Patienten zu beeinträchtigen, was eine hohe Adhärenz und eine sorgfältige Planung und Überwachung erfordert. Empfehlungen zu Proteinmengen orientieren sich an den Referenzwerten der *World Health Organization* (WHO) [43, 44, 87].

Um trotz Diät eine adäquate Zufuhr an essenziellen Aminosäuren zu gewährleisten, empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie eine Supplementierung [43, 86]. Darüber hinaus besteht bei einer proteinreduzierten Diät die Gefahr eines Vitamin- und Mineralstoffmangels (wie z. B. ein Mangel an Eisen, Zink, Kupfer, Kalzium und Cobalamin), weshalb auch hier eine Supplementierung empfohlen wird [43].

Nur sehr wenige Patienten können eine Diät einhalten, die restriktiv genug wäre, um das Plasma-Arginin adäquat zu senken und den progredienten Verlauf des ARG1-D aufzuhalten [43, 49, 64, 88]. Die meisten Patienten haben somit auch unter der Diät eine pathologisch erhöhte Arginin-Konzentration und einen progressiven Krankheitsverlauf [10, 12].

Eine unumgängliche Limitation besteht darin, dass durch die Diät zwar das mit der Nahrung aufgenommene Arginin reduziert werden kann, dessen endogene Produktion im Stoffwechsel jedoch nicht verhindert wird [89]. So sind selbst bei guter Adhärenz pathologisch erhöhte Arginin-Konzentrationen und ein progressiver Krankheitsverlauf mit geistiger Behinderung, spastischer Lähmung, Wachstumsstörungen und Krampfanfällen dokumentiert [88].

Eine diätetische Proteinrestriktion ist für die betroffenen Patienten und deren Familien eine enorme Belastung und geht mit einer massiven Einschränkung der Lebensqualität einher [61, 90]. So können Patienten mit ARG1-D nicht dieselben Nahrungsmittel konsumieren wie ihre Altersgenossen, wodurch ihre Teilhabe an gemeinsamen Essen und damit verbundenen sozialen Aktivitäten stark eingeschränkt ist [62, 91].

Zusammenfassend kann die Proteinrestriktion bei der Mehrheit der Patienten Arginin nicht adäquat senken; gleichzeitig belastete die Einhaltung der Diät die betroffenen Patienten und ihre Familien enorm [10, 12, 43].

Stickstoff-Fänger

Stickstoff-Fänger binden Glutamin und reduzieren dadurch das Risiko einer Hyperammonämie, eines der Symptome der pathologisch erhöhten Arginin-Konzentration, das bei ARG1-D im Vergleich zu anderen Harnstoffzyklusdefekten seltener auftritt [12, 43, 78-83].

Stickstoff-Fänger können zwar das Risiko einer Hyperammonämie senken, haben jedoch keinen direkten Einfluss auf die bei ARG1-D pathologisch erhöhte Arginin-Konzentration und stellen somit nur eine symptomatische Behandlung von einem einzigen der zuvor beschriebenen Symptome des ARG1-D dar [12, 78-83]. Die zugrundeliegenden Stoffwechselstörung, die ursächlich für die schwerwiegenden Folgekomplikationen des ARG1-D ist, wird durch Stickstoff-Fänger nicht behandelt. Eine effektive Senkung der toxischen Arginin-Konzentration ist jedoch entscheidend, um die langfristigen Folgekomplikationen des ARG1-D zu vermeiden. Da eine effektive Senkung der Arginin-Konzentration und ein gezielter Ansatz zur Behandlung der zugrunde liegenden Krankheitsursache ausbleibt, sind Stickstoff-Fänger unzureichend, um das Auftreten der motorischen und neurokognitiven Komplikationen zu vermeiden. Aus diesem Grund zeigen die meisten Patienten mit ARG1-D trotz Behandlung eine pathologisch erhöhte Arginin-Konzentration und einen progressiven Krankheitsverlauf [10]. In Deutschland sind die Stickstoff-Fänger Glycerolphenylbutyrat und Natriumphenylbutyrat als Zusatztherapie zur Behandlung von Harnstoffzyklusdefekten zugelassen [81-83]. In zulassungsüberschreitender Anwendung (*Off-Label-Use*) wird außerdem Natriumbenzoat als Stickstoff-Fänger eingesetzt [43, 92].

Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Stickstoff-Fängern gehören gastrointestinale Symptome und der Verlust des Hungergefühls, die das krankheitsbedingte Risiko für Mangelernährung, Entwicklungsstörungen und metabolische Entgleisung verstärken. Weitere Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen sowie ein unangenehmer Körpergeruch [93], der mitunter auch zu Therapieabbrüchen führt [94].

Das strikte Dosierungsschema mit 3–4 oralen Einnahmen täglich stellt für die betroffenen Patienten und ihre Familien eine große Belastung dar und beeinflusst die Lebensqualität negativ [91].

Zusammenfassend kommen Stickstoff-Fänger zwar bei Patienten mit ARG1-D als Bestandteil des IDM in Frage, sie sind jedoch mit Nebenwirkungen verbunden und können die pathologisch erhöhte Konzentration der krankheitsverursachende Noxe Arginin nicht effektiv senken. Stickstoff-Fänger können folglich die oft schwerwiegenden Folgeschäden dieser Noxe nicht vermeiden.

Lebertransplantation

Bei ARG1-D-Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf, die nicht auf die Maßnahmen des IDM ansprechen, keine schweren neurologischen Schäden haben und idealerweise in einem metabolisch stabilen Zustand sind, kann laut deutscher S3-Leitlinie eine Lebertransplantation erwogen werden [43].

Eine Lebertransplantation kann zwar potenziell die Leberfunktion, einschließlich der Funktion des ARG1-Enzyms, wiederherstellen und somit die Progression des ARG1-D aufhalten [95, 96], auf bereits bestehende neurologische Schäden hat die Transplantation jedoch keinen Einfluss [43, 97, 98]. Eine Lebertransplantation ist ein schwerwiegender invasiver Eingriff, bei dem es aufgrund von postoperativen Komplikationen, wie z. B. Sepsis und Problemen mit den Gallenwegen, zu Todesfällen kommen kann [99]. So versterben rund 5 % der Patienten allein innerhalb der ersten 6 Monate nach einer Lebertransplantation [100]. Zudem macht eine Lebertransplantation, wie jede Organtransplantation, die Immunsuppression der Patienten erforderlich [101] und trotzdem versagen 21–24% der Leber-Transplantate innerhalb von 5 Jahren nach dem Eingriff [100]. Des Weiteren übersteigt der Bedarf an Spenderorganen die Verfügbarkeit bei Weitem. So standen Ende 2022 allein in Deutschland 841 Patienten auf der Warteliste für eine Lebertransplantation [102].

Die genannten Limitationen führen dazu, dass Lebertransplantationen bei Patienten mit ARG1-D nur sehr selten durchgeführt werden [12, 102]. Lebertransplantationen können demnach den therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet nicht decken.

Pegzilarginase deckt den therapeutischen Bedarf von Patienten mit ARG1-D, indem es spezifisch und effektiv das krankheitsverursachende Arginin umsetzt

Wie zuvor beschrieben, besteht im vorliegenden Anwendungsgebiet ein hoher therapeutischer Bedarf, der durch die bisher verfügbaren Behandlungsoptionen nicht gedeckt wird. 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.

So gehört zu den Bedingungen für ein Arzneimittel-Härtefallprogramm gemäß § 21 Abs. 2 Nr. 3 des Arzneimittelgesetzes (AMG) i. V. m. Art. 83 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates [103, 104], dass die betroffenen Patienten:

- an einer zu **Invalidität führenden chronischen oder schweren Krankheit** leiden oder deren Krankheit als lebensbedrohend gilt und
- mit einem **genehmigten Arzneimittel nicht zufriedenstellend behandelt** werden können.

Pegzilarginase ist die weltweit erste zugelassene Enzymtherapie zur Behandlung des ARG1-D. Pegzilarginase übernimmt die Funktion des defekten oder fehlenden endogenen ARG1-Enzyms, indem es Arginin zu Ornithin und Harnstoff umsetzt und damit das krankheitsverursachende überschüssige Arginin aus dem Stoffwechsel entfernt [12, 105, 106], sodass eine pathologischen Akkumulation im Organismus vermieden wird. Eine effektive Senkung der pathologisch erhöhten Arginin-Konzentration geht mit teilweise dramatischer Verbesserung der Morbidität einher. 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 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 [10, 65, 107, 108]. Die Behandlung mit Pegzilarginase führte in der PEACE-Studie bei nahezu allen Patienten (90,5 %) zu einer Normalisierung der zuvor pathologisch erhöhten Arginin-Konzentration. Folglich könnten im Behandlungsalltag ähnlich dramatische Ergebnisse wie in den zuvor beschriebenen Fallbeispielen erzielt werden

Die Wirksamkeit von Pegzilarginase spiegelte sich in der PEACE-Studie in einer Verbesserung der motorischen Fähigkeiten der Patienten sowie deren Lebensqualität wider. Gleichzeitig zeichnet sich Pegzilarginase durch ein gutes Sicherheitsprofil aus [106, 109]. Die Ergebnisse der Studie PEACE werden in Modul 4A ausführlich beschrieben.

Fazit zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung

Zusammenfassend ist ARG1-D eine chronische, schwere, schwächende und progrediente Stoffwechselerkrankung, die mit den wenigen bisher verfügbaren Therapieoptionen nicht zufriedenstellend behandelt werden kann. Therapien, die gezielt das krankheitsverursachende Arginin senken, fehlten bislang gänzlich. Das am 26.07.2023 durch das BfArM bestätigte Arzneimittel-Härtefallprogramm für Pegzilarginase unterstreicht das Fehlen zufriedenstellender Therapieoptionen deutlich.

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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. 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 (z. B. 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 bzw. 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 Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Quellen zur Prävalenz und Inzidenz des ARG1-D

ARG1-D ist eine extrem seltene Erkrankung. Laut *Orphan Maintenance Assessment Report* der EMA für Pegzilarginase liegt die Prävalenz des ARG1-D in der EU bei weniger als 0,02/10.000 Einwohner [110].

Die Datenlage zur Prävalenz und Inzidenz von ARG1-D ist entsprechend limitiert; die wenigen verfügbaren Quellen basieren auf geringen Fallzahlen. Die relevante Ziffer E72.2 (Störungen des Harnstoffzyklus) der *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification* (ICD-10-GM) umfasst neben ARG1-D auch die Argininbernsteinsäure-Krankheit (Synonym: Argininosuccinat-Lyase [ASL]-Mangel), Hyperammonämie und Zitrullinämie (Synonym: Argininosuccinat-Synthetase [ASS]-Mangel) [111]. Eine Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz auf Basis von Diagnosedaten aus Deutschland ist somit nicht möglich.

Um geeignete Quellen zur Prävalenz und Inzidenz des ARG1-D in Deutschland zu identifizieren, wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Im folgenden Abschnitt werden anhand der recherchierten Quellen zunächst Angaben zur Prävalenz und Inzidenz des ARG1-D insgesamt gemacht. Anschließend wird, da es sich bei ARG1-D um eine chronische Erkrankung handelt, die Größe der Zielpopulation von Pegzilarginase basierend auf der Prävalenz bestimmt (siehe Abschnitt 3.2.4.).

Publizierte Prävalenz des ARG1-D

Es wurde lediglich eine Publikation identifiziert, die explizite Angaben zur Prävalenz des ARG1-D macht (siehe Tabelle 3-1). Die Studie von Catsburg et al. aus dem Jahr 2022 basiert auf einer systematischen Literaturrecherche nach ARG1-D-assoziierten Mutationen und der Bestimmung der Allelfrequenz in der *Genome Aggregation Database* (genomAD). Daraus ermitteln die Autoren eine länderspezifische Prävalenz des ARG1-D von **0,64/1 Mio. Einwohner** in Deutschland. Unsicherheiten ergeben sich dadurch, dass es sich um eine ausschließlich genetische Analyse ohne klinische Diagnose des ARG1-D handelt [112].

Tabelle 3-1: Quelle zur Prävalenz von ARG1-D

Quelle	Studienort	Bezugszeitraum	Methodik	Prävalenz (1/1 Mio. Einwohner)
Catsburg et al. (2022) [112]	38 Länder	Keine Angabe	Bestimmung der Allelfrequenz in Genomdatenbank	Deutschland: 0,64

Publizierte Inzidenz des ARG1-D

Die Inzidenz von angeborenen Erkrankungen wird üblicherweise als Geburtenprävalenz ermittelt und berichtet. Daher werden die Begriffe Inzidenz und Geburtenprävalenz im Folgenden synonym verwendet [113]. Die identifizierten Quellen mit Angaben zur Inzidenz bzw. Geburtsprävalenz des ARG1-D sind in Tabelle 3-2 zusammengefasst.

Die in der Publikation von Therell et al. angegebene Inzidenz des ARG1-D basiert auf der Bestimmung der Arginin-Konzentration in Blutproben von mehr als 29 Millionen Neugeborenen in den USA, die im Rahmen eines Neugeborenen-Screenings untersucht wurden. Es wurden insgesamt 26 Fälle von ARG1-D identifiziert; die Autoren ermitteln daraus eine Inzidenz von **0,89/1 Mio. Lebendgeburten**.

Grundlage der von Summar et al. berichteten Inzidenz des ARG1-D sind die Fallzahlen der beiden Harnstoffzyklusdefekte ASL-Mangel (Argininbernsteinsäure-Krankheit) und ASS-Mangel (Zitrullinämie), die unter mehr als 6 Millionen gescreenten Neugeborenen in den USA ermittelt wurden. Aus den Fallzahlen dieser beiden Defekte (jedoch nicht ARG1-D) und der relativen Häufigkeit der verschiedenen Harnstoffzyklusdefekte ermittelten die Autoren eine Inzidenz des ARG1-D von **1,05/1 Mio. Lebendgeburten**. Unsicherheiten ergeben sich durch die indirekte Berechnung der Inzidenz.

Die Publikation von Catsburg et al. basiert, wie im Abschnitt Prävalenz beschrieben, auf der Bestimmung der Allelfrequenz in der internationalen *Genome Aggregation Database* (genomAD). Daraus ermittelten die Autoren eine länderspezifische Inzidenz des ARG1-D von **0,86/1 Mio. Lebendgeburten** in Deutschland.

Tabelle 3-2: Quellen zur Inzidenz von ARG1-D

Quelle	Studienort	Bezugszeitraum	Methodik	Inzidenz (1/1 Mio.)
Therell et al. 2017 [51]	USA	1999–2015	Neugeborenen-Screening	0,89
Summar et al. 2013 [114]	USA, Kanada, Schweiz, Deutschland	2001–2012	Neugeborenen-screening ^a	1,05
Catsurg et al. 2022 [112]	38 Länder	Keine Angabe	Bestimmung der Allelfrequenz in Genomdatenbank	Deutschland: 0,86

a) Indirekte Berechnung auf Basis der Fallzahlen von ASL-Mangel und ASS-Mangel sowie der relativen Häufigkeit der verschiedenen Harnstoffzyklusdefekte

Quelle	Studienort	Bezugszeitraum	Methodik	Inzidenz (1/1 Mio.)
ASL = Argininosuccinat-Lyase; ASS = Argininosuccinat-Synthetase				

Die epidemiologischen Kennzahlen werden der Publikation von Catsburg et al. entnommen, die als einzige der identifizierten Quellen eine länderspezifische Prävalenz des ARG1-D in Deutschland liefert. Zudem ist die von Catsburg et al. berichtete Inzidenz in der Größenordnung mit Daten aus US-Neugeborenen-Screenings vergleichbar (vgl. Tabelle 3-2) [112]. Die von Catsburg et al. berichtete Prävalenz wird auch im *Orphan Maintenance Assessment Report* der EMA herangezogen. Somit kann angenommen werden, dass es sich hierbei um die beste verfügbare Evidenz handelt.

Geschlechtsspezifische Besonderheiten

Wie in Abschnitt 3.2.1 dargelegt, existieren keine geschlechterspezifischen Besonderheiten. Auf eine Wiederholung des entsprechenden Absatzes wird an dieser Stelle verzichtet. Da darüber hinaus keine geschlechterspezifischen Daten zu Inzidenz und Prävalenz von ARG1-D vorliegen, wird davon ausgegangen, dass sich das in der Literatur dokumentierte ausgewogene Geschlechterverhältnis auf die Zahlen zu Inzidenz und Prävalenz übertragen lässt.

Altersspezifische Besonderheiten

Wie bereits in Abschnitt 3.2.1 dargelegt, handelt es sich bei den meisten Patienten mit ARG1-D um Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder, Kinder und Jugendliche. Für Deutschland liegen keine Daten zur altersspezifischen Verteilung von ARG1-D vor. Es wird daher davon ausgegangen, dass sich die in der Literatur dokumentierten Zahlen auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen. Es handelt sich somit überwiegend um Patienten im Kindes- und Jugendalter.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Mangels verlässlicher Angaben zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, sind auch Angaben zur Entwicklung der epidemiologischen Kennzahlen in den kommenden 5 Jahren extrem limitiert, sodass an dieser Stelle lediglich eine Schätzung möglich ist.

Das Bewusstsein für Harnstoffzyklusdefekte insgesamt und damit auch für ARG1-D nimmt bei Ärzten kontinuierlich zu [115]. Es ist davon auszugehen, dass mit zunehmender Bekanntheit auch die Diagnoserate ansteigt.

Ein weiterer Faktor ist die anhaltend hohe Immigration von Familien aus Regionen mit einem höheren Anteil von angeborenen Stoffwechselerkrankungen nach Deutschland. Hierzu zählen u. a. die Türkei, Afghanistan und Pakistan. Zahlen des Bundesamtes für Migration und Flüchtlinge zeigen eine anhaltend hohe Immigration aus diesen Gebieten, die zu einem Anstieg der Fallzahlen führen könnte [11, 116-119].

Insgesamt ist anzunehmen, dass die Prävalenz und die Inzidenz des ARG1-D in Deutschland in den nächsten 5 Jahren ansteigen. Eine verlässliche Quantifizierung des Anstiegs ist mit den verfügbaren Daten jedoch nicht möglich. In Tabelle 3-3 wird die Entwicklung der Prävalenz des ARG1-D daher annäherungsweise auf Basis der Bevölkerungsvorausberechnung und unter Annahme einer konstanten Prävalenzrate dargestellt [120].

Tabelle 3-3: Entwicklung der Anzahl der prävalenten Patienten in den nächsten 5 Jahre auf Basis der Bevölkerungsvorausberechnung

Jahr	Gesamtbevölkerung ^a	Prävalenzrate ^b pro 1.000.000 Einwohner	Anzahl der Patienten in der Gesamtbevölkerung
2024	84.620.800	0,64	54
2025	84.756.900	0,64	54
2026	84.877.900	0,64	54
2027	84.977.400	0,64	54
2028	85.055.900	0,64	54
2029	85.113.900	0,64	54

a) Quelle: Die Gesamtbevölkerung für die Jahre 2024–2029 basieren auf der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Annahme einer Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und des Wanderungssaldos (G2L2W2) [120])

b) Quelle: Catsburg et al. [112]

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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 3-4: 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)
Pegzilarginase (Loargys®)	53	46

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Herleitung der Zielpopulation

Für die Herleitung der Zielpopulation wird zunächst die in Abschnitt 3.2.3 dargestellte Prävalenz des ARG1-D von **0,64/1 Mio. Einwohner** in Deutschland insgesamt herangezogen. Entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebietes erfolgt im 2. Schritt eine Einschränkung auf Patienten ab 2 Jahren. Im letzten Schritt wird die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation berechnet. Die schrittweise Berechnung ist in Tabelle 3-5 zusammengefasst und wird im Folgenden erläutert.

Schritt 1: Patienten mit ARG1-D in Deutschland

Für die Herleitung der Zielpopulation von Pegzilarginase wird zunächst die in Abschnitt 3.2.3 dargestellte Prävalenz von **0,64/1 Mio. Einwohner** in Deutschland insgesamt herangezogen. Laut statistischem Bundesamt ist für das Jahr 2024 ein Bevölkerungsstand von 84.620.800 zu erwarten. Daraus ergibt sich eine Prävalenz von **54 Fällen von ARG1-D in Deutschland**. Die Prävalenz wird als Ausgangswert zugrunde gelegt, da es sich bei ARG1-D um eine chronische Erkrankung handelt und somit alle prävalenten Patienten grundsätzlich für eine Therapie in Betracht kommen.

Schritt 2: Patienten mit ARG1-D ab 2 Jahre

Laut Fortschreibung des Bevölkerungsstandes des Statistischen Bundesamtes sind 98 % der Personen in Deutschland älter als 2 Jahre [121]. In der Gesamtbevölkerung sind somit **53 Patienten** mit ARG1-D ab 2 Jahren zu erwarten.

Schritt 3: GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung [121, 122] lag im Jahr 2022 bei durchschnittlich 87 %. Dementsprechend sind **46 Patienten mit ARG1-D ab 2 Jahren** in der GKV versichert.

Die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation basiert auf der in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Prävalenz und unterliegt daher den gleichen Unsicherheiten. Die

Limitationen der dargestellten Prävalenz wurden bereits in Abschnitt 3.2.3 adressiert und werden daher an dieser Stelle nicht wiederholt.

Tabelle 3-5: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

#	Population	Anzahl der Patienten
1	Patienten mit ARG1-D in Deutschland ^a	54
2	Patienten mit ARG1-D in Deutschland ab 2 Jahren ^b	53
3	GKV-Patienten in der Zielpopulation ^c	46

a) Quelle: Catsburg et al. [112]
 b) Quelle: Statistisches Bundesamt (Destatis), Fortschreibung des Bevölkerungsstandes [121]
 c) Quelle: Bundesministerium für Gesundheit [122] und Statistisches Bundesamt (Destatis), Fortschreibung des Bevölkerungsstandes [121]
 ARG1-D: Arginase-1-Defizienz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: 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
Pegzilarginase (Loargys [®])	Patienten ab 2 Jahren mit ARG1-D	Beträchtlich	46

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Anhand der in Modul 4A dargestellten Ergebnisse sind keine Unterschiede im therapeutischen Zusatznutzen zwischen verschiedenen Patientengruppen erkennbar. Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht daher der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und somit den Angaben in Tabelle 3-4.

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 bzw. 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 (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. 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 bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche 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 Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Beschreibung des Krankheitsbildes, des therapeutischen Bedarfs und der epidemiologischen Kennzahlen basiert auf Fachliteratur und Leitlinien. Zur Identifikation relevanter Publikationen wurde eine orientierende Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE (über PubMed) durchgeführt. Bei der Suche nach epidemiologischen Studien wurde ein für seltene Erkrankungen etablierter Filter verwendet [123]. Der Publikationszeitraum wurde auf die letzten 20 Jahre begrenzt. Publikationen, die epidemiologische Kennzahlen auf Basis eines einzigen Falles von ARG1-D berechnen, wurden ausgeschlossen. Ebenso wurden Publikationen ausgeschlossen, die keine expliziten Angaben zur Inzidenz oder Prävalenz des ARG1-D machen, und zwar auch dann, wenn die veröffentlichten Daten Rückschlüsse auf epidemiologische Kennzahlen zulassen.

Darüber hinaus wurden die Quellen des *Orphan Maintenance Assessment Report* der EMA für Pegzilarginase zur Diskussion der epidemiologische Kennzahlen herangezogen.

Angaben zum Wirkstoff und zur Charakterisierung der Zielpopulation basieren auf der Fachinformation zu Pegzilarginase [84]. Zahlen zur Bevölkerung, der Anzahl der GKV-Versicherten und dem Anteil der Bevölkerung ab 2 Jahren wurden den entsprechenden Publikationen und Datenbanken des Statistischen Bundesamtes entnommen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. 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 (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Sun A, Crombez EA, Wong D (2004): Arginase Deficiency. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al.: GeneReviews®. Seattle (WA).
2. Ah Mew N, Simpson KL, Gropman AL, Lanpher BC, Chapman KA, Summar ML (2003): Urea Cycle Disorders Overview. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al.: GeneReviews®. Seattle (WA).
3. Iyer R, Jenkinson CP, Vockley JG, Kern RM, Grody WW, Cederbaum S (1998): The human arginases and arginase deficiency. *J Inherit Metab Dis*; 21 Suppl 1:86-100.
4. Sin YY, Baron G, Schulze A, Funk CD (2015): Arginase-1 deficiency. *J Mol Med (Berl)*; 93(12):1287-96.
5. Waddington SN, Mosley K, Cook HT, Tam FW, Cattell V (1998): Arginase AI is upregulated in acute immune complex-induced inflammation. *Biochem Biophys Res Commun*; 247(1):84-7.
6. Zhang C, Hein TW, Wang W, Chang CI, Kuo L (2001): Constitutive expression of arginase in microvascular endothelial cells counteracts nitric oxide-mediated vasodilatory function. *FASEB J*; 15(7):1264-6.
7. Yang J, Gonon AT, Sjöquist PO, Lundberg JO, Pernow J (2013): Arginase regulates red blood cell nitric oxide synthase and export of cardioprotective nitric oxide bioactivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 110(37):15049-54.
8. Deignan JL, Marescau B, Livesay JC, Iyer RK, De Deyn PP, Cederbaum SD, et al. (2008): Increased plasma and tissue guanidino compounds in a mouse model of hyperargininemia. *Mol Genet Metab*; 93(2):172-8.
9. Deignan JL, De Deyn PP, Cederbaum SD, Fuchshuber A, Roth B, Gsell W, et al. (2010): Guanidino compound levels in blood, cerebrospinal fluid, and post-mortem brain material of patients with argininemia. *Mol Genet Metab*; 100 Suppl 1:S31-6.
10. Diaz GA, Bechter M, Cederbaum SD (2023): The role and control of arginine levels in arginase 1 deficiency. *J Inherit Metab Dis*; 46(1):3-14.
11. Afzal RM, Lund AM, Skovby F (2018): The impact of consanguinity on the frequency of inborn errors of metabolism. *Mol Genet Metab Rep*; 15:6-10.
12. Bin Sawad A, Jackimiec J, Bechter M, Trucillo A, Lindsley K, Bhagat A, et al. (2022): Epidemiology, methods of diagnosis, and clinical management of patients with arginase 1 deficiency (ARG1-D): A systematic review. *Mol Genet Metab*; 137(1-2):153-63.
13. Sparkes RS, Dizikes GJ, Klisak I, Grody WW, Mohandas T, Heinzmann C, et al. (1986): The gene for human liver arginase (ARG1) is assigned to chromosome band 6q23. *Am J Hum Genet*; 39(2):186-93.
14. Diez-Fernandez C, Rüfenacht V, Gemperle C, Fingerhut R, Häberle J (2018): Mutations and common variants in the human arginase 1 (ARG1) gene: Impact on patients, diagnostics, and protein structure considerations. *Hum Mutat*; 39(8):1029-50.
15. Marescau B, De Deyn PP, Lowenthal A, Qureshi IA, Antonozzi I, Bachmann C, et al. (1990): Guanidino compound analysis as a complementary diagnostic parameter for hyperargininemia: follow-up of guanidino compound levels during therapy. *Pediatr Res*; 27(3):297-303.

16. Wiechert P, Marescau B, De Deyn PP, Lowenthal A (1989): Hyperargininemia, epilepsy and the metabolism of guanidino compounds. *Pediatr Grenzgeb*; 28(2):101-6.
17. Marescau B, De Deyn PP, Holvoet J, Possemiers I, Nagels G, Saxena V, et al. (1995): Guanidino compounds in serum and urine of cirrhotic patients. *Metabolism*; 44(5):584-8.
18. Marescau B, De Deyn PP, Qureshi IA, De Broe ME, Antonozzi I, Cederbaum SD, et al. (1992): The pathobiochemistry of uremia and hyperargininemia further demonstrates a metabolic relationship between urea and guanidinosuccinic acid. *Metabolism*; 41(9):1021-4.
19. O'Kane RL, Vina JR, Simpson I, Zaragoza R, Mokashi A, Hawkins RA (2006): Cationic amino acid transport across the blood-brain barrier is mediated exclusively by system y+. *Am J Physiol Endocrinol Metab*; 291(2):E412-9.
20. Closs EI, Simon A, Vekony N, Rotmann A (2004): Plasma membrane transporters for arginine. *J Nutr*; 134(10 Suppl):2752S-9S; discussion 65S-67S.
21. White MF (1985): The transport of cationic amino acids across the plasma membrane of mammalian cells. *Biochim Biophys Acta*; 822(3-4):355-74.
22. Bröer A, Wagner CA, Lang F, Bröer S (2000): The heterodimeric amino acid transporter 4F2hc/y+LAT2 mediates arginine efflux in exchange with glutamine. *Biochem J*; 349 Pt 3(Pt 3):787-95.
23. Morris SM, Jr., Bhamidipati D, Kepka-Lenhart D (1997): Human type II arginase: sequence analysis and tissue-specific expression. *Gene*; 193(2):157-61.
24. Jenkinson CP, Grody WW, Cederbaum SD (1996): Comparative properties of arginases. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*; 114(1):107-32.
25. Vockley JG, Jenkinson CP, Shukla H, Kern RM, Grody WW, Cederbaum SD (1996): Cloning and characterization of the human type II arginase gene. *Genomics*; 38(2):118-23.
26. Schlune A, Vom Dahl S, Häussinger D, Ensenauer R, Mayatepek E (2015): Hyperargininemia due to arginase I deficiency: the original patients and their natural history, and a review of the literature. *Amino Acids*; 47(9):1751-62.
27. Cederbaum SD, Yu H, Grody WW, Kern RM, Yoo P, Iyer RK (2004): Arginases I and II: do their functions overlap? *Mol Genet Metab*; 81 Suppl 1:S38-44.
28. Spector EB, Rice SC, Cederbaum SD (1983): Immunologic studies of arginase in tissues of normal human adult and arginase-deficient patients. *Pediatr Res*; 17(12):941-4.
29. Grody WW, Argyle C, Kern RM, Dizikes GJ, Spector EB, Strickland AD, et al. (1989): Differential expression of the two human arginase genes in hyperargininemia. Enzymatic, pathologic, and molecular analysis. *J Clin Invest*; 83(2):602-9.
30. Huemer M, Carvalho DR, Brum JM, Ünal Ö, Coskun T, Weisfeld-Adams JD, et al. (2016): Clinical phenotype, biochemical profile, and treatment in 19 patients with arginase I deficiency. *J Inher Metab Dis*; 39(3):331-40.
31. Amayreh W, Meyer U, Das AM (2014): Treatment of arginase deficiency revisited: guanidinoacetate as a therapeutic target and biomarker for therapeutic monitoring. *Dev Med Child Neurol*; 56(10):1021-4.
32. Segawa Y, Matsufuji M, Itokazu N, Utsunomiya H, Watanabe Y, Yoshino M, et al. (2011): A long-term survival case of arginase deficiency with severe multicystic white matter and compound mutations. *Brain Dev*; 33(1):45-8.
33. Güngör S, Akinci A, Firat AK, Tabel Y, Alkan A (2008): Neuroimaging findings in hyperargininemia. *J Neuroimaging*; 18(4):457-62.

34. Brockstedt M, Smit LM, de Grauw AJ, van der Klei-van Moorsel JM, Jakobs C (1990): A new case of hyperargininaemia: neurological and biochemical findings prior to and during dietary treatment. *Eur J Pediatr*; 149(5):341-3.
35. Delwing D, Delwing D, Dutra-Filho CS, Wannmacher CM, Wajner M, Wyse AT (2002): Arginine administration reduces catalase activity in midbrain of rats. *Neuroreport*; 13(10):1301-4.
36. Todoroki S, Goto S, Urata Y, Komatsu K, Sumikawa K, Ogura T, et al. (1998): High concentration of L-arginine suppresses nitric oxide synthase activity and produces reactive oxygen species in NB9 human neuroblastoma cells. *Mol Med*; 4(8):515-24.
37. Preiser JC (2012): Oxidative stress. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*; 36(2):147-54.
38. Wei T, Chen C, Hou J, Xin W, Mori A (2000): Nitric oxide induces oxidative stress and apoptosis in neuronal cells. *Biochim Biophys Acta*; 1498(1):72-9.
39. Su Q, Zheng B, Wang CY, Yang YZ, Luo WW, Ma SM, et al. (2018): Oxidative Stress Induces Neuronal Apoptosis Through Suppressing Transcription Factor EB Phosphorylation at Ser467. *Cell Physiol Biochem*; 46(4):1536-54.
40. Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S (2019): Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases. *Molecules*; 24(8):1583.
41. Zugno AI, Pereira LO, Mattos C, Scherer EB, Netto CA, Wyse AT (2008): Guanidinoacetate administration increases acetylcholinesterase activity in striatum of rats and impairs retention of an inhibitory avoidance task. *Metab Brain Dis*; 23(2):189-98.
42. Bin Sawad A, Pothukuchy A, Badeaux M, Hodson V, Bubb G, Lindsley K, et al. (2022): Natural history of arginase 1 deficiency and the unmet needs of patients: A systematic review of case reports. *JIMD Rep*; 63(4):330-40.
43. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) (2018): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie von Harnstoffzyklusstörungen Version 4.0 (AWMF-Register Nr. 027/006) Stand: 31.05.2018. [Zugriff: 30.11.2022]. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/027-006.html>
44. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Karall D, Lindner M, et al. (2019): Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J Inher Metab Dis*; 42(6):1192-230.
45. Yahyaoui R, Blasco-Alonso J, Benito C, Rodriguez-Garcia E, Andrade F, Aldamiz-Echevarria L, et al. (2019): A new metabolic disorder in human cationic amino acid transporter-2 that mimics arginase 1 deficiency in newborn screening. *J Inher Metab Dis*; 42(3):407-13.
46. Prasad AN, Breen JC, Ampola MG, Rosman NP (1997): Argininemia: a treatable genetic cause of progressive spastic diplegia simulating cerebral palsy: case reports and literature review. *J Child Neurol*; 12(5):301-9.
47. Bakhiet M, AlAwadi AMI, AlHammadi MM, Ali MF, Butti N (2018): A case report of neurological complications owing to lately diagnosed hyperargininemia emphasizing the role of national neonatal screening policies in the kingdom of Bahrain. *Medicine (Baltimore)*; 97(20):e10780.
48. Jichlinski A, Clarke L, Whitehead MT, Gropman A (2018): "Cerebral Palsy" in a Patient With Arginase Deficiency. *Semin Pediatr Neurol*; 26:110-4.
49. Carvalho DR, Brum JM, Speck-Martins CE, Ventura FD, Navarro MM, Coelho KE, et al. (2012): Clinical features and neurologic progression of hyperargininemia. *Pediatr Neurol*; 46(6):369-74.

50. Cai X, Yu D, Xie Y, Zhou H (2018): Argininemia as a cause of severe chronic stunting and partial growth hormone deficiency (PGHD): A case report. *Medicine (Baltimore)*; 97(7):e9880.
51. Therrell BL, Currier R, Lapidus D, Grimm M, Cederbaum SD (2017): Newborn screening for hyperargininemia due to arginase 1 deficiency. *Mol Genet Metab*; 121(4):308-13.
52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Juni 2015 veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 18.08.2016 B1 zuletzt geändert am 15. Dezember 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 26.01.2023 B2 [Zugriff: 12.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3038/Kinder-RL_2022-12-15_iK-2022-12-15.pdf.
53. Website des Hessischen Kindervorsorgezentrum (HKVZ) Screening-Zentrum Hessen am Universitätsklinikum Frankfurt Erweitertes Hessisches Programm. [Zugriff: 12.04.2023]. URL: <https://www.kgu.de/einrichtungen/zentren/hessisches-kindervorsorgezentrum/neugeborenen-stoffwechselscreening/informationen-fuer-einsender/diagnostisches-angebot/erweitertes-hessisches-programm>.
54. Hessisches Kindervorsorgezentrum (HKVZ) S-ZHaUF (2022): Information zur Früherkennung von angeborenen Störungen des Stoffwechsels, des Hormon-, des Blut-, des Immun- und des neuromuskulären Systems und der Mukoviszidose bei Neugeborenen. [Zugriff: 27.03.2023]. URL: https://www.kgu.de/fileadmin/redakteure/Klinikum/Hessisches_Kindervorsorgezentrum/SZH/Formulare/Dateien_ab_2018-03-12/Elterninformation_V21_D.pdf.
55. Website des Hessischen Kindervorsorgezentrum (HKVZ) Screening-Zentrum Hessen am Universitätsklinikum Frankfurt Diagnostisches Angebot. [Zugriff: 27.04.2023]. URL: <https://www.kgu.de/einrichtungen/zentren/hessisches-kindervorsorgezentrum/neugeborenen-stoffwechselscreening/informationen-fuer-einsender/diagnostisches-angebot>.
56. Storvold GV, Aarethun K, Bratberg GH (2013): Age for onset of walking and prewalking strategies. *Early Hum Dev*; 89(9):655-9.
57. Guasti MT (2002): *Language acquisition: The growth of grammar*. MIT press.
58. Sakiyama T, Nakabayashi H, Shimizu H, Kondo W, Kodama S, Kitagawa T (1984): A successful trial of enzyme replacement therapy in a case of argininemia. *Tohoku J Exp Med*; 142(3):239-48.
59. Diaz GA, Longo, N., Bubb, G., Potts, S. L., Bechter, M., Wooldriche, J. E., & Merritt, J. L. (2019): Delays in diagnosis are associated with poor clinical outcomes in patients with arginase 1 deficiency - Poster presentation at the European Paediatric Neurology Society (EPNS) Congress in Athens 2019.
60. Lal V, Khera D, Gupta G, Singh K, Sharma P (2017): A Case of Hyperargininaemia Presenting at Unusually Low Age. *J Clin Diagn Res*; 11(7):BD01-BD3.
61. Cederbaum JA, LeMons C, Rosen M, Ahrens M, Vonachen S, Cederbaum SD (2001): Psychosocial issues and coping strategies in families affected by urea cycle disorders. *J Pediatr*; 138(1 Suppl):S72-80.
62. Fabre A, Baumstarck K, Cano A, Loundou A, Berbis J, Chabrol B, et al. (2013): Assessment of quality of life of the children and parents affected by inborn errors of metabolism with restricted diet: preliminary results of a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*; 11(1):158.

63. Rivelis Y, Zafar N, Morice K (2023): Spasticity. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
64. Crombez EA, Cederbaum SD (2005): Hyperargininemia due to liver arginase deficiency. *Mol Genet Metab*; 84(3):243-51.
65. Cederbaum SD, Shaw KN, Spector EB, Verity MA, Snodgrass PJ, Sugarman GI (1979): Hyperargininemia with arginase deficiency. *Pediatr Res*; 13(7):827-33.
66. Arslan S, Sarı ÜA, Kadioğlu Yılmaz B, Kardaş F, Ferda Erdoğan F, Kendirci M (2021): Late Diagnosed Argininemia. *The Journal of Pediatric Academy*; 2(1):39-42.
67. Snyderman SE, Sansaricq C, Chen WJ, Norton PM, Phansalkar SV (1977): Argininemia. *J Pediatr*; 90(4):563-8.
68. Rating D (2014): Epilepsien mit Grand-mal-Anfällen, Veröffentlicht durch das Informationszentrum Epilepsie (ize) der Dt. Gesellschaft für Epileptologie e.V. [Zugriff: 17.01.2022]. URL: http://www.izepilepsie.de/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL_BLOB/394/394/145/Epilepsien-mit-GM-043--2014.pdf.
69. Handoom B, Megdad E, Al-Qasabi D, Al Mesned M, Hawary R, Al-Nufiee S, et al. (2018): The effects of low protein products availability on growth parameters and metabolic control in selected amino acid metabolism disorders patients. *Int J Pediatr Adolesc Med*; 5(2):60-8.
70. Scaglia F, Lee B (2006): Clinical, biochemical, and molecular spectrum of hyperargininemia due to arginase I deficiency. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*; 142C(2):113-20.
71. Gomes Martins E, Santos Silva E, Vilarinho S, Saudubray JM, Vilarinho L (2010): Neonatal cholestasis: an uncommon presentation of hyperargininemia. *J Inherit Metab Dis*; 33 Suppl 3:S503-6.
72. Braga AC, Vilarinho L, Ferreira E, Rocha H (1997): Hyperargininemia presenting as persistent neonatal jaundice and hepatic cirrhosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; 24(2):218-21.
73. Ali R, Nagalli S (2023): Hyperammonemia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
74. Jain-Ghai S, Nagamani SC, Blaser S, Siriwardena K, Feigenbaum A (2011): Arginase I deficiency: severe infantile presentation with hyperammonemia: more common than reported? *Mol Genet Metab*; 104(1-2):107-11.
75. Jorda A, Rubio V, Portoles M, Vilas J, Garcia-Pino J (1986): A new case of arginase deficiency in a Spanish male. *J Inherit Metab Dis*; 9(4):393-7.
76. Picker JD, Puga AC, Levy HL, Marsden D, Shih VE, Degirolami U, et al. (2003): Arginase deficiency with lethal neonatal expression: evidence for the glutamine hypothesis of cerebral edema. *J Pediatr*; 142(3):349-52.
77. Posset R, Garbade SF, Boy N, Burlina AB, Dionisi-Vici C, Dobbelaere D, et al. (2019): Transatlantic combined and comparative data analysis of 1095 patients with urea cycle disorders-A successful strategy for clinical research of rare diseases. *J Inherit Metab Dis*; 42(1):93-106.
78. Brusilow SW, Danney M, Waber LJ, Batshaw M, Burton B, Levitsky L, et al. (1984): Treatment of episodic hyperammonemia in children with inborn errors of urea synthesis. *N Engl J Med*; 310(25):1630-4.
79. Green TP, Marchessault RP, Freese DK (1983): Disposition of sodium benzoate in newborn infants with hyperammonemia. *J Pediatr*; 102(5):785-90.

80. Niemi A-K, Enns GM (2006): Pharmacology Review: Sodium Phenylacetate and Sodium Benzoate in the Treatment of Neonatal Hyperammonemia. *NeoReviews*; 7(9):e486-e95.
81. Immedica Pharma AB (2015): RAVICTI 1,1 g/ml Flüssigkeit zum Einnehmen; Fachinformation. Stand: 12.2021 [Zugriff: 11.01.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
82. Eurocept International BV (2013): Pheburane 483 mg/g Granulat; Fachinformation. Stand: 03. 2021 [Zugriff: 25.01.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
83. Immedica Pharma AB (1999): Ammonaps® 500 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 10.2022 [Zugriff: 11.01.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
84. European Medicines Agency (EMA) (2023): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Loargys 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung. [Zugriff: 04.01.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/loargys-epar-product-information_de.pdf.
85. Lüneburg N, Xanthakis V, Schwedhelm E, Sullivan LM, Maas R, Anderssohn M, et al. (2011): Reference intervals for plasma L-arginine and the L-arginine:asymmetric dimethylarginine ratio in the Framingham Offspring Cohort. *J Nutr*; 141(12):2186-90.
86. Adam S, Almeida MF, Assoun M, Baruteau J, Bernabei SM, Bigot S, et al. (2013): Dietary management of urea cycle disorders: European practice. *Mol Genet Metab*; 110(4):439-45.
87. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), World Health Organization (WHO), United Nations University (UNU) (2007): Protein and amino acid requirements in human nutrition : report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation.
88. Keshavan N, Wood M, Alderson LM, Cortina-Borja M, Skeath R, McSweeney M, et al. (2022): Clinical status, biochemical profile and management of a single cohort of patients with arginase deficiency. *JIMD Rep*; 63(2):123-30.
89. Wu G, Morris SM, Jr. (1998): Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem J*; 336 (Pt 1)(Pt 1):1-17.
90. Campbell H, Singh RH, Hall E, Ali N (2018): Caregiver Quality of Life with Tyrosinemia Type 1. *J Genet Couns*; 27(3):723-31.
91. Yeowell G, Burns DS, Fatoye F (2021): The burden of pharmacological treatment on health-related quality of life in people with a urea cycle disorder: a qualitative study. *J Patient Rep Outcomes*; 5(1):110.
92. European Medicines Agency (EMA) (2018): Rücknahme des Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen für Prohippur (Natriumbenzoat). [Zugriff: 27.01.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-withdrawal-marketing-authorisation-prohippur-sodium-benzoate_de.pdf.
93. Nagamani SC, Diaz GA, Rhead W, Berry SA, Le Mons C, Lichter-Konecki U, et al. (2015): Self-reported treatment-associated symptoms among patients with urea cycle disorders participating in glycerol phenylbutyrate clinical trials. *Mol Genet Metab*; 116(1-2):29-34.
94. Collins AF, Pearson HA, Giardina P, McDonagh KT, Brusilow SW, Dover GJ (1995): Oral sodium phenylbutyrate therapy in homozygous beta thalassemia: a clinical trial. *Blood*; 85(1):43-9.
95. Silva ES, Cardoso ML, Vilarinho L, Medina M, Barbot C, Martins E (2013): Liver transplantation prevents progressive neurological impairment in argininemia. *JIMD Rep*; 11:25-30.

96. Cui B, Wei L, Sun LY, Qu W, Zeng ZG, Liu Y, et al. (2022): The effect of liver transplantation for argininemia-the largest experiences in a single center. *Transl Pediatr*; 11(4):495-504.
97. Kawagishi N, Satoh K, Enomoto Y, Akamatsu Y, Sekiguchi S, Satoh A, et al. (2005): Improved quality of life and unchanged magnetic resonance brain imaging after living donor liver transplantation for late-onset ornithine transcarbamylase deficiency: report of a case. *Surg Today*; 35(12):1087-91.
98. Kim IK, Niemi AK, Krueger C, Bonham CA, Concepcion W, Cowan TM, et al. (2013): Liver transplantation for urea cycle disorders in pediatric patients: a single-center experience. *Pediatr Transplant*; 17(2):158-67.
99. Morioka D, Kasahara M, Takada Y, Shirouzu Y, Taira K, Sakamoto S, et al. (2005): Current role of liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders: a review of the worldwide English literature and 13 cases at Kyoto University. *Liver Transpl*; 11(11):1332-42.
100. Kwong AJ, Ebel NH, Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, et al. (2022): OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant*; 22 Suppl 2:204-309.
101. Moini M, Schilsky ML, Tichy EM (2015): Review on immunosuppression in liver transplantation. *World J Hepatol*; 7(10):1355-68.
102. Eurotransplant (2022): Annual Report 2022. [Zugriff: URL: <https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2023/09/Annual-Report-ET-2022.pdf>].
103. Bundesregierung (2005): Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197) geändert worden ist". [Zugriff: 20.11.2023]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/BJNR024480976.html.
104. Europäisches Parlament und Rat (2004): Verordnung (EG) NR. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. [Zugriff: 23.01.2023]. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:02004R0726-20130605>.
105. Burrage LC, Sun Q, Elsea SH, Jiang MM, Nagamani SC, Frankel AE, et al. (2015): Human recombinant arginase enzyme reduces plasma arginine in mouse models of arginase deficiency. *Hum Mol Genet*; 24(22):6417-27.
106. Diaz GA, Schulze A, McNutt MC, Leao-Teles E, Merritt JL, 2nd, Enns GM, et al. (2021): Clinical effect and safety profile of pegzilarginase in patients with arginase 1 deficiency. *J Inher Metab Dis*; 44(4):847-56.
107. Cederbaum SD, Moedjono SJ, Shaw KN, Carter M, Naylor E, Walzer M (1982): Treatment of hyperargininaemia due to arginase deficiency with a chemically defined diet. *J Inher Metab Dis*; 5(2):95-9.
108. Lambert MA, Marescau B, Desjardins M, Laberge M, Dhondt JL, Dallaire L, et al. (1991): Hyperargininemia: intellectual and motor improvement related to changes in biochemical data. *J Pediatr*; 118(3):420-4.
109. Aeglea BioTherapeutics I (2022): PEACE (Pegzilarginase Effect on Arginase 1 Deficiency Clinical Endpoints): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of the Efficacy and Safety of Pegzilarginase in Children and Adults with Arginase 1 Deficiency (CAEB1102-300A), Interim Clinical Study Report, Data cutoff date: 14 October 2021 - vertraulich.
110. European Medicines Agency (EMA) (2016): Public summary of opinion on orphan designation Poly(oxy-1,2-ethanediyl), alpha-(carboxymethyl)-omega-methoxy-, amide with arginase 1 [cobalt cofactor] (synthetic human) (1:10), trimer for the treatment of

- hyperargininaemia. [Zugriff: 04.01.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/16/1701-public-summary-opinion-orphan-designation-polyoxy-12-ethanediyl-alpha-carboxymethyl-omega_en.pdf.
111. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2023): ICD-10-GM Version 2023, Kapitel IV: Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten (E00-E90). [Zugriff: 02.01.2023]. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2023/block-e70-e90.htm>.
112. Catsburg C, Anderson S, Upadhyaya N, Bechter M (2022): Arginase 1 Deficiency: using genetic databases as a tool to establish global prevalence. *Orphanet J Rare Dis*; 17(1):94.
113. Moorthie S, Blencowe H, Darlison MW, Lawn JE, Mastroiacovo P, Morris JK, et al. (2018): An overview of concepts and approaches used in estimating the burden of congenital disorders globally. *J Community Genet*; 9(4):347-62.
114. Summar ML, Koelker S, Freedenberg D, Le Mons C, Haberle J, Lee HS, et al. (2013): The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*; 110(1-2):179-80.
115. Häberle J, Huemer M (2015): Evaluation of Implementation, Adaptation and Use of the Recently Proposed Urea Cycle Disorders Guidelines. *JIMD Rep*; 21:65-70.
116. Gannavarapu S, Prasad M, Prasad C (2019): Inborn errors of metabolism in newcomer and refugee populations in Ontario, CA. *University of Western Ontario Medical Journal*; 88(1):22-4.
117. Al-Jasmi FA, Al-Shamsi A, Hertecant JL, Al-Hamad SM, Souid A-K (2016): Inborn Errors of Metabolism in the United Arab Emirates: Disorders Detected by Newborn Screening (2011–2014). *JIMD Reports*, Volume 28:127-35.
118. Tayebi N, Yazdani K, Naghshin N (2010): The prevalence of congenital malformations and its correlation with consanguineous marriages. *Oman Med J*; 25(1):37-40.
119. Bundesamt für Migration und Flüchtlinge (BAMF) (2022): Das Bundesamt in Zahlen 2021. [Zugriff: 09.01.2023]. URL: https://www.bamf.de/SharedDocs/Anlagen/DE/Statistik/BundesamtinZahlen/bundesamt-in-zahlen-2021.pdf;jsessionid=E020BE595E7E891765EF0B9F79FAD0CD.intranet671?_blob=publicationFile&v=5.
120. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2023): GENESIS Online Datenbank, Bevölkerung Deutschlands bis 2070: Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvariante 2 (G2L2W2, EVAS-Nr. 12421). [Zugriff: 25.10.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1675339841743&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12421-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>.
121. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2023): GENESIS Online Datenbank, (EVAS-NR. 12411) Fortschreibung des Bevölkerungsstandes. [Zugriff: 10.01.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=statistikTabellen&selectionname=12411#abreadcrumb>.
122. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2023): Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2022

(Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) Stand: 31. März 2023. [Zugriff: 25.10.2023].
URL:

https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf.

123. Rath A, Yamazaki M, Lagorce D, Lanneau V (2022): Orphanet Report Series, Rare Diseases collection, Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. [Zugriff: 19.01.2022]. URL: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf.

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 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. 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 bzw. 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, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 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, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pegzilarginase (Loargys®)	Erwachsene, Jugendliche und Kinder im Alter ab 2 Jahren mit Arginase-1-Mangel (Hyperargininämie)	<i>Angaben gemäß Fachinformation</i>		
		Kontinuierlich, einmal wöchentlich	52,1	1
		<i>Angaben gemäß PEACE-Studie</i>		
		Kontinuierlich, einmal wöchentlich	52,1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^a	-	-	-	-
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a) Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Pegzilarginase ist angezeigt zur Behandlung von Arginase-1-Mangel (ARG1-D), auch bekannt als Hyperargininämie, bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter ab 2 Jahren [1]. Pegzilarginase wird zusammen mit einem individuellem Krankheitsmanagement (*Individual Disease Management, IDM*) angewendet. Das IDM umfasst eine diätetische Proteinrestriktion, die Substitution essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt [1]. Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-7 basieren auf der Fachinformation zu Pegzilarginase und der klinischen Phase-3-Studie PEACE zur Anwendung von Pegzilarginase bei ARG1-D [1, 2].

Angaben gemäß Fachinformation

Bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter ab 2 Jahren wird Pegzilarginase einmal wöchentlich als intravenöse Infusion oder subkutane Injektion verabreicht.

Da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer für Pegzilarginase angegeben ist und es sich bei der Behandlung mit Pegzilarginase um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Folglich ergeben sich 52,1 Behandlungszyklen à einer Woche (= 365 Tage / 7 Tage), wobei Pegzilarginase an

jeweils einem Behandlungstag pro Zyklus verabreicht wird
(= 52,1 Behandlungen \times 1 Behandlungstag).

Angaben gemäß PEACE-Studie

In klinischen Studien wurde Pegzilarginase Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter ab 2 Jahren als wöchentliche intravenöse Infusion verabreicht [1, 2]. Nach 8 Wochen bestand die Möglichkeit, auf die Verabreichung von Pegzilarginase als subkutane Injektion umzustellen [2]. Da es sich bei der Behandlung mit Pegzilarginase um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Folglich ergeben sich 52,1 Behandlungszyklen à einer Woche (= 365 Tage / 7 Tage), wobei Pegzilarginase an jeweils einem Behandlungstag pro Zyklus verabreicht wird (= 52,1 Behandlungen \times 1 Behandlungstag).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pegzilarginase (Loargys®)	Erwachsene, Jugendliche und Kinder im Alter ab 2 Jahren mit Arginase-1-Mangel (Hyperargininämie)	<i>Angaben gemäß Fachinformation</i>	
		Kontinuierlich, einmal wöchentlich	52,1
		<i>Angaben gemäß PEACE-Studie</i>	
		Kontinuierlich, einmal wöchentlich	52,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend ^a	-	-	-
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a) Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pegzilarginase (Loargys®)	Erwachsene, Jugendliche und Kinder im Alter ab 2 Jahren mit Arginase-1-Mangel (Hyperargininämie)	<i>Angaben gemäß Fachinformation</i>		
		52,1	0,7 mg – 15,4 mg (≙ 1 – 8 DSF à 2 mg)	37 mg – 802 mg (≙ 52,1 – 416,8 DSF à 2 mg)
		<i>Angaben gemäß PEACE-Studie</i>		
		52,1	5,0 mg (≙ 3 DSF à 2 mg)	261 mg (≙ 156,3 DSF à 2 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^a	-	-	-	-
a) Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich. DSF: Durchstechflasche				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die für die Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient notwendigen Angaben in Tabelle 3-9 basieren auf der Fachinformation von Pegzilarginase, der klinischen Phase-3-Studie PEACE zu Pegzilarginase bei ARG1-D sowie den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr [1, 2]. Der Jahresverbrauch wird in Milligramm und als Anzahl der benötigten Durchstechflaschen angegeben. Derzeit ist geplant, ausschließlich eine 0,4-ml-Durchstechflasche à 2 mg Pegzilarginase (5 mg/ml) in Verkehr zu bringen. Diese Darreichungsform wird für die weitere Kostendarstellung zugrunde gelegt.

Angaben gemäß Fachinformation

Die empfohlene Anfangsdosierung für Pegzilarginase beträgt für Erwachsene, Jugendliche und Kinder im Alter ab 2 Jahren 0,1 mg/kg Körpergewicht wöchentlich. Abhängig vom Plasma-Arginin-Spiegel kann die Dosierung in Schritten von 0,05 mg/kg reduziert oder erhöht werden, um das Therapieziel zu erreichen. Dosierungen über 0,2 mg/kg wöchentlich wurden in

klinischen Studien nicht untersucht. Die Dosierung mit 0,05 mg/kg stellt somit die untere Spanne und die Dosierung mit 0,2 mg/kg die obere Spanne dar. Das zu verabreichende Volumen von Pegzilarginase in ml zur Ermittlung der Anzahl der benötigten Durchstechflaschen soll gemäß der folgenden Formel berechnet und dann auf die nächsten 0,1 ml auf- oder abgerundet werden:

$$\text{Patientengewicht (in kg)} \times \text{Dosierung (in } \frac{\text{mg}}{\text{kg}}) / \text{Lösungsstärke (5 } \frac{\text{mg}}{\text{ml}})$$

Zur Berechnung des durchschnittlichen Verbrauchs wurde zur Abbildung der unteren Spanne das durchschnittliche Körpergewicht eines Kindes ab 2 Jahren in Höhe von 14,1 kg und zur Abbildung der oberen Spanne das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen in Höhe von 77,0 kg gemäß Mikrozensus 2017 herangezogen [3]. Daraus ergibt sich für die untere Spanne ein durchschnittlicher Verbrauch pro Gabe von 0,7 mg entsprechend einer Durchstechflasche à 2 mg bzw. 0,4 ml ($14,1 \text{ kg} \times 0,05 \text{ mg/kg} \approx 0,7 \text{ mg}$ bzw. $14,1 \text{ kg} \times 0,05 \text{ mg/kg} / 5 \text{ mg/ml} \approx 0,1 \text{ ml}$). Für die obere Spanne ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch pro Gabe von 15,4 mg entsprechend acht Durchstechflaschen à 2 mg bzw. 0,4 ml ($77,0 \text{ kg} \times 0,2 \text{ mg/kg} \approx 15,4 \text{ mg}$ bzw. $77,0 \text{ kg} \times 0,2 \text{ mg/kg} / 5 \text{ mg/ml} \approx 3,1 \text{ ml}$).

Auf ein Jahr gerechnet beträgt der durchschnittliche Verbrauch pro Patient 37 mg ($\approx 0,7 \text{ mg} \times 52,1 \text{ Behandlungstage}$) bis 802 mg ($\approx 15,4 \text{ mg} \times 52,1 \text{ Behandlungstage}$). Dies entspricht 52,1 Durchstechflaschen à 2 mg (= 1 Durchstechflasche à 2 mg \times 52,1 Behandlungstage) bis 416,8 Durchstechflaschen à 2 mg (= 8 Durchstechflaschen à 2 mg \times 52,1 Behandlungstage).

Angaben gemäß PEACE-Studie

Der Jahresverbrauch pro Patient von Pegzilarginase beruht auf einer patientenindividuellen Dosierung in Abhängigkeit des Körpergewichts und in Abhängigkeit vom gemessenen Plasma-Arginin-Spiegel. Wie in Abschnitt 3.2.1 und 3.2.3 bereits beschrieben, sind mit großer Mehrheit Kinder und Jugendliche unter 18 Jahre von ARG1-D betroffen. Auch in der pivotalen RCT PEACE waren die eingeschlossenen Patienten überwiegend Kinder mit einem Altersdurchschnitt von 10,7 Jahren [2]. Aus diesem Grunde ist aus Sicht von Immedica Pharma Germany GmbH die Zugrundelegung des durchschnittlichen Körpergewichtes eines erwachsenen Mikrozensus-Patienten nach der Methodik des G-BA für die Abbildung der oberen Verbrauchs- und Kostenspanne für das vorliegende Krankheitsbild weder sinnvoll noch repräsentativ.

Um die Versorgungsrealität umfassender abzubilden, wird daher zusätzlich der durchschnittliche Jahresverbrauch eines ARG1-D-Patienten gemäß den Angaben aus der PEACE-Studie dargestellt. Hierzu wird auf das durchschnittliche Gewicht der Studienpopulation (Behandlungs- und Kontrollarm, n = 32) bei Studieneinschluss in Höhe von 33,4 kg abgestellt [2]. Die durchschnittliche Dosierung zum Ende der RCT-Phase der PEACE-Studie nach 24 Wochen betrug 0,15 mg/kg und somit weniger als die Höchstdosis von 0,2 mg/kg [1]. Daher wird zur Berechnung des durchschnittlichen Jahresverbrauchs eines ARG1-D-Patienten gemäß den Angaben aus der PEACE-Studie auf die durchschnittliche Dosierung im Behandlungsarm (n = 21) in Höhe von 0,15 mg/kg abgestellt.

Aus diesen Angaben ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch pro Gabe von 5,0 mg entsprechend drei Durchstechflaschen à 2 mg bzw. 0,4 ml ($33,4 \text{ kg} \times 0,15 \text{ mg/kg} \approx 5,0 \text{ mg}$ bzw. $33,4 \text{ kg} \times 0,15 \text{ mg/kg} / 5 \text{ mg/ml} \approx 1,0 \text{ ml}$). Auf ein Jahr gerechnet beträgt der durchschnittliche Verbrauch pro Patient 261 mg ($\approx 5,0 \text{ mg} \times 52,1 \text{ Behandlungstage}$). Dies entspricht 156,3 Durchstechflaschen à 2 mg (= 3 Durchstechflaschen à 2 mg \times 52,1 Behandlungstage).

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

Geben Sie in Tabelle 3-10 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. 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 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. 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		
Pegzilarginase (Loargys®)	Loargys®, 2 mg, Lösung zur Injektion/Infusion, 1 DSF, PZN: 19102890 AVP: 6.718,11 €	6.335,73 € [2,00 € ^{a)} ; 380,38 € ^{b)}]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht zutreffend ^{c)}	-	-
a) Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V b) Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V c) Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.		
DSF: Durchstechflasche; PZN: Pharmazentralnummer; AVP: Apothekenverkaufspreis		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben der Tabelle 3-10 stellen den Apothekenverkaufspreis inkl. 19 % Mehrwertsteuer abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte dar. Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU ohne Mehrwertsteuer) für eine Packung Loargys[®] mit einer Durchstechflasche à 2 mg Pegzilarginase (5 mg/kg) beträgt zum Zeitpunkt der Markteinführung 5.434,00 €. Nach Berechnung des Großhandelszuschlags (3,15 % des ApU, maximal 37,80 € und mit einem Festzuschlag von 0,73 €) und des Apothekenzuschlags (3 % des Apothekeneinkaufspreis und mit einem Festzuschlag von 8,76 €) beträgt der resultierende Apothekenverkaufspreis (AVP) 6.718,11 € inkl. Mehrwertsteuer von 19 % auf Basis Arzneimittelpreisverordnung [4].

Es wird davon ausgegangen, dass der bis zum 31.12.2023 gültige, temporäre Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1b SGB V in Höhe von 12 % zum Zeitpunkt des Markteintrittes von Loargys[®] nicht mehr gültig ist. Die Kostenberechnung erfolgt folglich mit dem in § 130a Abs. 1 SGB V festgelegten Herstellerrabatt in Höhe von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers für patentgeschützte, nicht festbetragsgeregelte Arzneimittel. Nach Abzug des Herstellerrabatts ($\cong 380,38$ €) und des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1a SGB V in Höhe von derzeit 2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 6.335,73 € (= 6.718,11 € – 2,00 € – 380,38 €).

Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden in Tabelle 3-11 die Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresverbrauch aus Tabelle 3-9 und den jeweiligen Kosten aus Tabelle 3-10 ermittelt. Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr berechnen sich dabei aus den Kosten pro Packung (nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) multipliziert mit dem Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen¹.

Da eine Packung genau eine Durchstechflasche enthält, entspricht der Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen dem Jahresdurchschnittsverbrauch in Durchstechflaschen.

¹ Dargestellt ist, falls zutreffend, jeweils die auf zwei Nachkommastellen gerundete Anzahl an Packungen. Die Berechnung der Arzneimittelkosten erfolgt jedoch mit der ungerundeten Anzahl an Packungen.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-11: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlicher Rabatte in Euro ^a	Jahresverbrauch pro Patient ^b	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^c
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pegzilarginase (Loargys [®])	<i>Angaben gemäß Fachinformation</i>			
	Untere Spanne			
	Loargys [®] , 2 mg, Darreichungsform, 1 DSF, PZN: 19102890 AVP: 6.718,11 €	6.335,73 €	52,1 DSF (52,1 Packungen)	330.091,53 €
	Obere Spanne			
	Loargys [®] , 2 mg, Darreichungsform, 1 DSF, PZN: 19102890 AVP: 6.718,11 €	6.335,73 €	416,8 DSF (416,8 Packungen)	2.640.732,26 €
	<i>Kosten Pegzilarginase gemäß Fachinformation</i>			330.091,53 € - 2.640.732,26 €
	<i>Angaben gemäß PEACE-Studie</i>			
	Loargys [®] , 2 mg, Darreichungsform, 1 DSF, PZN: 19102890 AVP: 6.718,11 €	6.335,73 €	156,3 DSF (156,3 Packungen)	990.274,60 €
<i>Kosten Pegzilarginase gemäß klinischen Studien</i>			990.274,60 €	
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^d	-	-	-	-
<p>a) Angaben aus Tabelle 3-10</p> <p>b) Angaben aus Tabelle 3-9</p> <p>c) Die Berechnung erfolgt mit ungerundeter Packungsanzahl</p> <p>d) Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.</p> <p>DSF: Durchstechflasche; PZN: Pharmazentralnummer; AVP: Apothekenverkaufspreis</p>				

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-12: 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 bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pegzilarginase (Loargys®)	Erwachsene, Jugendliche und Kinder im Alter ab 2 Jahren mit Arginase-1-Mangel (Hyperargininämie)	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^a	-	-	-	-
a) Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß der Fachinformation zu Pegzilarginase soll der Plasma-Arginin-Spiegel vor Beginn der Behandlung sowie vier Wochen nach Beginn der Behandlung durch zwei aufeinanderfolgende Messungen für eine mögliche Dosierungsanpassung bestimmt werden [1]. Darüber hinaus ist eine wöchentliche Messung für einen Zeitraum von zwei Wochen nach jeder Dosierungsanpassung empfohlen. Die Anzahl an Messungen im Zeitraum eines Jahres kann somit patientenindividuell variieren und ist nicht quantifizierbar.

Da es sich bei Pegzilarginase zudem um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V handelt, gilt der Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt und muss nicht gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) gezeigt werden. Somit können per Definition keine zusätzlichen GKV-Leistungen im Sinne der Modulvorlage des G-BA zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT vorliegen. In der Folge sind für Pegzilarginase keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend, da keine zusätzlichen GKV-Leistungen anfallen.

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: 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 bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pegzilarginase (Loargys®)	Erwachsene, Jugendliche und Kinder im Alter ab 2 Jahren mit Arginase-1-Mangel (Hyperargininämie)	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend ^a	-	-	-
a) Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. 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

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pegzilarginase (Loargys®)	Erwachsene, Jugendliche und Kinder im Alter ab 2 Jahren mit Arginase-1-Mangel (Hyperargininämie)	Angaben gemäß Fachinformation			
		330.091,53 € - 2.640.732,26 €	-	-	330.091,53 € - 2.640.732,26 €
	Angaben gemäß PEACE-Studie				
		990.274,60 €	-	-	990.274,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend ^a	-	-	-	-	-
a) Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, 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. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Pegzilarginase ist zugelassen zur Behandlung von ARG1-D, auch bekannt als Hyperargininämie, bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter ab 2 Jahren. Da Pegzilarginase am 15.01.2024 neu in den deutschen Markt eingeführt wurde und dementsprechend keine

Verordnungsdaten oder Daten zur Patientenpräferenz vorliegen, ist eine Quantifizierung der Versorgungsanteile nur bedingt möglich.

Gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet ist davon auszugehen, dass grundsätzlich alle Patienten ab 2 Jahren mit ARG1-D mit Pegzilarginase behandelt werden können.

Kontraindikationen

Pegzilarginase ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile [1]. Hypersensitivitätsreaktionen gehören zu den a priori definierten unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse der pivotalen PEACE-Studie. Im Rahmen der Studie traten bei 2 Patienten, die mit Pegzilarginase behandelt wurden, Hypersensitivitätsreaktionen auf. Die Ereignisse waren nicht schwerwiegend und gut behandelbar; beide Patienten wurden anschließend weiter mit Pegzilarginase behandelt [2]. Dementsprechend ist durch Kontraindikationen keine relevante Einschränkung der Versorgungsanteile zu erwarten.

Therapieabbrüche

Während der pivotalen PEACE-Studie verließ lediglich ein Patient im Pegzilarginase-Arm die Studie vorzeitig, und zwar auf Wunsch der Angehörigen. Als Grund gaben die Angehörigen unerwünschte Ereignisse 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. [2]. Somit ist keine relevante Einschränkung der Versorgungsanteile durch Therapieabbrüche zu erwarten.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Pegzilarginase ist für die dauerhafte Behandlung von Patienten mit ARG1-D vorgesehen und wird als intravenöse Infusion oder als subkutane Injektion verabreicht. Es ist anzunehmen, dass die Behandlung mit Pegzilarginase regelhaft im ambulanten Bereich erfolgt. Die Anwendung von Pegzilarginase im stationären Bereich ist demnach wahrscheinlich zu vernachlässigen.

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Da es sich bei Pegzilarginase um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt, wird im Rahmen der Nutzenbewertung keine zVT festgelegt. Eine Darstellung der Versorgungssituation mit der zVT ist daher nicht möglich.

Andere Therapieoptionen

Pegzilarginase ist eine innovative Enzymtherapie zur Behandlung des ARG1-D und die erste medikamentöse Therapie, die gezielt und effektiv die krankheitsverursachende pathologisch erhöhte Arginin-Konzentration senkt. Der bisherige Therapiestandard bei ARG1-D ist ein IDM. Das IDM umfasst eine diätetische Proteinrestriktion, die Substitution 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. Für einzelne Patienten kann, die Verfügbarkeit eines geeigneten Spenderorgans vorausgesetzt, eine Lebertransplantation erwogen werden [5].

Pegzilarginase wird laut Fachinformation in Kombination mit IDM angewandt. Eine Einschränkung der Versorgungsanteile durch die bisherigen Therapieoptionen ist demnach nicht zu erwarten [1].

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 oben beschrieben, lassen sich die erwarteten Versorgungsanteile nicht verlässlich quantifizieren. Eine Quantifizierung von eventuellen Änderungen der in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ist folglich ebenfalls nicht möglich.

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 bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. 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 bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche 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 Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben in diesem Abschnitt wurden der aktuelle Fachinformation zu Pegzilarginase entnommen. Für die Ermittlung des Apothekenabgabepreises für Pegzilarginase und die Berechnung der Kosten für die GKV wurden die Arzneimittelpreisverordnung und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 Abs. 1a SGB V und nach § 130a Abs. 1b SGB V herangezogen. Die Angaben zum Behandlungsmodus und zum Verbrauch wurden der aktuell gültigen Fachinformation von Pegzilarginase sowie der klinischen Studie PEACE zur Behandlung von Patienten mit ARG1-D mit Pegzilarginase entnommen. Bei körperegewichtabhängigen Dosierungen wurde der Standardpatient gemäß Mikrozensus 2017 zugrunde gelegt.

Die Angaben zu Versorgungsanteilen basieren auf den Angaben in der Fachinformation sowie dem Studienbericht der pivotalen Phase-3-Studie PEACE [1, 2].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. 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 (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) (2023): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Loargys 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung. [Zugriff: 04.01.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/loargys-epar-product-information_de.pdf.
2. Aeglea BioTherapeutics I (2022): PEACE (Pegzilarginase Effect on Arginase 1 Deficiency Clinical Endpoints): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of the Efficacy and Safety of Pegzilarginase in Children and Adults with Arginase 1 Deficiency (CAEB1102-300A), Interim Clinical Study Report, Data cutoff date: 14 October 2021 - vertraulich.
3. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) (2017): Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung. [Zugriff: 17.10.2023]. URL.
4. Bundesregierung (1980): Arzneimittelpreisverordnung (AMPreis V) vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), zuletzt geändert durch Art. 5 G v. 19.07.2023 I NR 197. [Zugriff: 25.10.2023]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html>.
5. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) (2018): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie von Harnstoffzyklusstörungen Version 4.0 (AWMF-Register Nr. 027/006) Stand: 31.05.2018. [Zugriff: 30.11.2022]. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/027-006.html>

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.

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 [1].

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 Stickstoffängern.

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 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

Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Loargys wurde bei Patienten im Alter von über 65 Jahren nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es ist nicht zu erwarten, dass sich eine eingeschränkte Leberfunktion auf das empfohlene Anwendungsschema für Loargys auswirkt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Loargys bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurden nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor. Es ist nicht zu erwarten, dass sich eine eingeschränkte Nierenfunktion auf das empfohlene Anwendungsschema für Loargys auswirkt.

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen im Alter ab 2 Jahren ist dieselbe wie bei Erwachsenen.

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.

Bestimmen Sie die Gesamtdosis und das Gesamtvolumen von Loargys, die gegeben werden soll (sowie die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen) auf der Grundlage des Körpergewichts des Patienten (kg) und der Dosisstufe (mg/kg).

- Berechnen Sie die Gesamtdosis anhand der gewünschten Dosisstufe in mg/kg und des auf eine ganze Zahl gerundeten Körpergewichts des Patienten.

Gesamtdosis (mg) = Patientengewicht (kg) x Dosisstufe (mg/kg)

- Berechnen Sie das zu verabreichende Lösungsvolumen auf der Grundlage der berechneten Gesamtdosis und Lösungsstärke. Runden Sie das berechnete Volumen auf das nächste Vielfache von 0,1 ml.

Volumen von Loargys (ml) = Gesamtdosis (mg) / Lösungsstärke (5 mg/ml)

- Berechnung der Anzahl der benötigten Durchstechflaschen auf der Grundlage des berechneten Volumens von Loargys. Eine Durchstechflasche Loargys enthält 0,4 ml oder 1 ml Lösung.

Bei intravenöser Anwendung

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

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

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 „Nebenwirkungen“.

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 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.

Patientengruppen, die nicht in klinischen Studien untersucht wurden

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien bei Patienten mittleren und höheren Alters mit lang bestehender motorischer Einschränkung oder bei Patienten vor, deren Arginin-Konzentration allein durch die Beschränkung von Proteinen in der Ernährung nahe dem Wert von 200 µM liegt. Eine Extrapolation der Behandlungswirkungen, die in der Patientengruppe der klinischen Studien gezeigt wurden, lässt keine klaren Rückschlüsse zu. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis muss bei diesen Patienten individuell bestimmt werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „kaliumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Bei Pegzilarginase handelt es sich um ein rekombinantes menschliches Enzym, weshalb keine über Cytochrom P450 vermittelte Arzneimittelwechselwirkungen erwartet werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Schwangerschaft***

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Daten aus der Anwendung von Pegzilarginase bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt.

Die Anwendung von Pegzilarginase während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine Empfängnisverhütung anwenden, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pegzilarginase in die Muttermilch des Menschen oder tierische Milch ausgeschieden wird.

Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Pegzilarginase zu unterbrechen ist / auf die Behandlung mit Pegzilarginase verzichtet werden soll. Dabei sollen sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen auf die menschliche Fertilität vor. In tierexperimentellen Studien wirkte sich Pegzilarginase auf die Spermatogenese aus und verringerte die Fertilität weiblicher Tiere

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Loargys hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheits-Profiles

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung bei Patienten in den klinischen Studien war Überempfindlichkeit (12,5 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Beurteilung der Nebenwirkungen beruhte auf der Exposition von 48 ARG1-D-Patienten (8 Erwachsene und 40 Kinder im Alter zwischen 2 und 31 Jahren) bei einer Behandlungsdauer von bis zu etwa 4 Jahren in drei klinischen Studien.

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-16: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reaktion an der Injektionsstelle

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit

Es wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, wobei die Symptome Schwellungen, Ausschlag und Hitzegefühl im Gesicht umfassten. In klinischen Studien traten bei intravenöser Verabreichung bei 6 von 48 (12,5 %) der mit Loargys behandelten Patienten Anzeichen und Symptome auf, die entweder mit einer Überempfindlichkeitsreaktion übereinstimmten oder damit in Zusammenhang stehen könnten. Die Reaktionen traten im Allgemeinen bei den ersten Dosen auf. Die Reaktionen waren leicht bis mittelschwer und klangen bei medizinischer Standardversorgung spontan oder zeitnah nach der Behandlung ab. Keine der Reaktionen führte zum Absetzen der Behandlung. In den klinischen Studien wurde vor der Verabreichung eine Prämedikation mit nicht sedierenden Antihistaminika auf individueller Basis in Betracht gezogen (siehe Abschnitt „besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden nach subkutaner Verabreichung bei 8,8 % (3 von 34) der mit Loargys behandelten Patienten berichtet. Zu den Anzeichen und Symptomen gehörten Erythem, Schwellung und Ausschlag an der Injektionsstelle. Die Reaktionen an der

Injektionsstelle waren von leichtem Schweregrad und klangen spontan oder mit Standardversorgung ohne Dosisunterbrechung ab.

Immunogenität

Es besteht die Möglichkeit einer Immunogenität gegenüber pegylierten therapeutischen Proteinen. Die beobachtete Inzidenz von Anti-Drug-Antikörpern (ADAs) hängt in hohem Maße von der Sensitivität und Spezifität des Assays ab. In allen klinischen Studien im Entwicklungsprogramm der Pegzilarginase für die Behandlung des Arginase-1-Mangels wurden 12 von 48 Teilnehmern (25 %) positiv auf ADAs gegen PEG und/oder den Proteinanteil von Pegzilarginase getestet, wobei die Mehrheit zeitnah nach der ersten Dosis festgestellt wurde. Während des klinischen Entwicklungsprogramms war kein Assay zum Nachweis neutralisierender Antikörper verfügbar. Die ADAs waren transienter Natur und entwickelten sich bei fortgesetzter Behandlung zurück. Das Vorhandensein von ADAs wurde mit vorübergehenden Veränderungen der Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) von Loargys bei Patienten mit ARG1-D in Verbindung gebracht.

Kinder und Jugendliche

Die Mehrheit der Patienten, die im Rahmen des ARG1-D-Entwicklungsprogramms mit Pegzilarginase behandelt wurden, waren pädiatrische Patienten, denn 88 % (40 von 48) waren Kinder (im Alter von 2 bis 18 Jahren). Das im Abschnitt zur Sicherheit dargestellte Sicherheitsprofil von Pegzilarginase wird daher als repräsentativ für die pädiatrische Patientengruppe im Alter ab 2 Jahren angesehen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V der Fachinformation aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Gemäß Annex IIB des EPAR handelt es sich um ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung [1].

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

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.“ [1]

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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 European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans und im EPAR beschriebenen Maßnahmen zur Risikominimierung sind nachfolgend tabellarisch beschrieben [2, 3].

Tabelle 3-17: 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.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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 ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

Die Angaben im Abschnitt 3.4 basieren auf den Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers aus dem zentralen Zulassungsverfahren der EMA. Hierzu gehört insbesondere die Fachinformation [1] und der EPAR [2].

Zur besseren Lesbarkeit wurden bei der Übernahme von Textpassagen aus den Quelldokumenten die Verweise auf andere Abschnitte innerhalb dieser Dokumente in der Regel nicht übernommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. 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 (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) (2023): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Loargys 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung. [Zugriff: 04.01.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/loargys-epar-product-information_de.pdf.
2. European Medicines Agency (EMA) (2023): European Public Assessment Report. LOARGYS; Procedure No. EMEA/H/C/005484/0000. [Zugriff: 04.01.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/loargys-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA) (2023): EU Risk Management Plan for Loargys (pegzilarginase). [Zugriff: 08.01.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/loargys-epar-risk-management-plan_en.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (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 3-18 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 ggf. 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 ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-18: 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 etc.) 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	Bestimmung des Plasma-Arginin-Spiegels	<p>„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.“ (Seite 3, Abschnitt 4.2)</p> <p>„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.“ (Seite 3, Abschnitt 4.2)</p> <p>„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.“ (Seite 5, Abschnitt 4.4)</p>	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation ist Dezember 2023 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-18, 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 3-18 bei.

Nicht zutreffend.

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

Es wurde der EBM in der Version 2024 / 1. Quartal verwendet [2]

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 ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. 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 (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. European Medicines Agency (EMA) (2023): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Loargys 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung. [Zugriff: 04.01.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/loargys-epar-product-information_de.pdf.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2024): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 1. Quartal 2024. [Zugriff: 11.01.2024]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2024.pdf.