

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Pegzilarginase (Loargys®)*

Immedica Pharma Germany GmbH

**Modul 4 A**

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

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>8</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>9</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>13</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik .....	27
4.2.1 Fragestellung .....	27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	29
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	31
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	31
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	32
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	33
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	35
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	37
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	37
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	38
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika .....	38
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte .....	39
4.2.5.2.2.1 Morbidität .....	40
4.2.5.2.2.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	57
4.2.5.2.2.3 Verträglichkeit .....	59
4.2.5.2.2.4 Statistische Methoden.....	63
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	65
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	66
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	66
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	68
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	70
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	70
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	70
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	72
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	73
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	74
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75

4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	76
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	76
4.3.1.2.1.1	Studiendesign .....	88
4.3.1.2.1.2	Studienpopulation .....	89
4.3.1.2.1.3	Behandlungs- und Beobachtungsdauer .....	90
4.3.1.2.1.4	Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext .....	90
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	91
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	91
4.3.1.3.1	Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – RCT .....	95
4.3.1.3.1.1	Mortalität .....	98
4.3.1.3.1.2	Morbidität .....	99
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	154
4.3.1.3.1.4	Verträglichkeit .....	161
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT .....	166
4.3.1.3.2.1	Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen .....	167
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert .....	173
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	182
4.3.2	Weitere Unterlagen .....	182
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	182
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	182
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....	183
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	183
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	183
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	185
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT .....	185
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	185
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	185
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	186
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	186
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	186
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	187
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	187
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen .....	187
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	187
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	188
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	188
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	188
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	189
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen .....	189
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	189
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	189

4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	190
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	205
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	206
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	206
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	206
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	206
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	206
4.6	Referenzliste.....	207
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>218</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>223</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>226</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>227</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>233</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>250</b>
<b>Anhang 4-G : Ergänzende Analysen .....</b>		<b>293</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	15
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Ausmaß des Zusatznutzens von Pegzilarginase.....	17
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	30
Tabelle 4-4: GMFCS-basierte MID für GMFM-D und GMFM-E .....	46
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	71
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	78
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-12: Demographische Charakteristika der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	79
Tabelle 4-13: Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-14: Erkrankungen in der Vorgeschichte, die von $\geq 2$ Patienten berichtet wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	85
Tabelle 4-15: Begleitmedikation mit Stickstoff-Fängern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-16: Ernährungsspezifische Charakteristika der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	92
Tabelle 4-19: Operationalisierung der Arginin-Konzentration im Plasma .....	99
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Arginin-Konzentration im Plasma in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100

Tabelle 4-21: Ergebnisse für die Arginin-Konzentration im Plasma – Mittelwertanalysen aus der PEACE-Studie .....	101
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Arginin-Konzentration im Plasma – Responderanalysen aus der PEACE-Studie.....	102
Tabelle 4-23: Operationalisierung der weiteren klinisch relevanten Laborparameter .....	103
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials der weiteren Laborparameter in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	105
Tabelle 4-25 Ergebnisse für die GC-Konzentration im Plasma – Mittelwertanalysen aus der PEACE-Studie.....	106
Tabelle 4-26: Ergebnisse für die Ornithin-Konzentration im Plasma Mittelwertanalyse aus der PEACE-Studie.....	107
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Ammoniak-Konzentration im Plasma aus der PEACE-Studie.....	108
Tabelle 4-28: Operationalisierung des 2MWT.....	109
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den 2MWT in der PEACE-Studie	110
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den 2MWT – Mittelwertanalysen aus der PEACE-Studie .....	111
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den 2MWT – Responderanalysen aus der PEACE-Studie .....	112
Tabelle 4-32: Operationalisierung des GMFM .....	113
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials des GMFM in der PEACE-Studie.....	114
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den GMFM – Rücklaufquote aus der PEACE-Studie .....	115
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den GMFM – Mittelwertanalysen aus der PEACE-Studie.....	116
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den GMFM – Responderanalysen aus der PEACE-Studie .....	118
Tabelle 4-37: Operationalisierung des kombinierten Mobilitätsendpunktes .....	120
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den kombinierten Mobilitätsendpunkt in der PEACE-Studie .....	121
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den kombinierten Mobilitätsendpunkt – Responderanalysen aus der PEACE-Studie .....	122
Tabelle 4-40: Operationalisierung der FMS.....	123
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die FMS in der PEACE-Studie.....	124
Tabelle 4-42: Ergebnisse für die FMS – Rücklaufquote aus der PEACE-Studie .....	124
Tabelle 4-43: Ergebnisse für die FMS – Mittelwertanalysen aus der PEACE-Studie.....	125
Tabelle 4-44: Ergebnisse für die FMS – Responderanalysen aus der PEACE-Studie.....	126
Tabelle 4-45: Operationalisierung des GFAQ .....	127
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den GFAQ in der PEACE-Studie.	127
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den GFAQ – Rücklaufquote aus der PEACE-Studie .....	128
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den GFAQ – Mittelwertanalysen aus der PEACE-Studie.....	129
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den GFAQ – Responderanalysen aus der PEACE-Studie.....	130
Tabelle 4-50: Operationalisierung der VABS-II.....	131

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials der VABS-II in der PEACE-Studie ...	132
Tabelle 4-52: Ergebnisse für die VABS-II – Rücklaufquote aus der PEACE-Studie .....	133
Tabelle 4-53: Ergebnisse für die VABS-II – Mittelwertanalysen aus der PEACE-Studie ....	134
Tabelle 4-54: Ergebnisse für die VABS-II – Responderanalysen aus der PEACE-Studie ....	136
Tabelle 4-55: Operationalisierung des CaGI-C und CGI-C .....	137
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den CaGI-C und CGI-C in der PEACE-Studie.....	138
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den CaGI-C und CGI-C – Rücklaufquote aus der PEACE-Studie.....	139
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den CaGI-C – Mittelwertanalysen aus der PEACE-Studie .....	140
Tabelle 4-59: Operationalisierung des CaGI-S und CGI-S.....	141
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den CaGI-S und den CGI-S in der PEACE-Studie.....	142
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den CaGI-S und CGI-S – Rücklaufquote aus der PEACE-Studie.....	142
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den CaGI-S – Mittelwertanalysen aus der PEACE-Studie.....	144
Tabelle 4-63: Operationalisierung des 9HPT .....	147
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den 9HPT in der PEACE-Studie ..	147
4-65: Ergebnisse für den 9HPT – Mittelwertanalysen aus der PEACE-Studie .....	149
Tabelle 4-66: Operationalisierung der WIS .....	151
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die WIS in der PEACE-Studie .....	151
Tabelle 4-68: Ergebnisse für die WIS – Rücklaufquote aus der PEACE-Studie.....	152
Tabelle 4-69: Ergebnisse für die WIS – Mittelwertanalysen aus der PEACE-Studie .....	153
Tabelle 4-70: Operationalisierung des PedsQL .....	154
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den PedsQL in der PEACE-Studie.....	155
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den PedsQL – Rücklaufquote aus der PEACE-Studie .....	155
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den PedsQL – Mittelwertanalysen aus der PEACE-Studie.....	158
Tabelle 4-74: Operationalisierung der Endpunkte zur Verträglichkeit .....	161
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Verträglichkeit in der PEACE-Studie.....	162
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Endpunkte zur Verträglichkeit aus der PEACE-Studie – Hauptanalysen .....	163
Tabelle 4-77: Jegliche UE nach SOC und PT – statistisch signifikante Analysen aus der PEACE-Studie.....	165
Tabelle 4-78: Matrix der Subgruppenanalysen .....	167
Tabelle 4-79: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die PEACE-Studie.....	169

Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen für den Endpunkt VABS-II .....	174
Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen für den Endpunkt CaGI-C .....	176
Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen für den Endpunkt CaGI-S .....	177
Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen für den Endpunkt 9HPT.....	178
Tabelle 4-84: Ergebnisse aus Subgruppenanalysen des PedsQL .....	180
Tabelle 4-85: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Ausmaß des Zusatznutzens von Pegzilarginase.....	192
Tabelle 4-86: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	205
Tabelle 4-87: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE .....	219
Tabelle 4-88: Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE .....	220
Tabelle 4-89: Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane Library .....	221
Tabelle 4-90: Recherche im Studienregister clinicaltrials.gov .....	224
Tabelle 4-91: Recherche im Studienregister EU Clinical Trials Register .....	224
Tabelle 4-92: Recherche im Studienregister ICTRP .....	225
Tabelle 4-93: Ausgeschlossene Studien aus der Suche im Studienregister ClinicalTrials.gov mit Ausschlussgrund .....	227
Tabelle 4-94: Ausgeschlossene Studien aus der Suche im Studienregister EU-CTR mit Ausschlussgrund.....	229
Tabelle 4-95: Ausgeschlossene Studien aus der Suche im Studienregister ICTRP mit Ausschlussgrund.....	230
Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PEACE .....	234
Tabelle 4-97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die PEACE-Studie.....	251

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	73
Abbildung 4-2: CONSORT-Flow-Chart für die PEACE-Studie .....	249

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
2MWT	2-Minuten-Gehtest ( <i>2-Minute Walking Test</i> )
6MWT	6-Minuten-Gehtest ( <i>6-Minute Walking Test</i> )
9HPT	9-Hole Pegboard Test
ABCS	<i>Adaptive Behaviour Composite Score</i>
ADA	Anti-Arzneimittel Antikörper ( <i>Anti-Drug Antibodies</i> )
AESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ( <i>Adverse Event of Special Interest</i> )
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARG1-D	Arginase-1-Mangel ( <i>Arginase-1 Deficiency</i> )
ArgA	5-Guanidino-2-hydroxy-pentansäure ( <i>Argininic Acid</i> )
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
BSID-III	<i>Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition</i>
CaGI-C	<i>Caregiver Global Impressions of Change</i>
CaGI-S	<i>Caregiver Global Impressions of Severity</i>
CGI-C	<i>Clinician Global Impressions of Change</i>
CGI-S	<i>Clinician Global Impressions of Severity</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
COPD	<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>
COVID	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
CSR	Studienbericht ( <i>Clinical Study Report</i> )
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DCS	<i>Domain Composite Score</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMD	<i>Duchenne Muscular Dystrophy</i>
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EG	Europäische Gemeinschaft

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EU	Europäische Union
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
FMS	<i>Functional Mobility Scale</i>
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
FSIQ	<i>Full Scale Intelligence Quotient</i>
GAA	Guanidinoessigsäure ( <i>Guanidinoacetic Acid</i> )
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Guanidinoverbindung ( <i>Guanidino Compund</i> )
GFAQ	<i>Gillette Functional Assessment Questionnaire</i>
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GLSMR	Verhältnis der geometrischen Mittelwerte ( <i>Geometric Least Squares Mean Ratio</i> )
GMFCS	<i>Gross Motor Function Classification System</i>
GMFM	<i>Gross Motor Function Measure-88</i>
GMW	Geometrischer Mittelwert
GVA	Alpha-Keto-Delta-Guanidino-Valeriansäure ( <i>Alpha-Keto-Delta-Guanidinovaleric Acid</i> )
HIV	Humaner Immundefizienz-Virus
HLT	<i>High Level Term</i> nach MedDRA
i. v.	Intravenös
ICF	<i>Informed Consent Form</i>
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</i>
IDM	Individuelles Krankheitsmanagement ( <i>Individual Disease Management</i> )
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISR	Reaktionen an der Injektionsstelle ( <i>Injection Site Reactions</i> )
ITT	<i>Intention to Treat</i>
IXRS	<i>Interactive Web/Voice Response System</i>
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
LOCF	Last Observation Carried Forward
LSM	Mittleren Veränderungen auf Basis der Kleinste-Quadrate-Methode ( <i>Least Squares Mean</i> )
LSMD	Differenz der mittleren Veränderungen auf Basis der Kleinste-Quadrate-Methode ( <i>Least Squares Mean Difference</i> )
LTE	Langzeit-Extensionsphase ( <i>Long Term Extension</i> )
MAR	<i>Missing at Random</i>
MAS	<i>Modified Ashworth Scale</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MI	Multiple Imputation
MID	Minimaler relevanter Unterschied ( <i>Minimal Important Difference</i> )
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen ( <i>Mixed Model for Repeated Measurements</i> )
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MW	Mittelwert
NAA	N-Acetyl-L-Arginin
NRI	<i>Non-Responder-Imputation</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PD	Pharmakodynamik
PEACE	<i>Pegzilarginase Effect on Arginase 1 Deficiency Clinical Endpoints</i>
PedsQL	<i>PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory,</i>
PK	Pharmakokinetik
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
QW	Wöchentlich
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RD	Risk Difference
RR	Risk Ratio
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Statistical Analysis System
SD	Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> )
SE	Standardfehler ( <i>Standard Error</i> )
SF-36	<i>36-Item Short Form Health Survey</i>
SGB	Sozialgesetzbuch

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenzen
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i> nach MedDRA
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse ( <i>Treatment Emergent Adverse Event</i> )
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	UE von besonderem Interesse
UK	Vereinigtes Königreich ( <i>United Kingdom</i> )
US	Vereinigte Staaten ( <i>United States</i> )
USA	Vereinigte Staaten von Amerika ( <i>United States of America</i> )
VABS-II	<i>Vineland Adaptive Behavior Scale, Second Edition</i>
WAIS-IV	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale, Fourth Edition</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
WIS	<i>Wechsler Intelligence Scales</i>
WISC-V	<i>Wechsler Intelligence Scale for Children, Fifth Edition</i>
WPPSI-IV	<i>Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, Fourth Edition</i>
ZBI-12	<i>Zarit Burden Interview (12-Item)</i>

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

### Fragestellung

Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist der Wirkstoff Pegzilarginase, der zur Behandlung von Arginase-1-Mangel (*Arginase-1 Deficiency*; ARG1-D), auch bekannt als Hyperargininämie, bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter ab 2 Jahren zugelassen ist [1]. Der medizinische Nutzen von Pegzilarginase zur Behandlung des ARG1-D wurde bereits durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) im zentralisierten europäischen Zulassungsverfahren festgestellt [2]. Da es sich bei Pegzilarginase um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt, gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt [2, 3].

Die im vorliegenden Modul zu beantwortende Fragestellung lautet daher: Welches Ausmaß und welche Wahrscheinlichkeit hat der Zusatznutzen von Pegzilarginase in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte, die in einer randomisierten kontrollierten Studie erhoben wurden, bei ARG1-D-Patienten ab 2 Jahren?

### Datenquellen

Um die Fragestellung zu beantworten, wurde die zulassungsbegründende Phase-3-Studie PEACE identifiziert (CAEB1102-300A; NCT03921541). Die PEACE-Studie besteht aus drei Phasen: einer Screening-Phase, einer randomisierten, kontrollierten, doppelt verblindeten (RCT)-Phase von 24 Wochen und einer unverblindeten, einarmigen Langzeit-Extensions-Phase (LTE) mit einer maximalen Dauer von 150 Wochen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird ausschließlich die RCT-Phase der Studie herangezogen. Die zum jetzigen Zeitpunkt vorliegenden Ergebnisse der LTE-Phase werden supportiv in Abschnitt 4.4 diskutiert.

In der PEACE-Studie erhielten die Patienten je nach Studienarm wöchentlich entweder Pegzilarginase oder ein entsprechendes Placebo. Darüber hinaus erhielten die Patienten in beiden Studienarmen ein individuelles Krankheitsmanagement (*Individual Disease Management*, IDM). IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine und die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt [4-6].

Die PEACE-Studie weist laut der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) die Evidenzstufe 1b auf (5. Kapitel § 5 Abs. 6). Weitere Studien, die den im Folgenden aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen, wurden bei der Informationsbeschaffung nicht identifiziert.

**Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Kriterium	E	Einschluss	A	Ausschluss
<b>Patientenpopulation</b>	1	Patienten mit ARG1-D $\geq$ 2 Jahre	1	Population stimmt nicht mit den Einschlusskriterien überein.
<b>Intervention</b>	2	Behandlung mit Pegzilarginase	2	Intervention stimmt nicht mit den Einschlusskriterien überein.
<b>Komparator</b>	3	Keine Einschränkung		
<b>Endpunkte</b>	4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt berichtet.	4	Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet.
<b>Studientypen</b>	5	RCT	5	Anderes Studiendesign als RCT.
<b>Behandlungsdauer</b>	6	Keine Einschränkung		
<b>Publikationsformen</b>	7	Publikationsformend die ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen in Anlehnung an die CONSORT-Kriterien bereitstellen. Hierzu zählen u. a. Studienberichte, Publikationen zu primären Studiendaten und ausführliche Studienregistereinträge mit Ergebnissen	7	Publikationsformend die ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen in Anlehnung an die CONSORT-Kriterien bereitstellen. Hierzu zählen u. a. Übersichtsarbeiten, Kommentare, Beiträge von Konferenzen, Publikationen ohne primäre Studiendaten und Studienregistereinträge ohne Ergebnisse)
<b>Sprache</b>	8	Deutsch oder Englisch	8	Publikation nicht auf Deutsch oder Englisch verfügbar

ARG1-D: Arginase-1-Defizienz; CONSORT: *Consolidated Standards of Reporting Trials*, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Studien, die in mindestens einem Punkt nicht den in Tabelle 4-1 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen, wurden ausgeschlossen.

**Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen**

Die Aussagekraft der Nachweise zum Ausmaß des Zusatznutzens wird gemäß den Vorgaben der Dossievorlage auf Studien- und Endpunktebene bewertet und in die Kategorien hohes und niedriges Verzerrungspotenzial eingestuft. Auf Studienebene werden insbesondere die folgenden Faktoren berücksichtigt: adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verblindung von Patienten und Prüfarzten, ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte und sonstige (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Auf Endpunktebene werden die folgenden Faktoren berücksichtigt: Verblindung der Endpunkterheber, adäquate Umsetzung des *Intention to Treat* (ITT)-Prinzips, ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunktes sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Die PEACE-Studie weist ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene auf und zeichnet sich somit durch eine hohe Aussagesicherheit aus.

Eine detaillierte Darstellung der Bewertung der Verzerrungsaspekte ist in Anhang 4-F zu finden.

### **Ergebnisse zum Ausmaß des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens**

Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist der Wirkstoff Pegzilarginase zur Behandlung des ARG1-D. ARG1-D ist eine extrem seltene, genetisch bedingte, progrediente und lebensbedrohliche Stoffwechselerkrankung aus der Gruppe der Harnstoffzyklusdefekte. Der Harnstoffzyklus überführt stickstoffhaltige Abbauprodukte, allen voran das im Aminosäurekatabolismus entstehende toxische Abfallprodukt Ammoniak ( $\text{NH}_3$ ), in wasserlöslichen Harnstoff, der über die Nieren ausgeschieden wird. Das Enzym ARG1 katalysiert im finalen Schritt des Harnstoffzyklus die Hydrolyse der Aminosäure Arginin in Harnstoff, der ausgeschieden wird, und Ornithin, das erneut in den Harnstoffzyklus eingeht [7]. Patienten mit ARG1-D weisen aufgrund einer autosomal-rezessiv vererbten Mutation im ARG1-Gen eine verminderte oder nicht messbare Aktivität des ARG1-Enzyms auf. In Folge kommt es zu einer charakteristischen Erhöhung der Arginin-Konzentration toxischen Maßes zunächst im Plasma und in Folge auch im Gewebe ARG1-D führt zu schweren Symptomen wie z. B. Entwicklungsstörungen, geistiger Behinderung und spastischer Lähmung, die die Funktion der betroffenen Patienten und ihre Lebensqualität massiv einschränken. Außerdem ist die Lebenserwartung von Patienten mit ARG1-D deutlich vermindert [8-12].

Um die Folgekomplikationen des ARG1-D zu vermeiden, ist die effektive Senkung der pathologisch erhöhten Arginin-Konzentration von entscheidender Bedeutung [13]. Entsprechend ist die Arginin-Konzentration auch laut deutscher S3-Leitlinie der relevante Parameter für die Therapie des ARG1-D [5, 6].

Pegzilarginase ist die erste Enzymtherapie zur Behandlung des ARG1-D und die erste Therapie, die gezielt und effektiv die krankheitsverursachende Noxe Arginin senkt. Derzeitiger Therapiestandard bei ARG1-D ist ein IDM. Wie zuvor beschrieben, besteht das IDM bei ARG1-D aus diätetischer Proteinrestriktion, evtl. Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie symptomatischer Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt [4-6].

Die Therapie mittels diätetischer Proteinrestriktion ist unspezifisch und führt zu erheblichen Einschränkungen für die Patienten. Insbesondere führt die Proteinreduktion in der Regel nicht zu einer zufriedenstellenden Senkung des Arginins. Die Therapie mit Stickstoff-Fängern dient lediglich der Behandlung bzw. der Prävention der Hyperammonämie, ein Symptom, das bei ARG1-D im Vergleich zu anderen Harnstoffzyklusdefekten seltener auftritt (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.2.1) [5, 14-19]. Stickstoff-Fänger haben jedoch keinen direkten Einfluss auf die bei ARG1-D pathologisch erhöhte Arginin-Konzentration, ein gezielter Ansatz zur Behandlung der zugrunde liegenden Krankheitsursache bleibt aus. Folglich war bis zur Entwicklung von Pegzilarginase trotz intensiver ärztlicher Betreuung und einem IDM eine effektive, zufriedenstellende Senkung der pathologisch erhöhten Arginin-Konzentration nicht möglich. Infolgedessen leiden

die meisten Patienten mit ARG1-D trotz Behandlung unter einer pathologisch erhöhten Arginin-Konzentration und einem progressiven Krankheitsverlauf [13, 20].

Da Pegzilarginase ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ist, gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt [2, 3]. Ziel des vorliegenden Moduls ist der Nachweis des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pegzilarginase. Der Nachweis erfolgt gemäß den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin und anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit.

In Tabelle 4-2 sind die Ergebnisse zusammengefasst, die zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Pegzilarginase herangezogen werden. Die Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte und Analysen sind vollständig in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Ausmaß des Zusatznutzens von Pegzilarginase

<b>PEACE Endpunkt</b>	<b>Behandlungseffekt Pegzilarginase<sup>a</sup> vs. Placebo<sup>a</sup> Effektschätzer<sup>b</sup> [95%-KI] p-Wert</b>	<b>Zusatznutzen</b>
<b>Morbidität</b>		
<b>Arginin-Konzentration im Plasma</b>		
Änderung zu Woche 24 mittels MMRM	GLSMR: 0,23 [0,16; 0,33] <b>&lt;0,0001</b>	<b>Beträchtlich</b> (Wahrscheinlichkeit: Hinweis)
Responder gemäß <b>Leitlinienempfehlung</b> (< 200 µmol/L)	RR: 21,27 [1,40; 322,14] <b>&lt;0,0001</b> Anteil der Patienten: <b>90,48 % vs. 0,00 %</b>	
Responder gemäß <b>Normbereich</b> (≥ 40 µmol/L bis ≤ 115 µmol/L)	RR: 21,27 [1,40; 322,14] <b>&lt;0,0001</b> Anteil der Patienten: <b>90,48 % vs. 0,00 %</b>	
<b>2MWT</b>		
Änderung zu Woche 24 mittels MMRM	LSMD: 5,52 [-15,64; 26,69] 0,5961	Nicht quantifizierbar
Responder 15 %	RR: 1,57 [0,38; 6,53] 0,6808 Anteil der Patienten: 28,57 % vs. 18,18 %	

<b>PEACE Endpunkt</b>	<b>Behandlungseffekt Pegzilarginase<sup>a</sup> vs. Placebo<sup>a</sup> Effektschätzer<sup>b</sup> [95-%-KI] p-Wert</b>	<b>Zusatznutzen</b>
<b>GMFM</b>		
<b><u>GMFM-D</u></b>		
Änderung zu Woche 24 mittels MMRM <sup>c</sup>	LSMD: 2,30 [0,38; 4,22] <b>0,0208</b>	<b>Beträchtlich</b> (Wahrscheinlichkeit: Hinweis)
Responder <sup>c</sup> 15 %	RR: 4,91 [0,29; 83,67] 0,2720 Anteil der Patienten: 19,05 % vs. 0,00 %	
<b><u>GMFM-E</u></b>		
Änderung zu Woche 24 mittels MMRM <sup>c</sup>	LSMD: 4,81 [-1,12; 10,75] 0,1077	
Responder <sup>c</sup> 15 %	RR: 4,91 [0,29; 83,67] 0,2720 Anteil der Patienten: 19,05 % vs. 0,00 %	
<b>CaGI-S</b>		
<b><u>Änderung zu Woche 24 mittels MMRM</u></b>		
Gefähigkeit	LSMD: -0,63 [-1,24; -0,03] <b>0,0420</b>	<b>Beträchtlich</b> (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt)
<i>Weitere Fragen des CaGI-S: Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.4.2)</i>		
<b>CGI-S</b>		
<i>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.4.2)</i>		Nicht quantifizierbar

PEACE Endpunkt	Behandlungseffekt Pegzilarginase <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>a</sup> Effektschätzer <sup>b</sup> [95-%-KI] p-Wert	Zusatznutzen
<b>Lebensqualität</b>		
<b>PedsQL</b>		
<u>Änderung zu Woche 24 mittels MMRM</u>		<b>Beträchtlich</b> (Wahrscheinlichkeit: Hinweis)
Gesamtscore	LSMD: 10,25 [0,49; 20,01] <b>0,0402</b>	
Summenwert der physischen Gesundheit	LSMD: 12,86 [-4,16; 29,88] 0,1313	
Summenwert der psychosozialen Gesundheit	LSMD: 8,48 [-1,20; 18,16] 0,0832	
Physische Funktion	LSMD: 12,86 [-4,16; 29,88] 0,1313	
Emotionale Funktion	LSMD: 12,82 [-1,15; 26,78] 0,0702	
Soziale Funktion	LSMD: 9,25 [-3,78; 22,27] 0,1557	
Schulische Funktion	LSMD: 3,27 [-10,48; 17,02] 0,6282	
<b>Verträglichkeit</b>		
SUE	RR: 0,52 [0,16; 1,70] 0,3970	Nicht quantifizierbar
Therapieabbrüche wegen UE <sup>j</sup>	Keine Ereignisse	
<b>UESI</b>		
Überempfindlichkeitsreaktionen	RR: 2,73 [0,14; 52,30] 0,5343	
Reaktionen an der Injektionsstelle	Keine Ereignisse	
Hyperammonämische Episoden	RR: 0,39 [0,11; 1,45] 0,1967	
<b>Andere wichtige UE</b>		
Anomaler Leberfunktionstest	RR: 1,05 [0,23; 4,85] 1,0000	
<p>2MWT: 2-Minute Walking Test, ARG1-D: Arginase-1 Deficiency, CaGI-S: Caregiver Global Impressions of Severity, CGI-S: Clinician Global Impressions of Severity, GLSMR: Geometric Least Squares Mean Ratio; GMFM: Gross Motor Function Measure-88, LSMD: Least Squares Mean Difference, MMRM: Mixed Model for Repeated Measurements, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory, RR: Risk Ratio, UE: Unerwünschtes Ereignis, UESI: UE von besonderem Interesse</p> <p>a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.</p> <p>b) Für das MMRM wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Studienvsited, randomisierter Studienarm sowie die Interaktion zwischen Studienvsited und randomisiertem Studienarm wurden als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate berücksichtigt.</p> <p>c) Dargestellt ist die Sensitivitätsanalyse. Für einen Patienten wurde kein Baseline-Wert für den GMFM-D erhoben, jedoch als Wert irrtümlicherweise „0“ eingetragen und beim GMFM-E ein unvollständig ausgefüllter Fragebogen zu</p>		

<b>PEACE Endpunkt</b>	<b>Behandlungseffekt Pegzilarginase<sup>a</sup> vs. Placebo<sup>a</sup> Effektschätzer<sup>b</sup> [95-%-KI] p-Wert</b>	<b>Zusatznutzen</b>
<p>Baseline als vollständig ausgefüllter Fragebogen gewertet. Diese „0“ bzw. der unvollständig ausgefüllte Fragebogen wurde für die Sensitivitätsanalyse dementsprechend zu einem fehlenden Wert korrigiert und die Messwerte dieses Patienten nicht berücksichtigt. Die Analyse des GMFM-D mittels des Levene-Tests ergab, dass die Varianzen in den Studienarmen ungleich sind (p-Wert = 0,0217). Dementsprechend wurde das MMRM angepasst, um diesen Effekt adäquat zu berücksichtigen. Hierfür wurden die Varianzen im MMRM separat geschätzt. Für den GMFM-E wird in der Sensitivitätsanalyse dasselbe MMRM verwendet wie in der Hauptanalyse.</p> <p>d) Ein Patient im Pegzilarginase-Arm verließ die Studie auf Wunsch der Angehörigen vorzeitig, als Grund gaben die Angehörigen UE an. Nach Ansicht des verblindeten Prüfarztes bestand jedoch keine medizinische Notwendigkeit für einen Studienabbruch, weshalb im Prüfbogen folgerichtig ein Studienabbruch aufgrund einer Rücknahme der elterlichen Einwilligung dokumentiert wurde.</p>		

### **Mortalität**

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

### **Morbidität**

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

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

### **Arginin-Konzentration im Plasma**

Der primäre Endpunkt der PEACE-Studie war die Veränderung des Plasma-Arginins von Baseline zu Woche 24. In diesem Endpunkt zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Pegzilarginase + IDM in Vergleich zu Placebo + IDM (siehe Tabelle 4-21). So wurde im Pegzilarginase-Arm zu Woche 24 eine Reduktion der Arginin-Konzentration um 76 % erreicht, während im Placebo-Arm eine Reduktion um lediglich 8 % zu beobachten war (p-Wert < 0,0001). Aus den Responderanalysen zu Woche 24 geht hervor, dass nahezu alle Patienten im Pegzilarginase-Arm das Zielkriterium laut Leitlinienempfehlungen (< 200 µmol/L) und sogar eine Normalisierung der Arginin-Konzentration im Plasma ( $\geq 40$  µmol/L und  $\leq 115$  µmol/L) erreichten. Im Placebo-Arm erreichte trotz Behandlung mit IDM kein Patient das entsprechende Zielkriterium (RR [95-%-KI]: 21,27 [1,40; 322,14]; 90,48 % vs. 0,00 %; p-Wert < 0,0001) (siehe Tabelle 4-22).

Die beschriebene, effektive und langanhaltende Senkung der pathologisch erhöhten Arginin-Konzentration ist klinisch relevant, da Arginin als Noxe der Treiber der phänotypischen Manifestation des ARG1-D ist. Die Reduzierung der Arginin-Konzentration ist entscheidend, um ein Verlangsamen oder Aufhalten der progredienten Erkrankung zu erreichen und die teils bereits im frühen Kindesalter eintretenden und mitunter schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Komplikationen im Zusammenhang mit ARG1-D zu vermeiden.

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

#### *Mobilitätsendpunkte*

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

In Folge eines pathologisch gesteigerten Muskeltonus kommt es zu einer zunehmenden Bewegungseinschränkung bis hin zu einer meist irreversiblen kompletten Lähmung der Extremitäten [21-23]. Da bei den meisten Patienten die unteren Extremitäten betroffen sind [24, 25], sind ARG1-D-Patienten zunehmend in ihrer Mobilität beeinträchtigt, verlieren zum Teil die Fähigkeit zu gehen komplett und sind auf einen Rollstuhl angewiesen [22, 25-27].

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

#### GMFM

Der GMFM wurde entwickelt, um Veränderungen der grobmotorischen Fähigkeiten bei Kindern mit Zerebralparese zu erheben [28, 29]. Aufgrund der zuvor beschriebenen spastischen Lähmungen der unteren Extremitäten, sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Teile D und E des GMFM besonders relevant. Teil D erhebt motorische Aspekte des Stehens und Teil E motorische Aspekte des Gehens, Rennens und Springens.

In der Hauptanalyse der Responderanalysen werden die Schwellenwerte für eine klinisch relevante Verbesserung im GMFM-D bzw. GMFM-E anhand der motorischen Einschränkungen der Patienten zu Baseline festgelegt. Die Einteilung erfolgt basierend auf der *Gross*

*Motor Function Classification System (GMFCS)*-Klassifizierung. Je nach GMFCS-Klasse ist für die Patienten ein spezifischer Schwellenwert zu verwenden (siehe Tabelle 4-4) [30]. In den entsprechenden Responderanalysen zeigen sich numerische Vorteile für Pegzilarginase, die die klinische Relevanz der Verbesserung für die betroffenen Patienten unterstreichen. Im Pegzilarginase-Arm erreichten 38,89 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung im GMFM-D, während im Placebo-Arm kein Patient eine klinisch relevante Verbesserung erreichte (RR [95%-KI]: 7,89 [0,50; 124,54]; p-Wert = 0,0593). Im Pegzilarginase-Arm erreichten 50,0 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung im GMFM-E, während im Placebo-Arm lediglich 22,22 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung erreichten (RR [95%-KI]: 2,25 [0,61; 8,31]; p-Wert = 0,2311).

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

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

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

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

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

Die Sensitivitätsanalysen der Responderanalysen zeigen einen numerischen Vorteil zugunsten von Pegzilarginase. So war die Wahrscheinlichkeit, eine Verbesserung um mindestens 15 % zu erreichen, im Pegzilarginase-Arm jeweils 4,9-mal so hoch wie im Placebo-Arm (sowohl im GMFM-D als auch im GMFM-E) (RR [95%-KI]: 4,91 [0,29; 83,67]; p-Wert = 0,2720). Pegzilarginase ist die erste spezifisch zur Behandlung des ARG1-D zugelassene Therapie, die in einer RCT einen statistisch signifikanten Vorteil in den motorischen Fähigkeiten von ARG1-D-Patienten gegenüber dem bisherigen Therapiestandard zeigt. Da es sich bei ARG1-D um eine progrediente Erkrankung handelt, bei der eine vollständige Lähmung der Beine und/oder der Arme droht, und die Progression bei den meisten Patienten trotz Behandlung mit dem bisherigen Therapiestandard nicht aufgehalten werden kann [13, 20], entspricht diese Verbesserung einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Laut § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV ergibt sich daher ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

### 2MWT

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

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

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

### *Symptomatik des ARG1-D bewertet durch Betreuer/Prüfarzt*

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

Die durch ARG1-D pathologisch erhöhte Arginin-Konzentration führt zu schweren neurologischen und motorischen Schädigungen. Daher wurde in der PEACE-Studie die Einschätzung der Veränderung der Symptomschwere bzw. der absoluten Symptomschwere durch den Betreuer mittels *Caregiver Global Impressions of Change* (CaGI-C) bzw. CaGI-S in den folgenden Dimensionen erhoben:

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

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

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

Da es sich bei ARG1-D um eine progrediente Erkrankung handelt, bei der eine vollständige Lähmung der Beine und der Arme droht, und die Progression meist auch trotz Behandlung mit dem bisherigen Therapiestandard nicht aufgehalten werden kann [13, 20], entspricht diese Verbesserung einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Laut § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV ergibt sich daher ein **Anhaltspunkt** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

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

#### Fazit zur Endpunktkategorie Morbidität

Insgesamt ist das Ausmaß des Zusatznutzens für Pegzilarginase in der Endpunktkategorie Morbidität aufgrund der deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens in motorischen Aspekten des Stehens (gemessen mittels GMFM-D) und in der Bewertung der Gehfähigkeit durch den Betreuer (gemessen mittels CaGI-S) mit einem **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** zu bewerten.

#### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

##### PedsQL

Der *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) war in der PEACE-Studie für die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten vorgesehen, die 18 Jahre alt oder jünger waren. In der PEACE-Studie waren zu Baseline im Pegzilarginase-Arm 95,2 % und im Placebo-Arm 81,9 % der Patienten 18 Jahre alt oder jünger. Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der mittleren Veränderung des PedsQL zeigt

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

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

### SF-36

Der *36-Item Short Form Health Survey* (SF-36) war in der PEACE-Studie für die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten vorgesehen, die 19 Jahre oder älter waren. In der PEACE-Studie waren lediglich 1 Patient im Pegzilarginase-Arm (4,8 %) und 2 Patienten im Placebo-Arm (18,2 %) 19 Jahre alt oder älter.

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

### ***Fazit zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität***

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

### ***Verträglichkeit***

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

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

In den ergänzenden Analysen zeigt sich in der Auswertung der UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) ein statistisch signifikanter Vorteil im PT „Übelkeit“

zugunsten von Pegzilarginase (RR [95%-KI]: 0,13 [0,02; 1,03]; p-Wert = **0,0367**). Dem gegenüber steht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pegzilarginase im SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (RR [95%-KI]: 9,27 [0,58; 147,11]; p-Wert = **0,0292**).

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

### **Schlussfolgerungen zum Ausmaß des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Pegzilarginase + IDM im Vergleich mit Placebo + IDM zeigt sich sowohl in der Morbidität als auch in der Lebensqualität. Pegzilarginase senkt effektiv und langanhaltend die pathologisch erhöhte Arginin-Konzentration, was sich auch in einer Verbesserung der motorischen Fähigkeiten der Patienten zeigt. Eine statistisch signifikante Verbesserung der motorischen Fähigkeiten der Patienten in Aspekten des Stehens (gemessen mittels GMFM-D) wird gestützt durch numerische Verbesserung in anderen Mobilitätsendpunkten, wie der Verbesserung der motorischen Fähigkeiten in Aspekte des Gehens, Rennens und Springens und der Gehstrecke (gemessen mittels GMFM-E und 2MWT). Dementsprechend zeigt sich auch in der Bewertung der Betreuer, gemessen anhand des CaGI-S eine signifikante Verbesserung der Symptomschwere bezüglich der Gehstrecke. Diese Verbesserung der Mobilität der Patienten führt zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität der Patienten (gemessen mittels PedsQL Gesamtscore). Zudem zeigt Pegzilarginase eine gute Verträglichkeit, die sich u. a. auch in einem numerischen Trend zu einem verringerten Risiko für SUE und hyperammonämischen Episoden widerspiegelt.

Trotz intensiver ärztlicher Betreuung war es mit dem bisherigen Therapiestandard IDM vor Zulassung von Pegzilarginase nicht möglich, die pathologisch erhöhte Arginin-Konzentration effektiv und zufriedenstellend zu senken. In Anbetracht fehlender wirksamer Therapieoptionen konnte die Progression des ARG1-D meist auch trotz Behandlung nicht aufgehalten werden [13, 20], weshalb Patienten im Endstadium unter schwerer geistiger Behinderung sowie einer vollständigen Lähmung der unteren Extremitäten leiden [25-27, 31].

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

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Pegzilarginase ist zugelassen 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 [1]. Da Pegzilarginase ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ist, gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt [2, 3]. Nachweise zum medizinischen Nutzen sowie zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden. Ziel des vorliegenden Moduls ist der Nachweis des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pegzilarginase. Der Nachweis erfolgt anhand der Zulassungsstudien und nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin.

### Fragestellung

Welches Ausmaß und welche Wahrscheinlichkeit hat der Zusatznutzen von Pegzilarginase in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte, die in einer randomisierten kontrollierten Studie erhoben wurden, bei ARG1-D-Patienten ab 2 Jahren?

## Population

Laut Zulassung umfasst die Patientenpopulation alle ARG1-D-Patienten ab 2 Jahren.

## Intervention

Die zu bewertende Intervention ist die Behandlung mit Pegzilarginase. Laut Fachinformation kann Pegzilarginase als intravenöse (i. v.) Infusion oder als subkutane (s. c.) Injektion verabreicht werden [1].

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Pegzilarginase ist 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 IDM, u. a. bestehend aus diätetischer Proteinrestriktion, evtl. Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie der symptomatischen Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt. Die Therapie mittels diätetischer Proteinrestriktion ist unspezifisch und führt zu erheblichen Einschränkungen für die Patienten. Insbesondere führt die Proteinreduktion bei den meisten Patienten nicht zu einer zufriedenstellenden Senkung der pathologisch erhöhten Arginin-Konzentration. Die Therapie mit Stickstoff-Fängern dient lediglich der Behandlung bzw. der Prävention der Hyperammonämie. Hyperammonämie ist ein Symptom, das bei ARG1-D im Vergleich zu anderen Harnstoffzyklusdefekten seltener auftritt (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.2.1) [5, 14-19].

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

## Patientenrelevante Endpunkte

Der Zusatznutzen wird anhand patientenrelevanter Endpunkte nachgewiesen. Laut dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sind Endpunkte patientenrelevant, wenn sie abbilden, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder wie lang er lebt [32].

## Studien

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens werden auf Basis der Zulassungsstudien nachgewiesen. Hierfür werden randomisierte kontrollierte Studien (*Randomized Controlled Trial*, RCT) herangezogen, die den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin entsprechen. Zur vollumfänglichen Abbildung der Wirksamkeit und Sicherheit von

Pegzilarginase werden in Abschnitt 4.4 zusätzlich die Ergebnisse einarmiger Studien dargestellt und diskutiert; diese werden jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

Um Studien für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 beschriebenen Fragestellung zu identifizieren, werden die in Tabelle 4-3 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien angewandt.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Kriterium	E	Einschluss	A	Ausschluss
<b>Patientenpopulation</b>	1	Patienten mit ARG1-D $\geq$ 2 Jahre	1	Population stimmt nicht mit den Einschlusskriterien überein.
<b>Intervention</b>	2	Behandlung mit Pegzilarginase	2	Intervention stimmt nicht mit den Einschlusskriterien überein.
<b>Komparator</b>	3	Keine Einschränkung		
<b>Endpunkte</b>	4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt berichtet.	4	Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet.
<b>Studientypen</b>	5	RCT	5	Anderes Studiendesign als RCT (z. B. einarmige Studien).
<b>Behandlungsdauer</b>	6	Keine Einschränkung		
<b>Publikationsformen</b>	7	Publikationsformen, die ausreichend Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen in Anlehnung an die CONSORT-Kriterien bereitstellen. Hierzu zählen u. a. Studienberichte und Publikationen zu primären Studiendaten.	7	Publikationsformen, die keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen in Anlehnung an die CONSORT-Kriterien bereitstellen. Hierzu zählen u. a. Übersichtsarbeiten, Kommentare, Beiträge von Konferenzen und Publikationen ohne primäre Studiendaten).
<b>Sprache</b>	8	Deutsch oder Englisch	8	Publikation nicht auf Deutsch oder Englisch verfügbar
ARG1-D: Arginase-1-Defizienz; CONSORT: <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i> , RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 21.11.2023 durchgeführt. Gesucht wurde in den Datenbanken EMBASE und MEDLINE (über die Suchoberfläche Ovid) sowie der

Cochrane Library. Für die Recherche wurde eine auf die jeweilige Datenbank abgestimmte Suchstrategie gewählt. Es wurde unter Verwendung verschiedener Synonyme für den Wirkstoff sowie des Handelsnamens nach Einträgen mit dem zu bewertenden Arzneimittel gesucht.

Für die Recherche in den Datenbanken EMBASE und MEDLINE wurde ein etablierter Filter für RCT verwendet [33]. Weitere Einschränkungen wurden nicht vorgenommen, um eine möglichst sensitive Suche zu gewährleisten.

Die Suchstrategie für jede Datenbank ist in Anhang 4-A dargestellt.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

### **Studienregister**

Die Suche in den Studienregistern *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)*, *ClinicalTrials.gov* und *EU Clinical Trials Register (EU-CTR)* wurde am 01.11.2023 durchgeführt. Für die Recherche wurde eine auf die Studienregister abgestimmte Suchstrategie verwendet. Es wurde unter Verwendung verschiedener Synonyme für den Wirkstoff sowie des Handelsnamens nach Einträgen mit dem zu bewertenden Arzneimittel gesucht. Weitere Einschränkungen wurden nicht vorgenommen, um eine möglichst sensitive Suche zu gewährleisten.

### **Studienergebnisdatenbanken**

Die Suche im *Clinical-Data*-Suchportal der *European Medicines Agency (EMA)* und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) wurde am 06.11.2023 durchgeführt. Die Suche wurde beschränkt auf Einträge zu Studien, die bereits im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche oder der Suche in Studienregistern identifiziert wurden.

Die Suchstrategie für jedes Studienregister ist in Anhang 4-B dargestellt.

#### **4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA**

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

---

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde am 06.11.2023 durchgeführt. Die Suche wurde auf Einträgen zu Studien beschränkt, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche oder der Suche in Studienregistern identifiziert wurden.

Auf der Internetseite des G-BA wurde unter Berücksichtigung verschiedener Synonyme des Wirkstoffes sowie des Handelsnamens nach Einträgen mit dem zu bewertenden Arzneimittel gesucht. Darüber hinaus wurde nach den Studiennamen und Identifikationsnummern der zuvor identifizierten Studien gesucht.

Da Pegzilarginase ein innovativer Wirkstoff ist, der am 15.01.2024 neu in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt wurde und erstmals die frühe Nutzenbewertung durchläuft, wurden keine Treffer erwartet.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.40 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

#### **Bibliografische Literaturrecherche**

Die Treffer wurden unter Anwendung der zuvor festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) in einem zweistufigen Verfahren selektiert. Im ersten Schritt wurde an-

hand von Titel und *Abstract* geprüft, ob die Studien den Selektionskriterien entsprechen. War die Relevanz einer Studie nicht anhand von Titel und *Abstract* absehbar, so war die Sichtung im Volltext vorgesehen.

Die Schritte zur Studienselektion wurden unabhängig von zwei Personen durchgeführt. Sofern sich bezüglich des Ein- und Ausschlusses von Treffern abweichende Beurteilungen ergaben, wurden diese im abschließenden Konsensverfahren durch die beiden beteiligten Personen geklärt.

Registereinträge, die sowohl bei der bibliographischen Literaturrecherche als auch bei der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden, wurden als Dubletten ausgeschlossen.

### **Suche in Studienregistern**

Die Treffer wurden auf Basis der im jeweiligen Register dokumentierten Studieninformationen unter Anwendung der zuvor festgelegte Ein- und Ausschlusskriterien selektiert (siehe Abschnitt 4.2.2).

Die einzelnen Schritte zur Studienselektion wurden unabhängig von zwei Personen durchgeführt. Sofern sich bezüglich des Ein- und Ausschlusses von Treffern abweichende Beurteilungen ergaben, wurden diese im abschließenden Konsensverfahren durch die beiden beteiligten Personen geklärt.

Eine Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund ist in Anhang 4-D zu finden.

### **Suche in Studienregisterdatenbanken**

Entsprechend der Vorgaben des G-BA wurde die Suche in Studienregisterdatenbanken auf Einträge zu Studien beschränkt, die bereits im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche oder der Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Folglich fand keine weitere Selektion der Treffer statt. Entsprechend der Vorgaben des G-BA wurden die Ergebnisse nicht dokumentiert

### **Suche auf der Website des G-BA**

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde entsprechend der Vorgaben des G-BA auf Einträge zu Studien beschränkt, die bereits im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche oder der Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Folglich fand keine weitere Selektion der Treffer statt. Den Vorgaben des G-BA entsprechend, wurden die Ergebnisse nicht dokumentiert

#### **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert

werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte analog zu den oben beschriebenen Vorgaben sowie der in Anhang 4-F beschriebenen Kriterien. Das Verzerrungspotenzial wurde sowohl endpunktübergreifend auf Studienebene als auch für jeden einzelnen Endpunkt bewertet. Die Ergebnisse der Bewertung auf Studienebene sind in Abschnitt 4.3.1.2.2 zusammengefasst, die Ergebnisse auf Endpunktebene in Abschnitt 4.3.1.3.1. Die Ergebnisse auf Studien- und Endpunktebene sind in Anhang 4-F dokumentiert.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Als relevante RCT wurde die zulassungsbegründende Phase-3-Studie PEACE identifiziert. Für die Bewertung des Zusatznutzens wird ausschließlich die 24-wöchige RCT-Phase der Studie herangezogen. Design und Methodik werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Eine Bewertung der Studie entsprechend des CONSORT-Statements (Items 2b–14) ist in Anhang 4-E dargestellt.

---

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>3</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

Bei der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde als einzige relevante Studie die zulassungsbegründende PEACE-Studie identifiziert (RTC-Phase). Patientencharakteristika und patientenrelevante Endpunkte dieser Studie sind im Folgenden dargestellt.

##### 4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Zur Beschreibung der Population der PEACE-Studie werden die folgenden Patientencharakteristika dargestellt

###### ***Demographische Charakteristika***

- Alter, Altersgruppe
- Gewicht, Größe, *Body-Mass-Index* (BMI)
- Geschlecht
- Ethnie
- Geographische Region

###### ***Krankheitsspezifische Charakteristika***

- Alter beim Auftreten erster Symptome des ARG1-D

- Methode der Diagnose
- DNA-Test auf ARG1-D assoziierte Mutationen
- Alter bei ARG1-D-Diagnose
- Gehfähigkeit (über 5, 50 und 500 Meter)
- Fähigkeit, Treppen zu steigen
- Hilfsmittel zur Fortbewegung benötigt (falls benötigt: Art des Hilfsmittels und Distanzen, für die das Hilfsmittel benötigt wird)
- Klassifizierung nach *Gross Motor Function Classification System* (GMFCS)
- Spastizität (falls vorliegend: Ausmaß, Lokalisation)
- Muskelkrämpfe (falls vorliegend: Alter bei erstmaligem Auftreten)
- Krampfanfälle (falls vorliegend: Anzahl der Anfälle im letzten Monat/Jahr und Alter bei erstmaligem Auftreten)
- Verzögerung der kognitiven Entwicklung (falls vorliegend: Alter bei erstmaligem Auftreten)
- Sprachverzögerung (falls vorliegend: Alter bei erstmaligem Auftreten)
- Anomale Leberfunktionstests (falls vorliegend: Art, Alter bei erstmaligem Auftreten)
- Historische Arginin-Konzentration
- Test auf ARG1-Enzymaktivität in Erythrozyten (falls ja: Enzymaktivität)
- Hyperammonämie in der Anamnese (falls vorliegend: Alter bei Auftreten der ersten hyperammonämischen Episode)
- Erkrankungen in der Vorgeschichte (Erkrankungen, die von  $\geq 2$  Patienten berichtet wurden)
- Begleitmedikation (Begleitmedikationen, die von  $\geq 2$  Patienten berichtet wurde)
- Ernährung (verordnete und tatsächlich konsumierte Proteinmenge und Kalorienzahl)

#### 4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Laut § 2 Absatz 3 Satz 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) sowie § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels der patientenrelevante therapeutische Effekt. Als patientenrelevant gilt in diesem

Zusammenhang “wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ [32]. Von besonderer Bedeutung ist hierbei laut G-BA eine Verbesserung des Gesundheitszustandes, die Verkürzung der Krankheitsdauer, die Verlängerung des Überlebens, die Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität [34].

Im folgenden Abschnitt werden alle patientenrelevanten Endpunkte der PEACE-Studie aufgeführt, die für die Ableitung des Zusatznutzens von Pegzilarginase herangezogen werden.

#### 4.2.5.2.2.1 Morbidität

##### 4.2.5.2.2.1.1 Krankheitsspezifische Laborparameter

###### 4.2.5.2.2.1.1.1 Arginin-Konzentration im Plasma

###### Patientenrelevanz und Validität

Pathologisch erhöhte Konzentrationen von Arginin und dessen neurotoxischen Metaboliten, den Guanidinverbindungen (GC) treiben als **Noxen** die phänotypische Manifestation des ARG1-D und führen zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes der Patienten (siehe Abschnitt 3.2 in Modul 3). Eine konsequente Senkung der Arginin-Konzentration im Plasma lindert die Symptome des ARG1-D und ist die effektivste Möglichkeit, um neurologische Schäden zu vermeiden [13, 35-37]. Somit ist laut deutscher S3-Leitlinie die Senkung des Arginin im Plasma unter **200 µmol/L** das zentrale Therapieziel bei ARG1-D [5]. Der Referenzbereich für die Arginin-Konzentration im Plasma in der gesunden Bevölkerung liegt bei **40-115 µmol/L** [38]. Dieser Referenzbereich wird als Schwellenwert für die Normalisierung der Arginin-Konzentration von ARG1-D-Patienten herangezogen.

Die Arginin-Konzentration im Plasma ist gemäß der deutschen S3-Leitlinie der relevante Parameter für Diagnose und Therapie des ARG1-D [5, 6]. In der PEACE-Studie wurde die Arginin-Konzentration standardisiert in einem Zentrallabor erhoben.

Zusammenfassend führt eine effektive Senkung der Noxe Arginin zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes der Patienten und einer Vermeidung neurologischer Komplikationen und ist somit patientenrelevant [13].

###### Operationalisierung

Die Veränderung der Arginin-Konzentration im Plasma von Baseline zu Woche 24 war der primäre Endpunkt der PEACE-Studie. Als Baseline-Wert wurde der Mittelwert (MW) aller gemessenen Werte während der Screening-Phase vor der ersten Gabe der Studienmedikation definiert. Falls ein Patient mehrere Screening-Phasen durchlief, wurden nur die Werte der finalen Screening-Phase herangezogen. Während der randomisierten Behandlungsphase wurde die Arginin-Konzentration im Plasma wöchentlich erhoben, und zwar jeweils 168 Stunden nach der letzten und unmittelbar vor der nächsten Gabe der Studienmedikation. Der finale Arginin-Wert wurde als der MW der letzten 4 Messwerte bestimmt, die während der RCT-Phase bestimmt wurden und folgende Kriterien erfüllten:

- Die Messung wurde nach dem geplanten Termin für die 20. Dosis der Studienmedikation durchgeführt.
- Die vorangegangenen 2 Dosen der Studienmedikation wurden wie geplant verabreicht, d. h. 7 bzw. 14 Tage vor der Messung.

Sofern nur mindestens 1 Messwert, aber weniger als 4 Messwerte diese Kriterien erfüllten, gingen nur diese Werte bzw. dieser Wert in die Berechnung des MW ein. Wenn keiner der letzten 4 Messwerte die Kriterien erfüllte, wurde der letzte nach Baseline erhobene Messwert verwendet. Falls keine post-Baseline-Werte vorlagen, wurde die Veränderung zu Baseline mit 0 ersetzt.

### **Darstellung im Dossier**

Die Darstellung der Arginin-Konzentration erfolgt konsistent zur Darstellung im Studienbericht der PEACE-Studie.

### **Hauptanalysen**

- Veränderung der Arginin-Konzentration im Plasma von Baseline zu Woche 24
- Anteil der Patienten mit Arginin-Konzentration im Plasma gemäß Leitlinienempfehlungen ( $< 200 \mu\text{mol/L}$ ) zu Woche 24
- Anteil der Patienten mit Arginin-Konzentration im Plasma im Normbereich ( $\geq 40 \mu\text{mol/L}$  bis  $\leq 115 \mu\text{mol/L}$ ) zu Woche 24

#### **4.2.5.2.2.1.1.2 GC-Konzentration im Plasma**

##### **Klinische Relevanz und Validität**

Ein pathologischer Anstieg der Arginin-Konzentration im Plasma führt zu einem ebenso pathologischen Anstieg toxischer Arginin-Metabolite, den Guanidinverbindungen (*Guanidino Compounds*, GC). GC sind insbesondere wegen ihrer neurotoxischen Eigenschaften relevant für den Krankheitsverlauf und die Symptomausprägung des ARG1-D und führen somit zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes der Patienten [39-43]. Aufgrund der Seltenheit des ARG1-D ist eine adäquate Validierung als Surrogatparameter nicht möglich. Die Veränderung pathologisch besonders relevanter GC wird daher ergänzend zu der Analyse der Arginin-Konzentration im Plasma dargestellt und nicht zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen [44]. Hierzu zählen die folgenden Verbindungen: 5-Guanidino-2-hydroxypentansäure (*Argininic Acid*, ArgA), Guanidinoessigsäure (*Guanidinoacetic Acid*, GAA), Alpha-Keto-Delta-Guanidino-Valeriansäure (*Alpha-Keto-Delta-Guanidinovaleric Acid*, GVA) und N-Acetyl-L-Arginin (NAA).

##### **Operationalisierung**

Die GC-Konzentration im Plasma wurde in der PEACE-Studie zu Baseline, in Woche 2 und ab Woche 4 alle 4 Wochen erhoben. Die Bestimmung der Baseline-Werte und zu Woche 24 erfolgte analog zu Arginin.

## Darstellung im Dossier

### Hauptanalysen

- Veränderung der ArgA im Plasma von Baseline zu Woche 24
- Veränderung der GAA im Plasma von Baseline zu Woche 24
- Veränderung der GVA im Plasma von Baseline zu Woche 24
- Veränderung von NAA im Plasma von Baseline zu Woche 24

#### 4.2.5.2.2.1.1.3 Ornithin-Konzentration im Plasma

##### Klinische Relevanz und Validität

Das Enzym ARG1 katalysiert im finalen Schritt des Harnstoffzyklus die Hydrolyse der Aminosäure Arginin in Harnstoff, der ausgeschieden wird, und Ornithin, das erneut in den Harnstoffzyklus eingeht. Patienten mit ARG1-D weisen aufgrund einer autosomal-rezessiv vererbten Mutation im ARG1-Gen eine verminderte oder nicht messbare Aktivität des ARG1-Enzyms auf. Pegzilarginase übernimmt die Funktion des defekten ARG1-Enzyms, indem es Arginin zu Ornithin und Harnstoff hydrolysiert (siehe Modul 2) [20, 45, 46]. Aus diesem Grund wird die Ornithin-Konzentration im Plasma ergänzend zur Arginin-Konzentration im Plasma dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

##### Operationalisierung

Der Endpunkt wurde analog zur Arginin-Konzentration im Plasma operationalisiert.

## Darstellung im Dossier

- Veränderung der Ornithin-Konzentration im Plasma von Baseline zu Woche 24

#### 4.2.5.2.2.1.1.4 Ammoniak-Konzentration im Plasma

##### Klinische Relevanz und Validität

Die Überwachung der Ammoniak-Konzentration gehört zum Therapiestandard bei ARG1-D. Die Ammoniak-Konzentration wird aufgrund der klinischen Relevanz im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen [4-6].

##### Operationalisierung

Aufgrund der chemischen Instabilität von Ammoniak erfolgte die Analyse in lokalen Laboren. Für die Auswertung wurden die Messwerte, die durch unterschiedliche Messverfahren der lokalen Labore erhoben wurden, mittels der folgenden Formel normalisiert:

$$\text{Normalisierter Messwert} = \text{lokaler Messwert } [\mu\text{mol/L}] \times (35/\text{obere Grenze des Normbereichs für das jeweilige Messverfahren})$$

Die Blutproben für die Bestimmung der Ammoniak-Konzentration wurden vor der Gabe der Studienmedikation entnommen. Wenn möglich, erfolgte die Probenentnahme nach 4-stündiger Nahrungskarenz. Der Zeitpunkt der letzten Einnahme essenzieller Aminosäuren wurde aufgezeichnet. Bei erhöhter Ammoniak-Konzentration wurde eine Wiederholung der Messung in Betracht gezogen.

Die Ammoniak-Konzentration wurde zu Baseline sowie zu Woche 6, 10, 15, 20 und 24 erhoben.

## Darstellung im Dossier

### Hauptanalysen

- Veränderung der Ammoniak-Konzentration im Plasma von Baseline zu Woche 24

#### 4.2.5.2.2.1.2 Mobilitätsendpunkte

##### 4.2.5.2.2.1.2.1 2MWT

### Patientenrelevanz

Der 2-Minuten-Gehtest (*2-Minute Walking Test*, 2MWT) misst die funktionelle Mobilität der Patienten. 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 kompletten Lähmung der Extremitäten [21-23]. Bei den meisten Patienten sind die unteren Extremitäten betroffen, was zu einer Einschränkung der Gehfähigkeit führt. Je nach Schweregrad der Lähmung ist die Strecke vermindert, die ein Patient ohne Hilfsmittel zurücklegen kann (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2).

Der Erhalt bzw. die Verbesserung der 2-Minuten-Gehstrecke ist direkt patientenrelevant. Entsprechend wurde der 2MWT bereits vom G-BA als valide und patientenrelevant anerkannt und auch im Beratungsgespräch zu Pegzilarginase als patientenrelevant eingestuft [47, 48].

### Validität

Der 2MWT ist eine verkürzte Version des 6-Minuten-Gehtests (6MWT). Da es für Patienten mit eingeschränkter Mobilität oftmals nicht möglich oder sehr belastend ist, für die Dauer von 6 Minuten zu gehen, wird der 2MWT für diese Patienten dem 6MWT vorgezogen.

Der 2MWT wurde für Kinder und Erwachsene in diversen Indikationen validiert, u. a. bei Patienten mit Zerebralparese, eine Erkrankung mit ähnlichen Symptomen wie ARG1-D. Es zeigte sich eine sehr gute Intrarater- und Interrater-Reliabilität [49]. Aufgrund der überlappenden Symptomatik (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2) ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse zur Validität des 2MWT gut auf das vorliegende Anwendungsgebiet übertragbar sind. Aufgrund der extremen Seltenheit des ARG1-D ist eine Validierung des 2MWT speziell bei Patienten mit ARG1-D zudem schlicht nicht möglich [50-52].

Als minimaler relevanter Unterschied (*Minimal Important Difference*, MID) wurde im statistischen Analyseplan (SAP) der PEACE-Studie eine Verbesserung der 2-Minuten-Gehstrecke um 9 % festgelegt, und zwar analog zu publizierten MID für den 6MWT. Die MID von 9 % beruht auf einer systematischen Literaturrecherche nach mittels verteilungsbasierter Verfahren bestimmten MID für den 6MWT in diversen Indikationen, wie z. B. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (COPD) und *Duchenne Muscular Dystrophy* (DMD) [53]. Eine eigens für ARG1-D bestimmte MID liegt nicht vor; die Bestimmung ist aufgrund der extremen Seltenheit der Erkrankung faktisch nicht möglich.

### **Operationalisierung**

Der 2MWT wurde in der PEACE-Studie entsprechend der standardisierten Methodik der *American Thoracic Society* (ATS) durchgeführt [54]. Entsprechend der ATS-Methodik haben die Patienten während der Durchführung des 2MWT ihre üblichen Hilfsmittel für die Fortbewegung genutzt. Der 2MWT wurde zu Baseline und zu Woche 12 und 24 erhoben.

### **Darstellung im Dossier**

#### ***Hauptanalysen***

- Veränderung des 2MWT von Baseline zu Woche 24
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im 2MWT um  $\geq 9\%$  von Baseline zu Woche 24

#### ***Sensitivitätsanalyse***

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im 2MWT um  $\geq 15\%$  von Baseline zu Woche 24

#### **4.2.5.2.2.1.2.2 GMFM**

##### **Patientenrelevanz**

Der *Gross Motor Function Measure-88* (GMFM) ist ein etablierter Test, um die grobmotorischen Fähigkeiten der Patienten zu bestimmen. Patienten mit ARG1-D leiden unter progredienter spastischer Lähmung, was sich u. a. in Defiziten in den grobmotorischen Fähigkeiten äußert. Bei den meisten Patienten sind die unteren Extremitäten betroffen. Daher sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Teile D und E des GMFM besonders relevant. Teil D erhebt die Dimension Stehen und Teil E die Dimensionen Gehen, Rennen und Springen. Der Erhalt und die Verbesserung der grobmotorischen Fähigkeiten sind direkt patientenrelevant. Entsprechend wurde der GMFM bereits vom G-BA als valide und patientenrelevant anerkannt und auch im Beratungsgespräch zu Pegzilarginase als patientenrelevant eingestuft [47, 55].

##### **Validität**

Der GMFM wurde entwickelt, um Veränderungen der grobmotorischen Fähigkeiten bei Kindern mit Zerebralparese im Alter von 5 Monaten bis 16 Jahren zu erheben [28, 29]. Der GMFM wurde u. a. für Kinder mit Zerebralparese und Down-Syndrom validiert und zeigt eine

ausgezeichnete interne Konsistenz, Interrater- und Test-Retest-Reliabilität und auch die Inhalts-, Übereinstimmungs-, Konstrukt- und Diskriminanzvalidität konnte nachgewiesen werden [29, 56, 57]. Diese Einschätzung wird auch vom G-BA geteilt, der dem GMFM über alle untersuchten Gütekriterien gute bis sehr gute Werte bescheinigt [55]. Aufgrund der überlappenden Symptomatik ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse zur Validität des GMFM gut auf das vorliegende Anwendungsgebiet übertragbar sind (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.2.1.2.1). Durch die extreme Seltenheit des ARG1-D ist eine Validierung des GMFM speziell bei Patienten mit ARG1-D nicht möglich [50-52]. Dementsprechend wurde der GMFM zuvor vom G-BA auch ohne Vorliegen einer indikationsspezifischen Validierung für die Nutzenbewertung herangezogen [55].

Die im Dossier verwendete MID wurden für Patienten mit Zerebralparese im Alter von 4 bis 18 Jahren validiert [30]. Eine eigens für ARG1-D bestimmte MID liegt nicht vor; die Bestimmung ist aufgrund der extremen Seltenheit der Erkrankung auch nicht machbar [50-52].

## **Operationalisierung**

### ***GMFM***

Der GMFM umfasst die Teile A–E, die verschiedene Aspekte der grobmotorischen Fähigkeiten der Patienten messen. In der Studie 101A mit Pegzilarginase wurde beobachtet, dass alle Patienten in den Teilen A (Liegen und Rollen), B (Sitzen) und C (Krabbeln und Knien) entweder die maximale Punktzahl oder die fast maximale Punktzahl erreichten [46, 58]. Daher wurden in der PEACE-Studie ausschließlich die Teile D und E erhoben, da diese die größte Relevanz in der untersuchten Patientenpopulation haben.

- Teil D: Stehen (13 Aufgaben)
- Teil E: Gehen, Rennen, Springen (24 Aufgaben)

Der Grad der Erfüllung jeder einzelnen Aufgabe wird anhand der folgenden 4-stufigen Skala bewertet:

- 0 = nicht initiiert
- 1 = initiiert (< 10 % der Aufgabe erfüllt)
- 2 = Aufgabe wurde zum Teil durchgeführt (10–99 % der Aufgabe erfüllt)
- 3 = Aufgabe wurde durchgeführt (100 % der Aufgabe erfüllt)

Als weitere Option kann „nicht getestet“ ausgewählt werden.

Die Durchführung des GMFM erfolgte ohne Hilfsmittel zur Fortbewegung. Die Auswertung erfolgte durch eine in der Durchführung des Tests erfahrene Person. In der PEACE-Studie wurde der GMFM zu Baseline und zu Woche 12 und 24 erhoben.

**GMFCS-basierte MID**

Das *Gross Motor Function Classification System* (GMFCS) ist ein System zur Klassifikation motorischer Fähigkeiten bzw. des Grades der Einschränkung motorischer Fähigkeiten, das für Kinder mit Zerebralparese im Alter von 12 Jahren oder jünger entwickelt und validiert wurde [59, 60]. In der PEACE-Studie wurde die erweiterte und überarbeitete Version des GMFCS verwendet, welches nun auch die Bewertung von Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren beinhaltet [61, 62]. Das GMFCS umfasst 5 Klassen, wobei eine höhere Klasse schlechteren motorischen Fähigkeiten entspricht. Die MID für den GMFM wurde im SAP analog zu publizierten Daten in Abhängigkeit der GMFCS-Klasse zu Baseline festgelegt (vgl. Tabelle 4-4). Für GMFCS-Klassen  $\geq$  IV konnte keine MID identifiziert werden [30]. Dementsprechend wurden Patienten, die zu Baseline in eine GMFCS-Klasse  $\geq$  IV eingeordnet wurden, von der Analyse ausgeschlossen. Insgesamt wurden 5 Patienten einer GMFCS-Klasse  $\geq$  IV zugeordnet, davon 3 Patienten im Pegzilarginase-Arm und 2 Patienten im Placebo-Arm.

Tabelle 4-4: GMFCS-basierte MID für GMFM-D und GMFM-E

GMFM-Dimension	Definition der MID		
	GMFCS-I	GMFCS-II	GMFCS-III
Teil D	2,4	3,3	1,5
Teil E	4,0	2,8	1,8

GMFCS: *Gross Motor Function Classification System*; GMFM: *Gross Motor Function Measure-88*; MID: *Minimal Important Difference*

**Darstellung im Dossier****Hauptanalysen**

- Veränderung des GMFM von Baseline zu Woche 24
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im GMFM um  $\geq$  die GMFCS-basierten MID von Baseline zu Woche 24

**Sensitivitätsanalysen<sup>5</sup> (Korrektur eines Baseline-Wertes und ggf. Berücksichtigung der ungleichen Varianzen zwischen den Studienarmen)**

- Veränderung des GMFM von Baseline zu Woche 24

<sup>5</sup> Die Analyse mittels des Levene-Testes zeigte, dass bei den Ergebnissen des GMFM-D die Varianzen zwischen den Studienarmen ungleich sind (p-Wert = 0,0217). Dementsprechend wurde das statistische Modell angepasst, um diesen Effekt adäquat zu berücksichtigen. Hierfür wurden die Varianzen im MMRM separat geschätzt. (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.2.4). Für einen Patienten wurde kein Baseline-Wert für den GMFM-D erhoben, jedoch als Wert irrtümlicherweise „0“ eingetragen. Bei demselben Patienten wurde ein unvollständig ausgefüllter GMFM-E-Fragebogen zu Baseline wie ein vollständig ausgefüllter Fragebogen gewertet. Die Werte wurde in der Sensitivitätsanalyse dementsprechend zu fehlenden Werten korrigiert und die Messwerte dieses Patienten nicht berücksichtigt.

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im GMFM um  $\geq$  die GMFCS-basierten MID von Baseline zu Woche 24
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im GMFM um  $\geq 15\%$  von Baseline zu Woche 24

#### 4.2.5.2.2.1.2.3 Kombiniertes Mobilitätsendpunkt

Ergänzend zu den einzelnen Endpunkten 2MWT, GMFM-D und GMFM-E wird im Dossier ein kombinierter Mobilitätsendpunkt dargestellt, der in der PEACE-Studie präspezifiziert war. Als MID wurde entsprechend des SAP für den 2MWT  $\geq 9\%$  als Schwellenwert und für den GMFM die in Tabelle 4-4 zusammengefassten Schwellenwerte festgelegt. Zu Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung wird auf die Darstellung der einzelnen Endpunkte verwiesen.

#### Darstellung im Dossier

##### *Hauptanalyse*

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um die jeweilige MID in mindestens einem der Endpunkte 2MWT, GMFM-D oder GMFM-E

##### *Sensitivitätsanalyse*

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um die jeweilige MID in mindestens einem der Endpunkte 2MWT, GMFM-D oder GMFM-E und keiner Verschlechterung um die jeweilige MID in einem der anderen Endpunkte

#### 4.2.5.2.2.1.2.4 FMS

##### **Patientenrelevanz**

Patienten mit ARG1-D leiden unter progredienter spastischer Lähmung, die meist die unteren Extremitäten betrifft. Somit benötigen einige Patienten mit ARG1-D Hilfsmittel, um sich fortzubewegen. Die *Functional Mobility Scale* (FMS) ermittelt die funktionelle Mobilität, indem die zur Fortbewegung benötigten Hilfsmittel erhoben werden. Eine Verbesserung der funktionellen Mobilität ist direkt patientenrelevant.

##### **Validität**

Die FMS wurde zur Bewertung der funktionellen Mobilität von Kindern mit Zerebralparese entwickelt und umfangreich validiert. Die FMS zeichnet sich durch eine gute Interrater-Reliabilität sowie adäquate bis exzellente Intrarater-Reliabilität aus und auch die Konstrukt- und Kriteriumsvalidität konnte nachgewiesen werden [63-68]. Es konnten jedoch keine indikationsspezifischen Validierungsstudien für die vorliegende Indikation identifiziert werden. Aufgrund der überlappenden Symptomatik ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse zur Validität der FMS gut auf das vorliegende Anwendungsgebiet übertragbar sind (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.2.1.2.1). Durch die extreme Seltenheit des ARG1-D ist eine Validierung des FMS speziell bei Patienten mit ARG1-D nicht möglich [50-52]. Die Bewertung der funktionellen Mobilität durch eine Fremdeinschätzung ist aufgrund des Alters der Patienten

sowie der Symptomatik, wie z. B. kognitiver Einschränkungen und einem eingeschränkten Sprachvermögen, adäquat [69].

### **Operationalisierung**

Die FMS ist eine 6-stufige Skala, auf der angegeben wird, ob und wenn ja welche Hilfsmittel ein Patient für das Zurücklegen von 3 unterschiedliche Distanzen benötigt (5, 50 und 500 Meter). Jede Distanz wird separat bewertet. Die Bewertung erfolgte jeweils auf einer 6-stufigen Skala, wobei ein niedriger Wert einer schlechteren funktionellen Mobilität entsprach (1 = „der Patient benötigt einen Rollstuhl“; 2 = „der Patient benötigt ein Gehgestell“; 3 = „der Patient benötigt 2 Krücken“; 4 = „der Patient benötigt eine Krücke oder 2 Gehstöcke“; 5 = „der Patient benötigt ein Geländer, um Treppen zu nutzen“; 6 = „der Patient benötigt keine Hilfsmittel“).

Im SAP der PEACE-Studie wurde als MID eine Verbesserung um eine Skalenstufe definiert, analog zu publizierten Daten [65]. Die FMS wurde in der PEACE-Studie zu Baseline sowie zu Woche 12 und 24 erhoben, und zwar durch eine mit dem Test vertraute Person.

### **Darstellung im Dossier**

#### ***Hauptanalysen***

- Veränderung der FMS von Baseline zu Woche 24
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der FMS um  $\geq 1$  Skalenstufe von Baseline zu Woche 24

#### **4.2.5.2.2.1.2.5 GFAQ**

##### **Patientenrelevanz**

Der *Gillette Functional Assessment Questionnaire* (GFAQ) ist ein durch die Eltern oder Betreuer des Patienten ausgefüllter Fragebogen zur Gehfähigkeit der Patienten. Patienten mit ARG1-D leiden unter progredienter spastischer Lähmung, die meist die unteren Extremitäten betrifft und zu einer Einschränkung der Gehfähigkeit führt. Eine Verbesserung der Gehfähigkeit ist direkt patientenrelevant.

##### **Validität**

Der GFAQ wurde für Kinder mit Zerebralparese und in diversen weiteren neuromuskulären Indikationen validiert [70, 71]. Der GFAQ zeigte eine gute Test-Retest- und Interrater-Reliabilität sowie eine hohe Inhalts- und Übereinstimmungsvalidität [66, 71]. Aufgrund der überlappenden Symptomatik ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse zur Validität des GFAQ auf das vorliegende Anwendungsgebiet übertragbar sind (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.2.1.2.1). Durch die extreme Seltenheit des ARG1-D ist eine Validierung des GFAQ speziell bei Patienten mit ARG1-D nicht möglich [50-52]. Die Bewertung der funktionellen Mobilität durch eine Fremdeinschätzung ist im vorliegenden Anwendungsgebiet adäquat, und zwar aufgrund des Alters der Patienten sowie der Symptomatik mit z. B. kognitiven Einschränkungen und einem eingeschränkten Sprachvermögen [69].

## Operationalisierung

Der GFAQ besteht aus einer einzigen Frage zur Bewertung der Gehfähigkeit des Patienten auf einer 10-Punkte-Skala. Ein niedrigerer Wert entspricht einer schlechteren Gehfähigkeit. Im SAP der PEACE-Studie wurde als MID analog zu publizierten Daten eine Verbesserung um  $\geq 2$  Skalenstufen definiert [65]. Der GFAQ wurde zu Baseline sowie zu Woche 12 und 24 erhoben.

## Darstellung im Dossier

### Hauptanalysen

- Veränderung des GFAQ von Baseline zu Woche 24
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im GFAQ um  $\geq 2$  Skalenstufen von Baseline zu Woche 24

### 4.2.5.2.2.1.3 Adaptives Verhalten

#### 4.2.5.2.2.1.3.1 VABS-II

### Patientenrelevanz

Die *Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition* (VABS-II) sind ein standardisiertes Instrument zur Bewertung des adaptiven Verhaltens, d. h. der Fähigkeit, die Herausforderungen des täglichen Lebens zu bewältigen. Einschränkungen im adaptiven Verhalten tragen wesentlich zur Morbidität des ARG1-D bei und haben einen starken negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten [72]. Eine Verbesserung des adaptiven Verhaltens ist direkt patientenrelevant. Entsprechend wurden die VABS-II bereits vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [69].

### Validität

Die VABS-II sind ein in klinischen Studien etabliertes Instrument, das von Geburt an bis zu einem Alter von 90 Jahren genutzt werden kann [73-76]. Die unterschiedlichen Versionen der VABS wurden umfangreich in diversen Indikationen validiert, u. a. für Patienten mit Autismus [77-81]. Die in der PEACE-Studie verwendeten VABS-II zeigen eine adäquate bis ausgezeichnete Reliabilität [82, 83]. Der G-BA beurteilt die Validität der VABS-II insgesamt als hinreichend [69]. Durch die standardisierte Erhebung ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse zur Validität der VABS-II auf das vorliegende Anwendungsgebiet übertragbar sind. Eine Validierung speziell bei Patienten mit ARG1-D ist aufgrund der extremen Seltenheit der Erkrankung zudem nicht möglich [50-52]

## Operationalisierung

Die VABS-II bestehen aus den folgenden 5 Domänen

- Kommunikation
- Alltagskompetenz

- Sozialisierung
- Motorische Fähigkeiten
- Maladaptives Verhalten (optional)

Die Bewertung ob und wenn ja, wie regelmäßig ein Patient eine Fähigkeit ausübt, erfolgt auf einer 4- bzw. 5-stufigen Skala, wobei ein höherer Wert einem höheren adaptiven Verhalten entspricht (0 = „niemals“; 1 = „manchmal“; 2 = „üblicherweise“; den folgenden Antwortoptionen wurde kein numerischer Wert zugeordnet: „weiß nicht“ und bei einigen Items zusätzlich „ist dem Patienten nicht möglich“). Die Erhebung der optionalen Domäne „maladaptives Verhalten“ war laut SAP nicht vorgesehen und wurde für die PEACE-Studie nicht ausgewertet.

Die Fragen der VABS-II wurden in der PEACE-Studie durch den Patienten selbst beantwortet oder, falls der Patient dazu nicht in der Lage war, durch die Eltern oder den Betreuer.

Die Werte der einzelnen Subdomänen wurden mit Ausnahme der optionalen Domäne „maladaptives Verhalten“ für jede einzelne Domäne zum *Domain Composite Score* (DCS) addiert. Die DCS wurden zum *Adaptive Behaviour Composite Score* (ABCS) zusammengefasst, wobei die Domäne „motorische Fähigkeiten“ für Patienten  $\geq 7$  Jahre nicht berücksichtigt wurde.

Als MID für DCS und ABCS wurde im SAP der PEACE-Studie eine MID von  $\geq 7,5$  Punkten definiert. Dies basiert auf der publizierten Empfehlung zur Verwendung der halben SD für die Festlegung der MID bei Fragebögen zur Lebensqualität [84]. ABCS und DCSs haben eine Skalenspannweite von 120 Punkten und eine SD von 15 – ein halbe SD entspricht folglich 7,5 Punkten [83].

Alle Berechnungen erfolgten durch einen mit dem Test vertrauten Prüfer.

Die VABS-II wurden in der PEACE-Studie zu Baseline sowie zu Woche 12 und 24 erhoben.

## Darstellung im Dossier

### *Hauptanalysen*

- Veränderung des VABS-II ABCS von Baseline zu Woche 24
- Veränderung der VABS-II DCS von Baseline zu Woche 24
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 7,5$  Punkte im VABS-II ABCS zu Woche 24
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 7,5$  Punkte in den VABS-II DCS zu Woche 24

***Sensitivitätsanalyse (Berücksichtigung von 2 Patienten, die in der initialen Analyse des CSR irrtümlich bei der Auswertung des ABCS nicht berücksichtigt wurden)***

- Veränderung des VABS-II ABCS von Baseline zu Woche 24
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 7,5$  Punkte im VABS-II ABCS zu Woche 24

***Sensitivitätsanalyse (Daten eines Patienten mit Datenerhebungsfehlern werden als fehlende Werte ersetzt)<sup>6</sup>***

- Veränderung des DCS der VABS-II Domäne „motorische Fähigkeiten“ von Baseline zu Woche 24
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 7,5$  Punkte im DCS der VABS-II Domäne „motorische Fähigkeiten“ zu Woche 24

**4.2.5.2.2.1.4 Symptomatik des ARG1-D bewertet durch Betreuer/Prüfarzt****4.2.5.2.2.1.4.1 CaGI-C und CGI-C****Patientenrelevanz/Validität**

Der *Caregiver Global Impressions of Change* (CaGI-C) und der *Clinician Global Impressions of Change* (CGI-C) sind Fragebögen zur Einschätzung der Veränderung der Symptomschwere seit Beginn der Therapie mit der Studienmedikation. Der CaGI-C wird durch die Betreuer beantwortet, der CGI-C durch den Prüfarzt. In der PEACE-Studie wurde die Veränderung der Mobilität und des adaptiven Verhaltens der Patienten mittels CaGI-C bzw. CGI-C bewertet. Sowohl die Mobilität als auch das adaptive Verhalten sind direkt patientenrelevant.

Der CaGI-C wurde durch den G-BA in verschiedenen Indikationen bereits als patientenrelevant eingestuft. Ausschlaggebend war, dass ein Teil der Patienten aufgrund kognitiver Einschränkungen sowie des jungen Alters, nicht zu einer Selbsteinschätzung in der Lage war [69, 85]. Diese Kriterien treffen auch auf das vorliegende Anwendungsgebiet zu.

**Operationalisierung**

Die Fragen des CaGI-C und des CGI-C wurden in der PEACE-Studie unabhängig voneinander jeweils an den Betreuer bzw. den Prüfarzt gestellt. Aus Konsistenzgründen wurden die Fragen, sofern möglich, während der gesamten Studie durch denselben Betreuer bzw. denselben Prüfarzt beantwortet.

Fragen, bei denen keine sinnvolle Bewertung durch den Prüfarzt zu erwarten war, wurden ausschließlich an den Betreuer gestellt.

---

<sup>6</sup> In die Hauptanalyse gingen auch die Ergebnisse eines Patienten ein, dessen Messwerte durch Datenerhebungsfehler außerhalb der Skalenspannweite lagen, was nach Database Lock bemerkt wurde. Diese Daten wurden dementsprechend in der Sensitivitätsanalyse als fehlende Werte ersetzt.

Im Rahmen der PEACE-Studie waren die folgenden Fragen für CaGI-C und CGI-C vorgesehen:

1. Wie hat sich die Gehfähigkeit des Patienten während der Studie verändert (Qualität und Selbstvertrauen)?
2. Wie hat sich die Fähigkeit des Patienten, von einem Ort zum anderen zu gelangen während der Studie verändert (benötigte Hilfsmittel)?

Die folgenden Fragen waren ausschließlich für den CaGI-C vorgesehen:

3. Wie haben sich die grobmotorischen Fähigkeiten des Patienten während der Studie verändert?
4. Wie haben sich die feinmotorischen Fähigkeiten des Patienten während der Studie verändert?
5. Wie haben sich die Fähigkeiten des alltäglichen Lebens des Patienten während der Studie verändert?
6. Wie hat sich die Kommunikationsfähigkeit des Patienten während der Studie verändert?
7. Wie hat sich die Sozialisationsfähigkeit des Patienten während der Studie verändert?
8. Unter Berücksichtigung Ihrer Antworten auf die Fragen 3–7: Wie hat sich die Fähigkeit zur Anpassung an die Umwelt des Patienten seit Beginn der Studie verändert?

Die Bewertung erfolgte jeweils auf einer 5-stufigen Skala, wobei ein niedriger Wert einer größeren Verbesserung entsprach (1 = „viel besser“; 2 = „besser“; 3 = „keine eindeutige Veränderung“; 4 = „schlechter“; 5 = „viel schlechter“).

In der PEACE-Studie wurden der CaGI-C und der CGI-C zu Woche 12 und 24 erhoben.

## **Darstellung im Dossier**

### ***Hauptanalyse***

- Darstellung der einzelnen Fragen des CaGI-C und des CGI-C zu Woche 24

Ergänzende Responderanalysen zu den einzelnen Fragen des CaGI-C und des CGI-C sind in Anhang 4-G dargestellt.

### **4.2.5.2.2.1.4.2 CaGI-S und CGI-S**

#### **Patientenrelevanz/Validität:**

Der *Caregiver Global Impressions of Severity* (CaGI-S) und den *Clinician Global Impressions of Severity* (CGI-S) sind Fragebögen zur Einschätzung der Symptomschwere im Vergleich zu Altersgenossen, die nicht an ARG1-D erkrankt sind. Der CaGI-S wird durch die Betreuer be-

antwortet, der CGI-S durch den Prüfarzt. In der PEACE-Studie wurde die Symptomschwere in den Bereichen Mobilität und adaptives Verhalten der Patienten mittels CaGI-S bzw. CGI-S bewertet. Sowohl die Mobilität als auch das adaptive Verhalten sind direkt patientenrelevant. Der CaGI-S und der CGI-S wurden durch den G-BA bereits in vorherigen Nutzenbewertungen als patientenrelevant eingestuft. Ausschlaggebend war, dass ein Teil der Patienten nicht zu einer Selbsteinschätzung in der Lage war [86]. Aufgrund des mehrheitlich jungen Alters und der kognitiven Einschränkungen der Patienten trifft dieses Kriterium auch auf das vorliegende Anwendungsgebiet zu.

### **Operationalisierung**

Die Fragen des CaGI-S und des CGI-S wurden in der PEACE-Studie unabhängig voneinander jeweils an den Betreuer bzw. den Prüfarzt gestellt. Aus Konsistenzgründen wurden die Fragen, sofern möglich, während der gesamten Studie durch denselben Betreuer bzw. denselben Prüfarzt beantwortet.

Fragen, bei denen keine sinnvolle Bewertung durch den Prüfarzt zu erwarten war, wurden ausschließlich an den Betreuer gestellt.

Im Rahmen der PEACE-Studie waren die folgenden Fragen für CaGI-S und CGI-S vorgesehen:

1. Wie bewerten Sie die Gehfähigkeit des Patienten im Vergleich zu Altersgenossen, die nicht an ARG1-D erkrankt sind (Qualität und Selbstvertrauen)?
2. Wie bewerten Sie die Fähigkeit des Patienten, von einem Ort zum anderen zu gelangen im Vergleich zu Altersgenossen, die nicht an ARG1-D erkrankt sind (benötigte Hilfsmittel)?

Die folgenden Fragen waren ausschließlich für den CaGI-S vorgesehen:

3. Wie bewerten Sie die grobmotorischen Fähigkeiten des Patienten im Vergleich zu Altersgenossen, die nicht an ARG1-D erkrankt sind?
4. Wie bewerten Sie die feinmotorischen Fähigkeiten des Patienten im Vergleich zu Altersgenossen, die nicht an ARG1-D erkrankt sind?
5. Wie bewerten Sie die Fähigkeiten des alltäglichen Lebens des Patienten im Vergleich zu Altersgenossen, die nicht an ARG1-D erkrankt sind?
6. Wie bewerten Sie die Kommunikationsfähigkeit des Patienten im Vergleich zu Altersgenossen, die nicht an ARG1-D erkrankt sind?
7. Wie bewerten Sie die Sozialisationsfähigkeit des Patienten im Vergleich zu Altersgenossen, die nicht an ARG1-D erkrankt sind?

8. Unter Berücksichtigung Ihrer Antworten auf die Fragen 3–7: Wie bewerten Sie die Fähigkeit zur Anpassung an die Umwelt des Patienten im Vergleich zu Altersgenossen, die nicht an ARG1-D erkrankt sind?

Die Bewertung erfolgte jeweils auf einer 5-stufigen Skala, wobei ein niedriger Wert einer geringeren Symptomschwere entsprach (1 = „kein klarer Unterschied zu anderen“; 2 = „etwas schlechter als andere“; 3 = „schlechter als andere“; 4 = „viel schlechter als andere“; 5 = „sehr viel schlechter als andere“).

Der CaGI-S und der CGI-S wurden in der PEACE-Studie zu Baseline sowie zu Woche 12 und 24 erhoben.

## Darstellung im Dossier

### *Hauptanalyse*

- Veränderung der einzelnen Fragen des CaGI-S und des CGI-S von Baseline zu Woche 24

### *Sensitivitätsanalyse<sup>7</sup>*

- Veränderung des CaGI-S zur Sozialisationsfähigkeit von Baseline zu Woche 24

## 4.2.5.2.2.1.5 Manuelle Geschicklichkeit und Augen-Hand-Koordination

### 4.2.5.2.2.1.5.1 9HPT

#### **Patientenrelevanz/Validität**

Der *9-Hole Pegboard Test* (9HPT) ist ein etablierter Test zur Bestimmung der manuellen Geschicklichkeit und der Augen-Hand-Koordination, der als Goldstandard zur Messung dieser Variablen angesehen wird [87]. Der Test erfasst die Zeit, die der Patient benötigt, um 9 Kunststoffstifte in eine Kunststofftafel einzusetzen und wieder zu entfernen. Die manuelle Geschicklichkeit und die Augen-Hand-Koordination sind direkt patientenrelevant und wurden auch vom G-BA bereits als patientenrelevant bewertet [88]. Der 9HPT wurde umfassend in diversen Indikationen validiert [89-96]. Für Patienten mit spastischer unilateraler Zerebralparese zeigte sich eine sehr gute Intrarater-Reliabilität [96]. Aufgrund der überlappenden Symptomatik ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse zur Validität des 9HPT gut auf das vorliegende Anwendungsgebiet übertragbar sind (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.2.1.2.1).

#### **Operationalisierung**

Der 9HPT wurde in der PEACE-Studie für die dominante und für die nicht-dominante Hand erhoben und in Form von *Z-Scores* ausgewertet. Der Z-Score wird ermittelt, indem der

---

<sup>7</sup> Die Analyse mittels des Levene-Testes zeigte, dass bei den Ergebnissen der CaGI-S zur Sozialisationsfähigkeit die Varianzen zwischen den Studienarmen ungleich sind ( $p = 0,0347$ ). Dementsprechend wurde das statistische Modell angepasst, um diesen Effekt adäquat zu berücksichtigen. Hierfür wurden die Varianzen im MMRM separat geschätzt (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.2.4).

Mittelwert (MW) der Referenzpopulation vom Testergebnis subtrahiert und dann durch die Standardabweichung (SD) der Referenzpopulation geteilt wird.

Der 9HPT wurden in der PEACE-Studie zu Baseline sowie zu Woche 12 und 24 erhoben.

## Darstellung im Dossier

### *Hauptanalysen*

- Veränderung des 9HPT von Baseline zu Woche 24

*Sensitivitätsanalysen<sup>8</sup> (Daten von 2 Patienten mit bekannten Datenerhebungsfehlern werden als fehlende Werte ersetzt)*

- Veränderung des 9HPT von Baseline zu Woche 24

### 4.2.5.2.2.1.6 Neurokognitive Funktionsfähigkeit

#### 4.2.5.2.2.1.6.1 WIS und BSID-III

#### **Patientenrelevanz**

Patienten mit ARG1-D leiden unter kognitiver Einschränkung sowie dem Ausbleiben bzw. dem verzögerten Erreichen von Meilensteinen der kindlichen Entwicklung (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2). Veränderungen im Intelligenzquotienten können als Parameter für Entwicklungsstörungen herangezogen werden und einen Hinweis auf kognitive Beeinträchtigungen liefern. Der Endpunkt ist somit direkt patientenrelevant und wurde dementsprechend auch vom G-BA als patientenrelevant eingestuft [97].

#### **Validität**

Die *Wechsler Intelligence Scales* (WIS) und die *Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition* (BSID-III) sind etablierte und umfassend validierte Tests der Intelligenz bzw. der frühkindlichen Entwicklung. Beide Instrumente zeichnen sich durch eine gute Reliabilität aus [98-101]. Bei den WIS ist insbesondere die ausgezeichnete Test-Retest-Reliabilität und interne Konsistenz im *Full Scale Intelligence Quotient* (FSIQ) sowie die ausgezeichnete Intrarater-Reliabilität hervorzuheben. Es konnte keine indikationsspezifische Validierungsstudie identifiziert werden, die Validierung ist aufgrund der extremen Seltenheit der Erkrankung schlicht nicht möglich.

---

<sup>8</sup> In die Hauptanalyse gingen auch die Ergebnisse von 2 Patienten ein, deren Messwerte durch bekannte Datenerhebungsfehler zu Baseline implausibel hoch und daher verzerrt sind. Die Messwerte dieser Patienten wurden dementsprechend in der Sensitivitätsanalyse als fehlende Werte ersetzt.

## Operationalisierung

Im Rahmen der PEACE-Studie wurde die neurokognitiven Funktionsfähigkeit der Patienten mittels der folgenden 4 altersspezifischen Fragebögen erhoben.

- *Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition (BSID-III)*: Patienten von 2 bis 3,5 Jahre
- *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, Fourth Edition (WPPSI-IV)*: Patienten von 2,5 bis 7,6 Jahre
- *Wechsler Intelligence Scale for Children, Fifth Edition (WISC-V)*: Patienten von 6 bis 17 Jahre
- *Wechsler Adult Intelligence Scale, Fourth Edition (WAIS-IV)*: Patienten ab 16 Jahre

Welchen Fragebogen ein Patient erhielt, hing vom Alter zu Baseline ab, wobei für den Patienten im weiteren Verlauf der Studie derselbe Fragebogen genutzt wurde. Da sich die Altersgruppen der Fragebögen überschneiden, wurden im Zweifelsfall durch den Prüfarzt bewertet, welcher Fragebogen am besten für den Patienten geeignet war. Aufgrund dieses Vorgehens liegen nur für einen Patienten Daten zum BSID-III vor, alle anderen Patienten in der entsprechenden Altersklasse haben den WPPSI-IV verwendet. Auf eine Darstellung des Fragebogens im Dossier wird daher verzichtet.

Die WIS erheben den FSIQ eines Patienten, während die BSID-III die frühkindliche Entwicklung in 5 Dimensionen erheben (kognitive Fähigkeiten, Sprache, soziale und emotionale Entwicklung, motorische Fähigkeiten, und adaptives Verhalten).

Die BSID-III und die WIS wurden in der PEACE-Studie zu Baseline und zu Woche 24 erhoben.

## Darstellung im Dossier

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wird die Veränderung im FSIQ über alle Fragebögen dargestellt. Auf eine Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Fragebögen wird verzichtet, da kein Mehrwert zu erwarten ist.

## Hauptanalyse

- Veränderung des FSIQ von Baseline zu Woche 24

## *Sensitivitätsanalyse<sup>9</sup> (Daten von 4 Patienten mit auffälligen Messwerten wurden als fehlende Werte ersetzt)*

- Veränderung des FSIQ von Baseline zu Woche 24

---

<sup>9</sup> Bei der Überprüfung durch einen externen Berater wiesen die Daten von 4 Patienten Unstimmigkeiten auf oder waren nicht überprüfbar. Die Messwerte dieser Patienten wurden dementsprechend in der Sensitivitätsanalyse als fehlende Werte ersetzt.

#### **4.2.5.2.2.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

##### **4.2.5.2.2.2.1 PedsQL**

Der *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) ist ein modularer Fragebogen, der aus den generischen Kernskalen und diversen optionalen krankheitsspezifischen Modulen besteht. Ein krankheitsspezifisches Modul für ARG1-D konnte nicht identifiziert werden. In der PEACE-Studie wurden ausschließlich die generischen Kernskalen in der Version 4.0 erhoben und alle folgenden Angaben beziehen sich auf diese Skalen.

##### **Patientenrelevanz**

Der PedsQL ist ein krankheitsgenerisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit chronischen Erkrankungen im Alter von 2 bis 18 Jahren [102, 103]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist direkt patientenrelevant. Dementsprechend wurde der PedsQL auch vom G-BA bereits mehrfach als patientenrelevant eingestuft [104, 105].

##### **Validität**

Der PedsQL ist ein in klinischen Studien etablierter und extensiv validierter Fragebogen der u. a. für Patienten mit Zerebralparese validiert wurde [103, 106-109]. Hierbei zeigten sich überwiegend gute Ergebnisse zur Sensitivität, Validität und Reliabilität des PedsQL [110]. Aufgrund der überlappenden Symptomatik wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse zur Validität des PedsQL gut auf das vorliegende Anwendungsgebiet übertragbar sind (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.2.1.2.1). Aufgrund der extremen Seltenheit des ARG1-D ist eine Validierung des PedsQL speziell bei Patienten mit ARG1-D nicht möglich [50-52]. In vorherigen Nutzenbewertungen wurde der PedsQL vom G-BA auch ohne Vorliegen einer indikationsspezifischen Validierung als geeignet zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewertet [105].

**Operationalisierung:**

Der PedsQL besteht aus den folgenden Dimensionen:

- Physische Funktion (8 Items)
- Emotionale Funktion (5 Items)
- Soziale Funktion (5 Items)
- Schulische Funktion (5 Items)

Aus diesen Dimensionen können 3 Summenwerte gebildet werden:

- Gesamtscore (alle Dimensionen)
- Summenwert der physischen Gesundheit (physische Funktion)
- Summenwert der psychosozialen Gesundheit (emotionale, soziale und schulische Funktion)

In der PEACE-Studie wurde der PedsQL für Patienten von 2 bis 18 Jahren erhoben. Je nach Altersklasse wurde die entsprechende Version des PedsQL gewählt. Die Bewertung erfolgt entweder durch den Patienten selbst oder für Patienten, die dazu nicht in der Lage waren, durch die Eltern. Hierfür wurde die entsprechende Version des PedsQL verwendet. Die Fähigkeit zur Selbstbewertung mittels PedsQL wurde zu Baseline durch den Prüfer bzw. den testenden Psychologen festgelegt. Für Kinder von 2 bis 4 Jahren erfolgte eine obligate Bewertung durch die Eltern. Mitunter lagen für Patienten sowohl Selbstbewertung als auch die Bewertung durch die Eltern vor. Daher wurde entsprechend der Angaben des SAP für die Analysen präferiert die Selbstbewertung verwendet. Wenn keine Selbstbewertung vorlag, wurde die Bewertung durch die Eltern verwendet.

Die Bewertung, wie oft ein Patient von einer spezifischen Einschränkung der Lebensqualität betroffen ist, erfolgte jeweils auf einer 5-stufigen Skala (0 = „nie“; 1 = „fast nie“; 2 = „manchmal“; 3 = „oft“; 4 = „fast immer“)

Die Punktzahl wurde für die Analyse in eine Skala von 0–100 transformiert (0 → 100; 1 → 75; 2 → 50; 3 → 25; 4 → 0).

Eine höhere Punktzahl steht somit für eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Auswertung erfolgte als MW der beantworteten Items einer Domäne bzw. eines Summenwertes. Sofern weniger als die Hälfte der Items einer Dimension beantwortet wurden, wurde für diese Dimension keine Punktzahl berechnet.

Der PedsQL wurde in der PEACE-Studie zu Baseline und zu Woche 12 und 24 erhoben.

## Darstellung im Dossier

### Hauptanalysen

- Veränderung der einzelnen Domänen des PedsQL von Baseline zu Woche 24
- Veränderung der Summenwerte des PedsQL von Baseline zu Woche 24

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten erfolgt keine separate Auswertung nach den verschiedenen Alterskategorien des PedsQL.

Ergänzende Responderanalysen zu den Summenwerten des PedsQL sind in Anhang 4-G zu finden.

#### 4.2.5.2.2.2 SF-36

### Patientenrelevanz/Validität

Der *36-Item Short Form Health Survey* (SF-36) ist ein krankheitsgenerisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist direkt patientenrelevant. Dementsprechend wurde der SF-36 vom G-BA auch wiederholt als valide und patientenrelevant eingestuft [111, 112].

### Operationalisierung

Das genaue Vorgehen für die Auswertung ist im Benutzerhandbuch dokumentiert [113], dabei repräsentiert eine höhere Punktzahl einen besseren Gesundheitszustand. Der SF-36 war in der PEACE-Studie für die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten vorgesehen, die 19 Jahre oder älter waren. In der PEACE-Studie waren lediglich 1 Patient im Pegzilarginase-Arm (4,8 %) und 2 Patienten im Placebo-Arm (18,2 %) 19 Jahre alt oder älter.

Der SF-36 wurde zu Woche 12 und 24 erhoben, und zwar jeweils mit Bezug auf die vergangenen 4 Wochen.

## Darstellung im Dossier

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

#### 4.2.5.2.2.3 Verträglichkeit

### Patientenrelevanz

Die Verträglichkeit wurde in der in der PEACE-Studie anhand der unerwünschten Ereignisse (UE) erhoben und ist direkt patientenrelevant.

### Operationalisierung

Ein UE war in der PEACE-Studie definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das im Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels auftritt. Ein UE konnte auch Krankheiten oder Verletzungen umfassen, die eine Verschlechterung bereits bestehender Erkrankungen oder Verletzungen waren. UE wurden über den gesamten Studienverlauf erfasst.

Im Dossier werden ausschließlich solche UE betrachtet, die ab dem Tag der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Ende der RCT-Phase (*Treatment Emergent Period*) auftraten.

Alle UE wurden gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Version 24 kodiert und nach System-Organ-Klasse (*System Organ Class, SOC*) und bevorzugtem Begriff (*Preferred Term, PT*) zusammengefasst.

Der Schweregrad jedes UE wurde anhand der folgenden Kategorien durch den Prüfarzt bewertet:

- **Mild:** Ein normalerweise vorübergehendes Ereignis, das nur minimale oder keine Behandlung erfordert und die täglichen Aktivitäten des Patienten im Allgemeinen nicht beeinträchtigt.
- **Moderat:** Ein Ereignis, das normalerweise durch zusätzliche spezifische therapeutische Maßnahmen gelindert werden kann. Das Ereignis beeinträchtigt die üblichen Aktivitäten des täglichen Lebens und verursacht Unbehagen, stellt aber kein signifikantes oder dauerhaftes Risiko für den Patienten dar und führt zu einem geringen Maß an Unannehmlichkeiten oder Bedenken hinsichtlich der therapeutischen Maßnahmen.
- **Schwer:** Ein Ereignis, das die gewohnten täglichen Aktivitäten des Patienten beeinträchtigt und möglicherweise intensive therapeutische Intervention benötigt.

Als schwerwiegende UE (SUE) waren in Übereinstimmung mit internationalen Standards solche UE definiert, die:

- zum Tod führten
- lebensbedrohlich waren; diese Definition schloss keine UE ein, die im Falle eines schwereren Verlaufes zum Tod des Patienten hätten führen können
- einen stationären Krankenhausaufenthalt ( $\geq 24$  Stunden) oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes erforderten
- zu einer dauerhaften oder erheblichen Behinderung oder Invalidität führten, d. h., die Fähigkeit, übliche Lebensfunktionen auszuführen, war erheblich gestört
- zu angeborene Anomalien oder Geburtsfehlern führten
- ein wichtiges medizinisches Ereignis oder ein schwerwiegender medizinischer Zustand waren, der keines der oben genannten Kriterien erfüllte, aber den Patienten gefährden konnte oder eine medizinische/chirurgische Intervention erforderte, um eines der oben genannten Ergebnisse zu verhindern

### *UE von besonderem Interesse*

Im Rahmen der Studie wurden Reaktionen an der Injektionsstelle, Überempfindlichkeitsreaktionen und hyperammonämische Episoden als UE von besonderem Interesse (UESI) definiert.

#### *Reaktionen an der Injektionsstelle*

Alle UE des MedDRA *High Level Term* (HLT) „Reaktionen an der Injektionsstelle“ wurden als UESI „Reaktionen an der Injektionsstelle“ erfasst.

#### *Überempfindlichkeitsreaktion*

Alle UE des MedDRA PT „Überempfindlichkeit“ sowie UE, die im Ermessen des Prüfarztes eine Überempfindlichkeitsreaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation darstellen, wurden als UESI „Überempfindlichkeitsreaktionen“ erfasst.

Der Schweregrad von Überempfindlichkeitsreaktionen wurde anhand der folgenden Kategorien durch den Prüfarzt bewertet:

- **Mild:** Selbstlimitierende, sich spontan zurückbildende Reaktionen, die mit einer vorübergehenden Unterbrechung der Gabe der Studienmedikation oder einer Verringerung der Infusionsrate behandelt werden können.
- **Moderat:** Reaktionen, die nicht mit einfachen Maßnahmen abklingen und eine längere Beobachtung und Therapieunterbrechung erfordern.
- **Schwer:** Reaktionen, die ein Eingreifen erfordern, um schwerwiegende Folgen zu vermeiden.

#### *Hyperammonämische Episoden*

Hyperammonämische Episoden waren definiert als: Ammoniak-Konzentration  $\geq 100 \mu\text{M}$  und ein oder mehrere Symptome der Hyperammonämie (mit oder ohne Notwendigkeit der Hospitalisierung) und wurden als PT „Hyperammonämie“ kodiert.

Alle UE des PT „Hyperammonämie“, „Hyperammonämische Krise“ und „Hyperammonämische Enzephalopathie“ wurden als UESI „Hyperammonämische Episoden“ erfasst. Das PT „Ammoniak erhöht“ wurde nicht eingeschlossen, da alle Ereignisse, die die präspezifizierte Definition der Hyperammonämischen Episode erfüllten, mit dem PT „Hyperammonämie“ kodiert wurden.

#### *Andere wichtige UE*

Einschränkungen der Leberfunktion sind von besonderer Bedeutung für Patienten mit ARG1-D. Aus diesem Grund wurden UE des HLT „Leberfunktionsanalysen“ als UE „anomaler Leberfunktionstest“ erfasst.

## **Darstellung im Dossier**

### ***Hauptanalysen***

Folgende Anteile an Patienten mit entsprechenden UE werden als Hauptanalysen dargestellt:

- SUE
- Therapieabbrüche aufgrund von UE
- UESI

### ***Ergänzende Analysen***

- Gesamtraten bereinigt um krankheitsbezogene Ereignisse
- Jegliche UE inkl. nach SOC und PT
- Schwere UE nach SOC/PT
- SUE nach SOC/PT
- Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC/PT (deskriptiv)
- UE nach Schweregrad
- UESI nach Schweregrad
- UE anomaler Leberfunktionstest (jegliche UE und UE nach Schweregrad)

Für die Auswertungen nach SOC/PT wurden die in der Dossievorlage angegebenen Schwellenwerte zu Grunde gelegt.

#### 4.2.5.2.2.4 Statistische Methoden

##### 4.2.5.2.2.4.1 Analysepopulationen

Sofern nicht anders angegeben, wurden alle Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen auf Basis des *Full Analysis Set* (FAS) durchgeführt. Das FAS umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. In der PEACE-Studie sind das alle randomisierten Patienten. Das FAS entspricht somit dem *Intention to Treat* (ITT)-Prinzip.

##### 4.2.5.2.2.4.2 Analysen binärer Endpunkte

Für die Analyse von Endpunkten mit binären Messwerten wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten sowie die folgenden Effektschätzer berechnet:

- *Odds Ratio* (OR) und 95-%-Konfidenzintervall (95-%-KI)
- Relatives Risiko (RR) und 95-%-KI
- Risikodifferenz (RD) und 95-%-KI
- p-Wert

RR, OR und RD wurden unstratifiziert aus einer Vierfeldertafel berechnet. Die 95-%-KI wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. Der p-Wert basiert auf dem exakten Fisher-Test.

Falls in einer der Behandlungsgruppen kein Ereignis auftrat, wurde eine Nullzellenkorrektur durchgeführt, indem der Werte 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel addiert wurde. Sofern in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis auftrat, wurde auf eine Korrektur verzichtet. Da ein Patient die Studie vor Woche 24 verließ, wurden die fehlenden Daten des Patienten für die Responderanalyse der Arginin-Konzentration mittels *Last Observation Carried Forward* (LOCF) ersetzt. Abgesehen davon, wurden fehlende Werte bei Responderanalysen mittels *Non-Responder-Imputation* (NRI) ersetzt.

##### 4.2.5.2.2.4.3 Analysen kontinuierlicher Endpunkte

Für Endpunkte mit kontinuierlichen Messwerten wurde, sofern nicht anders beschrieben, die mittlere Veränderung gegenüber Baseline sowie das zugehörige 95-%-KI dargestellt.

Für die Analyse über den Studienverlauf wurde ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen verwendet (*Mixed Model for Repeated Measurements*, MMRM). Gemäß dem SAP wurden Studienvisite, randomisierter Studienarm sowie die Interaktion zwischen Studienvisite und randomisiertem Studienarm als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate berücksichtigt.

Sofern nicht abweichend beschrieben, wurde ein MMRM mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet. Falls das Modell nicht konvergierte, wurde die Compound-Symmetry-Struktur verwendet.

Diese Art von MMRM ist jedoch ungeeignet für die Analyse von longitudinalen Daten mit ungleichen Varianzen zwischen den Studienarmen [114]. Falls mittels des Levene-Testes mit einem Signifikanzniveau  $\leq 0,05$  nachgewiesen wurde, dass die Varianzen zwischen den Studienarmen ungleich sind, wurde daher zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die diesen Effekt angemessen berücksichtigt. Hierfür wurden die Varianzen im MMRM separat geschätzt.

Sofern nicht abweichend beschrieben, wurden die mittlere Veränderungen und die Differenz der mittleren Veränderungen auf Basis der Kleinste-Quadrate-Methode mit den dazugehörigen 95%-KI und p-Werten dargestellt. Die Endwerte für den jeweiligen Studienarm sind ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. Im Falle von logarithmierten Messwerten (Arginin, GC und Ornithin) wurde die mittlere Veränderung auf Basis des geometrischen MW (GMW) und das Verhältnis der GMW (Pegzilarginase/Placebo) auf Basis der Kleinste-Quadrate-Methode mit den dazugehörigen 95%-KI und p-Wert dargestellt.

Des Weiteren wurde für alle Endpunkte mit kontinuierlichen Messwerten die standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD) in Form des Hedges'g sowie das zugehörige 95%-KI dargestellt. Die SMD wurde berechnet, indem die Differenz der mittleren Veränderungen auf Basis der Kleinste-Quadrate-Methode durch die gepoolte Standardabweichung (SD) geteilt wurde. Im Falle von logarithmierten Messwerten (Arginin, GC und Ornithin) wurden SD und SMD direkt auf Basis der logarithmierten Daten berechnet.

MMRM berücksichtigen fehlende Werte und interpolieren diese. Sofern nicht abweichend beschrieben, wurde daher keine gesonderte Ersetzungsstrategie verwendet. Da ein Patient die Studie vor Woche 24 verließ, wurden die fehlenden Daten der Arginin-, GC- und Ornithin-Konzentration im Plasma für die Analyse der Mittelwerte über die Zeit mittels LOCF ersetzt.

### **Subgruppenanalysen**

Für jede Subgruppe wurde ein Interaktionstest durchgeführt. Für kontinuierliche Endpunkte wurde der Interaktions-p-Wert mittels eines MMRM berechnet. Studienvisite, randomisierter Studienarm, Interaktion zwischen Studienvisite und randomisiertem Studienarm, Subgruppe und Interaktion zwischen Subgruppe und randomisiertem Studienarm wurden als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate berücksichtigt. Sofern nicht abweichend beschrieben, wurde ein MMRM mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet. Falls das Modell nicht konvergierte, wurde die Compound-Symmetry-Struktur verwendet.

Für binäre Endpunkte wurden der Interaktions-p-Wert zu Woche 24 mittels logistischer Regression berechnet. Randomisierter Studienarm, Subgruppe und Interaktion zwischen Subgruppe und randomisiertem Studienarm wurden als feste Effekte berücksichtigt.

Sämtliche zuvor beschriebenen Analysen wurden mit dem Programm SAS (Version 9.4) durchgeführt.

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>10</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>11</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>12, 10</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

---

<sup>10</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

<sup>11</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>12</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Da eine relevante RCT identifiziert wurde (PEACE), wurde keine Meta-Analyse durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.3).

#### **4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen**

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

In Übereinstimmung mit den Angaben des SAP wurde für die folgenden Endpunkte ein Wilcoxon Rangsummentest durchgeführt: 2MWT, GMFM, FMS, GFAQ, VABS-II, Arginin-, GC- und Ornithin-Konzentration im Plasma. Zudem wurde für Endpunkte mit statistisch signifikanten Ergebnissen eine Tipping-Point-Analyse durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen sind in Anhang 4-G dargestellt.

Zudem wurden endpunktspezifisch Sensitivitätsanalysen durchgeführt, wenn dies aufgrund der Korrektur von Messwerten oder aus statistischen Gründen notwendig war. Eine detaillierte Beschreibung dieser Sensitivitätsanalysen ist für die betreffenden Endpunkte in Abschnitt 4.2.5.2.2 dokumentiert und die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt.

#### **4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden.

Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Der potenzielle Einfluss von Patientencharakteristika auf die Ergebnisse wurde für alle patientenrelevanten Endpunkte mittels Subgruppenanalysen evaluiert. Hierfür wurden die folgenden Subgruppenmerkmale verwendet, die im SAP der PEACE-Studie präspezifiziert waren.

- Alter zum Zeitpunkt des Screenings (< 10,5 Jahre vs. ≥ 10,5 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- GMFCS-Klasse zu Baseline (I vs. ≥ II)
- Region (USA vs. außerhalb der USA)

Für das Merkmal „Alter zum Zeitpunkt des Screenings“ war *a priori* die Subgruppenanalyse < 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre geplant. Da nur 3 Patienten in der PEACE-Studie 18 Jahre alt oder

älter waren, wurde im Rahmen des Dossiers stattdessen das mediane Alter der Patienten (10,5 Jahre) als Trennpunkt für die Subgruppen genutzt.

Die Auswahl der Subgruppenmerkmale entspricht der Modulvorlage des G-BA, wobei die Krankheitsschwere durch die GMFCS-Klasse abgebildet wird.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>13</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>14</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>15</sup> und Rücker (2012)<sup>16</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>17</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es

---

<sup>13</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWiG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>14</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

<sup>15</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>16</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

<sup>17</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>18, 19, 20</sup>

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

---

<sup>18</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>19</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>20</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
PEACE	ja	nein <sup>a</sup>	Abgeschlossen	24-wöchige RCT-Phase LTE-Phase (maximale Dauer ca. 150-Wochen) <u>1. Datenschnitt:</u> 14.10.2021 (Abschluss der RCT-Phase)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pegzilarginase in Kombination mit IDM</li> <li>• Placebo in Kombination mit IDM</li> </ul>
CAEB1102-102A	ja	nein <sup>a</sup>	Abgeschlossen	Maximale Dauer: 4 Jahre Datenschnitt: 11.06.2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pegzilarginase in Kombination mit IDM</li> </ul>
CAEB1102-101A	ja	nein <sup>a</sup>	Abgeschlossen	21 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pegzilarginase in Kombination mit IDM</li> </ul>
IDM: Individual Disease Management; LTE: Long Term Extension					
a) Immedica Pharma AB ist der Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-5 hat den Stand: 12.01.2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CAEB1102-102A	Ausschlusskriterium 5: Einarmige Studie, kein Vergleich gegenüber dem bisherigen Therapiestandard möglich.
CAEB1102-101A	Ausschlusskriterium 5: Einarmige Studie, kein Vergleich gegenüber dem bisherigen Therapiestandard möglich.

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

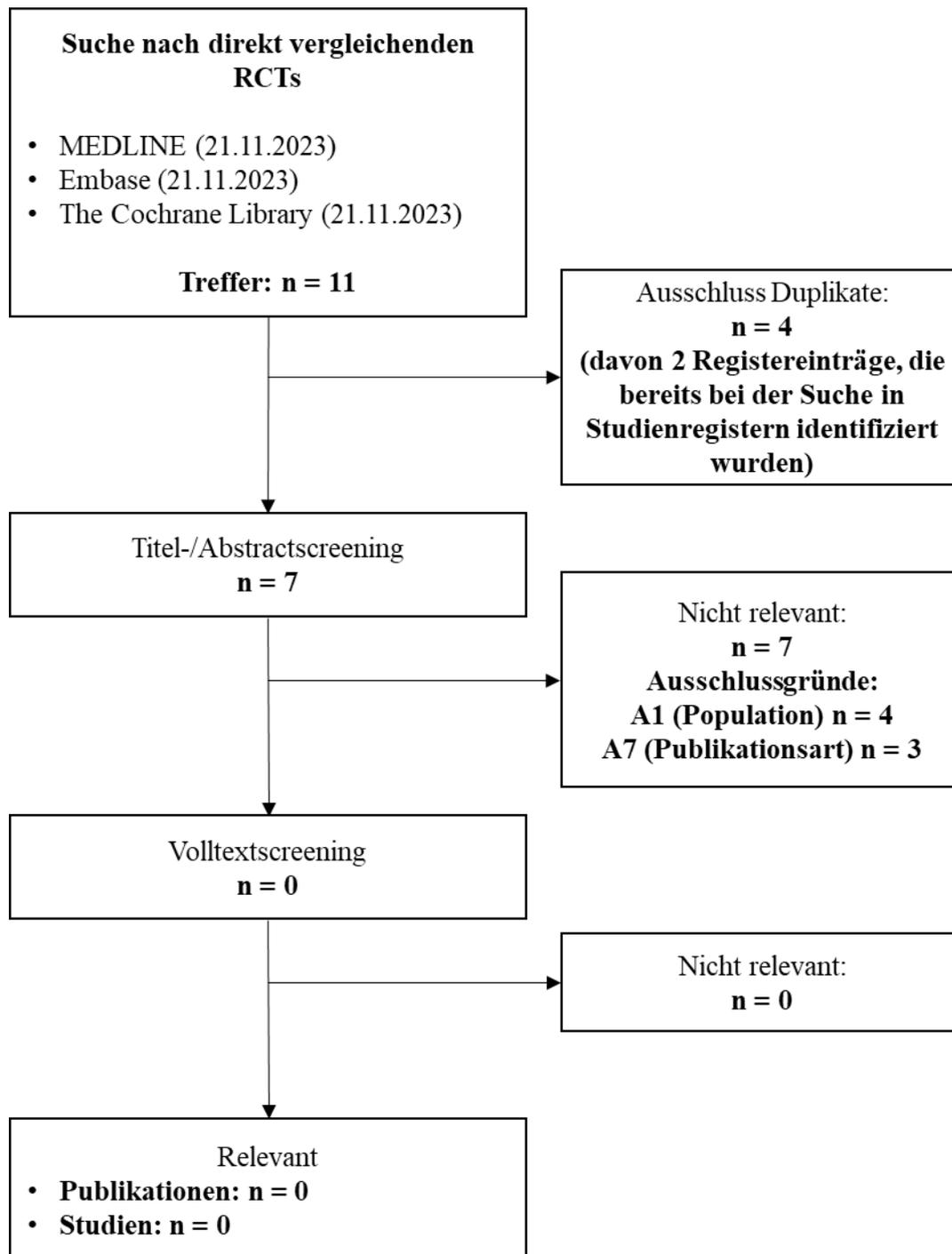


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche

*Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
PEACE	EU-CTR [115] ClinicalTrials.gov [116] ICTRP [117]	ja	nein	Abgeschlossen
<p>a) Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i></p>				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Suche in den Studienregistern EU-CTR, ClinicalTrials.gov und ICTRP wurde am 01.11.2023 durchgeführt. Keiner der identifizierten Registereinträge enthielt Ergebnisberichte. Die Suche in den Studienergebnisdatenbanken *EMA Clinical Data* und *AMIS* wurde am 01.11.2023 durchgeführt. Bei der Suche in diesen Studienergebnisdatenbanken wurden keine Ergebnisberichte zur PEACE-Studie identifiziert.

Stand der Information: 01.11.2023

#### 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des*

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a) Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde am 06.11.2023 durchgeführt, es wurden keine relevanten Studien identifiziert.

Stand der Information: 06.11.2023

#### 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>Aktivkontrolliert<sup>e</sup></b>						
PEACE	Ja	nein <sup>f</sup>	ja <sup>f</sup>	Ja [118]	Ja [115-117]	Nein
<p>ARG1-D: <i>Arginase-1 Deficiency</i>, IDM: <i>Individual Disease Management</i></p> <p>a) Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b) Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c) Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d) Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e) Placebo in Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.</p> <p>f) Immedica Pharma AB ist der Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.</p>						

### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Die PEACE-Studie besteht aus drei Phasen: einer 3- bis 4-wöchigen Screening-Phase, einer 24-wöchigen RCT-Phase und einer Langzeit-Extensionsphase (*Long Term Extension*, LTE) mit einer maximalen Dauer von 150 Wochen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird ausschließlich die RCT-Phase der PEACE-Studie herangezogen, die zum Datenschnitt (14.10.2021) abgeschlossen war. Alle Angaben in Abschnitt 4.3 beziehen sich daher auf diese Phase der Studie.

In Abschnitt 4.4 werden ergänzend Ergebnisse zum Datenschnitt (24.01.2023) für Woche 144 der LTE-Phase deskriptiv dargestellt (d. h. Woche 168 der PEACE-Studie).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PEACE	RCT, doppelblind, parallel, Placebo- kontrolliert <sup>a</sup> , multizentrisch	ARG1-D- Patienten ≥ 2 Jahre	Pegzilarginase + IDM <sup>a</sup> (N = 21) Placebo + IDM <sup>a</sup> (N = 11)	Screening: 3–4 Wochen <sup>b</sup> RCT-Phase: 24 Wochen <sup>b</sup> 1. Datenschnitt <sup>c</sup> : 14.10.2021	19 Zentren in 7 Ländern (USA, UK, Österreich, Frankreich, Deutschland, Kanada, Italien)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Plasma-Arginin  <u>Zentrale sekundäre Endpunkte:</u> 2MWT, GMFM-E  <u>Weitere patienten- relevante Endpunkte:</u> GMFM-D, Ornithin, GC, FMS, GFAQ, VABS-II, CaGI-C, CGI-C, CaGI-S, CGI-S, 9HPT, PedsQL, SF-36, WIS, Plasma- Ammoniak; UE
<p>2MWT: 2-Minute Walking Test, 9HPT: 9-Hole Pegboard Test, ARG1-D: Arginase-1 Deficiency, CaGI-C: Caregiver Global Impressions of Change, CaGI-S: Caregiver Global Impressions of Severity, CGI-C: Clinician Global Impressions of Change, CGI-S: Clinician Global Impressions of Severity, COVID-19: Coronavirus Disease 2019, FMS: Functional Mobility Scale, GC: Guanidino Compound, GFAQ: Gillette Functional Assessment Questionnaire, GMFM: Gross Motor Function Measure-88, IDM: Individual Disease Management, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory, RCT: Randomized Controlled Trial, SF-36: 36-Item Short Form Health Survey, UE: Unerwünschtes Ereignis, UK: United Kingdom, USA: United States of America, VABS-II: Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition, WIS: Wechsler Intelligence Scales,</p> <p>a) Placebo in Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.</p> <p>b) Aufgrund der COVID-19-Pandemie kam es zu Unterbrechungen der Studie, weshalb sich Patienten auch länger in den jeweiligen Phasen der Studie befinden konnten. Während der RCT-Phase waren 2 Patienten im Pegzilarginase-Arm und 1 Patient im Placebo-Arm von einer Studienunterbrechung betroffen. Die durchschnittliche Dauer der Studienunterbrechung lag im Pegzilarginase-Arm bei 32 Wochen und im Placebo-Arm bei 28 Wochen. In beiden Studienarmen erhielten die Patienten im Durchschnitt 2 Dosen der Studienmedikation vor der Studienunterbrechung. Nach Unterbrechung der Studie wurde die RCT-Phase neu gestartet und die Patienten für 24 Wochen behandelt.</p> <p>c) Ende der RCT-Phase.</p>						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Pegzilarginase <sup>a</sup>	Placebo <sup>a</sup>
PEACE	0,05–0,20 mg/kg KG <sup>b</sup> i. v. QW Anfangsdosis: 0,1 mg/kg KG. Dosisanpassungen ab Visite 5 <ul style="list-style-type: none"> <li>Dosiserhöhung um 0,1 mg/kg KG wenn die Plasma-Arginin-Konzentration 168 Stunden nach einer Dosis &gt; 150 µmol/L liegt, die Dosis während der letzten beiden Visiten nicht verändert wurde und die letzten beiden Visiten nicht verpasst wurden Maximale Dosis: 0,2 mg/kg KG</li> <li>Dosisreduktion um 0,05 mg/kg KG wenn Plasma-Arginin 168 Stunden nach einer Dosis bei zwei aufeinander folgenden Visiten &lt; 50 µmol/L Minimale Dosis: 0,05 mg/kg KG</li> </ul>	Placebo i. v. QW
ARG1-D: <i>Arginase-1 Deficiency</i> , i. v.: Intravenös, IDM: <i>Individual Disease Management</i> , KG: Körpergewicht, QW: Einmal wöchentlich		
a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.		

Tabelle 4-12: Demographische Charakteristika der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup> (N = 21)	Placebo <sup>a</sup> (N=11)	Gesamt (N = 32)
<b>Alter in Jahren</b>			
MW (SD)	9,6 (6,16)	12,9 (6,77)	10,7 (6,47)
Median	8	12	10,5
Min; Max	2; 28	5; 29	2; 29
<b>Altersgruppen, n (%)</b>			
2 bis < 6	5 (23,8)	1 (9,1)	6 (18,8)
6 bis < 12	8 (38,1)	4 (36,4)	12 (37,5)
12 bis < 18	7 (33,3)	4 (36,4)	11 (34,4)
≥ 18	1 (4,8)	2 (18,2)	3 (9,4)
<b>Gewicht in kg</b>			
MW (SD)	29,2 (13,55)	41,3 (17,90)	33,4 (16,00)
Median	27,1	36,2	31
Min; Max	12; 62	19; 76	12; 76
<b>Größe in cm</b>			
MW (SD)	124,0 (23,13)	138,8 (20,30)	129,1 (23,00)
Median	128,8	137,9	133,3
Min; Max	77; 162	113; 170	77; 170

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup> (N = 21)	Placebo <sup>a</sup> (N=11)	Gesamt (N = 32)
<b>BMI in kg/m<sup>2</sup></b>			
MW (SD)	18,0 (3,04)	20,3 (4,02)	18,8 (3,52)
Median	17,6	20,4	18,1
Min; Max	14; 25	15; 28	14; 28
<b>Geschlecht, n (%)</b>			
Weiblich	9 (42,9)	4 (36,4)	13 (40,6)
Männlich	12 (57,1)	7 (63,6)	19 (59,4)
<b>Ethnie, n (%)</b>			
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0	0	0
Asiatisch	3 (14,3)	3 (27,3)	6 (18,8)
Schwarz oder afroamerikanisch	0	2 (18,2)	2 (6,3)
Ureinwohner Hawaii oder Pazifik-Inseln	0	0	0
Weiß	10 (47,6)	4 (36,4)	14 (43,8)
Andere	6 (28,6)	0	6 (18,8)
Mehrere Ethnien <sup>b</sup>	1 (4,8)	1 (9,1)	2 (6,3)
Fehlender Wert	1 (4,8)	1 (9,1)	2 (6,3)
<b>Geographische Region, n (%)</b>			
USA	8 (38,1)	6 (54,5)	14 (43,8)
Außerhalb USA	13 (61,9)	5 (45,5)	18 (56,3)
ARG1-D: <i>Arginase-1 Deficiency</i> , IDM: <i>Individual Disease Management</i> , Min: Minimum; Max: Maximum; MW: Mittelwert; n: Anzahl der betroffenen Patienten, SD: <i>Standard Deviation</i>			
a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.			
b) Diese Kategorie erfasst Patienten, die mehrere Ethnien angegeben haben.			

Tabelle 4-13: Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup> (N = 21)	Placebo <sup>a</sup> (N = 11)	Gesamt (N = 32)
<b>Alter beim Auftreten erster Symptome</b>			
MW (SD)	1,6 (2,52)	2,5 (2,02)	1,9 (2,37)
Median	1	2	1
Min; Max	0; 10	0; 7	0; 10
<b>Methode der Diagnose<sup>b</sup>, n (%)</b>			
Arginin-Konzentration	18 (85,7)	10 (90,9)	28 (87,5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>PEACE</b>	<b>Pegzilarginase<sup>a</sup></b> (N = 21)	<b>Placebo<sup>a</sup></b> (N = 11)	<b>Gesamt</b> (N = 32)
Enzymaktivität in Erythrozyten	1 (4,8)	4 (36,4)	5 (15,6)
DNA-Test	17 (81,0)	9 (81,8)	26 (81,3)
Neugeborenen-Screening	6 (28,6)	2 (18,2)	8 (25,0)
<u>Andere Methode zu Diagnose</u>	3 (14,3)	0	3 (9,4)
Familienanamnese	1 (4,8)	0	1 (3,1)
Plasma-Aminosäuren-profil	1 (4,8)	0	1 (3,1)
Erhöhte Ammoniak-Werte	1 (4,8)	0	1 (3,1)
<b>DNA-Test auf ARG1-D assoziierte Mutationen, n (%)</b>			
Ja	21 (100,0)	11 (100,0)	32 (100,0)
<b>Alter bei ARG1-D-Diagnose</b>			
MW (SD)	2,8 (4,06)	4,2 (3,07)	3,3 (3,75)
Median	0,7	4,6	2,6
Min; Max	0; 15	0; 11	0; 15
<b>5-Meter-Gehfähigkeit, n (%)</b>			
Normal	12 (57,1)	2 (18,2)	14 (43,8)
Minimal oder moderat beeinträchtigt	7 (33,3)	8 (72,7)	15 (46,9)
Schwere Beeinträchtigung	2 (9,5)	1 (9,1)	3 (9,4)
Nicht in der Lage	0	0	0
<b>50-Meter-Gehfähigkeit, n (%)</b>			
Normal	9 (42,9)	2 (18,2)	11 (34,4)
Minimal oder moderat beeinträchtigt	8 (38,1)	6 (54,5)	14 (43,8)
Schwere Beeinträchtigung	2 (9,5)	2 (18,2)	4 (12,5)
Nicht in der Lage	2 (9,5)	1 (9,1)	3 (9,4)
<b>500-Meter-Gehfähigkeit, n (%)</b>			
Normal	6 (28,6)	1 (9,1)	7 (21,9)
Minimal oder moderat beeinträchtigt	9 (42,9)	5 (45,5)	14 (43,8)
Schwere Beeinträchtigung	4 (19,0)	1 (9,1)	5 (15,6)
Nicht in der Lage	2 (9,5)	4 (36,4)	6 (18,8)
<b>Fähigkeit, Treppen zu steigen, n (%)</b>			
Normal	9 (42,9)	2 (18,2)	11 (34,4)
Minimal oder moderat beeinträchtigt	6 (28,6)	5 (45,5)	11 (34,4)
Schwer beeinträchtigt	1 (4,8)	1 (9,1)	2 (6,3)
Nicht in der Lage	4 (19,0)	3 (27,3)	7 (21,9)

<b>PEACE</b>	<b>Pegzilarginase<sup>a</sup></b> (N = 21)	<b>Placebo<sup>a</sup></b> (N = 11)	<b>Gesamt</b> (N = 32)
<b>Hilfsmittel zur Fortbewegung benötigt, n (%)</b>			
Ja	7 (33,3)	5 (45,5)	12 (37,5)
Nein	14 (66,7)	6 (54,5)	20 (62,5)
<b>Distanz, für die das Hilfsmittel benötigt wird, n (%)</b>			
Kurze Distanzen	6 (28,6)	3 (27,3)	9 (28,1)
Moderate Distanzen	5 (23,8)	5 (45,5)	10 (31,3)
Längere Distanzen	6 (28,6)	4 (36,4)	10 (31,3)
<b>Art des Hilfsmittels<sup>b</sup>, n (%)</b>			
Knöchel-Fuß-Orthese	4 (19,0)	3 (27,3)	7 (21,9)
Gehstock mit einer Spitze	1 (4,8)	0	1 (3,1)
Gehstock mit vier Spitzen	0	0	0
Unterarmgehstützen	0	0	0
Standard-Gehgestell	1 (4,8)	1 (9,1)	2 (6,3)
Gehgestell mit 2 Rädern	0	0	0
Gehgestell mit 4 Rädern	0	0	0
Rollstuhl	3 (14,3)	3 (27,3)	6 (18,8)
Andere Hilfsmittel	1 (4,8)	1 (9,1)	2 (6,3)
<b>GMFCS-Klassifizierung, n (%)</b>			
I	9 (42,9)	5 (45,5)	14 (43,8)
II	9 (42,9)	4 (36,4)	13 (40,6)
III	0	0	0
IV	3 (14,3)	2 (18,2)	5 (15,6)
V	0	0	0
<b>Ausmaß der Spastizität, n (%)</b>			
Nicht vorhanden	8 (38,1)	3 (27,3)	11 (34,4)
Mild	7 (33,3)	2 (18,2)	9 (28,1)
Moderat	5 (23,8)	4 (36,4)	9 (28,1)
Schwer	1 (4,8)	2 (18,2)	3 (9,4)
<b>Lokalisation der Spastizität<sup>b</sup>, n (%)</b>			
Rechte obere Extremität	1 (4,8)	3 (27,3)	4 (12,5)
Linke obere Extremität	1 (4,8)	3 (27,3)	4 (12,5)
Rechte untere Extremität	13 (61,9)	8 (72,7)	21 (65,6)
Linke untere Extremität	13 (61,9)	8 (72,7)	21 (65,6)
<b>Muskelkrämpfe, n (%)</b>			
Ja	3 (14,3)	4 (36,4)	7 (21,9)
Nein	18 (85,7)	7 (63,6)	25 (78,1)

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup> (N = 21)	Placebo <sup>a</sup> (N = 11)	Gesamt (N = 32)
<b>Alter beim Auftreten erster Muskelkrämpfe in Jahren</b>			
N	3	3	6
MW (SD)	5,0 (3,00)	9,3 (2,08)	7,2 (3,31)
Median	5	10	7,5
Min; Max	2; 8	7; 11	2; 11
<b>Krampfanfälle, n (%)</b>			
Ja	7 (33,3)	4 (36,4)	11 (34,4)
Nein	14 (66,7)	7 (63,6)	21 (65,6)
<b>Anzahl der Krampfanfälle im letzten Monat</b>			
N	7	4	11
MW (SD)	0	0	0
Median	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0; 0	0; 0	0; 0
<b>Anzahl der Krampfanfälle im letzten Jahr</b>			
N	7	4	11
MW (SD)	0,1 (0,38)	17,5 (35,00)	6,5 (21,08)
Median	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0; 1	0; 70	0; 70
<b>Alter bei erstmaligem Auftreten von Krampfanfällen in Jahren</b>			
N	6	4	10
MW (SD)	5,2 (2,14)	3,0 (0,82)	4,3 (2,00)
Median	4,5	3,0	4,0
Min; Max	3; 9	2; 4	2; 9
<b>Kognitive Einschränkungen, n (%)</b>			
Ja	12 (57,1)	10 (90,9)	22 (68,8)
Nein	9 (42,9)	1 (9,1)	10 (31,3)
<b>Alter bei erstmaligem Auftreten kognitiver Einschränkungen in Jahren</b>			
N	10	9	19
MW (SD)	4,1 (2,96)	6,4 (4,39)	5,2 (3,79)
Median	3,5	6,0	5,0
Min; Max	1; 11	1; 13	1; 13
<b>Sprachverzögerung, n (%)</b>			
Ja	13 (61,9)	7 (63,6)	20 (62,5)
Nein	8 (38,1)	4 (36,4)	12 (37,5)
<b>Alter bei erstmaligem Auftreten der Sprachverzögerung in Jahren</b>			
N	10	6	16

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>PEACE</b>	<b>Pegzilarginase<sup>a</sup></b> (N = 21)	<b>Placebo<sup>a</sup></b> (N = 11)	<b>Gesamt</b> (N = 32)
MW (SD)	4,0 (3,23)	5,2 (4,45)	4,4 (3,63)
Median	3,0	5,0	3,5
Min; Max	1; 11	1; 13	1; 13
<b>Anomaler Leberfunktionstest, n (%)</b>			
Ja	14 (66,7)	9 (81,8)	23 (71,9)
Nein	7 (33,3)	2 (18,2)	9 (28,1)
<b>Art des anomalen Leberfunktionstest<sup>b</sup>, n (%)</b>			
ALT/AST erhöht	13 (61,9)	9 (81,8)	22 (68,8)
Prothrombinzeit/INR erhöht	8 (38,1)	3 (27,3)	11 (34,4)
Anomales Fibrinogen	0	0	0
GGT erhöht	2 (9,5)	0	2 (6,3)
Andere	1 (4,8)	0	1 (3,1)
<b>Alter bei erstmaligem Auftreten eines anomalen Leberfunktionstest in Jahren</b>			
N	11	6	17
MW (SD)	5,7 (7,42)	3,7 (2,25)	5,0 (6,08)
Median	2,0	4,0	4,0
Min; Max	1; 26	1; 6	1; 26
<b>Historische Arginin-Konzentration in µmol/L</b>			
N	19	11	30
MW (SD)	409,4 (114,83)	476,1 (124,09)	433,9 (120,6)
Median	409,0	454,0	415,5
Min; Max	173; 724	277; 664	173; 724
<b>Test auf ARG1-Enzymaktivität in Erythrozyten, n (%)</b>			
Ja	15 (71,4)	10 (90,9)	25 (78,1)
Nein	6 (28,6)	1 (9,1)	7 (21,9)
<b>ARG1-Enzymaktivität</b>			
N	19	11	30
MW (SD)	0,06 (0,16)	0,02 (0,06)	0,04 (0,13)
Median	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0; 0,5	0; 0,2	0; 0,5
<b>Hyperammonämie in der Anamnese, n (%)</b>			
Ja	12 (57,1)	6 (54,5)	18 (56,3)
Nein	9 (42,9)	5 (45,5)	14 (43,8)
<b>Alter bei Auftreten der ersten hyperammonämischen Episode in Jahren</b>			
N	12	6	18
MW (SD)	5,3 (7,26)	4,7 (4,89)	5,1 (6,42)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup> (N = 21)	Placebo <sup>a</sup> (N = 11)	Gesamt (N = 32)
Median	2,5	3,5	3,0
Min; Max	0; 25	0; 14	0; 25
Unbekannt	9	5	14
<p>ALT: Alanin-Aminotransferase, ARG1-D: Arginase-1 Deficiency, AST: Aspartat-Aminotransferase, DNA: Desoxyribonukleinsäure, GGT: Gamma-Glutamyltransferase, GMFCS: <i>Gross Motor Function Classification System</i>, IDM: <i>Individual Disease Management</i>, INR: <i>International Normalized Ratio</i>, Max: Maximum, Min: Minimum, MW: Mittelwert, N: Anzahl der Patienten mit Daten, n: Anzahl der betroffenen Patienten, SD: <i>Standard Deviation</i></p> <p>a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.</p> <p>b) Es konnte mehr als eine Antwortmöglichkeit gewählt werden</p>			

Tabelle 4-14: Erkrankungen in der Vorgeschichte, die von  $\geq 2$  Patienten berichtet wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup> (N = 21)	Placebo <sup>a</sup> (N = 11)	Gesamt (N = 32)
<b>SOC<sup>b</sup></b>			
<b>PT<sup>b</sup></b>			
<b>Jegliche Erkrankung in der Vorgeschichte</b>	21 (100)	11 (100)	32 (100)
<b>Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen</b>	21 (100)	11 (100)	32 (100)
Arginasemangel	21 (100)	11 (100)	32 (100)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	6 (28,6)	6 (54,5)	12 (37,5)
Obstipation	3 (14,3)	1 (9,1)	4 (12,5)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	8 (38,1)	7 (63,6)	15 (46,9)
Entwicklungsverzögerung	3 (14,3)	4 (36,4)	7 (21,9)
Gangstörung	3 (14,3)	2 (18,2)	5 (15,6)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	3 (14,3)	0	3 (9,4)
Steatosis hepatis	2 (9,5)	0	2 (6,3)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	4 (19,0)	1 (9,1)	5 (15,6)
Jahreszeitbedingte Allergie	2 (9,5)	0	2 (6,3)
<b>Untersuchungen</b>	14 (66,7)	9 (81,8)	23 (71,9)
Alaninaminotransferase erhöht	12 (57,1)	7 (63,6)	19 (59,4)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstoerungen</b>	16 (76,2)	7 (63,6)	23 (71,9)
Hyperammonaemie	10 (47,6)	4 (36,4)	14 (43,8)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup> (N = 21)	Placebo <sup>a</sup> (N = 11)	Gesamt (N = 32)
<b>SOC<sup>b</sup></b>			
PT <sup>b</sup>			
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	9 (42,9)	5 (45,5)	14 (43,8)
Muskelspasmen	2 (9,5)	2 (18,2)	4 (12,5)
Deformität des Fußes	0	2 (18,2)	2 (6,3)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	18 (85,7)	11 (100)	29 (90,6)
Kognitive Störung	6 (28,6)	5 (45,5)	11 (34,4)
Diplegie	2 (9,5)	0	2 (6,3)
Muskelspastik	2 (9,5)	1 (9,1)	3 (9,4)
Sprechstörung, entwicklungsbedingt	2 (9,5)	0	2 (6,3)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	7 (33,3)	2 (18,2)	9 (28,1)
Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung	2 (9,5)	1 (9,1)	3 (9,4)
Psychomotorische Verlangsamung	2 (9,5)	0	2 (6,3)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	3 (14,3)	2 (18,2)	5 (15,6)
Epistaxis	2 (9,5)	0	2 (6,3)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	5 (23,8)	2 (18,2)	7 (21,9)
Ekzem	2 (9,5)	0	2 (6,3)
<b>Chirurgische und medizinische Eingriffe</b>	7 (33,3)	6 (54,5)	13 (40,6)
Botulinumtoxininjektion	1 (4,8)	3 (27,3)	4 (12,5)
Zystenentfernung	2 (9,5)	0	2 (6,3)
ARG1-D: <i>Arginase-1 Deficiency</i> , IDM: <i>Individual Disease Management</i> , MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> , PT: <i>Preferred Term</i>			
a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.			
b) Kodiert mit MedDRA Version 24.0			

Tabelle 4-15: Begleitmedikation mit Stickstoff-Fängern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup> (N = 21)	Placebo <sup>a</sup> (N = 11)	Gesamt (N = 32)
Stickstoff-Fänger, n (%)	20 (95,2)	9 (81,8)	29 (90,6)
ARG1-D: <i>Arginase-1 Deficiency</i> , IDM: <i>Individual Disease Management</i> ,			
a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.			

Tabelle 4-16: Ernährungsspezifische Charakteristika der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup> (N = 21)	Placebo <sup>a</sup> (N = 11)
<b>Verschriebene Proteinmenge<sup>b</sup> (g/Tag)</b>		
N	18	9
MW (SD)	30,0 (12,31)	35,1 (14,39)
Median	30,0	28,0
Min; Max	13; 60	16; 60
<b>Tatsächlich konsumierte Proteinmenge<sup>b</sup> (g/Tag)</b>		
N	19	10
MW (SD)	25,0 (12,21)	38,1 (21,20)
Median	23,8	34,6
Min; Max	5; 54	11; 81
<b>Verschriebene Kalorienmenge (kcal/Tag)</b>		
N	18	9
MW (SD)	1603,8 (367,55)	1710,6 (411,75)
Median	1515,0	1800,0
Min; Max	1033; 2425	985; 2250
<b>Tatsächlich konsumierte Kalorienmenge (kcal/Tag)</b>		
N	19	10
MW (SD)	1402,5 (474,52)	1936,2 (773,06)
Median	1450,0	1884,0
Min; Max	571; 2070	1083; 3692
ARG1-D: <i>Arginase-1 Deficiency</i> , IDM: <i>Individual Disease Management</i> , kcal: Kilokalorien		
a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.		
b) Umfasst sowohl natürliches Protein als auch Supplementierung essenzieller Aminosäuren.		

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

#### **4.3.1.2.1.1 Studiendesign**

Die PEACE-Studie ist eine randomisierte, parallele, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegzilarginase im Vergleich zu Placebo, jeweils in Kombination mit individuellem Krankheitsmanagement (*Individual Disease Management, IDM*), bei Kindern im Alter ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit Arginase-1-Mangel (*ARG1-D*) zu untersuchen. Die PEACE-Studie besteht aus drei Phasen: einer 3- bis 4-wöchigen Screening-Phase, einer 24-wöchigen RCT-Phase und einer Langzeit-Extensionsphase (*Long Term Extension, LTE*) mit einer maximalen Dauer von 150 Wochen.

Es wurden insgesamt 32 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert (21 in den Pegzilarginase-Arm und 11 in den Placebo-Arm), und zwar stratifiziert nach dem Schweregrad der Hyperammonämie. Für die Stratifizierung wurden die folgenden Gruppen gebildet

- $\geq 1$  hyperammonämische Episode innerhalb der letzten 90 Tage vor Unterzeichnen der schriftlichen informierte Einwilligung oder  $\geq 2$  hyperammonämische Episoden innerhalb der letzten 365 Tage vor Unterzeichnen der schriftlichen informierte Einwilligung.
- Keine hyperammonämische Episoden innerhalb der letzten 365 Tage vor Unterzeichnen der schriftlichen informierte Einwilligung oder 1 hyperammonämische Episode, die mehr als 90 Tage vor Unterzeichnen der schriftlichen informierte Einwilligung auftrat.

#### **Intervention**

Die Patienten erhielten einmal wöchentlich entweder Pegzilarginase oder Placebo als intravenöse Infusion (siehe Tabelle 4-11). Patienten beider Studienarme erhielten zudem ihr vor Beginn der Studie etabliertes IDM. Hierzu gehörten diätetische Maßnahmen (Proteinrestriktion sowie evtl. Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine) sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschloss [4-6]. Die Anfangsdosis von Pegzilarginase betrug 0,1 mg/kg. In Übereinstimmung mit den Angaben der Fachinformation

konnten Dosisanpassungen ab Visite 5 wöchentlich in Abhängigkeit von der Plasma-Arginin-Konzentration vorgenommen werden. Für die Dosisanpassung wurde der folgende Algorithmus genutzt:

- Lag die Plasma-Arginin-Konzentration 168 Stunden nach der Gabe einer Pegzilarginase-Dosis über 150  $\mu\text{mol/L}$  und wurde für die letzten beiden Visiten dieselbe Dosis verwendet und keine der letzten beiden Visiten verpasst, wurde die Dosis um 0,1 mg/kg KG erhöht. Die maximale Dosis betrug 0,2 mg/kg KG.
- Lag die Plasma-Arginin-Konzentration bei zwei aufeinander folgenden Visiten 168 Stunden nach der Pegzilarginase-Gabe unter 50  $\mu\text{mol/L}$ , wurde die Dosis um 0,05 mg/kg KG gesenkt. Die minimale Pegzilarginase-Dosis betrug 0,05 mg/kg.

Patienten im Placebo-Arm erhielten eine Infusion, die im Volumen der theoretischen Gabe von Pegzilarginase entsprach.

Laut Fachinformation für Pegzilarginase wird eine Dosisanpassung in Schritten von 0,05 mg/kg KG empfohlen, um die therapeutischen Ziele zu erreichen [1], während in der PEACE-Studie eine Dosiserhöhung in Schritten von 0,1 mg/kg KG erfolgte. Eine Reduzierung der Dosis erfolgte in der PEACE-Studie, wie in der Fachinformation empfohlen, in Schritten von 0,05 mg/kg KG. Da die Empfehlungen der Fachinformation auf Daten der PEACE-Studie beruhen, ist von einer guten Vergleichbarkeit auszugehen.

### **Datenschnitt**

Der Datenschnitt für die vorliegenden Analysen (14.10.2021) wurde durchgeführt, nachdem alle Patienten die RCT-Phase abgeschlossen hatten. Der Datenschnitt war vorab geplant und dementsprechend im SAP spezifiziert.

#### **4.3.1.2.1.2 Studienpopulation**

Die Studienpopulation der PEACE-Studie umfasst ARG1-D-Patienten ab 2 Jahren. Zu Studienbeginn waren Patienten im Pegzilarginase-Arm im Mittel 9,6 Jahre und im Placebo-Arm 12,9 Jahre alt. Der Großteil der Patienten in beiden Studienarmen war jünger als 18 Jahre (90,6 %). Im Pegzilarginase-Arm waren 57,1 % der Patienten männlich und 42,9 % der Patienten weiblich, während im Placebo-Arm 63,6 % der Patienten männlich und 36,4 % der Patienten weiblich waren (siehe Tabelle 4-12). So gut wie alle Patienten (95,2 % im Pegzilarginase-Arm und 81,8 % im Placebo-Arm) erhielten während der Studie Stickstoff-Fänger als Teil des IDM (siehe Tabelle 4-15). Eine detaillierte Dokumentation der Begleitmedikationen ist in Anhang 4-G dargestellt. Die durchschnittliche Arginin-Konzentration war vor Studienbeginn im Pegzilarginase-Arm etwas niedriger als im Placebo-Arm (409,4  $\mu\text{mol/L}$  vs. 476,1  $\mu\text{mol/L}$ ), lag jedoch in beiden Studienarmen deutlich über den Leitlinienempfehlungen (< 200  $\mu\text{mol/L}$ ). Das Ausmaß der motorischen Einschränkungen, gemessen anhand der GMFCS-Klasse, war zwischen den Studienarmen vergleichbar. Im Pegzilarginase-Arm waren etwas weniger Patienten auf einen Rollstuhl angewiesen als im Placebo-Arm (14,3 % vs. 27,3 %), und auch von schwerer Spastizität waren im Pegzilarginase-Arm etwas weniger Patienten betroffen als im Placebo-Arm (4,8 % vs. 18,2 %). Der Anteil der Patienten mit kognitiven Einschränkungen war im Pegzilarginase-Arm etwas niedriger als im Placebo-Arm

(57,1 % vs. 90,9 %). Die verschriebene Proteinmenge war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Die verschriebene Kalorienzahl pro Tag (1,603,8 vs. 1,710,6 kcal/Tag), die tatsächlich konsumierten Kalorien (1.402,5 vs. 1.936,2 kcal/Tag) und das tatsächlich konsumierte Protein (25,0 vs. 38,1 g/Tag) war im Pegzilarginase-Arm jeweils etwas niedriger als im Placebo-Arm (siehe Tabelle 4-13, Tabelle 4-14).

### **Fazit zur Studienpopulation**

Die Patienten in den beiden Studienarmen der PEACE-Studie weisen bis auf geringe Unterschiede in einzelnen demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika eine hinreichende Vergleichbarkeit auf, insbesondere auch vor dem Hintergrund der extremen Seltenheit des ARG1-D und der entsprechend kleinen Studienpopulation.

#### **4.3.1.2.1.3 Behandlungs- und Beobachtungsdauer**

Im Rahmen der PEACE-Studie war eine Behandlungs- und Beobachtungsdauer von 24 Wochen für die RCT-Phase geplant, die tatsächliche Beobachtungsdauer war aufgrund von COVID-19-bedingten Studienunterbrechungen länger.

Während der RCT-Phase waren 2 Patienten im Pegzilarginase-Arm und 1 Patient im Placebo-Arm von einer Studienunterbrechung betroffen. Die durchschnittliche Dauer der Studienunterbrechung lag im Pegzilarginase-Arm bei 32 Wochen und im Placebo-Arm bei 28 Wochen. In beiden Studienarmen erhielten die Patienten im Durchschnitt 2 Dosen der Studienmedikation vor der Studienunterbrechung. Nach Unterbrechung der Studie wurde die RCT-Phase neu gestartet und die Patienten für 24 Wochen behandelt.

Es bestehen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Studienarmen bezüglich Behandlungs- und Beobachtungsdauer. So lag die mediane Beobachtungsdauer bezogen auf die RCT-Phase im Pegzilarginase-Arm bei 28,1 Wochen (Spanne: 12 bis 65 Wochen) und im Placebo-Arm bei 29,0 Wochen (Spanne: 27 bis 65 Wochen). Die mediane Behandlungsdauer lag in beiden Studienarmen bei 24 Wochen (Spanne: 6 bis 25 Wochen im Pegzilarginase-Arm und 22 bis 25 Wochen im Placebo-Arm). Die Behandlungsdauer wurde berechnet als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur letzten Dosis der Studienmedikation, wobei Studienunterbrechungen von diesem Zeitraum abgezogen wurden. Die Beobachtungsdauer wurde berechnet als die Zeit von der ersten Studienvisite bis zur letzten Studienvisite.

#### **4.3.1.2.1.4 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Die PEACE-Studie wurde in Deutschland sowie an Zentren in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA), dem Vereinigten Königreich (UK), Österreich, Frankreich, Kanada und Italien durchgeführt. Für diese Länder ist grundsätzlich von einem mit Deutschland vergleichbaren Versorgungskontext auszugehen. Die Subgruppenanalysen zeigten zudem keine relevanten Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Region (USA, außerhalb der USA) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der PEACE-Studie gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PEACE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung erfolgte mittels *Interactive Web/Voice Response System* (IXRS) wodurch eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet wurde. Mit Ausnahme der im Studienprotokoll explizit als unverblindet aufgeführten Personen waren alle in die Studie involvierten Personen bezüglich der Zuteilung zu den Behandlungsarmen verblindet. Patienten und deren Familien, die Prüfer, alle in die Studie involvierten Mitarbeiter vor Ort, die Prüfärzte, alle Mitarbeiter des Sponsors sowie alle Mitarbeiter von externen Dienstleistern waren verblindet. Ein unverblindeter Pharmazeut und, falls erforderlich, ein unverblindeter Arzt, war an jedem Prüfzentrum anwesend, um alle erforderlichen Änderungen der Dosierung des Studienmedikaments zu verwalten. Ein unverblindeter klinischer Monitor war vor Ort für die Prüfsubstanzbilanzierung zuständig. Personen, die mit der Verwaltung des IXRS betraut waren, hatten auf Grund ihrer Tätigkeit ebenfalls Zugang zu den Behandlungszuteilungen der Patienten. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und es liegen auch keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist daher niedrig.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>PEACE</b> Endpunkt
<b>Mortalität</b>
Mortalität wurde im Rahmen der UE erfasst. Es traten keine Todesfälle während der RCT-Phase der PEACE-Studie auf.
<b>Morbidität</b>
Krankheitsspezifische Laborparameter
Arginin <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der Arginin-Konzentration im Plasma von Baseline zu Woche 24</li> <li>• Anteil der Patienten mit Arginin-Konzentration im Plasma gemäß Leitlinienempfehlungen (&lt; 200 µmol/L) zu Woche 24</li> <li>• Anteil der Patienten mit Arginin-Konzentration im Plasma im Normbereich (<math>\geq 40</math> µmol/L–<math>\leq 115</math> µmol/L) zu Woche 24</li> </ul>
Guanidinverbindungen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der ArgA im Plasma von Baseline zu Woche 24</li> <li>• Veränderung der GAA im Plasma von Baseline zu Woche 24</li> <li>• Veränderung der GVA im Plasma von Baseline zu Woche 24</li> <li>• Veränderung von NAA im Plasma von Baseline zu Woche 24</li> </ul>
Ornithin <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der Ornithin-Konzentration im Plasma von Baseline zu Woche 24</li> </ul>
Ammoniak <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der Ammoniak-Konzentration im Plasma von Baseline zu Woche 24</li> </ul>
<b>Mobilitätsendpunkte</b>
2MWT <i>Hauptanalysen</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des 2MWT von Baseline zu Woche 24</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im 2MWT um <math>\geq 9</math> % von Baseline zu Woche 24</li> </ul> <i>Sensitivitätsanalyse</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im 2MWT um <math>\geq 15</math> % von Baseline zu Woche 24</li> </ul>
GMFM (alle Analysen wurden jeweils für den GMFM-D und den GMFM-E durchgeführt) <i>Hauptanalysen</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des GMFM von Baseline zu Woche 24</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im GMFM um <math>\geq</math> die GMFCS-basierten MID<sup>a</sup> von Baseline zu Woche 24</li> </ul> <i>Sensitivitätsanalysen (Korrektur eines Baseline-Wertes und ggf. Berücksichtigung der ungleichen Varianzen zwischen den Studienarmen)<sup>b</sup></i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des GMFM von Baseline zu Woche 24</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im GMFM um <math>\geq</math> die GMFCS-basierten MID von Baseline zu Woche 24</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im GMFM um <math>\geq 15</math> % von Baseline zu Woche 24</li> </ul>

<b>PEACE</b>
Endpunkt
Kombinierter Mobilitätsendpunkt
<i>Hauptanalyse</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um die jeweilige MID<sup>a, c</sup> in mindestens einem der Endpunkte 2MWT, GMFM-D oder GMFM-E</li> </ul>
<i>Sensitivitätsanalyse</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um die jeweilige MID<sup>a, c</sup> in mindestens einem der Endpunkte 2MWT, GMFM-D oder GMFM-E und keiner Verschlechterung um die jeweilige MID in einem der anderen Endpunkte</li> </ul>
FMS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der FMS von Baseline zu Woche 24</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der FMS um <math>\geq 1</math> Skalenstufe von Baseline zu Woche 24</li> </ul>
GFAQ
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des GFAQ von Baseline zu Woche 24</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im GFAQ um <math>\geq 2</math> Skalenstufen von Baseline zu Woche 24</li> </ul>
Adaptives Verhalten
VABS-II
<i>Hauptanalyse</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des VABS-II ABCS von Baseline zu Woche 24</li> <li>• Veränderung der VABS-II DCS von Baseline zu Woche 24</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um <math>\geq 7,5</math> Punkte im VABS-II ABCS zu Woche 24</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um <math>\geq 7,5</math> Punkte in den VABS-II DCS zu Woche 24</li> </ul>
<i>Sensitivitätsanalyse (Berücksichtigung von 2 Patienten, die in der initialen Analyse des CSR irrtümlich bei der Auswertung des ABCS nicht berücksichtigt wurden)</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des VABS-II ABCS von Baseline zu Woche 24</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um <math>\geq 7,5</math> Punkte im VABS-II ABCS zu Woche 24</li> </ul>
<i>Sensitivitätsanalyse<sup>d</sup> (Daten eines Patienten mit Datenerhebungsfehlern werden als fehlende Werte ersetzt)</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des DCS der VABS-II Domäne „motorische Fähigkeiten“ von Baseline zu Woche 24</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um <math>\geq 7,5</math> Punkte im DCS der VABS-II Domäne „motorische Fähigkeiten“ zu Woche 24</li> </ul>
Symptomatik des ARG1-D bewertet durch Betreuer/Prüfarzt
CaGI-C und CGI-C
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Darstellung der einzelnen Fragen des CaGI-C und des CGI-C zu Woche 24</li> </ul>
CaGI-S und CGI-S
<i>Hauptanalyse</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der einzelnen Fragen des CaGI-S und des CGI-S von Baseline zu Woche 24</li> </ul>
<i>Sensitivitätsanalyse<sup>e</sup></i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des CaGI-S zur Sozialisationsfähigkeit von Baseline zu Woche 24</li> </ul>

<b>PEACE</b>
Endpunkt
Manuelle Geschicklichkeit und Augen-Hand-Koordination
9HPT
<i>Hauptanalysen</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des 9HPT von Baseline zu Woche 24</li> </ul>
<i>Sensitivitätsanalyse<sup>f</sup> (Daten von 2 Patienten mit bekannten Datenerhebungsfehlern werden als fehlende Werte ersetzt)</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des 9HPT von Baseline zu Woche 24</li> </ul>
Neurokognitive Funktionsfähigkeit
<b>BSID-III</b>
Wird im Dossier nicht dargestellt <sup>g</sup> .
WIS
<i>Hauptanalyse</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des FSIQ von Baseline zu Woche 24</li> </ul>
<i>Sensitivitätsanalyse<sup>h</sup> (Daten von 4 Patienten mit auffälligen Messwerten wurden als fehlende Werte ersetzt)</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des FSIQ von Baseline zu Woche 24</li> </ul>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>
PedsQL
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der einzelnen Domänen des PedsQL von Baseline zu Woche 24</li> <li>• Veränderung der Summenwerte des PedsQL von Baseline zu Woche 24</li> </ul>
SF-36 <sup>i</sup>
Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit verwertbaren Daten nicht dargestellt.
<b>Verträglichkeit</b>
<i>Hauptanalysen</i>
Anteile an Patienten mit:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• SUE</li> <li>• Therapieabbrüche aufgrund von UE</li> <li>• UESI</li> </ul>
<i>Ergänzende Analysen</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtraten bereinigt um krankheitsbezogene Ereignisse</li> <li>• Jegliche UE inkl. nach SOC und PT</li> <li>• Schwere, moderate und milde UE nach SOC/PT</li> <li>• SUE nach SOC/PT</li> <li>• Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC/PT (deskriptiv)</li> <li>• UE nach Schweregrad</li> <li>• UESI nach Schweregrad</li> <li>• UE anomaler Leberfunktionstest (jegliche UE und UE nach Schweregrad)</li> </ul>
2MWT: 2-Minute Walking Test, 9HPT: 9-Hole Pegboard Test, ABCS: Adaptive Behaviour Composite Score, ArgA: Argininic Acid, BSID-III: Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition, CaGI-C: Caregiver Global Impressions of Change, CaGI-S: Caregiver Global Impressions of Severity, CGI-C: Clinician Global Impressions of Change, CGI-S: Clinician Global Impressions of Severity, DCS: Domain Composite Score, FMS: Functional Mobility Scale, FSIQ: Full Scale Intelligence Quotient, GAA: Guanidinoacetic Acid, GFAQ: Gillette Functional Assessment Questionnaire, GMFCS: Gross Motor Function Classification System, GMFM: Gross Motor Function Measure-88, GVA:

**PEACE****Endpunkt**

*Alpha-Keto-Delta-Guanidinovaleric Acid, MID: Minimal Important Difference, NAA: N-Acetyl-L-Arginin, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory, PT: Preferred Terms, RCT: Randomized Controlled Trial, SF-36: 36-Item Short Form Health Survey, SOC: System Organ Class, SUE: Schwerwiegendes UE, UE: Unerwünschtes Ereignis, UESI: UE von besonderem Interesse, VABS-II: Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition, WIS: Wechsler Intelligence Scales,*

- a) GMFM-D: GMFCS-I: 2,4; GMFCS-II: 3,3; GMFCS-III: 1,5; GMFM-E: GMFCS-I: 4,0; GMFCS-II: 2,8; GMFCS-III: 1,8
- b) Für die Sensitivitätsanalyse des GMFM-D wird das MMRM angepasst, um ungleiche Varianzen zwischen den Studienarmen adäquat zu berücksichtigen (Levene-Test:  $p = 0,0217$ ). Hierfür werden die Varianzen im MMRM separat geschätzt. Für den GMFM-E wird in der Sensitivitätsanalyse dasselbe MMRM verwendet wie in der Hauptanalyse. Für einen Patienten wurde kein Baseline-Wert für den GMFM D erhoben, jedoch als Wert irrtümlicherweise „0“ eingetragen und beim GMFM-E ein unvollständig ausgefüllter Fragebogen zu Baseline als vollständig ausgefüllter Fragebogen gewertet. Diese „0“ bzw. der unvollständig ausgefüllte Fragebogen wird für die Sensitivitätsanalyse dementsprechend zu einem fehlenden Wert korrigiert und die Messwerte dieses Patienten nicht berücksichtigt.
- c) 2MWT: 9 %
- d) In die Hauptanalyse gingen auch die Ergebnisse eines Patienten ein, dessen Messwerte durch Datenerhebungsfehler außerhalb der Skalenspannweite lagen, was nach Database Lock bemerkt wurde. Diese Daten wurden dementsprechend in der Sensitivitätsanalyse als fehlende Werte ersetzt.
- e) Für die Sensitivitätsanalyse des CaGI-S zur Sozialisationsfähigkeit wird das MMRM angepasst, um ungleichen Varianzen zwischen den Studienarmen adäquat zu berücksichtigen (Levene-Test:  $p = 0,0347$ ). Hierfür werden die Varianzen im MMRM separat geschätzt.
- f) In die Hauptanalyse gingen auch die Ergebnisse von 2 Patienten ein, deren Messwerte durch bekannte Datenerhebungsfehler zu Baseline implausibel hoch und daher verzerrt sind. Die Messwerte dieser Patienten wurden dementsprechend in der Sensitivitätsanalyse als fehlende Werte ersetzt.
- g) Da sich die Altersgruppen für die Fragebögen zur Erhebung der Kognitiven Funktion überschneiden, wurden im Zweifelsfall durch den Prüfarzt bewertet, welcher Fragebogen am besten für den Patienten geeignet war. Aufgrund dieses Vorgehens liegen nur für einen Patienten Daten zum BSID-III vor, alle anderen Patienten in der entsprechenden Altersklasse haben den WPPSI-IV verwendet, der Teil der WIS ist.
- h) Bei der Überprüfung durch einen externen Berater wiesen die Daten von 4 Patienten Unstimmigkeiten auf oder waren nicht überprüfbar. Die Messwerte dieser Patienten wurden dementsprechend in der Sensitivitätsanalyse als fehlende Werte ersetzt.
- i) Der SF-36 war in der PEACE-Studie für die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten  $\geq 19$  Jahre vorgesehen. In der PEACE-Studie waren zu Baseline 3 Patienten  $\geq 19$  Jahre alt.

**4.3.1.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – RCT**

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive

#### Standardabweichung

- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese

alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

#### **4.3.1.3.1.1 Mortalität**

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

#### 4.3.1.3.1.2 Morbidität

##### 4.3.1.3.1.2.1 Krankheitsspezifische Laborparameter

###### 4.3.1.3.1.2.1.1 Arginin-Konzentration im Plasma

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung der Arginin-Konzentration im Plasma

Operationalisierung in der PEACE-Studie
<p>Die Arginin-Konzentration im Plasma wurde in der PEACE-Studie einmal wöchentlich erhoben, und zwar jeweils 168 Stunden nach der letzten und unmittelbar vor der nächsten Gabe der Studienmedikation. Die Bestimmung des Plasma-Arginins erfolgte standardisiert in einem Zentrallabor. Für die Analysen wurden die logarithmierten Messwerte verwendet. Für die Darstellung im Dossier wurden die Ergebnisse anschließend mittels Exponentialfunktion transformiert.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Die Auswertung basiert auf allen randomisierten Patienten.</p> <p><i>Hauptanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der Arginin-Konzentration im Plasma von Baseline zu Woche 24 mittels MMRM</li> <li>• Anteil der Patienten, deren Arginin-Konzentration den Leitlinienempfehlungen entspricht (<math>&lt; 200 \mu\text{mol/L}</math>)</li> <li>• Anteil der Patienten mit Arginin-Konzentration im Normbereich (<math>\geq 40 \mu\text{mol/L} - \leq 115 \mu\text{mol/L}</math>)</li> </ul> <p>In das MMRM gehen Visite, Behandlung und Interaktion zwischen Visite und Behandlung als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate ein; es wird eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet.</p> <p>Ein Patient im Pegzilarginase-Arm brach die Studie vor Woche 24 ab. Die fehlenden Werte dieses Patienten werden mittels LOCF ersetzt.</p> <p>Detailinformationen zur Auswertung sind Abschnitt 4.2.5.2.2.4 und 4.2.5.2.2.1.1 zu entnehmen.</p>
<p>LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i>, MMRM: <i>Mixed Models for Repeated Measures</i></p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Arginin-Konzentration im Plasma in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PEACE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention to Treat</i>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Zudem liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit niedrig.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Arginin-Konzentration im Plasma für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-21: Ergebnisse für die Arginin-Konzentration im Plasma – Mittelwertanalysen aus der PEACE-Studie

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup>			Placebo <sup>a</sup>			Behandlungseffekt Pegzilarginase <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>a</sup>	
	N	Baseline-GMW (Log-Skala SD <sup>b</sup> )	Woche 24-GMW/ Baseline-GMW (Log-Skala SD <sup>b</sup> )	N	Baseline-GMW (Log-Skala SD <sup>b</sup> )	Woche 24-GMW/ Baseline-GMW (Log-Skala SD <sup>b</sup> )	GLSMR <sup>c</sup> [95-%-KI] p-Wert	SMD <sup>b</sup> gemäß Hedges' g [95-%-KI]
Arginin	21	354,00 (0,261)	0,24 (0,492)	11	464,74 (0,188)	0,92 (0,315)	0,23 [0,16; 0,33] <b>&lt;0,0001</b>	0,04 [0,01; 0,12]

ARG1-D: *Arginase-1 Deficiency*, GMW: Geometrischer Mittelwert, IDM: *Individual Disease Management*, KI: Konfidenzintervall, MMRM: *Mixed Model for Repeated Measurements*, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, SD: *Standard Deviation*, SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenzen, GLSMR: *Geometric Least Squares Mean Ratio* (Pegzilarginase/Placebo),

a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.

b) SD und SMD wurden auf Basis der logarithmierten Daten berechnet.

c) Es wurde ein MMRM mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet. Studienvsite, randomisierter Studienarm sowie die Interaktion zwischen Studienvsite und randomisiertem Studienarm wurden als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate berücksichtigt.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Arginin-Konzentration im Plasma – Responderanalysen aus der PEACE-Studie

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup>	Placebo <sup>a</sup>	Behandlungseffekt <sup>b</sup> Pegzilarginase <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>a</sup>			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Leitlinienempfehlung <sup>c</sup>	19/21 (90,48)	0/11 (0,00)	179,40 [7,90; 4.073,28]	21,27 [1,40; 322,14]	84,47 [67,04; 100,00]	<0,0001
Normbereich <sup>d</sup>	19/21 (90,48)	0/11 (0,00)	179,40 [7,90; 4.073,28]	21,27 [1,40; 322,14]	84,47 [67,04; 100,00]	<0,0001

ARG1-D: *Arginase-1 Deficiency*, IDM: *Individual Disease Management*, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Responder, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, OR: *Odds Ratio*, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.

b) Die Effektschätzer OR, RR und RD wurden unstratifiziert aus einer Vierfeldertafel berechnet. 95%-KI wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. Der p-Wert wurde mittels exaktem Fisher-Test berechnet.

c) < 200 µmol/L

d) ≥ 40 µmol/L und ≤ 115 µmol/L

Für die Veränderung der Arginin-Konzentration im Plasma von Baseline zu Woche 24 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pegzilarginase + IDM im Vergleich zu Placebo + IDM (siehe Tabelle 4-21). So wurde im Pegzilarginase-Arm zu Woche 24 eine Reduktion der Arginin-Konzentration um 76 % erreicht, während im Placebo-Arm eine Reduktion um 8 % zu beobachten war<sup>21</sup> (p-Wert < 0,0001).

Aus den Responderanalysen zu Woche 24 geht hervor, dass nahezu alle Patienten (90%) im Pegzilarginase-Arm sowohl das Zielkriterium laut Leitlinienempfehlungen (< 200 µmol/L) als auch eine Normalisierung der Arginin-Konzentration im Plasma (≥ 40 µmol/L und ≤ 115 µmol/L) erreichten. Im Placebo-Arm erreichte kein Patient die entsprechenden Zielkriterien (RR [95%-KI]: 21,27 [1,40; 322,14]; 90,48 % vs. 0,00 %; p-Wert < 0,0001) (siehe Tabelle 4-22).

Die Endwerte für den jeweiligen Studienarm sind ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum*

<sup>21</sup>Basierend auf dem geometrischen Mittelwert zu Woche 24 und zu Baseline (siehe Tabelle 4-21). Laut der Analyse mittels eines MMRM, wie sie in der Fachinformation zu Pegzilarginase zu finden ist, betrug die geschätzte Reduzierung in Woche 24 im Vergleich zu Baseline im Placebo-Arm 0,00 % [1].

*einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der PEACE-Studie auf den deutschen Versorgungskontext wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 auf Studienebene dargestellt. Darüber hinaus liegen keine endpunktspezifischen Merkmale vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.1.3.1.2.1.2 Weitere klinisch relevante Laborparameter**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-23: Operationalisierung der weiteren klinisch relevanten Laborparameter

<b>Operationalisierung in der PEACE-Studie</b>
<b><i>GC-Konzentration im Plasma</i></b>
Die GC-Konzentration im Plasma wurde in der PEACE-Studie zu Baseline, in Woche 2 und ab Woche 4 alle 4 Wochen erhoben. Die Bestimmung erfolgte standardisiert in einem Zentrallabor. Für die Analysen wurden die logarithmierten Messwerte verwendet, für die Darstellung im Dossier wurden die Ergebnisse anschließend mittels Exponentialfunktion transformiert.
<u>Auswertung</u>
Die Auswertung basiert auf allen randomisierten Patienten.
<i>Hauptanalysen</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der ArgA-Konzentration im Plasma von Baseline zu Woche 24</li> <li>• Veränderung der GAA-Konzentration im Plasma von Baseline zu Woche 24</li> <li>• Veränderung der GVA-Konzentration im Plasma von Baseline zu Woche 24</li> <li>• Veränderung der NAA-Konzentration im Plasma von Baseline zu Woche 24</li> </ul>
In das MMRM gehen Visite, Behandlung und Interaktion zwischen Visite und Behandlung als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate ein; es wird eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet.
Ein Patient im Pegzilarginase-Arm brach die Studie vor Woche 24 ab. Die fehlenden Werte dieses Patienten werden mittels LOCF ersetzt.
Detailinformationen zur Auswertung sind Abschnitt 4.2.5.2.2.4 und 4.2.5.2.2.1.1.2 zu entnehmen.

<b>Operationalisierung in der PEACE-Studie</b>
<b><i>Ornithin-Konzentration im Plasma</i></b>
<p>Die Ornithin-Konzentration im Plasma wurde in der PEACE-Studie einmal wöchentlich erhoben, und zwar jeweils 168 Stunden nach der letzten und unmittelbar vor der Gabe der nächsten Dosis der Studienmedikation. Die Bestimmung des Plasma-Ornithins erfolgte standardisiert in einem Zentrallabor. Für die Analysen wurden die logarithmierten Messwerte verwendet, für die Darstellung im Dossier wurden die Ergebnisse anschließend analog zum Studienbericht mittels Exponentialfunktion transformiert.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Die Auswertung basiert auf allen randomisierten Patienten.</p> <p><i>Hauptanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der Ornithin-Konzentration im Plasma von Baseline zu Woche 24 mittels MMRM</li> </ul> <p>In das MMRM gehen Visite, Behandlung und Interaktion zwischen Visite und Behandlung als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate ein; es wird eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet.</p> <p>Ein Patient im Pegzilarginase-Arm brach die Studie vor Woche 24 ab. Die fehlenden Werte dieses Patienten werden mittels LOCF ersetzt.</p> <p>Detailinformationen zur Auswertung sind Abschnitt 4.2.5.2.2.4 und 4.2.5.2.2.1.1.3 zu entnehmen.</p>
<b><i>Ammoniak-Konzentration im Plasma</i></b>
<p>Die Ammoniak-Konzentration im Plasma wurde in der PEACE-Studie zu Woche 6, 10, 15, 20 und 24 erhoben, und zwar vor Gabe der Studienmedikation. Die Bestimmung erfolgte in lokalen Laboren. Für die Auswertung wurden die Messwerte mittels der folgenden Formel normalisiert:</p> $\text{Normalisierter Messwert} = \text{lokaler Messwert } [\mu\text{mol/L}] \times (35/\text{obere Grenze des Normbereichs für das jeweilige Messverfahren})$ <p><u>Auswertung</u></p> <p>Die Auswertung basiert auf allen randomisierten Patienten.</p> <p><i>Hauptanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der Ammoniak-Konzentration im Plasma von Baseline zu Woche 24 mittels MMRM</li> </ul> <p>In das MMRM gehen Visite, Behandlung und Interaktion zwischen Visite und Behandlung als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate ein; es wird eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet.</p> <p>Detailinformationen zur Auswertung sind Abschnitt 4.2.5.2.2.4 und 4.2.5.2.2.1.1.4 zu entnehmen.</p>
<p>ArgA: Argininic Acid, GAA: Guanidinoacetic Acid, GC: Guanidino Compounds, GVA: Guanidinovaleric Acid, LOCF: Last Observation Carried Forward, MMRM: Mixed Models for Repeated Measures, NAA: N-Acetyl-L-Arginin</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials der weiteren Laborparameter in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: PEACE	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GC	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Ornithin	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Ammoniak	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

GC: Guanidino Compounds, ITT: Intention to Treat

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Bestimmung der GC-, Ornithin- und Ammoniak-Konzentrationen im Plasma erfolgte verblindet und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig.

Die Analysen basieren auf dem FAS, welches alle randomisierten Patienten beinhaltet. Für den Umgang mit fehlenden Werten wurden adäquate statistische Verfahren genutzt, so dass eine Verzerrung der Effekte zugunsten der zu evaluierenden Behandlung mit Pegzilarginase ausgeschlossen werden kann. Das ITT-Prinzip wurde in der Folge adäquat umgesetzt.

Für die GC- und Ornithin-Konzentration im Plasma liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten. Das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte ist somit niedrig.

Im Rahmen der statistischen Analysen für das Dossier konnten die im Studienbericht dokumentierten Ergebnisse der Ammoniak-Konzentration im Plasma nicht repliziert werden, was zu geringfügigen Unterschieden der dargestellten Mittelwerte führt (maximale Abweichung: 7,43  $\mu\text{mol/L}$ ). An der Effektrichtung nach 24 Wochen Behandlung mit der Studienmedikation ändert sich dadurch nichts – die Ergebnisse sind vergleichbar. Aufgrund der Inkonsistenz zwischen den Studienunterlagen besteht für diesen Endpunkt allerdings ein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

*Stellen Sie die Ergebnisse für die weiteren Laborparameter im Plasma für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-25 Ergebnisse für die GC-Konzentration im Plasma – Mittelwertanalysen aus der PEACE-Studie

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup>			Placebo <sup>a</sup>			Behandlungseffekt Pegzilarginase <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>a</sup>	
	N	Baseline-GMW (Log-Skala SD <sup>b</sup> )	Woche 24-GMW/ Baseline-GMW (Log-Skala SD <sup>b</sup> )	N	Baseline-GMW (Log-Skala SD <sup>b</sup> )	Woche 24-GMW/ Baseline-GMW (Log-Skala SD <sup>b</sup> )	GLSMR <sup>c</sup> [95-%-KI] p-Wert	SMD <sup>b</sup> gemäß Hedges' g [95-%-KI]
ArgA	21	2,42 (0,430)	0,31 (0,502)	11	3,22 (0,405)	0,98 (0,217)	0,30 [0,22; 0,43] <b>&lt;0,0001</b>	0,07 [0,03; 0,20]
GAA	21	3,42 (0,628)	0,48 (0,657)	11	3,58 (0,489)	1,02 (0,249)	0,47 [0,32; 0,68] <b>0,0003</b>	0,22 [0,10; 0,51]
GVA	21	4,49 (0,461)	0,30 (0,561)	11	5,39 (0,450)	0,89 (0,306)	0,32 [0,22; 0,45] <b>&lt;0,0001</b>	0,10 [0,04; 0,25]
NAA	21	0,98 (0,661)	0,30 (0,719)	11	1,54 (0,641)	0,87 (0,434)	0,30 [0,19; 0,48] <b>&lt;0,0001</b>	0,15 [0,06; 0,35]

ARG1-D: Arginase-1 Deficiency, ArgA: Argininic Acid, GAA: Guanidinoacetic Acid, GC: Guanidino Compund, GLSMR: Geometric Least Squares Mean Ratio, GMW: Geometrischer Mittelwert, GVA: Alpha-Keto-Delta-Guanidinovaleric Acid, IDM: Individual Disease Management, KI: Konfidenzintervall, MMRM: Mixed Model for Repeated Measurements, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, NAA: N-Acetyl-L-Arginin, SD: Standard Deviation, SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenzen,

a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.

b) SD und SMD wurden auf Basis der logarithmierten Daten berechnet.

c) Es wurde ein MMRM mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet. Studienvisite, randomisierter Studienarm sowie die Interaktion zwischen Studienvisite und randomisiertem Studienarm wurden als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate berücksichtigt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Für die Veränderung der GC-Konzentration im Plasma von Baseline zu Woche 24 zeigt sich in Bezug auf alle untersuchten GC ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pegzilarginase + IDM in Vergleich zu Placebo + IDM (siehe Tabelle 4-25). So konnte die Konzentration aller untersuchter GC zu Woche 24 im Pegzilarginase-Arm deutlich reduziert werden (ArgA um 69 %; GAA um 52 %; GVA um 70 %; NAA um 70 %), während im Placebo-Arm keine oder nur geringe Veränderungen zu beobachten waren.

Die Endwerte für den jeweiligen Studienarm sind ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für die Ornithin-Konzentration im Plasma Mittelwertanalyse aus der PEACE-Studie

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup>			Placebo <sup>a</sup>			Behandlungseffekt Pegzilarginase <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>a</sup>	
	N	Baseline-GMW (Log-Skala SD <sup>b</sup> )	Woche 24-GMW/ Baseline-GMW (Log-Skala SD <sup>b</sup> )	N	Baseline-GMW (Log-Skala SD <sup>b</sup> )	Woche 24-GMW/ Baseline-GMW (Log-Skala SD <sup>b</sup> )	GLSMR <sup>c</sup> [95-%-KI] p-Wert	SMD <sup>b</sup> gemäß Hedges' g [95-%-KI]
Ornithin	15	38,56 (0,497)	1,76 (0,643)	10	30,56 (0,149)	1,06 (0,212)	2,07 [1,57; 2,73] <b>&lt;0,0001</b>	8,46 [3,08; 23,22]

ARG1-D: *Arginase-1 Deficiency*, GMW: Geometrischer Mittelwert, IDM: *Individual Disease Management*, KI: Konfidenzintervall, MMRM: *Mixed Model for Repeated Measurements*, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, SD: *Standard Deviation*, SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenzen, GLSMR: *Geometric Least Squares Mean Ratio* (Pegzilarginase/Placebo)

- a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.
- b) SD und SMD wurden auf Basis der logarithmierten Daten berechnet.
- c) Es wurde ein MMRM mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet. Studienvisite, randomisierter Studienarm sowie die Interaktion zwischen Studienvisite und randomisiertem Studienarm wurden als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate berücksichtigt.

Ornithin entsteht bei der von Pegzilarginase katalysierten hydrolytischen Spaltung von Arginin und ist somit ein Marker für die ARG1-Enzymfunktion. Für die Veränderung der Ornithin-Konzentration im Plasma von Baseline zu Woche 24 zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pegzilarginase (siehe Tabelle 4-26). So konnte die Ornithin-Konzentration zu Woche 24 im Pegzil-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

arginase-Arm um 76 % erhöht werden, während im Placebo-Arm eine Erhöhung um 6 % zu beobachten war (GLSMR [95%-KI: 2,07 [1,57; 2,73]; p-Wert < 0,0001).

Die Endwerte für den jeweiligen Studienarm sind ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Ammoniak-Konzentration im Plasma aus der PEACE-Studie

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup>			Placebo <sup>a</sup>			Behandlungseffekt Pegzilarginase <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>a</sup>	
	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	LSMD (SE) [95%-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g [95%-KI]
Ammoniak <sup>b</sup>	18	29,14 (19,948)	4,10 (24,173)	10	28,70 (17,591)	73,35 (31,602)	-69,25 (39,786) [-150,84; 12,34] 0,0930	-0,65 [-1,44; 0,14]

ARG1-D: Arginase-1 Deficiency, IDM: Individual Disease Management, KI: Konfidenzintervall, LSM: Least Squares Mean, LSMD: Least Squares Mean Difference, MMRM: Mixed Models for Repeated Measures, MW: Mittelwert, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, SD: Standard Deviation, SE: Standard Error, SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz

a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.

b) Es wurde ein MMRM mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet. Studienvisite, randomisierter Studienarm sowie die Interaktion zwischen Studienvisite und randomisiertem Studienarm wurden als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate berücksichtigt.

Für die Veränderung der Ammoniak-Konzentration im Plasma von Baseline zu Woche 24 zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Pegzilarginase + IDM im Vergleich zu Placebo + IDM (LSMD [95%-KI]: -69,25 [-150,84; 12,34]; p-Wert = 0,0930). Bei Patienten im Pegzilarginase-Arm erhöhte sich die Ammoniak-Konzentration im Plasma zu Woche 24 um 4,10 µmol/L und bei Patienten im Placebo-Arm um 73,35 µmol/L (siehe Tabelle 4-30).

Die Endwerte für den jeweiligen Studienarm sind ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der PEACE-Studie auf den deutschen Versorgungskontext wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 auf Studienebene dargestellt. Darüber hinaus liegen keine endpunktspezifischen Merkmale vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

#### **4.3.1.3.1.2.2 Mobilitätsendpunkte**

##### **4.3.1.3.1.2.2.1 2MWT**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-28: Operationalisierung des 2MWT

<b>Operationalisierung in der PEACE-Studie</b>
<p>Der 2MWT wurde in der PEACE-Studie zu Baseline und zu Woche 12 und 24 entsprechend der standardisierten Methodik der <i>American Thoracic Society</i> erhoben.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Die Auswertung basiert auf allen randomisierten Patienten.</p> <p><i>Hauptanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des 2MWT von Baseline zu Woche 24 mittels MMRM</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im 2MWT um <math>\geq 9\%</math> von Baseline zu Woche 24</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im 2MWT um <math>\geq 15\%</math> von Baseline zu Woche 24</li> </ul> <p>In das MMRM gehen Visite, Behandlung und Interaktion zwischen Visite und Behandlung als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate ein; es wird eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet.</p> <p>Detailinformationen zur Auswertung sind Abschnitt 4.2.5.2.2.4 und 4.2.5.2.2.1.2.1 zu entnehmen.</p>
<p>2MWT: 2-Minute Walking Test, MMRM: Mixed Models for Repeated Measures</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den 2MWT in der PEACE-Studie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PEACE	niedrig	ja	ja	ja	Ja	niedrig
2MWT: 2-Minute Walking Test, ITT: Intention to Treat						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Zudem liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit niedrig.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 2MWT für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den 2MWT – Mittelwertanalysen aus der PEACE-Studie

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup>			Placebo <sup>a</sup>			Behandlungseffekt Pegzilarginase <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>a</sup>	
	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	LSMD (SE) [95-%-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g [95-%-KI]
2MWT <sup>b</sup>	19	109,00 (55,765)	7,44 (6,035)	10	99,91 (49,003)	1,92 (8,335)	5,52 (10,295) [-15,64; 26,69] 0,5961	0,20 [-0,57; 0,97]
<p>2MWT: 2-Minute Walking Test, ARG1-D: Arginase-1 Deficiency, IDM: Individual Disease Management, KI: Konfidenzintervall, LSM: Least Squares Mean, LSMD: LSM Difference, MMRM: Mixed Models for Repeated Measures, MW: Mittelwert, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, SD: Standard Deviation, SE: Standard Error, SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p> <p>a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.</p> <p>b) Es wurde ein MMRM mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet. Studienvisite, randomisierter Studienarm sowie die Interaktion zwischen Studienvisite und randomisiertem Studienarm wurden als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate berücksichtigt.</p>								

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den 2MWT – Responderanalysen aus der PEACE-Studie

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup>	Placebo <sup>a</sup>	Behandlungseffekt <sup>b</sup> Pegzilarginase <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>a</sup>			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
<b>Hauptanalyse</b>						
Responder: ≥ 9 %	6/21 (28,57)	2/11 (18,18)	1,80 [0,30; 10,90]	1,57 [0,38; 6,53]	10,39 [-19,49; 40,27]	0,6808
<b>Sensitivitätsanalyse</b>						
Responder: ≥ 15 %	6/21 (28,57)	2/11 (18,18)	1,80 [0,30; 10,90]	1,57 [0,38; 6,53]	10,39 [-19,49; 40,27]	0,6808
2MWT: 2-Minute Walking Test, ARG1-D: Arginase-1 Deficiency, IDM: Individual Disease Management, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Responder, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko						
a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.						
b) Die Effektschätzer OR, RR und RD wurden unstratifiziert aus einer Vierfeldertafel berechnet. 95%-KI wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. Der p-Wert wurde mittels exaktem Fisher-Test berechnet.						

Für die Veränderung des 2MWT von Baseline zu Woche 24 zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Pegzilarginase + IDM im Vergleich zu Placebo + IDM (LSMD [95%-KI]: 5,52 [-15,64; 26,69]; p-Wert = 0,5961). Patienten im Pegzilarginase-Arm steigerten ihre durchschnittliche Gehstrecke um 7,44 Meter und Patienten im Placebo-Arm um 1,92 Meter (siehe Tabelle 4-30).

Die Responderanalyse zeigt ebenfalls einen numerischen Vorteil zugunsten von Pegzilarginase + IDM. Die Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung des 2MWT um 15 % zu erreichen, war im Pegzilarginase-Arm 1,57-mal so hoch wie im Placebo-Arm (RR [95%-KI]: 1,57 [0,38; 6,53]; p-Wert = 0,6808) (siehe Tabelle 4-31).

Die Endwerte für den jeweiligen Studienarm sind ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

## Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der PEACE-Studie auf den deutschen Versorgungskontext wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 auf Studienebene dargestellt. Darüber hinaus liegen keine endpunktspezifischen Merkmale vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

### 4.3.1.3.1.2.2.2 GMFM

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-32: Operationalisierung des GMFM

<b>Operationalisierung in der PEACE-Studie</b>
<p>Der GMFM wurde in der PEACE-Studie zu Baseline und zu Woche 12 und 24 erhoben. Es wurden ausschließlich die Teile D und E des GMFM erhoben, da diese die größte Relevanz in der untersuchten Patientenpopulation haben.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Sofern nicht abweichend angegeben, basieren die Auswertungen auf allen randomisierten Patienten.</p> <p><i>Hauptanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des GMFM von Baseline zu Woche 24 mittels MMRM</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um <math>\geq</math> die GMFCS-basierten MID von Baseline zu Woche 24</li> </ul> <p>In das MMRM gehen Visite, Behandlung und Interaktion zwischen Visite und Behandlung als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate ein. Für die Hauptanalyse wird eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet.</p> <p>Die GMFCS-basierte MID wurde wie folgt festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>GMFM-D</u>: GMFCS-I: 2,4; GMFCS-II: 3,3; GMFCS-III: 1,5</li> <li>• <u>GMFM-E</u>: GMFCS-I: 4,0; GMFCS-II: 2,8; GMFCS-III: 1,8</li> </ul> <p>Für GMFCS-Klassen <math>\geq</math> IV konnte in der Literatur keine MID identifiziert werden. Dementsprechend wurden Patienten, die zu Baseline in eine GMFCS-Klasse <math>\geq</math> IV eingeordnet wurden, von der Analyse ausgeschlossen. Diese Analyse basiert daher auf allen Patienten mit GMFCS <math>\leq</math> III.</p> <p><i>Sensitivitätsanalyse (Korrektur eines Baseline-Wertes und, sofern zutreffend, Berücksichtigung der ungleichen Varianzen zwischen den Studienarmen)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des GMFM von Baseline zu Woche 24 mittels MMRM</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im GMFM um <math>\geq</math> 15 % von Baseline zu Woche 24</li> </ul> <p>Für die Sensitivitätsanalyse des GMFM-D wird das MMRM angepasst, um ungleiche Varianzen zwischen den Studienarmen adäquat zu berücksichtigen (Levene-Test: <math>p = 0,0217</math>). Hierfür werden die Varianzen im MMRM separat geschätzt. Für den GMFM-E wird in der Sensitivitätsanalyse dasselbe MMRM verwendet wie in der Hauptanalyse.</p> <p>Für einen Patienten mit GMFCS <math>\geq</math> IV wurde kein Baseline-Wert für den GMFM-D erhoben, jedoch als Wert irrtümlicherweise „0“ eingetragen und beim GMFM-E ein unvollständig ausgefüllter Fragebogen zu Baseline als vollständig ausgefüllter Fragebogen gewertet. Diese „0“ bzw. der unvollständig ausgefüllte Fragebogen wird für die Sensitivitätsanalyse dementsprechend zu einem fehlenden Wert korrigiert und die Messwerte dieses Patienten nicht berücksichtigt.</p> <p>Detailinformationen zur Auswertung sind Abschnitt 4.2.5.2.2.4 und 4.2.5.2.2.1.2.2 zu entnehmen.</p>

**Operationalisierung in der PEACE-Studie**

GMFCS: *Gross Motor Function Classification System*, GMFM: *Gross Motor Function Measure-88*, MMRM: *Mixed Models for Repeated Measures*

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials des GMFM in der PEACE-Studie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PEACE	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig
GMFM: <i>Gross Motor Function Measure-88</i> , ITT: <i>Intention to Treat</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Für einen Patienten wurde kein Baseline-Wert für den GMFM-D erhoben, jedoch irrtümlicherweise der Wert „0“ eingetragen und beim GMFM-E ein unvollständig ausgefüllter Fragebogen zu Baseline wie ein vollständig ausgefüllter Fragebogen gewertet. Diese „0“ bzw. der unvollständig ausgefüllte Fragebogen wurde für die Sensitivitätsanalyse zu einem fehlenden Wert korrigiert und die Messwerte dieses Patienten nicht berücksichtigt. Es liegen somit keine sonstigen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit niedrig.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt GMFM für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den GMFM – Rücklaufquote aus der PEACE-Studie

<b>PEACE</b>	<b>Pegzilarginase<sup>a</sup></b>	<b>Placebo<sup>a</sup></b>
<b>Zeitpunkt</b>	<b>Rücklaufquote n/N (%)</b>	<b>Rücklaufquote n/N (%)</b>
Baseline	21/21 (100,00)	11/11 (100,00)
Woche 24	20/21 (95,24)	11/11 (100,00)

ARG1-D: *Arginase-1 Deficiency*, GMFM: *Gross Motor Function Measure-88*, n: Anzahl der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben, N: Anzahl der randomisierten Patienten im jeweiligen Studienarm.

a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den GMFM – Mittelwertanalysen aus der PEACE-Studie

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup>			Placebo <sup>a</sup>			Behandlungseffekt Pegzilarginase <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>a</sup>	
	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	LSMD (SE) [95%-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g [95%-KI]
<b>Hauptanalyse<sup>b</sup></b>								
GMFM-D	20	28,05 (9,610)	2,70 (0,808)	11	26,82 (14,764)	1,28 (1,091)	1,42 (1,358) [-1,36; 4,20] 0,3037	0,38 [-0,37; 1,12]
GMFM-E	20	48,33 (19,931)	4,20 (1,641)	11	46,45 (24,562)	-0,37 (2,215)	4,57 (2,755) [-1,08; 10,21] 0,1087	0,60 [-0,16; 1,35]
<b>Sensitivitätsanalyse<sup>c</sup></b>								
GMFM-D	20	28,05 (9,610)	2,70 (0,870)	10	29,50 (12,421)	0,40 (0,322)	2,30 (0,929) [0,38; 4,22] <b>0,0208</b>	Nicht interpretierbar <sup>d</sup> 0,66 [-0,12; 1,44]
GMFM-E	20	48,33 (19,931)	4,21 (1,672)	10	50,20 (22,335)	-0,60 (2,359)	4,81 (2,893) [-1,12; 10,75] 0,1077	0,62 [-0,16; 1,39]
<p>ARG1-D: <i>Arginase-1 Deficiency</i>, GMFCS: <i>Gross Motor Function Classification System</i>, GMFM: <i>Gross Motor Function Measure-88</i>; IDM: <i>Individual Disease Management</i>, KI: <i>Konfidenzintervall</i>, LSM: <i>Least Squares Mean</i>, LSMD: <i>Least Squares Mean Difference</i>, MMRM: <i>Mixed Models for Repeated Measures</i>, MW: <i>Mittelwert</i>, N: <i>Anzahl ausgewerteter Patienten</i>, SD: <i>Standard Deviation</i>, SE: <i>Standard Error</i>, SMD: <i>Standardisierte Mittelwertdifferenz</i></p> <p>a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.</p> <p>b) Es wurde ein MMRM mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet. Studienvisite, randomisierter Studienarm sowie die Interaktion zwischen Studienvisite und randomisiertem Studienarm wurden als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate berücksichtigt.</p> <p>c) Für einen Patienten wurde kein Baseline-Wert für den GMFM-D erhoben, jedoch als Wert irrtümlicherweise „0“ eingetragen und beim GMFM-E ein unvollständig ausgefüllter Fragebogen zu Baseline wie ein vollständig ausgefüllter Fragebogen ausgewertet. Diese „0“ bzw. der unvollständig ausgefüllte Fragebogen wurde für die Sensitivitätsanalyse dementsprechend zu einem fehlenden Wert korrigiert und die Messwerte dieses Patienten nicht berücksichtigt. Die Analyse mittels Levene Test zeigte, dass beim GMFM-D die Varianzen zwischen den Studienarmen ungleich sind (p-Wert = 0,0217). Dementsprechend wurde das MMRM angepasst, um diesen Effekt adäquat zu berücksichtigen. Hierfür wurden die Varianzen im MMRM separat geschätzt. Für den GMFM-E wird in der Sensitivitätsanalyse dasselbe MMRM verwendet wie in der Hauptanalyse.</p>								

---

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

- |  |
|--|
| <p>d) Die SMD gemäß Hedges' <math>g</math> ist als Effektschätzer für Behandlungsgruppen mit ungleichen Varianzen ungeeignet, da durch die Standardisierung mittels gepoolter Standardabweichung jegliche inhärenten Varianzunterschiede verdeckt werden [119]. Die SMD sollte dementsprechend nicht interpretiert werden und wird nur aus Gründen der formalen Vollständigkeit dargestellt.</p> |
|--|

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den GMFM – Responderanalysen aus der PEACE-Studie

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup>	Placebo <sup>a</sup>	Behandlungseffekt <sup>b</sup> Pegzilarginase <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>a</sup>			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
<b>Hauptanalyse</b>						
GMFM-D Responder: GMFCS-basiert <sup>c</sup>	7/18 (38,89)	0/9 (0,00)	12,39 [0,62; 246,14]	7,89 [0,50; 124,54]	34,47 [8,68; 60,27]	0,0593
GMFM-E Responder: GMFCS-basiert <sup>c</sup>	9/18 (50,00)	2/9 (22,22)	3,50 [0,57; 21,67]	2,25 [0,61; 8,31]	27,78 [-7,88; 63,43]	0,2311
<b>Sensitivitätsanalysen<sup>e</sup></b>						
GMFM-D Responder: $\geq 15\%$	4/21 (19,05)	0/11 (0,00)	5,91 [0,29; 120,58]	4,91 [0,29; 83,67]	16,29 [-4,01; 36,58]	0,2720
GMFM-E Responder: $\geq 15\%$	4/21 (19,05)	0/11 (0,00)	5,91 [0,29; 120,58]	4,91 [0,29; 83,67]	16,29 [-4,01; 36,58]	0,2720
<p>ARG1-D: <i>Arginase-1 Deficiency</i>, GMFCS: <i>Gross Motor Function Classification System</i>, IDM: <i>Individual Disease Management</i>, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Responder, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, NRI: Non-Responder-Imputation, OR: <i>Odds Ratio</i>, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko</p> <p>a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.</p> <p>b) Die Effektschätzer OR, RR und RD wurden unstratifiziert aus einer Vierfeldertafel berechnet. 95%-KI wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. Der p-Wert wurde mittels exaktem Fisher-Test berechnet.</p> <p>c) GMFCS-I: <math>\geq 2,4</math>; GMFCS-II: <math>\geq 3,3</math> bzw. GMFCS-III <math>\geq 1,5</math>, jeweils bezogen auf die Werte zu Baseline. Patienten mit GMFCS <math>\geq IV</math> wurden von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>d) GMFCS-I: <math>\geq 4,0</math>; GMFCS-II: <math>\geq 2,8</math> oder GMFCS-III: <math>\geq 1,8</math>, jeweils bezogen auf die Werte zu Baseline. Patienten mit GMFCS <math>\geq IV</math> zu Baseline wurden von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>e) Für einen Patienten mit GMFCS <math>\geq IV</math> wurde kein Baseline-Wert für den GMFM-D erhoben, jedoch als Wert irrtümlicherweise „0“ eingetragen und beim GMFM-E ein unvollständig ausgefüllter Fragebogen zu Baseline als vollständig ausgefüllter Fragebogen ausgewertet. Diese „0“ bzw. der unvollständig ausgefüllte Fragebogen wurde für die Sensitivitätsanalyse dementsprechend zu einem fehlenden Wert korrigiert und mittels NRI ersetzt.</p>						

## GMFM-D

Die Hauptanalyse der Responderanalyse des GMFM-D ergab einen numerischen Vorteil zugunsten von Pegzilarginase (siehe Tabelle 4-36). So war die Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung im GMFM-D zu erreichen, im Pegzilarginase-Arm 7,9-mal so hoch wie im Placebo-Arm (RR [95%-KI]: 7,89 [0,50; 124,54]; p-Wert = 0,0593).

In der Hauptanalyse des GMFM-D zeigt sich für die Veränderung von Baseline zu Woche 24 ein numerischer Vorteil zugunsten von Pegzilarginase + IDM in Vergleich zu Placebo + IDM (siehe Tabelle 4-35).

Für einen Patienten wurde kein Baseline-Wert für den GMFM-D erhoben, jedoch als Wert irrtümlicherweise „0“ eingetragen. Daher wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der diese „0“ zu einem fehlenden Wert korrigiert und die Messwerte dieses Patienten nicht berücksichtigt wurden.

Da die Analyse des GMFM-D mittels des Levene-Tests ergab, dass die Varianzen in den Studienarmen ungleich sind (p-Wert = 0,0217), wurden in der Sensitivitätsanalyse die Varianzen im MMRM separat geschätzt (siehe Tabelle 4-35).

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

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

Die Sensitivitätsanalyse der Responderanalyse ergab einen numerischen Vorteil zugunsten von Pegzilarginase (siehe Tabelle 4-36). So war die Wahrscheinlichkeit, eine Verbesserung im GMFM-D um mindestens 15 % zu erreichen, im Pegzilarginase-Arm 4,9-mal so hoch wie im Placebo-Arm (RR [95-%-KI]: 4,91 [0,29; 83,67]; p-Wert = 0,2720).

Die Endwerte für den jeweiligen Studienarm sind ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

### **GMFM-E**

Die Hauptanalyse der Responderanalyse des GMFM-E ergab einen numerischen Vorteil zugunsten von Pegzilarginase (siehe Tabelle 4-36). So war die Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung im GMFM-E zu erreichen, im Pegzilarginase-Arm 2,3-mal so hoch wie im Placebo-Arm RR [95-%-KI]: 2,25 [0,61; 8,31]; p-Wert = 0,2311).

In der Hauptanalyse des GMFM-E zeigt sich für die Veränderung von Baseline zu Woche 24 ein numerischer Vorteil zugunsten von Pegzilarginase + IDM in Vergleich zu Placebo + IDM (siehe Tabelle 4-35).

Für einen Patienten wurde ein unvollständig ausgefüllter Fragebogen zu Baseline als vollständig ausgefüllter Fragebogen gewertet. Daher wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der dieser unvollständig ausgefüllte Fragebogen zu einem fehlenden Wert korrigiert und die Messwerte dieses Patienten nicht berücksichtigt wurden.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Veränderung des GMFM-E von Baseline zu Woche 24 sind aufgrund der adäquaten Berücksichtigung Korrektur eines Messwertes den

Ergebnissen der Hauptanalyse vorzuziehen. Die Hauptanalyse der Responderanalysen ist hiervon nicht betroffen, da der entsprechende Patient aufgrund der Einordnung in die GMFCS-Klasse IV von dieser Analyse bereits ausgeschlossen wurde.

Die als adäquate Analyse betrachtete Sensitivitätsanalyse der Veränderung von Baseline zu Woche 24 ergibt einen numerischen Vorteil zugunsten von Pegzilarginase (LSMD [95%-KI]: 4,81 [-1,12; 10,75], p-Wert = 0,1077). So verbesserten sich die motorischen Fähigkeiten der Patienten von Baseline zu Woche 24 im Pegzilarginase-Arm um 4,21 Punkte, während sie sich im Placebo-Arm um 0,60 Punkte verschlechterten.

Die Sensitivitätsanalyse der Responderanalyse ergab einen numerischen Vorteil zugunsten von Pegzilarginase (siehe Tabelle 4-36). So war die Wahrscheinlichkeit, eine Verbesserung im GMFM-E um mindestens 15 % zu erreichen, im Pegzilarginase-Arm 4,9-mal so hoch wie im Placebo-Arm (RR [95%-KI]: 4,91 [0,29; 83,67]; p-Wert = 0,2720).

Die Endwerte für den jeweiligen Studienarm sind ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der PEACE-Studie auf den deutschen Versorgungskontext wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 auf Studienebene dargestellt. Darüber hinaus liegen keine endpunktspezifischen Merkmale vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

#### **4.3.1.3.1.2.2.3 Kombiniertes Mobilitätsendpunkt**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-37: Operationalisierung des kombinierten Mobilitätsendpunktes

<b>Operationalisierung in der PEACE-Studie</b>
Ergänzend zu den einzelnen Endpunkten 2MWT, GMFM-D und GMFM-E wird im Dossier ein kombinierter Mobilitätsendpunkt dargestellt, der in der PEACE-Studie präspezifiziert war.
Die einzelnen Endpunkte des kombinierten Mobilitätsendpunktes wurden in der PEACE-Studie zu Baseline und zu Woche 12 und 24 erhoben.
<u>Auswertung</u>
Die Auswertung basiert auf allen randomisierten Patienten mit einer GMFCS-Klasse $\leq$ III. Für GMFCS-Klassen $\geq$ IV konnte in der Literatur keine MID identifiziert werden. Dementsprechend wurden Patienten, die

<b>Operationalisierung in der PEACE-Studie</b>
<p>zu Baseline in eine GMFCS-Klasse <math>\geq</math> IV eingeordnet wurden, von der Analyse ausgeschlossen. In den im Studienbericht dargestellten Analysen wurde zudem ein Patient ausgeschlossen, für den nach der Baseline keine Messwerte vorlagen. Dieser Patient wurde in den Analysen für das vorliegende Dossier ebenfalls berücksichtigt und die fehlenden Messwerte entsprechend als Non-Responder ersetzt.</p> <p><i>Hauptanalyse</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um den jeweiligen Schwellenwerte in mindestens einem der Endpunkte 2MWT, GMFM-D oder GMFM-E</li> </ul> <p><i>Sensitivitätsanalyse</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um die jeweilige MID in mindestens einem der Endpunkte 2MWT, GMFM-D oder GMFM-E und keiner Verschlechterung um die jeweilige MID in einem der anderen Endpunkte</li> </ul> <p><u>Schwellenwerte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2MWT: <math>\geq</math> 9 %;</li> <li>• GMFM-D: GMFCS-I: 2,4; GMFCS-II: 3,3; GMFCS-III: 1,5</li> <li>• GMFM-E: GMFCS-I: 4,0; GMFCS-II: 2,8; GMFCS-III: 1,8</li> </ul> <p>Detailinformationen zur Auswertung sind Abschnitt 4.2.5.2.2.4 zu entnehmen</p> <p>2MWT: 2-Minute Walking Test, GMFCS: Gross Motor Function Classification System, GMFM: Gross Motor Function Measure-88,</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den kombinierten Mobilitätsendpunkt in der PEACE-Studie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PEACE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention to Treat</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Zudem liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit niedrig.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den kombinierten Mobilitätsendpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den kombinierten Mobilitätsendpunkt – Responderanalysen aus der PEACE-Studie

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup>	Placebo <sup>a</sup>	Behandlungseffekt <sup>b</sup> Pegzilarginase <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>a</sup>			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95-%-KI]	RR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert
<b>Hauptanalyse<sup>c</sup></b>						
Responder <sup>d</sup>	11/18 (61,11)	4/9 (44,44)	1,96 [0,39; 9,93]	1,38 [0,61; 3,12]	16,67 [-22,84; 56,18]	0,4479
<b>Sensitivitätsanalyse<sup>e</sup></b>						
Responder ohne Verschlechterung <sup>e</sup>	8/18 (44,44)	4/9 (44,44)	1,00 [0,20; 5,00]	1,00 [0,41; 2,45]	0,00 [-39,76; 39,76]	1,0000
ARG1-D: <i>Arginase-1 Deficiency</i> , GMFCS: <i>Gross Motor Function Classification System</i> , IDM: <i>Individual Disease Management</i> , KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Responder, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, OR: <i>Odds Ratio</i> , RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt. b) Die Effektschätzer OR, RR und RD wurden unstratifiziert aus einer Vierfeldertafel berechnet. 95-%-KI wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. Der p-Wert wurde mittels exaktem Fisher-Test berechnet. c) Jegliche Verbesserung in mindestens einem der Endpunkte d) Responsekriterien: 2MWT: $\geq 9\%$ , GMFM-E: $\geq 4;0$ (GMFCS I); 2;8 (GMFCS II) oder 1;8 (GMFCS III), GMFM-D: $\geq 2,4$ (GMFCS I), $\geq 3,3$ (GMFCS II) oder $\geq 1,5$ (GMFCS III). Patienten mit GMFCS $\geq IV$ wurden von der Analyse ausgeschlossen. e) Jegliche Verbesserung in mindestens einem der Endpunkte ohne Verschlechterung in einem anderen Endpunkt.						

Die Hauptanalyse des kombinierten Mobilitätsendpunktes zeigt einen numerischen Vorteil zugunsten von Pegzilarginase + IDM in Vergleich zu Placebo + IDM. Die Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung im kombinierten Mobilitätsendpunkt zu erreichen, war im Pegzilarginase-Arm 1,38-mal so hoch wie im Placebo-Arm (RR [95-%-KI]: 1,38 [0,61; 3,12]; p-Wert = 0,4479) (siehe Tabelle 4-39).

In der Sensitivitätsanalyse wurden nur solche Patienten als Responder gewertet, die neben der Verbesserung um die jeweilige MID in einem Endpunkt keine Verschlechterung um die jeweilige MID in einem anderen Endpunkt des kombinierten Mobilitätsendpunktes aufwiesen.

In dieser Sensitivitätsanalyse zeigt sich kein Unterschied zwischen den Studienarmen (RR [95%-KI]: 1,00 [0,41; 2,45]; p-Wert = 1,000) (siehe Tabelle 4-39).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der PEACE-Studie auf den deutschen Versorgungskontext wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 auf Studienebene dargestellt. Darüber hinaus liegen keine endpunktspezifischen Merkmale vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

#### **4.3.1.3.1.2.2.4 FMS**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-40: Operationalisierung der FMS

<b>Operationalisierung in der PEACE-Studie</b>
<p>Die FMS wurde in der PEACE-Studie zu Baseline und zu Woche 12 und 24 erhoben. Die Auswertung basiert auf allen randomisierten Patienten.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p><i>Hauptanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der FMS (5, 50 und 500 Meter) von Baseline zu Woche 24 mittels MMRM</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um <math>\geq 1</math> Skalenstufe von Baseline zu Woche 24</li> </ul> <p>In das MMRM gehen Visite, Behandlung und Interaktion zwischen Visite und Behandlung als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate ein; es wird eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet.</p> <p>Detailinformationen zur Auswertung sind Abschnitt 4.2.5.2.2.4 und 4.2.5.2.2.1.2.4 zu entnehmen</p>
FMS: <i>Functional Mobility Scale</i> ; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measurements</i>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die FMS in der PEACE-Studie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PEACE	niedrig	ja	Ja	ja	ja	niedrig

FMS: *Functional Mobility Scale*, ITT: *Intention to Treat*

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Zudem liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit niedrig.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt FMS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die FMS – Rücklaufquote aus der PEACE-Studie

PEACE		Pegzilarginase <sup>a</sup>	Placebo <sup>a</sup>
Endpunkt	Zeitpunkt	Rücklaufquote n/N (%)	Rücklaufquote n/N (%)
FMS-5	Baseline	20/21 (95,24)	11/11 (100,00)
	Woche 24	20/21 (95,24)	11/11 (100,00)
FMS-50	Baseline	19/21 (90,48)	11/11 (100,00)
	Woche 24	20/21 (95,24)	11/11 (100,00)
FMS-500	Baseline	19/21 (90,48)	11/11 (100,00)
	Woche 24	19/21 (90,48)	11/11 (100,00)

ARG1-D: *Arginase-1 Deficiency*, FMS: *Functional Mobility Scale*, n: Anzahl der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben, N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Studienarm.

a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die FMS – Mittelwertanalysen aus der PEACE-Studie

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup>			Placebo <sup>a</sup>			Behandlungseffekt Pegzilarginase <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>a</sup>	
	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	LSMD (SE) [95-%-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g [95-%-KI]
FMS-5 <sup>b</sup>	20	5,15 (1,387)	0,05 (0,118)	11	4,82 (1,722)	-0,10 (0,160)	0,15 (0,199) [-0,25; 0,56] 0,4434	0,28 [-0,46; 1,02]
FMS-50 <sup>b</sup>	19	5,00 (1,491)	0,22 (0,139)	11	4,55 (1,809)	0,07 (0,183)	0,15 (0,231) [-0,33; 0,62] 0,5301	0,23 [-0,51; 0,98]
FMS-500 <sup>b</sup>	19	4,58 (1,677)	0,05 (0,074)	11	3,73 (2,240)	0,19 (0,096)	-0,14 (0,123) [-0,40; 0,11] 0,2515	-0,43 [-1,19; 0,33]

ARG1-D: *Arginase-1 Deficiency*, FMS: *Functional Mobility Scale*, IDM: *Individual Disease Management*, KI: *Konfidenzintervall*, LSM: *Least Squares Mean*, LSMD: *Least Squares Mean Difference*, MMRM: *Mixed Models for Repeated Measures*, MW: *Mittelwert*, N: *Anzahl ausgewerteter Patienten*, SD: *Standard Deviation*, SE: *Standard Error*, SMD: *Standardisierte Mittelwertdifferenz*

a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.

b) Für das MMRM wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Studienvisite, randomisierter Studienarm sowie die Interaktion zwischen Studienvisite und randomisiertem Studienarm wurden als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate berücksichtigt.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die FMS – Responderanalysen aus der PEACE-Studie

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup>	Placebo <sup>a</sup>	Behandlungseffekt <sup>b</sup> Pegzilarginase <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>a</sup>			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95-%-KI]	RR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert
FMS-5 <sup>c</sup>	3/21 (14,29)	2/11 (18,18)	0,75 [0,11; 5,32]	0,79 [0,15; 4,03]	-3,90 [-31,16; 23,37]	1,0000
FMS-50 <sup>c</sup>	4/21 (19,05)	4/11 (36,36)	0,41 [0,08; 2,13]	0,52 [0,16; 1,70]	-17,32 [-50,33; 15,70]	0,3970
FMS-500 <sup>c</sup>	1/21 (4,76)	2/11 (18,18)	0,23 [0,02; 2,81]	0,26 [0,03; 2,58]	-13,42 [-37,97; 11,13]	0,2661

ARG1-D: *Arginase-1 Deficiency*, FMS: *Functional Mobility Scale*, IDM: Individual Disease Management, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Responder, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, OR: *Odds Ratio*, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, 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.

b) Die Effektschätzer OR, RR und RD wurden unstratifiziert aus einer Vierfeldertafel berechnet. 95-%-KI wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. Der p-Wert wurde mittels exaktem Fisher-Test berechnet.

c) Verbesserung um  $\geq 1$  Skalenstufe von Baseline zu Woche 24

Für die FMS zeigt sich in keiner der durchgeführten Analysen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 4-43 und Tabelle 4-44).

Die Endwerte für den jeweiligen Studienarm sind ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der PEACE-Studie auf den deutschen Versorgungskontext wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 auf Studienebene dargestellt. Darüber hinaus liegen keine endpunktspezifischen Merkmale vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

#### 4.3.1.3.1.2.2.5 GFAQ

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-45: Operationalisierung des GFAQ

Operationalisierung in der PEACE-Studie
Der GFAQ wurde in der PEACE-Studie zu Baseline und zu Woche 12 und 24 erhoben. Die Auswertung basiert auf allen randomisierten Patienten.
<u>Auswertung</u>
<u>Hauptanalysen</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des GFAQ von Baseline zu Woche 24 mittels MMRM</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um <math>\geq 2</math> Skalenstufen von Baseline zu Woche 24</li> </ul>
In das MMRM gehen Visite, Behandlung und Interaktion zwischen Visite und Behandlung als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate ein, es wird eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet.
Detailinformationen zur Auswertung sind Abschnitt 4.2.5.2.2.4 und 4.2.5.2.2.1.2.5 zu entnehmen
GFAQ: <i>Gillette Functional Assessment Questionnaire</i> , MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measurements</i> ;

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den GFAQ in der PEACE-Studie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PEACE	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
GFAQ: <i>Gillette Functional Assessment Questionnaire</i> , ITT: <i>Intention to Treat</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig.

Im Rahmen der statistischen Analysen für das Dossier konnten die im Studienbericht dokumentierten Ergebnisse der Responderanalyse des GFAQ nicht repliziert werden, was zu geringfügigen Unterschieden in der Anzahl der Responder führt. Im Studienbericht wurde zu

Woche 24 irrtümlicherweise jeweils ein Responder im Pegzilarginase-Arm und im Placebo-Arm berichtet, während die statistischen Analysen für das Dossier zeigten, dass zu Woche 24 in beiden Studienarmen kein Patient das Zielkriterium erreichte. Grund für den Irrtum im Studienbericht war vermutlich, dass irrtümlicherweise Patienten mit einer Verschlechterung um das Response-Kriterium (statt einer Verbesserung) als Responder gewertet wurden. An der Schlussfolgerung ändert sich hierdurch jedoch nichts, es besteht in jedem Fall kein Unterschied zwischen den Studienarmen zu Woche 24. Aufgrund der Inkonsistenz zwischen den Studienunterlagen besteht für diesen Endpunkt allerdings ein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt GFAQ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den GFAQ – Rücklaufquote aus der PEACE-Studie

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup>	Placebo <sup>a</sup>
Zeitpunkt	Rücklaufquote n/N (%)	Rücklaufquote n/N (%)
Baseline	21/21 (100,00)	11/11 (100,00)
Woche 24	20/21 (95,24)	11/11 (100,00)
ARG1-D: <i>Arginase-1 Deficiency</i> , GFAQ: <i>Gillette Functional Assessment Questionnaire</i> n: Anzahl der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben, N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Studienarm. a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den GFAQ – Mittelwertanalysen aus der PEACE-Studie

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup>			Placebo <sup>a</sup>			Behandlungseffekt Pegzilarginase <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>a</sup>	
	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	LSMD (SE) [95-%-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g [95-%-KI]
GFAQ <sup>b</sup>	20	7,90 (2,047)	0,10 (0,187)	11	7,45 (2,622)	-0,28 (0,254)	0,39 (0,316) [-0,26; 1,03] 0,2322	0,44 [-0,30; 1,18]

ARG1-D: *Arginase-1 Deficiency*, GFAQ: *Gillette Functional Assessment Questionnaire*, IDM: *Individual Disease Management*, KI: Konfidenzintervall, LSM: *Least Squares Mean*, LSMD: *Least Squares Mean Difference*, MMRM: *Mixed Models for Repeated Measures*, MW: Mittelwert, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, SD: *Standard Deviation*, SE: *Standard Error*, SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz

a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.

b) Für das MMRM wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Studienvs. randomisierter Studienarm sowie die Interaktion zwischen Studienvs. randomisiertem Studienarm wurden als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate berücksichtigt.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den GFAQ – Responderanalysen aus der PEACE-Studie

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup>	Placebo <sup>a</sup>	Behandlungseffekt Pegzilarginase <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>a</sup>			
	Patienten mit Ereignis <sup>b</sup> n/N (%)	Patienten mit Ereignis <sup>b</sup> n/N (%)	OR [95-%-KI]	RR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert
Responder	0/21 (0,00)	0/11 (0,00)	-	-	-	-

ARG1-D: *Arginase-1 Deficiency*, GFAQ: *Gillette Functional Assessment Questionnaire*, IDM: *Individual Disease Management*, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Responder, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, OR: *Odds Ratio*, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.

b) Verbesserung um  $\geq 2$  Skalenstufen von Baseline zu Woche 24

Für die Veränderung des GFAQ von Baseline zu Woche 24 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (LSMD [95-%-KI]: 0,39 [-0,26; 1,03]; p-Wert = 0,2322). Patienten im Pegzilarginase-Arm verbesserten sich in der Bewertung mittels GFAQ um 0,10 Punkte und Patienten im Placebo-Arm verschlechterten sich um 0,28 Punkte (siehe Tabelle 4-48).

Die Responderanalyse zeigt ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 4-49).

Die Endwerte für den jeweiligen Studienarm sind ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der PEACE-Studie auf den deutschen Versorgungskontext wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 auf Studienebene dargestellt. Darüber hinaus liegen keine endpunktspezifischen Merkmale vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

#### 4.3.1.3.1.2.2.6 Gesamtfazit zu Mobilitätseendpunkten

In den erhobenen Mobilitätseendpunkten zeigt sich für Pegzilarginase + IDM im Vergleich zu Placebo + IDM ein statistisch signifikanter Vorteil in motorischen Aspekten des Stehens (gemessen mittels GMFM D – LSMD [95%-KI]: 2,30 [0,38; 4,22], p-Wert = **0,0208**) sowie numerische Verbesserungen in motorischen Aspekten des Gehens, Rennens und Springens (gemessen mittels GMFM E) und in der Gehstrecke (gemessen mittels 2MWT).

#### 4.3.1.3.1.2.3 Adaptives Verhalten

##### 4.3.1.3.1.2.3.1 VABS-II

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Operationalisierung der VABS-II

Operationalisierung in der PEACE-Studie
<p>Die VABS-II wurden in der PEACE-Studie zu Baseline und zu Woche 12 und 24 erhoben. Die Auswertung basiert auf allen randomisierten Patienten.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p><i>Hauptanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der VABS-II von Baseline zu Woche 24 mittels MMRM</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um <math>\geq 7,5</math> Punkte von Baseline zu Woche 24</li> </ul> <p><i>Sensitivitätsanalyse (Berücksichtigung von 2 Patienten, die in der initialen Analyse des CSR irrtümlich bei der Auswertung des ABCS nicht berücksichtigt wurden)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des ABCS von Baseline zu Woche 24 mittels MMRM</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um <math>\geq 7,5</math> Punkte im ABCS von Baseline zu Woche 24</li> </ul> <p><i>Sensitivitätsanalyse (Daten eines Patienten mit Datenerhebungsfehlern werden als fehlende Werte ersetzt)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der VABS-II Domäne „motorische Fähigkeiten“ von Baseline zu Woche 24</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um <math>\geq 7,5</math> Punkte in der VABS-II Domäne „motorische Fähigkeiten“ zu Woche 24</li> </ul> <p>In das MMRM gehen Visite, Behandlung und Interaktion zwischen Visite und Behandlung als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate ein; es wird eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Detailinformationen zur Auswertung sind Abschnitt 4.2.5.2.2.4 und 4.2.5.2.2.1.3 zu entnehmen</p>
<p>ABCS: Adaptive Behaviour Composite Score, CSR: Clinical Study Report, MMRM: Mixed Model for Repeated Measurements, VABS-II: Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition,</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials der VABS-II in der PEACE-Studie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PEACE	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
ITT: <i>Intention to Treat</i> , VABS-II: <i>Vineland Adaptive Behavior Scale, Second Edition</i>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. 2 Patienten, die bei der initialen Analyse des CSR irrtümlich für die Auswertung des ABCS nicht berücksichtigt wurden, wurden in der Sensitivitätsanalyse entsprechend berücksichtigt. In die Hauptanalyse gingen auch die Ergebnisse eines Patienten ein, dessen Messwerte in der Domäne „motorische Fähigkeiten“ durch Datenerhebungsfehler außerhalb der Skalenspannweite lagen, was nach Database Lock bemerkt wurde. Diese Daten wurden in der Sensitivitätsanalyse adäquat als fehlende Werte ersetzt. Es liegen also keine sonstigen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten. Die Analyse basiert auf dem FAS, welches alle randomisierten Patienten beinhaltet. Für den Umgang mit fehlenden Werten wurden adäquate statistische Verfahren genutzt. Aufgrund der geringen Rücklaufquote in der Domäne „motorische Fähigkeiten“ kann eine Verzerrung dennoch nicht ausgeschlossen werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit hoch.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt VABS-II für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für die VABS-II – Rücklaufquote aus der PEACE-Studie

PEACE		Pegzilarginase <sup>a</sup>	Placebo <sup>a</sup>
Endpunkt	Zeitpunkt	Rücklaufquote n/N (%)	Rücklaufquote n/N (%)
Kommunikation	Baseline	20/21 (95,24)	11/11 (100,00)
	Woche 24	20/21 (95,24)	11/11 (100,00)
Alltagskompetenz	Baseline	20/21 (95,24)	11/11 (100,00)
	Woche 24	20/21 (95,24)	11/11 (100,00)
Sozialisierung	Baseline	19/21 (90,48)	11/11 (100,00)
	Woche 24	20/21 (95,24)	11/11 (100,00)
Motorische Fähigkeiten	Baseline	9/21 (42,86)	5/11 (45,45)
	Woche 24	8/21 (38,10)	2/11 (18,18)
ABCS	Baseline	20/21 (95,24)	11/11 (100,00)
	Woche 24	18/21 (85,71)	10/11 (90,91)

ABCS: *Adaptive Behaviour Composite Score*, ARG1-D: *Arginase-1 Deficiency*, n: Anzahl der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben, N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Studienarm, VABS-II: *Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition*

a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-53: Ergebnisse für die VABS-II – Mittelwertanalysen aus der PEACE-Studie

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup>			Placebo <sup>a</sup>			Behandlungseffekt Pegzilarginase <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>a</sup>	
	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	LSMD (SE) [95-%-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g [95-%-KI]
<b>Hauptanalyse<sup>b</sup></b>								
Kommunikation	20	71,45 (21,271)	-2,50 (1,516)	11	73,09 (28,655)	-4,74 (2,041)	2,24 (2,542) [-2,97; 7,45] 0,3858	0,32 [-0,42; 1,06]
Alltagskompetenz	20	72,05 (23,440)	-0,96 (1,902)	11	61,36 (20,588)	-1,22 (2,611)	0,25 (3,263) [-6,43; 6,93] 0,9390	0,03 [-0,71; 0,76]
Sozialisierung	19	82,84 (24,160)	-3,47 (2,547)	11	62,00 (19,261)	-3,00 (3,472)	-0,47 (4,480) [-9,65; 8,71] 0,9171	-0,04 [-0,78; 0,70]
Motorische Fähigkeiten	7	61,67 (37,487)	21,30 (24,475)	2	95,80 (56,367)	5,32 (55,494)	15,99 (60,667) [-133,28; 165,25] 0,8012	0,20 [-1,38; 1,77]
ABCS	18	71,55 (24,341)	1,56 (2,490)	10	67,27 (15,100)	-3,38 (3,433)	4,94 (4,247) [-3,81; 13,69] 0,2557	0,44 [-0,34; 1,22]
<b>Sensitivitätsanalyse<sup>b, c</sup></b>								
ABCS	19	71,55 (24,341)	1,71 (2,526)	11	67,27 (15,100)	-3,08 (3,338)	4,79 (4,193) [-3,81; 13,39] 0,2630	0,42 [-0,34; 1,17]
<b>Sensitivitätsanalyse<sup>c</sup></b>								
Motorische Fähigkeiten	6	69,38 (31,541)	-5,54 (3,310)	2	71,00 (11,662)	5,75 (5,826)	-11,29 (6,710) [-27,40; 4,83] 0,1396	-1,12 [-2,84; 0,60]

---

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ABCS: *Adaptive Behaviour Composite Score*, ARG1-D: *Arginase-1 Deficiency*, IDM: *Individual Disease Management*, KI: *Konfidenzintervall*, LSM: *Least Squares Mean*, LSMD: *Least Squares Mean Difference*, MMRM: *Mixed Models for Repeated Measures*, MW: *Mittelwert*, N: *Anzahl ausgewerteter Patienten*, SD: *Standard Deviation*, SE: *Standard Error*, SMD: *Standardisierte Mittelwertdifferenz*, VABS II: *Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition*

- a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.
- b) Es wurde ein MMRM mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet. Studiervisite, randomisierter Studienarm sowie die Interaktion zwischen Studiervisite und randomisiertem Studienarm wurden als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate berücksichtigt
- c) Unter Berücksichtigung von 2 Patienten, die bei der initialen Analyse des CSR irrtümlich für die Auswertung des ABCS nicht berücksichtigt wurden
- d) In die Hauptanalyse gingen auch die Ergebnisse eines Patienten ein, dessen Messwerte durch Datenerhebungsfehler außerhalb der Skalenspannweite lagen, was nach Database Lock bemerkt wurde. Diese Daten wurden in der Sensitivitätsanalyse als fehlende Werte ersetzt.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die VABS-II – Responderanalysen aus der PEACE-Studie

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup>	Placebo <sup>a</sup>	Behandlungseffekt <sup>b</sup> Pegzilarginase <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>a</sup>			
	Patienten mit Ereignis <sup>c</sup> n/N (%)	Patienten mit Ereignis <sup>c</sup> n/N (%)	OR [95-%-KI]	RR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert
<b>Hauptanalyse</b>						
Kommunikation	1/21 (4,76)	0/11 (0,00)	1,68 [0,06; 44,77]	1,64 [0,07; 37,15]	2,65 [-12,80; 18,10]	1,0000
Alltagskompetenz	2/21 (9,52)	1/11 (9,09)	1,05 [0,08; 13,08]	1,05 [0,11; 10,31]	0,43 [-20,69; 21,56]	1,0000
Sozialisierung	1/21 (4,76)	3/11 (27,27)	0,13 [0,01; 1,48]	0,17 [0,02; 1,49]	-22,51 [-50,36; 5,34]	0,1055
Motorische Fähigkeiten	1/21 (4,76)	1/11 (9,09)	0,50 [0,03; 8,85]	0,52 [0,04; 7,59]	-4,33 [-23,61; 14,95]	1,0000
ABCS	3/21 (14,29)	1/11 (9,09)	1,67 [0,15; 18,22]	1,57 [0,18; 13,39]	5,19 [-17,45; 27,84]	1,0000
<b>Sensitivitätsanalyse<sup>d</sup></b>						
ABCS	3/21 (14,29)	1/11 (9,09)	1,67 [0,15; 18,22]	1,57 [0,18; 13,39]	5,19 [-17,45; 27,84]	1,0000
<b>Sensitivitätsanalyse<sup>e</sup></b>						
Motorische Fähigkeiten	0/21 (0,00)	1/11 (9,09)	0,16 [0,01; 4,35]	0,18 [0,01; 4,13]	-10,23 [-29,95; 9,49]	0,3437
<p>ABCS: Adaptive Behaviour Composite Score, ARG1-D: <i>Arginase-1 Deficiency</i>, IDM: Individual Disease Management, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Responder, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, OR: <i>Odds Ratio</i>, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, VABS II: <i>Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition</i></p> <p>a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.</p> <p>b) Die Effektschätzer OR, RR und RD wurden unstratifiziert aus einer Vierfeldertafel berechnet. 95-%-KI wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. Der p-Wert wurde mittels exaktem Fisher-Test berechnet.</p> <p>c) Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um <math>\geq 7,5</math> Punkte von Baseline zu Woche 24</p> <p>d) Unter Berücksichtigung von 2 Patienten, die bei der initialen Analyse des CSR irrtümlich für die Auswertung des ABCS nicht berücksichtigt wurden</p> <p>e) In die Hauptanalyse gingen auch die Ergebnisse eines Patienten ein, dessen Messwerte durch Datenerhebungsfehler außerhalb der Skalenspannweite lagen, was nach Database Lock bemerkt wurde. Diese Daten wurden in der Sensitivitätsanalyse als fehlende Werte ersetzt.</p>						

Für die VABS-II zeigt sich in keiner der durchgeführten Analysen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 4-53 und Tabelle 4-54).

Die Endwerte für den jeweiligen Studienarm sind ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der PEACE-Studie auf den deutschen Versorgungskontext wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 auf Studienebene dargestellt. Darüber hinaus liegen keine endpunktspezifischen Merkmale vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

#### **4.3.1.3.1.2.4 Symptomatik des ARG1-D bewertet durch Betreuer/Prüfarzt**

##### **4.3.1.3.1.2.4.1 CaGI-C und CGI-C**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-55: Operationalisierung des CaGI-C und CGI-C

<b>Operationalisierung in der PEACE-Studie</b>
<p>Der CaGI-C und der CGI-C wurden in der PEACE-Studie zu Woche 12 und 24 erhoben. Die Fragebögen erheben den Eindruck der Veränderung seit Beginn der Therapie mit der Studienmedikation und werden daher per Definition nicht zu Baseline erhoben.</p> <p>Die Auswertung basiert auf allen randomisierten Patienten.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p><i>Hauptanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 mittels MMRM-Analyse des CaGI-C</li> <li>• Veränderung von Baseline zu Woche 24 mittels MMRM-Analyse des CGI-C</li> </ul> <p>In das MMRM gehen Visite, Behandlung und Interaktion zwischen Visite und Behandlung als feste Effekte ein; es wird eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet.</p> <p>Detailinformationen zur Auswertung sind Abschnitt 4.2.5.2.2.4 und 4.2.5.2.2.1.4 zu entnehmen</p>
<p>CaGI-C: Caregiver Global Impressions of Change, CGI-C: Clinician Global Impressions of Change, MMRM: Mixed Model for Repeated Measurements</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den CaGI-C und CGI-C in der PEACE-Studie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PEACE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CaGI-C: Caregiver Global Impressions of Change, CGI-C: Clinician Global Impressions of Change, ITT: Intention to Treat						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Zudem liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit niedrig.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt CaGI-C und CGI-C für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den CaGI-C und CGI-C – Rücklaufquote aus der PEACE-Studie

PEACE		Pegzilarginase <sup>a</sup>	Placebo <sup>a</sup>
Frage	Zeitpunkt	Rücklaufquote n/N (%)	Rücklaufquote n/N (%)
<b>CaGI-C</b>			
Gehfähigkeit	Woche 24	19/21 (90,48)	11/11 (100,00)
Hilfsmittel für die Fortbewegung	Woche 24	18/21 (85,71)	10/11 (90,91)
Feinmotorik	Woche 24	19/21 (90,48)	11/11 (100,00)
Grobmotorik	Woche 24	19/21 (90,48)	11/11 (100,00)
Alltagskompetenz	Woche 24	19/21 (90,48)	11/11 (100,00)
Kommunikation	Woche 24	19/21 (90,48)	11/11 (100,00)
Sozialisierung	Woche 24	19/21 (90,48)	11/11 (100,00)
Anpassungsfähigkeit an das Umfeld	Woche 24	19/21 (90,48)	11/11 (100,00)
<b>CGI-C</b>			
Gehfähigkeit	Woche 24	18/21 (85,71)	8/11 (72,73)
Hilfsmittel für die Fortbewegung	Woche 24	16/21 (76,19)	7/11 (63,64)
<p>ARG1-D: <i>Arginase-1 Deficiency</i>, CaGI-C: <i>Caregiver Global Impressions of Change</i>, CGI-C: <i>Clinician Global Impressions of Change</i>, n: Anzahl der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben, N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Studienarm</p> <p>a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.</p>			

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den CaGI-C – Mittelwertanalysen aus der PEACE-Studie

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup>		Placebo <sup>a</sup>		Behandlungseffekt Pegzilarginase <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>a</sup>	
	N	Eindruck der Änderung im Studienverlauf <sup>b</sup> LSM (SE)	N	Eindruck der Änderung im Studienverlauf <sup>b</sup> LSM (SE)	LSMD (SE) [95%-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g [95%-KI]
<b>CaGI-C</b>						
Gehfähigkeit <sup>c</sup>	19	2,60 (0,179)	11	2,64 (0,236)	-0,03 (0,296) [-0,64; 0,57] 0,9092	-0,04 [-0,78; 0,70]
Hilfsmittel für die Fortbewegung <sup>c</sup>	18	2,67 (0,163)	10	2,40 (0,218)	0,27 (0,272) [-0,29; 0,83] 0,3366	0,37 [-0,41; 1,15]
Feinmotorik <sup>c</sup>	19	2,56 (0,132)	11	2,36 (0,173)	0,20 (0,218) [-0,25; 0,65] 0,3670	0,33 [-0,42; 1,08]
Grobmotorik <sup>c</sup>	19	2,65 (0,142)	11	2,55 (0,189)	0,11 (0,236) [-0,37; 0,59] 0,6486	0,17 [-0,58; 0,91]
Alltagskompetenz <sup>c</sup>	19	2,67 (0,143)	11	2,45 (0,188)	0,22 (0,236) [-0,26; 0,70] 0,3601	0,34 [-0,41; 1,09]
Kommunikation <sup>c</sup>	19	2,56 (0,162)	11	2,18 (0,215)	0,38 (0,269) [-0,17; 0,93] 0,1720	0,51 [-0,24; 1,26]
Sozialisierung <sup>c</sup>	19	2,74 (0,140)	11	2,55 (0,184)	0,19 (0,231) [-0,28; 0,66] 0,4183	0,30 [-0,45; 1,04]
Anpassungsfähigkeit an das Umfeld <sup>c</sup>	19	2,68 (0,155)	11	2,36 (0,203)	0,32 (0,255) [-0,20; 0,84] 0,2199	0,45 [-0,30; 1,21]
<b>CGI-C</b>						
Gehfähigkeit <sup>c</sup>	18	2,67 (0,116)	8	2,64 (0,173)	0,03 (0,209) [-0,40; 0,46] 0,8991	0,05 [-0,78; 0,88]
Hilfsmittel für die Fortbewegung <sup>c</sup>	16	2,88 (0,072)	7	3,00 (0,111)	-0,12 (0,132) [-0,40; 0,15] 0,3683	-0,40 [-1,29; 0,50]
<p>ARG1-D: <i>Arginase-1 Deficiency</i>, CaGI-C: <i>Caregiver Global Impressions of Change</i>, CGI-C: <i>Clinician Global Impressions of Change</i>, IDM: <i>Individual Disease Management</i>, KI: Konfidenzintervall, LSM: <i>Least Squares Mean</i>, LSMD: <i>Least Squares Mean Difference</i>, MMRM: <i>Mixed Models for Repeated Measures</i>, MW: Mittelwert, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, SD: <i>Standard Deviation</i>, SE: <i>Standard Error</i>, SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p> <p>a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.</p> <p>b) Der CaGI-C und CGI-C wird per Definition nicht zu Baseline erhoben.</p> <p>c) Es wurde ein MMRM mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet. Studienvisite, randomisierter Studienarm sowie die Interaktion zwischen Studienvisite und randomisiertem Studienarm wurden als feste Effekte berücksichtigt.</p>						

Für die Veränderung von Baseline zu Woche 24, gemessen anhand des CaGI-C und des CGI-C, zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 4-58).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der PEACE-Studie auf den deutschen Versorgungskontext wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 auf Studienebene dargestellt. Darüber hinaus liegen keine endpunktspezifischen Merkmale vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

#### **4.3.1.3.1.2.4.2 CaGI-S und CGI-S**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-59: Operationalisierung des CaGI-S und CGI-S

<b>Operationalisierung in der PEACE-Studie</b>
<p>Der CaGI-S und der CGI-S wurde in der PEACE-Studie zu Baseline und zu Woche 12 und 24 erhoben. Die Auswertung basiert auf allen randomisierten Patienten.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p><i>Hauptanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des CaGI-S von Baseline zu Woche 24 mittels MMRM</li> <li>• Veränderung des CGI-S Baseline zu Woche 24 mittels MMRM</li> </ul> <p>Sensitivitätsanalyse (<i>Berücksichtigung der ungleichen Varianzen zwischen den Studienarmen</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des CaGI-S zur Sozialisierung von Baseline zu Woche 24 mittels MMRM</li> </ul> <p>In das MMRM gehen Visite, Behandlung und Interaktion zwischen Visite und Behandlung als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate ein. Für die Hauptanalyse wird eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet.</p> <p>Für die Sensitivitätsanalyse wird das MMRM angepasst, um die ungleichen Varianzen zwischen den Studienarmen adäquat zu berücksichtigen. Hierfür wurden die Varianzen im MMRM separat geschätzt.</p> <p>Detailinformationen zur Auswertung sind Abschnitt 4.2.5.2.2.4 und 4.2.5.2.2.1.4.2 zu entnehmen</p>
<p>CaGI-S: <i>Caregiver Global Impressions of Severity</i>, CGI-S: <i>Clinician Global Impressions of Severity</i>, MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measurements</i></p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den CaGI-S und den CGI-S in der PEACE-Studie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PEACE	niedrig	Ja	nein	ja	ja	hoch
CaGI-S: Caregiver Global Impressions of Severity, CGI-S: Clinician Global Impressions of Severity, ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Die Analyse basiert auf dem FAS, welches alle randomisierten Patienten beinhaltet. Für den Umgang mit fehlenden Werten wurden adäquate statistische Verfahren genutzt, aufgrund der teilweise geringen Rücklaufquote kann eine Verzerrung dennoch nicht ausgeschlossen werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit hoch.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt CaGI-S und CGI-S für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den CaGI-S und CGI-S – Rücklaufquote aus der PEACE-Studie

PEACE		Pegzilarginase <sup>a</sup>	Placebo <sup>a</sup>
Frage	Zeitpunkt	Rücklaufquote n/N (%)	Rücklaufquote n/N (%)
<b>CaGI-S</b>			
Gehfähigkeit	Baseline	18/21 (85,71)	8/11 (72,73)
	Woche 24	16/21 (76,19)	9/11 (81,82)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PEACE		Pegzilarginase <sup>a</sup>	Placebo <sup>a</sup>
Frage	Zeitpunkt	Rücklaufquote n/N (%)	Rücklaufquote n/N (%)
Hilfsmittel für die Fortbewegung	Baseline	17/21 (80,95)	7/11 (63,64)
	Woche 24	16/21 (76,19)	9/11 (81,82)
Feinmotorik	Baseline	18/21 (85,71)	8/11 (72,73)
	Woche 24	15/21 (71,43)	9/11 (81,82)
Grobmotorik	Baseline	18/21 (85,71)	8/11 (72,73)
	Woche 24	16/21 (76,19)	9/11 (81,82)
Alltagskompetenz	Baseline	18/21 (85,71)	8/11 (72,73)
	Woche 24	16/21 (76,19)	8/11 (72,73)
Kommunikation	Baseline	18/21 (85,71)	8/11 (72,73)
	Woche 24	16/21 (76,19)	8/11 (72,73)
Sozialisierung	Baseline	18/21 (85,71)	8/11 (72,73)
	Woche 24	16/21 (76,19)	9/11 (81,82)
Anpassungsfähigkeit an das Umfeld	Baseline	18/21 (85,71)	8/11 (72,73)
	Woche 24	16/21 (76,19)	9/11 (81,82)
<b>CGI-S</b>			
Gehfähigkeit	Baseline	18/21 (85,71)	7/11 (63,64)
	Woche 24	15/21 (71,43)	8/11 (72,73)
Hilfsmittel für die Fortbewegung	Baseline	18/21 (85,71)	7/11 (63,64)
	Woche 24	14/21 (66,67)	8/11 (72,73)
<p>ARG1-D: <i>Arginase-1 Deficiency</i>, CaGI-S: <i>Caregiver Global Impressions of Severity</i>, CGI-S: <i>Clinician Global Impressions of Severity</i>, n: Anzahl der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben, N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Studienarm,</p> <p>a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.</p>			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den CaGI-S – Mittelwertanalysen aus der PEACE-Studie

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup>			Placebo <sup>a</sup>			Behandlungseffekt Pegzilarginase <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>a</sup>	
	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	LSMD (SE) [95-%-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g [95-%-KI]
<b>CaGI-S: Hauptanalysen<sup>b</sup></b>								
Gefähigkeit	14	2,28 (1,274)	-0,49 (0,164)	7	2,88 (1,246)	0,14 (0,237)	-0,63 (0,290) [-1,24; -0,03] <b>0,0420</b>	-0,96 [-1,92; -0,00]
Hilfsmittel für die Fortbewegung	13	2,00 (1,458)	-0,34 (0,306)	6	3,00 (1,528)	0,44 (0,451)	-0,78 (0,548) [-1,94; 0,37] 0,1709	-0,66 [-1,65; 0,33]
Feinmotorik	13	2,11 (1,183)	-0,31 (0,286)	7	2,50 (0,926)	0,07 (0,390)	-0,38 (0,484) [-1,40; 0,64] 0,4432	-0,34 [-1,27; 0,58]
Grobmotorik	14	2,06 (1,162)	-0,03 (0,292)	7	3,38 (1,061)	0,45 (0,437)	-0,48 (0,540) [-1,60; 0,65] 0,3878	-0,40 [-1,32; 0,51]
Alltagskompetenz	14	2,06 (1,259)	-0,15 (0,280)	6	2,88 (1,458)	-0,14 (0,425)	-0,01 (0,511) [-1,09; 1,07] 0,9839	-0,01 [-0,97; 0,95]
Kommunikation	14	2,00 (1,328)	-0,21 (0,179)	6	3,00 (1,773)	-0,57 (0,273)	0,36 (0,330) [-0,35; 1,07] 0,2920	0,49 [-0,48; 1,46]
Sozialisierung	14	1,78 (0,878)	-0,24 (0,212)	7	2,88 (1,356)	0,24 (0,311)	-0,48 (0,387) [-1,30; 0,34] 0,2309	-0,56 [-1,48; 0,37]
Anpassungsfähigkeit an das Umfeld	14	1,78 (1,060)	-0,27 (0,269)	7	2,75 (1,669)	0,27 (0,390)	-0,53 (0,486) [-1,56; 0,49] 0,2874	-0,49 [-1,41; 0,43]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup>			Placebo <sup>a</sup>			Behandlungseffekt Pegzilarginase <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>a</sup>	
	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	LSMD (SE) [95%-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g [95%-KI]
<b>CaGI-S: Sensitivitätsanalyse<sup>c</sup></b>								
Sozialisierung	14	1,78 (0,878)	-0,21 (0,142)	7	2,88 (1,356)	0,17 (0,430)	-0,38 (0,461) [-1,45; 0,68] 0,4322	Nicht interpretierbar <sup>d</sup> -0,41 [-1,33; 0,50]
<b>CGI-S</b>								
Gehfähigkeit <sup>b</sup>	15	2,61 (1,650)	-0,06 (0,291)	7	2,86 (1,464)	-0,15 (0,422)	0,09 (0,513) [-0,99; 1,16] 0,8691	0,07 [-0,83; 0,97]
Hilfsmittel für die Fortbewegung <sup>b</sup>	14	2,33 (1,680)	0,24 (0,277)	7	2,29 (1,604)	-0,17 (0,392)	0,42 (0,480) [-0,59; 1,42] 0,3943	0,38 [-0,54; 1,29]
<p>ARG1-D: <i>Arginase-1 Deficiency</i>, CaGI-S: <i>Caregiver Global Impressions of Severity</i>, CGI-S: <i>Clinician Global Impressions of Severity</i>, IDM: <i>Individual Disease Management</i>, KI: Konfidenzintervall, LSM: <i>Least Squares Mean</i>, LSMD: <i>Least Squares Mean Difference</i>, MMRM: <i>Mixed Models for Repeated Measures</i>, MW: Mittelwert, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, SD: <i>Standard Deviation</i>, SE: <i>Standard Error</i>, SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz,</p> <p>a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.</p> <p>b) Es wurde ein MMRM mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet. Studienvisite, randomisierter Studienarm sowie die Interaktion zwischen Studienvisite und randomisiertem Studienarm wurden als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate berücksichtigt.</p> <p>c) Die Analyse mittels Levene Test zeigte, dass die Varianzen zwischen den Studienarmen ungleich sind (p-Wert = 0,0347). Dementsprechend wurde das MMRM angepasst, um diesen Effekt adäquat zu berücksichtigen. Hierfür wurden die Varianzen im MMRM separat geschätzt.</p> <p>d) Die SMD gemäß Hedges' g ist als Effektschätzer für Behandlungsgruppen mit ungleichen Varianzen ungeeignet, da durch die Standardisierung mittels gepoolter Standardabweichung jegliche inhärenten Varianzunterschiede verdeckt werden [119]. Die SMD sollte dementsprechend nicht interpretiert werden und wird nur aus Gründen der formalen Vollständigkeit dargestellt.</p>								

### CaGI-S

Für die Veränderung des CaGI-S von Baseline zu Woche 24 zeigt sich in der Domäne „Gehfähigkeit“ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pegzilarginase + IDM im Vergleich zu Placebo + IDM (LSMD [95%-KI]: -0,63 [-1,24; -0,03]; p-Wert = **0,0420**). So verringerte sich die Symptomschwere bei der Gehfähigkeit der Patienten im Pegzilarginase-Arm um 0,49 Punkte, während die Symptomschwere im Placebo-Arm um 0,14 Punkte anstieg. Das heißt, die Gehfähigkeit der ARG1-D-Patienten im Vergleich zu gesunden Altersgenossen wurde im Pegzilarginase-Arm zu Woche 24 durchschnittlich mit „2 = etwas schlechter als andere“ bewertet, während sie im Placebo-Arm mit „3 = schlechter als andere“ bewertet wurde.

Die Analyse der übrigen Fragen und die Sensitivitätsanalyse zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 4-62).

Die Endwerte für den jeweiligen Studienarm sind ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

### CGI-S

Für den Endpunkt CGI-S zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 4-62).

Die Endwerte für den jeweiligen Studienarm sind ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der PEACE-Studie auf den deutschen Versorgungskontext wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 auf Studienebene dargestellt. Darüber hinaus liegen keine endpunktspezifischen Merkmale vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

#### 4.3.1.3.1.2.5 Manuelle Geschicklichkeit und Augen-Hand-Koordination

##### 4.3.1.3.1.2.5.1 9HPT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-63: Operationalisierung des 9HPT

<b>Operationalisierung in der PEACE-Studie</b>
<p>Der 9HPT wurde in der PEACE-Studie zu Baseline und zu Woche 12 und 24 erhoben. Die Hauptanalyse basiert auf allen randomisierten Patienten. Für die Sensitivitätsanalyse wurden 2 Patienten mit bekannten Datenerhebungsfehlern ausgeschlossen.</p> <p><u>Auswertung</u> <i>Hauptanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des 9HPT von Baseline zu Woche 24 mittels MMRM</li> </ul> <p><i>Sensitivitätsanalyse (Ausschluss von 2 Patienten mit bekannten Datenerhebungsfehlern)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des 9HPT von Baseline zu Woche 24 mittels MMRM</li> </ul> <p>In das MMRM gehen Visite, Behandlung und Interaktion zwischen Visite und Behandlung als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate ein; es wird eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Detailinformationen zur Auswertung sind Abschnitt 4.2.5.2.2.4 und 4.2.5.2.2.1.5 zu entnehmen</p>
9HPT: 9-Hole Pegboard Test, MMRM: Mixed Model for Repeated Measurements

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den 9HPT in der PEACE-Studie

<b>Studie</b>	<b>Verzerrungspotenzial auf Studienebene</b>	<b>Verblindung Endpunkterheber</b>	<b>Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips</b>	<b>Ergebnisunabhängige Berichterstattung</b>	<b>Keine sonstigen Aspekte</b>	<b>Verzerrungspotenzial Endpunkt</b>
PEACE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
9HPT: 9-Hole Pegboard Test, ITT: Intention to Treat						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. In die Hauptanalyse gingen auch die Ergebnisse von 2 Patienten ein, deren Messwerte durch bekannte Datenerhebungsfehler verzerrt sind. Dies Messwerte dieser Patienten wurden folglich in einer Sensitivitätsanalyse durch fehlende Werte ersetzt. Durch die adäquate Berücksichtigung dieser Datenerhebungsfehler in der Sensitivitätsanalyse liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit niedrig.

.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 9HPT für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend

4-65: Ergebnisse für den 9HPT – Mittelwertanalysen aus der PEACE-Studie

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup>			Placebo <sup>a</sup>			Behandlungseffekt Pegzilarginase <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>a</sup>	
	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	LSMD (SE) [95-%-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g [95-%-KI]
<b>Hauptanalysen</b>								
Dominante Hand <sup>b</sup>	15	2,21 (2,392)	-2,76 (0,92)	11	12,13 (27,566)	-2,40 (1,11)	-0,36 (1,46) [-3,36; 2,64] 0,8065	0,49 [-0,30; 1,28]
Nicht-dominante Hand <sup>b</sup>	15	3,08 (3,545)	-3,89 (1,33)	11	16,91 (36,359)	-2,57 (1,63)	-1,32 (2,14) [-5,74; 3,10] 0,5446	0,50 [-0,29; 1,29]
<b>Sensitivitätsanalysen<sup>c</sup></b>								
Dominante Hand <sup>b</sup>	15	2,21 (2,392)	0,96 (0,79)	9	4,25 (3,776)	0,99 (1,04)	-0,03 (1,32) [-2,77; 2,71] 0,9813	0,14 [-0,69; 0,96]
Nicht-dominante Hand <sup>b</sup>	15	3,08 (3,545)	1,53 (0,76)	9	6,76 (6,311)	0,50 (1,02)	1,03 (1,30) [-1,67; 3,74] 0,4358	0,41 [-0,42; 1,25]
<p>9HPT: 9-Hole Pegboard Test, ARG1-D: Arginase-1 Deficiency, IDM: Individual Disease Management, KI: Konfidenzintervall, LSM: Least Squares Mean, LSMD: Least Squares Mean Difference, MMRM: Mixed Models for Repeated Measures, MW: Mittelwert, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, SD: Standard Deviation, SE: Standard Error, SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz,</p> <p>a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.</p> <p>b) Es wurde ein MMRM mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet. Studienvsited, randomisierter Studienarm sowie die Interaktion zwischen Studienvsited und randomisiertem Studienarm wurden als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate berücksichtigt.</p> <p>c) Daten von 2 Patienten mit bekannten Datenerhebungsfehlern werden als fehlende Werte ersetzt</p>								

Die Hauptanalysen des 9HPT zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen.

In die Hauptanalyse gingen auch die Ergebnisse von 2 Patienten ein, deren Messwerte durch bekannte Datenerhebungsfehler verzerrt sind. Diese Patienten wurden dementsprechend in einer Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind daher den Ergebnissen der Hauptanalyse vorzuziehen.

*Die Sensitivitätsanalysen des 9HPT zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen. So verschlechterten sich die Z-Scores für die dominante Hand in beiden Studienarmen um etwa 1 Punkt (LSM: 0,96 vs. 0,99; LSMD [95%-KI]: -0,03 [-2,77; 2,71]; p-Wert = 0,9813). Für die nicht-dominante Hand verschlechterte sich der Z-Score im Pegzilarginase-Arm um 1,53 und im Placebo-Arm um 0,50 (LSMD [95%-KI]: 1,03 [-1,67; 3,74]; p-Wert = 0,4358) (siehe Tabelle Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 9HPT für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend*

4-65).

Die Endwerte für den jeweiligen Studienarm sind ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3.1.2.6 Neurokognitive Funktionsfähigkeit

##### 4.3.1.3.1.2.6.1 WIS

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Operationalisierung der WIS

Operationalisierung in der PEACE-Studie
<p>Die WIS wurden in der PEACE-Studie zu Baseline und zu Woche 12 und 24 erhoben.</p> <p>Die Hauptanalyse basiert auf allen randomisierten Patienten. Für die Sensitivitätsanalyse wurden 4 Patienten ausgeschlossen, deren Messwerte bei der Überprüfung durch einen externen Berater Unstimmigkeiten aufwiesen oder nicht überprüfbar waren.</p> <p>Dargestellt wird die Veränderungen des FSIQ für Patienten, die eine der WIS ausgefüllt haben (WPPSI-IV oder WISC-V oder WAIS-IV).</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p><i>Hauptanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des FSIQ von Baseline zu Woche 24 mittels MMRM</li> </ul> <p><i>Sensitivitätsanalyse (Ausschluss von 4 Patienten mit auffälligen Messwerten)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des FSIQ von Baseline zu Woche 24 mittels MMRM</li> </ul> <p>In das MMRM gehen Visite, Behandlung und Interaktion zwischen Visite und Behandlung als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate ein; es wird eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet.</p> <p>Detailinformationen zur Auswertung sind Abschnitt 4.2.5.2.2.4 und 4.2.5.2.2.1.6.1 zu entnehmen</p>
<p>FSIQ: Full Scale Intelligence Quotient, MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measurements</i>, WAIS-IV: <i>Wechsler Adult Intelligence Scale, Fourth Edition</i>, WIS: <i>Wechsler Intelligence Scales</i>, WISC-V: <i>Wechsler Intelligence Scale for Children, Fifth Edition</i>, WPPSI-IV: <i>Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, Fourth Edition</i></p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die WIS in der PEACE-Studie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PEACE	niedrig	ja	nein	ja	nein	hoch
ITT: <i>Intention to Treat</i> , WIS: <i>Wechsler Intelligence Scales</i> ,						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig.

Die Hauptanalyse basiert auf dem FAS, welches alle randomisierten Patienten beinhaltet. Für den Umgang mit fehlenden Werten wurden adäquate statistische Verfahren genutzt. In die Hauptanalyse gingen auch die Ergebnisse von 4 Patienten ein, deren Messwerte bei der Überprüfung durch einen externen Berater Unstimmigkeiten aufwiesen oder nicht überprüfbar waren. Die Messwerte dieser Patienten wurden dementsprechend in einer Sensitivitätsanalyse als fehlende Werte ersetzt. Durch die adäquate Berücksichtigung dieser auffälligen Werte in der Sensitivitätsanalyse liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Die Analyse basiert auf dem FAS, welches alle randomisierten Patienten beinhaltet. Für den Umgang mit fehlenden Werten wurden adäquate statistische Verfahren genutzt. Aufgrund der geringen Rücklaufquote kann eine Verzerrung dennoch nicht ausgeschlossen werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit hoch.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt WIS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-68: Ergebnisse für die WIS – Rücklaufquote aus der PEACE-Studie

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup>	Placebo <sup>a</sup>
Zeitpunkt	Rücklaufquote n/N (%)	Rücklaufquote n/N (%)
Baseline	15/11 (71,43)	6/11 (54,55)
Woche 24	14/11 (66,67)	6/11 (54,55)

ARG1-D: *Arginase-1 Deficiency*, n: Anzahl der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben, N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Studienarm. WIS: *Wechsler Intelligence Scales*

a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-69: Ergebnisse für die WIS – Mittelwertanalysen aus der PEACE-Studie

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup>			Placebo <sup>a</sup>			Behandlungseffekt Pegzilarginase <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>a</sup>	
	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	LSMD (SE) [95%-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g [95%-KI]
<b>Hauptanalysen</b>								
FSIQ <sup>b</sup>	11	62,27 (14,587)	3,62 (1,657)	3	59,83 (21,931)	5,05 (3,199)	-1,43 (3,620) [-9,40; 6,54] 0,7004	-0,23 [-1,51; 1,05]
<b>Sensitivitätsanalysen<sup>c</sup></b>								
FSIQ <sup>b</sup>	10	62,57 (15,088)	3,30 (1,843)	2	61,75 (25,237)	6,52 (4,151)	-3,22 (4,555) [-13,53; 7,08] 0,4970	-0,48 [-2,01; 1,05]
<p>ARG1-D: <i>Arginase-1 Deficiency</i>, FSIQ: <i>Full Scale Intelligence Quotient</i>, IDM: <i>Individual Disease Management</i>, KI: Konfidenzintervall, LSM: <i>Least Squares Mean</i>, LSMD: <i>Least Squares Mean Difference</i>, MMRM: <i>Mixed Models for Repeated Measures</i>, MW: Mittelwert, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, SD: <i>Standard Deviation</i>, SE: <i>Standard Error</i>, SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz, WIS: <i>Wechsler Intelligence Scales</i></p> <p>a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.</p> <p>b) Es wurde ein MMRM mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet. Studienvisite, randomisierter Studienarm sowie die Interaktion zwischen Studienvisite und randomisiertem Studienarm wurden als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate berücksichtigt.</p> <p>c) Für die Sensitivitätsanalyse wurden 4 Patienten ausgeschlossen, deren Messwerte bei der Überprüfung durch einen externen Berater Unstimmigkeiten aufwiesen oder nicht überprüfbar waren.</p>								

Die Hauptanalyse des FSIQ zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen. Für die Sensitivitätsanalyse wurden 4 Patienten ausgeschlossen, deren Messwerte bei der Überprüfung durch einen externen Berater Unstimmigkeiten aufwiesen oder nicht überprüfbar waren. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind dementsprechend den Ergebnissen der Hauptanalyse vorzuziehen

Die Sensitivitätsanalyse zeigt ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen. So verbesserten Patienten im Pegzilarginase-Arm ihren FSIQ von Baseline zu Woche 24 um 3,30 Punkte während Patienten im Placebo-Arm ihren FSIQ um 6,52 Punkte verbesserten (LSMD [95%-KI]: -3,22 [-13,53; 7,08]; p-Wert = 0,4970) (siehe Tabelle 4-69).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der PEACE-Studie auf den deutschen Versorgungskontext wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 auf Studienebene dargestellt. Darüber hinaus liegen keine endpunktspezifischen Merkmale vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

#### 4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

##### 4.3.1.3.1.3.1 PedsQL

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-70: Operationalisierung des PedsQL

Operationalisierung in der PEACE-Studie
<p>Der PedsQL wurde in der PEACE-Studie zu Baseline und zu Woche 12 und 24 erhoben. Die Auswertung basiert auf allen Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p><i>Hauptanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des PedsQL von Baseline zu Woche 24 mittels MMRM</li> </ul> <p>In das MMRM gehen Visite, Behandlung und Interaktion zwischen Visite und Behandlung als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate ein; es wird eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Detailinformationen zur Auswertung sind Abschnitt 4.2.5.2.2.4 und 4.2.5.2.2.2.1 zu entnehmen</p>
ITT: <i>Intention to Treat</i> , PedsQL: <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den PedsQL in der PEACE-Studie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PEACE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention to Treat</i> ,						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Zudem liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit niedrig.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PedsQL für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den PedsQL – Rücklaufquote aus der PEACE-Studie

PEACE			Pegzilarginase <sup>a</sup>	Placebo <sup>a</sup>
Dimension bzw. Summenwert	Zeitpunkt	Art der Auswertung	n/N (%)	n/N (%)
Physische Funktion	Baseline	Gesamte Rücklaufquote	19/20 (95,00)	9/9 (100,00)
		Anteil Selbstbewertung	10/20 (50,00)	5/9 (55,56)
		Anteil Elternbewertung	9/20 (45,00)	4/9 (44,44)
	Woche 24	Gesamte Rücklaufquote	17/20 (85,00)	8/9 (88,89)
		Anteil Selbstbewertung	9/20 (45,00)	4/9 (44,44)
		Anteil Elternbewertung	8/20 (40,00)	4/9 (44,44)

PEACE			Pegzilarginase <sup>a</sup>	Placebo <sup>a</sup>
Dimension bzw. Summenwert	Zeitpunkt	Art der Auswertung	n/N (%)	n/N (%)
Emotionale Funktion	Baseline	Gesamte Rücklaufquote	19/20 (95,00)	9/9 (100,00)
		Anteil Selbstbewertung	10/20 (50,00)	5/9 (55,56)
		Anteil Elternbewertung	9/20 (45,00)	4/9 (44,44)
	Woche 24	Gesamte Rücklaufquote	17/20 (85,00)	8/9 (88,89)
		Anteil Selbstbewertung	9/20 (45,00)	4/9 (44,44)
		Anteil Elternbewertung	8/20 (40,00)	4/9 (44,44)
Soziale Funktion	Baseline	Gesamte Rücklaufquote	19/20 (95,00)	9/9 (100,00)
		Anteil Selbstbewertung	10/20 (50,00)	5/9 (55,56)
		Anteil Elternbewertung	9/20 (45,00)	4/9 (44,44)
	Woche 24	Gesamte Rücklaufquote	17/20 (85,00)	8/9 (88,89)
		Anteil Selbstbewertung	9/20 (45,00)	4/9 (44,44)
		Anteil Elternbewertung	8/20 (40,00)	4/9 (44,44)
Schulische Funktion	Baseline	Gesamte Rücklaufquote	18/20 (90,00)	9/9 (100,00)
		Anteil Selbstbewertung	10/20 (50,00)	5/9 (55,56)
		Anteil Elternbewertung	8/20 (40,00)	4/9 (44,44)
	Woche 24	Gesamte Rücklaufquote	16/20 (80,00)	8/9 (88,89)
		Anteil Selbstbewertung	9/20 (45,00)	4/9 (44,44)
		Anteil Elternbewertung	7/20 (35,00)	4/9 (44,44)
Gesamtscore	Baseline	Gesamte Rücklaufquote	19/20 (95,00)	9/9 (100,00)
		Anteil Selbstbewertung	10/20 (50,00)	5/9 (55,56)
		Anteil Elternbewertung	9/20 (45,00)	4/9 (44,44)
	Woche 24	Gesamte Rücklaufquote	18/20 (90,00)	8/9 (88,89)
		Anteil Selbstbewertung	9/20 (45,00)	4/9 (44,44)
		Anteil Elternbewertung	9/20 (45,00)	4/9 (44,44)

PEACE			Pegzilarginase <sup>a</sup>	Placebo <sup>a</sup>
Dimension bzw. Summenwert	Zeitpunkt	Art der Auswertung	n/N (%)	n/N (%)
Summenwert der physischen Gesundheit	Baseline	Gesamte Rücklaufquote	19/20 (95,00)	9/9 (100,00)
		Anteil Selbstbewertung	10/20 (50,00)	5/9 (55,56)
		Anteil Elternbewertung	9/20 (45,00)	4/9 (44,44)
	Woche 24	Gesamte Rücklaufquote	17/20 (85,00)	8/9 (88,89)
		Anteil Selbstbewertung	9/20 (45,00)	4/9 (44,44)
		Anteil Elternbewertung	8/20 (40,00)	4/9 (44,44)
Summenwert der psychosozialen Gesundheit	Baseline	Gesamte Rücklaufquote	19/20 (95,00)	9/9 (100,00)
		Anteil Selbstbewertung	10/20 (50,00)	5/9 (55,56)
		Anteil Elternbewertung	9/20 (45,00)	4/9 (44,44)
	Woche 24	Gesamte Rücklaufquote	17/20 (85,00)	8/9 (88,89)
		Anteil Selbstbewertung	9/20 (45,00)	4/9 (44,44)
		Anteil Elternbewertung	8/20 (40,00)	4/9 (44,44)

ARG1-D: *Arginase-1 Deficiency*, n: Anzahl der ausgefüllten Fragebögen, N: Anzahl der randomisierten Patienten im jeweiligen Studienarm, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory,

a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den PedsQL – Mittelwertanalysen aus der PEACE-Studie

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup>			Placebo <sup>a</sup>			Behandlungseffekt Pegzilarginase <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>a</sup>	
	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM (SE)	LSMD (SE) [95%-KI] p-Wert	SMD gemäß Hedges' g [95%-KI]
Physische Funktion	17	71,54 (23,479)	-1,28 (4,553)	8	66,33 (26,787)	-14,13 (6,770)	12,86 (8,196) [-4,16; 29,88] 0,1313	0,64 [-0,22; 1,50]
Emotionale Funktion	17	66,58 (23,866)	9,68 (3,767)	8	66,67 (20,616)	-3,14 (5,593)	12,82 (6,750) [-1,15; 26,78] 0,0702	0,78 [-0,09; 1,65]
Soziale Funktion	17	79,21 (18,125)	2,71 (3,481)	8	62,78 (22,654)	-6,54 (5,217)	9,25 (6,308) [-3,78; 22,27] 0,1557	0,61 [-0,25; 1,46]
Schulische Funktion	16	73,33 (21,494)	-6,70 (3,712)	8	54,44 (20,378)	-9,97 (5,345)	3,27 (6,676) [-10,48; 17,02] 0,6282	0,21 [-0,64; 1,06]
Gesamtscore	18	72,48 (16,037)	0,99 (2,598)	8	63,04 (20,393)	-9,26 (3,908)	10,25 (4,735) [0,49; 20,01] <b>0,0402</b>	0,88 [0,01; 1,75]
Summenwert der physischen Gesundheit	17	71,54 (23,479)	-1,28 (4,553)	8	66,33 (26,787)	-14,13 (6,770)	12,86 (8,196) [-4,16; 29,88] 0,1313	0,64 [-0,22; 1,50]
Summenwert der psychosozialen Gesundheit	17	72,60 (15,578)	2,94 (2,585)	8	61,30 (19,779)	-5,54 (3,873)	8,48 (4,690) [-1,20; 18,16] 0,0832	0,75 [-0,12; 1,62]

---

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ARG1-D: *Arginase-1 Deficiency*, IDM: *Individual Disease Management*, KI: Konfidenzintervall, LSM: *Least Squares Mean*, LSMD: *Least Squares Mean Difference*, MMRM: *Mixed Models for Repeated Measures*, MW: Mittelwert, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, PedsQL: *Pediatric Quality of Life Inventory*, SD: *Standard Deviation*, SE: *Standard Error*, SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz,

- a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.
- b) Es wurde ein MMRM mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet. Studiervisite, randomisierter Studienarm sowie die Interaktion zwischen Studiervisite und randomisiertem Studienarm wurden als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate berücksichtigt.

Für die Veränderung des Gesamtscore zur Lebensqualität von Baseline zu Woche 24 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pegzilarginase + IDM im Vergleich zu Placebo + IDM (LSMD [95%-KI]: 10,25 [0,49; 20,01]; p-Wert = **0,0402**). So verbesserte sich die Lebensqualität der Patienten im Pegzilarginase-Arm um 0,99 Punkte, während sich die Lebensqualität der Patienten im Placebo-Arm um 9,26 Punkte verschlechterte (siehe Tabelle 4-73).

In allen übrigen Domänen und Summenwerten zeigten sich zudem numerische Vorteile für Patienten im Pegzilarginase-Arm. Im Folgenden werden die Ergebnisse der jeweiligen Domänen und Summenwerte dargestellt.

### **Physische Funktion**

Der Skalen-Wert für die physische Funktion ist per Definition identisch mit dem Summenwert der physischen Gesundheit. Aus diesem Grund wird an dieser Stelle auf eine separate Diskussion verzichtet und auf den Abschnitt zum Summenwert der physischen Gesundheit verwiesen.

### **Emotionale Funktion**

In der Veränderung der emotionalen Funktionsfähigkeit von Baseline zu Woche 24 zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Pegzilarginase + IDM im Vergleich zu Placebo + IDM (LSMD [95%-KI]: 12,82 [-1,15; 26,78]; p-Wert = 0,0702). Patienten im Pegzilarginase-Arm verbesserten ihre emotionale Funktionsfähigkeit um 9,68 Punkte und Patienten im Placebo-Arm verschlechterten sich um 3,14 Punkte (siehe Tabelle 4-73).

### **Soziale Funktion**

In der Veränderung der sozialen Funktionsfähigkeit von Baseline zu Woche 24 zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Pegzilarginase + IDM im Vergleich zu Placebo + IDM (LSMD [95%-KI]: 9,25 [-3,78; 22,27]; p-Wert = 0,1557). Patienten im Pegzilarginase-Arm verbesserten ihre soziale Funktionsfähigkeit um 2,71 Punkte und Patienten im Placebo-Arm verschlechterten sich um 6,54 Punkte (siehe Tabelle 4-73).

### **Schulische Funktion**

In der Veränderung der schulischen Funktionsfähigkeit von Baseline zu Woche 24 zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Pegzilarginase + IDM im Vergleich zu Placebo + IDM (LSMD [95%-KI]: 3,27 [-10,48; 17,02]; p-Wert = 0,6282). Patienten im Pegzilarginase-Arm verschlechterten ihre schulische Funktionsfähigkeit um 6,70 Punkte und Patienten im Placebo-Arm verschlechterten sich um 9,97 Punkte (siehe Tabelle 4-73).

### **Summenwert der physischen Gesundheit**

In der Veränderung des Summenwertes der physischen Gesundheit von Baseline zu Woche 24 zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Pegzilarginase + IDM im Vergleich zu Placebo + IDM (LSMD [95%-KI]: 12,86 [-4,16; 29,88]; p-Wert = 0,1313). Patienten im Pegzilarginase-Arm verschlechterten sich im Summenwert der physischen Gesundheit um

1,28 Punkte und Patienten im Placebo-Arm verschlechterten sich um 14,13 Punkte (siehe Tabelle 4-73).

### Summenwert der psychosozialen Gesundheit

In der Veränderung des Summenwertes der physischen Gesundheit von Baseline zu Woche 24 zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Pegzilarginase + IDM im Vergleich zu Placebo + IDM (LSMD [95%-KI]: 8,48 [-1,20; 18,16]; p-Wert = 0,0832). Patienten im Pegzilarginase-Arm verbesserten sich im Summenwert der physischen Gesundheit um 2,94 Punkte und Patienten im Placebo-Arm verschlechterten sich um 5,54 Punkte (siehe Tabelle 4-73).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der PEACE-Studie auf den deutschen Versorgungskontext wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 auf Studienebene dargestellt. Darüber hinaus liegen keine endpunktspezifischen Merkmale vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

#### 4.3.1.3.1.3.2 SF-36

Der SF-36 war in der PEACE-Studie für die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten vorgesehen, die 19 Jahre oder älter waren. In der PEACE-Studie waren lediglich 1 Patient im Pegzilarginase-Arm (4,8 %) und 2 Patienten im Placebo-Arm (18,2 %) 19 Jahre alt oder älter.

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

#### 4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-74: Operationalisierung der Endpunkte zur Verträglichkeit

Operationalisierung in der PEACE-Studie
Im Dossier werden ausschließlich solche UE betrachtet, die ab dem Tag der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Ende der RCT-Phase ( <i>Treatment Emergent Periode</i> ) auftraten.
Alle UE wurden gemäß MedDRA Version 24 kodiert und nach SOC und PT zusammengefasst. Der Schweregrad wurde durch den Prüfarzt eingestuft (mild, moderat oder schwer).

<p><u>Auswertung</u></p> <p>Anteil an Patienten mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SUE</li> <li>• Therapieabbrüche aufgrund von UE (deskriptiv)</li> <li>• UESI</li> <li>• Andere wichtige UE (anomaler Leberfunktionstest)</li> </ul> <p><u>Ergänzende Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtraten bereinigt um krankheitsbezogene Ereignisse</li> <li>• Jegliche UE inkl. nach SOC und PT</li> <li>• Schwere UE nach SOC/PT</li> <li>• SUE nach SOC/PT</li> <li>• Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC/PT (deskriptiv)</li> <li>• UE nach Schweregrad</li> <li>• UESI nach Schweregrad</li> </ul> <p>Für die Auswertungen nach SOC/PT wurden die in der Dossievorlage angegebenen Schwellenwerte zu Grunde gelegt.</p> <p>Detailinformationen zur Auswertung sind Abschnitt 4.2.5.2.2.4 und 4.2.5.2.2.3 zu entnehmen</p> <p>MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>, PT: <i>Preferred Terms</i>, SOC: <i>System Organ Class</i>, SUE: Schwerwiegendes UE, UE: Unerwünschtes Ereignis, UESI: UE von besonderem Interesse</p>
---

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Verträglichkeit in der PEACE-Studie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PEACE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention to Treat</i>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Zudem liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit niedrig.

*Stellen Sie die Ergebnisse für die Endpunkte zur Verträglichkeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

#### 4.3.1.3.1.4.1 Ergebnisse der Hauptanalysen

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Endpunkte zur Verträglichkeit aus der PEACE-Studie – Hauptanalysen

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup>	Placebo <sup>a</sup>	Behandlungseffekt <sup>b</sup> Pegzilarginase <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>a</sup>			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95-%-KI]	RR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert
SUE	4/21 (19,05)	4/11 (36,36)	0,41 [0,08; 2,13]	0,52 [0,16; 1,70]	-17,32 [-50,33; 15,70]	0,3970
Therapieabbrüche wegen UE <sup>c</sup>	0/21 (0,00)	0/11 (0,00)	-	-	-	-
<b>UESI</b>						
Überempfindlichkeitsreaktionen	2/21 (9,52)	0/11 (0,00)	2,95 [0,13; 66,95]	2,73 [0,14; 52,30]	7,20 [-10,23; 24,62]	0,5343
Reaktionen an der Injektionsstelle	0/21 (0,00)	0/11 (0,00)	-	-	-	-
Hyperammonämische Episoden	3/21 (14,29)	4/11 (36,36)	0,29 [0,05; 1,65]	0,39 [0,11; 1,45]	-22,08 [-54,20; 10,05]	0,1967
<b>Andere wichtige UE</b>						
Anomaler Leberfunktions-test	4/21 (19,05)	2/11 (18,18)	1,06 [0,16; 6,94]	1,05 [0,23; 4,85]	0,87 [-27,45; 29,18]	1,0000
<p>ARG1-D: <i>Arginase-1 Deficiency</i>, IDM: <i>Individual Disease Management</i>, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Responder, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, OR: <i>Odds Ratio</i>, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes UE, UE: Unerwünschtes Ereignis, UESI: UE von besonderem Interesse,</p> <p>a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.</p> <p>b) Die Effektschätzer OR, RR und RD wurden unstratifiziert aus einer Vierfeldertafel berechnet. 95-%-KI wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. Der p-Wert wurde mittels exaktem Fisher-Test berechnet.</p> <p>c) Ein Patient des Pegzilarginase-Arms verließ die Studie auf Wunsch der Angehörigen vorzeitig, als Grund gaben die Angehörigen UE an. Nach Ansicht des verblindeten Prüfarztes bestand jedoch keine medizinische Notwendigkeit für einen Studienabbruch, weshalb im Prüfbogen folgerichtig ein Studienabbruch aufgrund einer Rücknahme der elterlichen Einwilligung dokumentiert wurde.</p>						

Für den Anteil der Patienten, die während der PEACE-Studie ein SUE erlitten, zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Pegzilarginase + IDM im Vergleich zu Placebo + IDM. So war die Wahrscheinlichkeit, von einem SUE betroffen zu sein, im Pegzilarginase-Arm um 48 % geringer als im Placebo-Arm. (RR [95 % KI]: 0,52 [0,16; 1,70]; p-Wert = 0,3970).

Für den Anteil der Patienten, die während der PEACE-Studie eine hyperammonämische Episode erlitten, zeigt sich ebenfalls ein numerischer Vorteil zugunsten von Pegzilarginase + IDM im Vergleich zu Placebo + IDM. So war die Wahrscheinlichkeit, von einer hyperammonämischen Episode betroffen zu sein, im Pegzilarginase-Arm um 61 % niedriger als im Placebo-Arm (RR [95%-KI]: 0,39 [0,11; 1,45]; p-Wert = 0,1967).

Für den Anteil der Patienten, die von einer Überempfindlichkeitsreaktion betroffen waren, zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Im Pegzilarginase-Arm waren 2 Patienten (9,52 %) von einer Überempfindlichkeitsreaktion betroffen, während im Placebo-Arm keine Überempfindlichkeitsreaktionen auftraten (RR [95%-KI]: 2,73 [0,14; 52,30]; p-Wert = 0,5343).

Bei keinem der Patienten bestand eine medizinische Notwendigkeit für einen Studienabbruch aufgrund von UE.

Ein Patient im Pegzilarginase-Arm verließ die Studie auf Wunsch der Angehörigen vorzeitig, als Grund gaben die Angehörigen UE an. Nach Ansicht des verblindeten Prüfarztes bestand jedoch keine medizinische Notwendigkeit für einen Studienabbruch, weshalb im Prüfbogen folgerichtig ein Studienabbruch aufgrund einer Rücknahme der elterlichen Einwilligung dokumentiert wurde.

#### **4.3.1.3.1.4.2 Ergebnisse ergänzender Analysen**

Für die Gesamtraten jeglicher UE, Analysen nach Schweregrad und Sensitivitätsanalysen, bereinigt um krankheitsbezogene Ereignisse, zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Auf eine Darstellung an dieser Stelle wird daher verzichtet. Eine vollständige Dokumentation der ergänzenden Analysen und der Sensitivitätsanalysen ist in Anhang 4-G dargestellt.

##### **4.3.1.3.1.4.2.1 UE nach SOC und PT**

Entsprechend der Dossievorlage wurden Analysen nach SOC und PT durchgeführt, wenn in einem Studienarm:

- ein UE bei  $\geq 10$  % der Patienten aufgetreten ist
- ein UE bei mindestens 10 Patienten und  $\geq 1$  % der Patienten aufgetreten ist
- ein schweres UE bei  $\geq 5$  % der Patienten aufgetreten ist

Tabelle 4-77: Jegliche UE nach SOC und PT – statistisch signifikante Analysen aus der PEACE-Studie

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup>	Placebo <sup>a</sup>	Behandlungseffekt <sup>b</sup> Pegzilarginase <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>a</sup>			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95-%-KI]	RR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert
SOC						
PT						
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>						
Übelkeit	1/21 (4,76)	4/11 (36,36)	0,09 [0,01; 0,92]	0,13 [0,02; 1,03]	-31,60 [-61,45; -1,75]	<b>0,0367</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	8/21 (38,10)	0/11 (0,00)	14,48 [0,75; 279,08]	9,27 [0,58; 147,11]	34,47 [11,19; 57,75]	<b>0,0292</b>
ARG1-D: <i>Arginase-1 Deficiency</i> , IDM: <i>Individual Disease Management</i> , KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Responder, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, OR: <i>Odds Ratio</i> , PT: <i>Preferred Terms</i> , RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: <i>System Organ Class</i> ,						
a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.						
b) Die Effektschätzer OR, RR und RD wurden unstratifiziert aus einer Vierfeldertafel berechnet. 95-%-KI wurden mittels Normalverteilungsapproximation berechnet. Der p-Wert wurde mittels exaktem Fisher-Test berechnet.						

Die Analyse der UE nach SOC und PT zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil im PT „Übelkeit“ zugunsten von Pegzilarginase (RR [95-%-KI]: 0,13 [0,02; 1,03]; p-Wert = **0,0367**).

In der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pegzilarginase (RR [95-%-KI]: 9,27 [0,58; 147,11]; p-Wert = **0,0292**). Die nähere Betrachtung der einzelnen Ereignisse ergab, dass keines der UE als schwer oder schwerwiegend eingestuft wurde [118].

Mit Ausnahme der in Tabelle 4-77 dargestellten Ereignisse zeigten die Analysen nach SOC und PT keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Eine vollständige Dokumentation der Analysen nach SOC und PT ist in Anhang 4-G dargestellt.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der PEACE-Studie auf den deutschen Versorgungskontext wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 auf Studienebene dargestellt. Darüber hinaus liegen keine endpunktspezifischen Merkmale vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

#### **4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT**

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann

die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

#### 4.3.1.3.2.1 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Tabelle 4-78: Matrix der Subgruppenanalysen

Endpunkt	Merkmal			
	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 10,5 vs. ≥ 10,5)	Region (USA vs. außerhalb der USA)	GMFCS-Klasse <sup>c</sup> (I vs. ≥ II)
<b>Morbidität</b>				
<b>Krankheitsspezifische Laborparameter</b>				
Arginin-Konzentration im Plasma	●	○	●	●
GC-Konzentration im Plasma <sup>a</sup>	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Ornithin- Konzentration im Plasma <sup>a</sup>	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Ammoniak- Konzentration im Plasma <sup>a</sup>	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
<b>Mobilitätsendpunkte</b>				
2MWT	●	○	●	●
GMFM-D	○	○	○	○
GMFM-E	●	○	●	●
Kombinierter Mobilitätsendpunkt	○	○	○	○
FMS	○	○	○	○
GFAQ	○	○	○	○
<b>Adaptives Verhalten</b>				
VABS-II	○	○	○	○

Endpunkt	Merkmal			
	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 10,5 vs. ≥ 10,5)	Region (USA vs. außerhalb der USA)	GMFCS-Klasse <sup>c</sup> (I vs. ≥ II)
<b>Symptomatik des ARG1-D bewertet durch Betreuer/Prüferarzt</b>				
CaGI-C	○	○	○	○
CGI-C	○	○	○	○
CaGI-S	○	○	○	○
CGI-S	○	○	○	○
<b>Manuelle Geschicklichkeit und Augen-Hand-Koordination</b>				
9HPT	○	○	○	○
<b>Neurokognitive Funktionsfähigkeit</b>				
WIS	○	○	○	○
BSID-III <sup>a</sup>	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
<b>Lebensqualität</b>				
PedsQL	○	○	○	○
SF-36 <sup>a</sup>	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
<b>Verträglichkeit</b>				
UE <sup>b</sup>	○	○	○	○
<p>2MWT: 2-Minute Walking Test, 9HPT: 9-Hole Pegboard Test, BSID-III: Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition, CaGI-C: Caregiver Global Impressions of Change, CaGI-S: Caregiver Global Impressions of Severity, CGI-C: Clinician Global Impressions of Change, CGI-S: Clinician Global Impressions of Severity, FMS: Functional Mobility Scale, GC: Guanidino Compound, GFAQ: Gillette Functional Assessment Questionnaire, GMFCS: Gross Motor Function Classification System, GMFM: Gross Motor Function Measure-88, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory, SF-36: 36-Item Short Form Health Survey, UE: Unerwünschtes Ereignis, VABS-II: Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition, WIS: Wechsler Intelligence Scales</p> <p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d. Subgruppenanalyse nicht dargestellt</p> <p>a) Nicht dargestellt da weniger als 10 Patienten in den Subgruppen, geringe Anzahl an Patienten mit verwertbaren Daten oder ausschließlich ergänzende Darstellung des Endpunktes im Dossier, d. h. der Endpunkt wird nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>b) Subgruppenanalysen wurden für die Inzidenzraten jeglicher UE, UE nach Schweregrad, SUE, UESI und andere wichtige UE durchgeführt. Außerdem wurden Subgruppenanalysen für jegliche UE, schwere UE und SUE auf Ebene der SOC und PT durchgeführt. Da während der PEACE-Studie keine Therapieabbrüche aufgrund von UE und keine Reaktionen an der Injektionsstelle auftraten, wurden auch keine Subgruppenanalysen für Therapieabbrüche aufgrund von UE und Reaktionen an der Injektionsstelle durchgeführt.</p>				

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-79: die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die PEACE-Studie

Endpunkt PEACE-Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 10,5 vs. ≥ 10,5)	Region (USA vs. außerhalb der USA)	GMFCS-Klasse (I vs. ≥ II)
<b>Morbidität</b>				
<b>Krankheitsspezifische Laborparameter</b>				
<b>Arginin-Konzentration im Plasma</b>				
MMRM	0,1561	0,1286	0,5566	0,7563
<b>Mobilitätsendpunkte</b>				
<b>2MWT</b>				
MMRM	0,9025	0,6110	0,8951	0,6809
Responder 9 %	0,5042	0,9779	0,6201	0,3206
Responder 15 %	0,5042	0,9779	0,6201	0,3206
<b>GMFM-D</b>				
MMRM: Hauptanalyse	0,1894	0,2688	0,4820	0,7502
MMRM: Sensitivitätsanalyse	0,8281	0,5801	0,0860	0,4657
Responder: Hauptanalyse	0,9979	1,0000	0,9985	1,0000
Responder: Sensitivitätsanalyse	0,9994	0,9994	0,9986	0,9982
<b>GMFM-E</b>				
MMRM: Hauptanalyse	0,9644	0,8708	0,4665	0,5018
MMRM: Sensitivitäts- analyse	0,9461	0,9410	0,3483	0,4681
Responder: Hauptanalyse	0,9730	0,9686	0,9725	0,9730
Responder: Sensitivitäts- analyse	0,9994	0,9705	0,9989	0,9982
<b>Kombinierter Mobilitätsendpunkt</b>				
Hauptanalyse	0,6511	0,9482	0,6684	0,5987
Sensitivitätsanalyse	0,7392	0,7201	0,8954	0,1160
<b>FMS</b>				
FMS-5 MMRM	0,5570	0,4642	0,1519	0,2854
FMS-5: Responder	0,9677	0,9135	0,4323	0,9677
FMS-50 MMRM	0,4401	0,2763	0,4081	0,2788
FMS-50: Responder	0,1792	0,9729	0,7983	0,8280
FMS-500 MMRM	0,0892	0,0531	0,4206	0,7723
FMS-500: Responder	0,9395	0,9945	0,9977	0,9753

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt PEACE-Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 10,5 vs. ≥ 10,5)	Region (USA vs. außerhalb der USA)	GMFCS-Klasse (I vs. ≥ II)
<b>GFAQ</b>				
MMRM	0,3178	0,5262	0,7314	0,0912
Responder	n. d. <sup>a</sup>	n. d. <sup>a</sup>	n. d. <sup>a</sup>	n. d. <sup>a</sup>
<b>Adaptives Verhalten</b>				
<b><u>VABS-II</u></b>				
ABCS MMRM	0,2030	0,9775	0,7888	0,6154
ABCS: Responder	0,9760	0,9774	0,9996	0,9668
Kommunikation MMRM	0,8852	0,4060	0,6960	0,8034
Kommunikation: Responder	0,9779	0,9766	0,9779	0,9759
Alltagskompetenz MMRM	<b>0,0154</b>	0,4979	0,3238	0,3594
Alltagskompetenz: Responder	0,9536	0,9781	0,9701	0,9997
<b>Sozialisierung</b>	0,6475	0,6048	0,1766	0,9857
Sozialisierung: Responder	0,9727	0,9966	0,9801	0,9801
Motorische Fähigkeiten MMRM	n. d. <sup>a</sup>	n. d. <sup>a</sup>	n. d. <sup>a</sup>	0,6636
Motorische Fähigkeiten: Responder	0,9987	0,9378	0,9992	0,9454
<b>Symptomatik des ARG1-D bewertet durch Betreuer/Prüfarzt</b>				
<b>CaGI-C</b>				
Gehfähigkeit	0,0705	0,0719	0,8314	0,7539
Hilfsmittel für die Fort- bewegung	0,1359	0,9602	0,4946	0,9018
Feinmotorik	0,9624	0,2834	0,3384	0,4176
Grobmotorik	0,5271	<b>0,0274</b>	0,5489	0,6852
Alltagskompetenz	0,8645	0,2558	0,2967	0,8417
Kommunikation	0,4658	0,7361	0,5837	0,5878
Sozialisierung	<b>0,0337</b>	0,2315	0,4818	0,4420
Anpassungsfähigkeit an das Umfeld	0,3100	0,2370	0,4705	0,4630
<b>CGI-C</b>				
Gehfähigkeit	0,0609	0,8042	0,0652	0,6809
Hilfsmittel für die Fort- bewegung	0,6955	0,3687	0,3658	0,2781

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt PEACE-Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 10,5 vs. ≥ 10,5)	Region (USA vs. außerhalb der USA)	GMFCS-Klasse (I vs. ≥ II)
<b>CaGI-S</b>				
Gehfähigkeit	0,9321	0,5794	0,7950	0,9298
Hilfsmittel für die Fort- bewegung	0,1893	0,2393	0,9159	0,7329
Feinmotorik	0,7453	0,4270	0,4971	0,0749
Grobmotorik	0,5200	0,4268	0,5337	0,1003
Alltagskompetenz	0,9275	0,6494	0,5949	0,9145
Kommunikation	0,2819	0,1847	<b>0,0027</b>	0,8571
Sozialisierung	0,6467	0,0501	0,2507	0,4990
Anpassungsfähigkeit an das Umfeld	0,9805	0,0820	0,9549	0,9308
<b>CGI-S</b>				
Gehfähigkeit	0,2019	0,4485	0,4254	0,7282
Hilfsmittel für die Fort- bewegung	0,6471	0,9352	0,7872	0,3586
<b>Manuelle Geschicklichkeit und Augen-Hand-Koordination</b>				
<b>9HPT - Hauptanalysen</b>				
Dominante Hand	0,1774	<b>0,0293</b>	0,4215	0,2889
Nicht-Dominante Hand	0,2191	0,2444	0,1715	0,5338
<b>9HPT - Sensitivitätsanalysen</b>				
Dominante Hand	0,4040	<b>0,0160</b>	0,6412	0,5994
Nicht-Dominante Hand	0,3468	0,4140	0,3915	0,9095
<b>Neurokognitive Funktionsfähigkeit</b>				
<b>WIS</b>				
Hauptanalyse	0,6817	0,7152	0,4929	n. d. <sup>a</sup>
Sensitivitätsanalyse	0,9240	n. d. <sup>a</sup>	0,8064	n. d. <sup>a</sup>
<b>Lebensqualität</b>				
<b>PedsQL</b>				
Physische Funktion	0,2098	0,3423	0,9446	0,4654
Emotionale Funktion	0,2724	<b>0,0400</b>	0,6719	0,9830
Soziale Funktion	0,1204	0,0701	0,3748	0,2934
Schulische Funktion	0,8991	0,6883	0,3862	0,7630
Gesamtscore	0,9035	<b>0,0140</b>	0,6428	0,2703
Gesamtscore: Responder	0,9658	0,9506	0,9693	0,9982

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 10,5 vs. ≥ 10,5)	Region (USA vs. außerhalb der USA)	GMFCS-Klasse (I vs. ≥ II)
PEACE-Studie				
Summenwert der physischen Gesundheit	0,2098	0,3423	0,9446	0,4654
Summenwert der physischen Gesundheit: Responder	0,9772	0,9775	0,9772	0,9816
Summenwert der psychosozialen Gesundheit	0,9592	<b>0,0163</b>	0,3399	0,4745
Summenwert der psychosozialen Gesundheit: Responder	0,9699	0,9553	0,9699	0,9743
<b>Verträglichkeit<sup>b</sup></b>				
<b>Ergänzende Analysen</b>				
Jegliche UE	0,9971	0,9988	0,9994	0,9738
Milde UE	0,9718	0,9740	0,9669	0,9716
Moderate UE	n. d.	n. d.	0,3240	n. d.
<p>2MWT: 2-Minute Walking Test, 9HPT: 9-Hole Pegboard Test, ABCS: Adaptive Behaviour Composite Score, BSID-III: Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition, CaGI-C: Caregiver Global Impressions of Change, CaGI-S: Caregiver Global Impressions of Severity, CGI-C: Clinician Global Impressions of Change, CGI-S: Clinician Global Impressions of Severity, FMS: Functional Mobility Scale, GFAQ: Gillette Functional Assessment Questionnaire, GMFCS: Gross Motor Function Classification System, GMFM: Gross Motor Function Measure-88, MMRM: Mixed Model for Repeated Measurements, n. d. Subgruppenanalyse nicht dargestellt, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory, PT: Preferred Terms, SF-36: 36-Item Short Form Health Survey, SOC: System Organ Class, SUE: Schwerwiegendes UE, UE: Unerwünschtes Ereignis, UESI: UE von besonderem Interesse, VABS-II: Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition, WIS: Wechsler Intelligence Scales</p> <p><b>Fett:</b> p-Werte &lt; 0,05 (= Hinweis auf eine mögliche Interaktion).</p> <p>a) Berechnung nicht möglich da in einer Subgruppe im Placebo-Arm keine Patienten mit Daten vorhanden bzw. keine Ereignisse vorhanden sind.</p> <p>b) Da die Anzahl der Ereignisse in jeder Subgruppe bei &lt; 10 lag, werden die folgenden Subgruppenanalysen nicht dargestellt: Hauptanalysen zu Endpunkten der Verträglichkeit (SUE, UESI und andere wichtige UE), schwere UE, Analysen nach SOC und PT und moderate UE nach Geschlecht, Alter und GMFCS-Klasse.</p>				

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt*

*dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

#### **4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert**

Im folgenden Abschnitt werden Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktions-p-Wert dargestellt ( $p < 0,05$ ) (siehe Tabelle 4-79). Eine vollständige Darstellung aller Subgruppenanalysen ohne signifikanten Interaktions-p-Wert findet sich in Anhang 4-G.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen ist deren limitierte Aussagekraft zu berücksichtigen. Grundsätzlich sind Subgruppenanalysen hypothesengenerierend und nicht zur konfirmatorischen Überprüfung einer Hypothese gedacht.

Dementsprechend wurden die Subgruppenanalysen auch nicht bei der Fallzahlplanung der PEACE-Studie berücksichtigt. ARG1-D ist eine sehr seltene Erkrankung und durch die geringen Patientenzahlen in den Subgruppen sinkt die statistische Power der Signifikanztests weiter.

Bei der Einordnung von Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert sollte zunächst geprüft werden, ob sich aus der Effektrichtung überhaupt eine unterschiedliche Interpretation des Zusatznutzens zwischen den Subgruppen oder gegenüber der Gesamtpopulation ableiten lässt. Ist dies nicht der Fall, wird grundsätzlich nicht von einer bewertungsrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Bei Vorliegen statistisch signifikanter Interaktions-p-Werte ist zunächst zu prüfen, ob es eine medizinische Rationale für das Vorliegen einer Effektmodifikation gibt. Ist dies nicht der Fall, ist grundsätzlich von einem zufälligen Effekt aufgrund des multiplen Testens auszugehen.

Weiterhin ist zu prüfen, ob ein Merkmal konsistent und endpunktübergreifend mit statistisch signifikanten Interaktions-p-Werten assoziiert ist. Sollte ein Merkmal nur bei vereinzelten Endpunkten durch einen statistisch signifikanten Interaktions-p-Wert auffallen, ist eine tatsächliche Effektmodifikation unwahrscheinlich.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

### 4.3.1.3.2.2.1 Subgruppenanalysen für den Endpunkt VABS-II

Für die VABS-II zeigt sich in Bezug auf die Domäne „Alltagskompetenzen“ ein statistisch signifikanter Interaktionstest für das Merkmal „Geschlecht“ (siehe Tabelle 4-80). Analog zur Gesamtpopulation zeigen sich in den Subgruppenanalysen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen, weshalb nicht von einer Effektmofifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen für den Endpunkt VABS-II

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup>			Placebo <sup>a</sup>			Behandlungseffekt Pegzilarginase <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>a</sup>	
	N (%) <sup>b</sup>	Werte zu Baseline <sup>c</sup> MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM <sup>d</sup> (SE)	N (%) <sup>b</sup>	Werte zu Baseline <sup>c</sup> MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM <sup>d</sup> (SE)	LSMD <sup>c</sup> (SE) [95-%-KI] p-Wert	SMD <sup>c</sup> gemäß Hedges' g [95-%-KI]
<b>Alltagskompetenz nach Geschlecht - Interaktions-p-Wert<sup>d</sup> = 0,0154</b>								
Männlich	11/12 (91,67)	69,27 (19,463)	1,46 (2,101)	7/7 (100,00)	65,71 (19,405)	-5,16 (2,646)	6,62 (3,384) [-0,59; 13,83] 0,0692	0,87 [-0,12; 1,87]
Weiblich	9/9 (100,00)	75,44 (28,421)	-4,03 (3,030)	4/4 (100,00)	53,75 (23,200)	6,12 (4,814)	-10,15 (5,856) [-23,19; 2,90] 0,1138	-0,97 [-2,21; 0,28]
ARG1-D: <i>Arginase-1 Deficiency</i> , CaGI-C: <i>Caregiver Global Impressions of Change</i> , IDM: <i>Individual Disease Management</i> , KI: Konfidenzintervall, LSM: <i>Least Squares Mean</i> , LSMD: <i>Least Squares Mean Difference</i> , MMRM: <i>Mixed Models for Repeated Measures</i> , MW: Mittelwert, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, SD: <i>Standard Deviation</i> , SE: <i>Standard Error</i> , SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz,								
a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt. b) Anteil der Patienten mit verwertbaren Daten in der entsprechenden Subgruppe. c) Es wurde ein MMRM mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet. Studienvsiste, randomisierter Studienarm sowie die Interaktion zwischen Studienvsiste und randomisiertem Studienarm wurden als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate berücksichtigt. d) Der Interaktions-p-Wert wurde mittels eines MMRM mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet. Studienvsiste, randomisierter Studienarm, Interaktion zwischen Studienvsiste und randomisiertem Studienarm, Subgruppe und Interaktion zwischen Subgruppe und randomisiertem Studienarm wurden als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate berücksichtigt.								

#### 4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen für den Endpunkt CaGI-C

Für den CaGI-C zeigt sich in der Domäne „Grobmotorik“ ein statistisch signifikanter Interaktionstest für das Merkmal „Alter“ und in der Domäne „Sozialisierung“ ein statistisch signifikanter Interaktionstest für das Merkmal „Geschlecht“ (siehe Tabelle 4-81).

Analog zur Gesamtpopulation zeigen sich für die Domäne „Grobmotorik“ für Patienten < 10,5 Jahre und Patienten ≥ 10,5 Jahre jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, weshalb nicht von einer Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ ausgegangen wird.

Für die Domäne „Sozialisierung“ zeigt sich für weibliche Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pegzilarginase (LSMD [95-%-KI]: 0,75 [0,09; 1,41]; p-Wert = **0,0297**). Für männliche Patienten war der Unterschied zwischen den Studienarmen analog zur Gesamtpopulation statistisch nicht signifikant. Da eine mögliche Effektmodifikation nicht über mehrere Endpunkte hinweg beobachtet wurde, ist eine Modifikation des Behandlungseffektes durch das Merkmal „Geschlecht“ unwahrscheinlich.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen für den Endpunkt CaGI-C

	Pegzilarginase <sup>a</sup>		Placebo <sup>a</sup>		Behandlungseffekt Pegzilarginase <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>a</sup>	
PEACE	N <sup>b</sup>	Eindruck der Änderung im Studienverlauf <sup>c</sup> LSM <sup>d</sup> (SE)	N <sup>b</sup>	Eindruck der Änderung im Studienverlauf <sup>c</sup> LSM <sup>d</sup> (SE)	LSMD <sup>d</sup> (SE) [95-%-KI] p-Wert	SMD <sup>d</sup> gemäß Hedges' g [95-%-KI]
<b>Grobmotorik nach Alter: Interaktions-p-Wert<sup>e</sup> = 0,0274</b>						
< 10,5 Jahre	11/12 (91,67)	2,45 (0,196)	4/4 (100,00)	2,75 (0,325)	-0,30 (0,379) [-1,11; 0,52] 0,4496	-0,41 [-1,57; 0,74]
≥ 10,5 Jahre	8/9 (88,89)	2,90 (0,192)	7/7 (100,00)	2,43 (0,214)	0,47 (0,288) [-0,15; 1,09] 0,1247	0,77 [-0,28; 1,83]
<b>Sozialisierung nach Geschlecht: Interaktions-p-Wert<sup>e</sup> = 0,0337</b>						
Männlich	10/12 (83,33)	2,49 (0,200)	7/7 (100,00)	2,71 (0,238)	-0,22 (0,311) [-0,88; 0,44] 0,4871	-0,32 [-1,30; 0,65]
Weiblich	9/9 (100,00)	3,00 (0,167)	4/4 (100,00)	2,25 (0,250)	0,75 (0,300) [0,09; 1,41] <b>0,0297</b>	1,34 [0,03; 2,64]
<p>ARG1-D: <i>Arginase-1 Deficiency</i>, CaGI-C: <i>Caregiver Global Impressions of Change</i>, IDM: <i>Individual Disease Management</i>, KI: Konfidenzintervall, LSM: <i>Least Squares Mean</i>, LSMD: <i>Least Squares Mean Difference</i>, MMRM: <i>Mixed Models for Repeated Measures</i>, MW: Mittelwert, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, SD: <i>Standard Deviation</i>, SE: <i>Standard Error</i>, SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz,</p> <p>a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.</p> <p>b) Anteil der Patienten mit verwertbaren Daten in der entsprechenden Subgruppe.</p> <p>c) Der CaGI-C wird per Definition nicht zu Baseline erhoben</p> <p>d) Es wurde ein MMRM mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet. Studienvisite, randomisierter Studienarm sowie die Interaktion zwischen Studienvisite und randomisiertem Studienarm wurden als feste Effekte berücksichtigt.</p> <p>e) Der Interaktions-p-Wert wurde mittels eines MMRM mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet. Studienvisite, randomisierter Studienarm, Interaktion zwischen Studienvisite und randomisiertem Studienarm, Subgruppe und Interaktion zwischen Subgruppe und randomisiertem Studienarm wurden als feste Effekte berücksichtigt.</p>						

### 4.3.1.3.2.2.3 Subgruppenanalysen für den Endpunkt CaGI-S

Für den CaGI-S zeigt sich in der Domäne „Kommunikation“ ein statistisch signifikanter Interaktionstest für das Merkmal „Region“ (siehe Tabelle 4-82). In der Subgruppenanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pegzilarginase für Patienten, die außerhalb der USA behandelt wurden (LSMD [95-%-KI]: 1,12 [0,12; 2,11]; p-Wert = **0,0335**), während sich für Patienten, die in Studienzentren in den USA behandelt wurden, analog zur Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt. Das Merkmal „Region“ ist nur bei einem einzigen Endpunkt mit einem statistisch signifikanten Interaktionstests assoziiert. Somit ist nicht von einer Effektmodifikation des Behandlungseffekts durch dieses Merkmal auszugehen.

Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen für den Endpunkt CaGI-S

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup>			Placebo <sup>a</sup>			Behandlungseffekt Pegzilarginase <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>a</sup>	
	N (%) <sup>b</sup>	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM <sup>c</sup> (SE)	N (%) <sup>b</sup>	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM <sup>c</sup> (SE)	LSMD <sup>c</sup> (SE) [95-%-KI] p-Wert	SMD <sup>c</sup> gemäß Hedges' g [95-%-KI]
<b>Kommunikation nach Region: Interaktions-p-Wert<sup>d</sup> = 0,0027</b>								
USA	6/8 (75,00)	1,33 (0,816)	-0,04 (0,224)	4/6 (66,67)	2,25 (1,893)	0,06 (0,283)	-0,10 (0,379) [-0,99; 0,80] 0,8008	-0,15 [-1,42; 1,12]
Außerhalb der USA	9/13 (69,23)	2,33 (1,435)	-0,30 (0,179)	3/5 (60,00)	3,75 (1,500)	-1,42 (0,374)	1,12 (0,418) [0,12; 2,11] <b>0,0335</b>	1,78 [0,00; 3,56]
ARG1-D: <i>Arginase-1 Deficiency</i> , CaGI-S: <i>Caregiver Global Impressions of Severity</i> , IDM: <i>Individual Disease Management</i> , KI: Konfidenzintervall, LSM: <i>Least Squares Mean</i> , LSMD: <i>Least Squares Mean Difference</i> , MMRM: <i>Mixed Models for Repeated Measures</i> , MW: Mittelwert, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, SD: <i>Standard Deviation</i> , SE: <i>Standard Error</i> , SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz,								
a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.								
b) Anzahl der Patienten mit verwertbaren Daten in der entsprechenden Subgruppe.								
c) Es wurde ein MMRM mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet. Studienvisite, randomisierter Studienarm sowie die Interaktion zwischen Studienvisite und randomisiertem Studienarm wurden als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate berücksichtigt.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

d) Der Interaktions-p-Wert wurde mittels eines MMRM mit einer *Compound Symmetry* Kovarianzmatrix berechnet. Studienvisite, randomisierter Studienarm, Interaktion zwischen Studienvisite und randomisiertem Studienarm, Subgruppe und Interaktion zwischen Subgruppe und randomisiertem Studienarm wurden als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate berücksichtigt.

#### 4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen für den Endpunkt 9HPT

Für den 9HPT zeigt sich für die dominante Hand sowohl in der Hauptanalyse als auch in der Sensitivitätsanalyse ein statistisch signifikanter Interaktionstest für das Merkmal „Alter“ (siehe Tabelle 4-83). Analog zur Gesamtpopulation zeigt sich für Patienten < 10,5 Jahre und Patienten ≥ 10,5 Jahre jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Somit wird nicht von einer Effektmodifikation durch das Merkmal „Altersklasse“ ausgegangen.

Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen für den Endpunkt 9HPT

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup>			Placebo <sup>a</sup>			Behandlungseffekt Pegzilarginase <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>a</sup>	
	N (%) <sup>b</sup>	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM <sup>c</sup> (SE)	N (%) <sup>b</sup>	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM <sup>c</sup> (SE)	LSMD <sup>c</sup> (SE) [95.-%-KI] p-Wert	SMD <sup>c</sup> gemäß Hedges' g [95.-%-KI]
<b>Dominante Hand nach Altersklasse- Interaktions-p-Wert<sup>d</sup> = 0,0293</b>								
< 10,5 Jahre	8/12 (66,67)	1,71 (1,977)	0,64 (0,81)	4/4 (100,00)	4,98 (4,438)	0,98 (1,19)	-0,34 (1,49) [-3,63; 2,96] 0,8264	-0,19 [-1,39; 1,01]
≥ 10,5 Jahre	7/9 (77,78)	2,71 (2,773)	-4,70 (1,32)	7/7 (100,00)	16,22 (34,684)	-6,30 (1,36)	1,60 (1,91) [-2,54; 5,73] 0,4184	0,58 [-0,49; 1,66]
<b>Dominante Hand nach Altersklasse- Sensitivitätsanalyse<sup>e</sup>- Interaktions-p-Wert<sup>d</sup> = 0,0160</b>								
< 10,5 Jahre	8/12 (66,67)	1,71 (1,977)	0,52 (0,87)	3/4 (75,00)	6,44 (4,090)	1,75 (1,58)	-1,22 (1,94) [-5,54; 3,09] 0,5427	-0,40 [-1,74; 0,94]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup>			Placebo <sup>a</sup>			Behandlungseffekt Pegzilarginase <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>a</sup>	
	N (%) <sup>b</sup>	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM <sup>c</sup> (SE)	N (%) <sup>b</sup>	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM <sup>c</sup> (SE)	LSMD <sup>c</sup> (SE) [95-%-KI] p-Wert	SMD <sup>c</sup> gemäß Hedges' g [95-%-KI]
≥ 10,5 Jahre	7/9 (77,78)	2,71 (2,773)	1,60 (1,29)	6/7 (85,71)	3,16 (3,440)	0,26 (1,42)	1,34 (1,92) [-2,91; 5,58] 0,5020	0,34 [-0,76; 1,44]

9HPT: 9-Hole Pegboard Test, ARG1-D: Arginase-1 Deficiency, IDM: Individual Disease Management, KI: Konfidenzintervall, LSM: Least Squares Mean, LSMD: Least Squares Mean Difference, MMRM: Mixed Models for Repeated Measures, MW: Mittelwert, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, SD: Standard Deviation, SE: Standard Error, SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz,

a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.

b) Anteil der Patienten mit verwertbaren Daten in der entsprechenden Subgruppe.

c) Es wurde ein MMRM mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet. Studiervisite, randomisierter Studienarm sowie die Interaktion zwischen Studiervisite und randomisiertem Studienarm wurden als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate berücksichtigt.

d) Der Interaktions-p-Wert wurde mittels eines MMRM mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet. Studiervisite, randomisierter Studienarm, Interaktion zwischen Studiervisite und randomisiertem Studienarm, Subgruppe und Interaktion zwischen Subgruppe und randomisiertem Studienarm wurden als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate berücksichtigt.

e) Daten von 2 Patienten mit bekannten Datenerhebungsfehlern werden als fehlende Werte ersetzt

#### 4.3.1.3.2.2.5 Subgruppenanalysen für den Endpunkt PedsQL

Für den Endpunkt PedsQL zeigt sich für die Domäne „emotionale Funktion“, den Gesamtscore und den Summenwert der psychosozialen Gesundheit jeweils ein statistisch signifikanter Interaktionstest für das Merkmal „Alter“ (siehe Tabelle 4-84).

Für die Domäne „emotionale Funktion“ zeigt sich für Patienten < 10,5 Jahre ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pegzilarginase (LSMD [95-%-KI]: 30,78 [11,20; 50,36]; p-Wert = **0,0057**). Für Patienten ≥ 10,5 Jahre war der Unterschied zwischen den Studienarmen analog zur Gesamtpopulation statistisch nicht signifikant.

Analog zur Gesamtpopulation zeigt sich für Patienten < 10,5 Jahre ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pegzilarginase im Gesamtscore (LSMD [95-%-KI]: 22,59 [8,75; 36,43]; p-Wert = **0,0041**). Für Patienten ≥ 10,5 Jahre war der Unterschied zwischen den Studienarmen statistisch nicht signifikant.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Für den Summenwert der psychosozialen Gesundheit zeigt sich in der Subgruppenanalyse für Patienten < 10,5 Jahre ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pegzilarginase (LSMD [95%-KI]: 21,29 [9,54; 33,03]; p-Wert = **0,0022**). Für Patienten ≥ 10,5 Jahre war der Unterschied zwischen den Studienarmen analog zur Gesamtpopulation statistisch nicht signifikant.

Das Merkmal „Alter“ ist nur bei vereinzelt Endpunkten bzw. vereinzelt Skalen / Scores des PedsQL mit einem statistisch signifikanten Interaktionstests assoziiert. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch dieses Merkmal auszugehen.

Tabelle 4-84: Ergebnisse aus Subgruppenanalysen des PedsQL

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup>			Placebo <sup>a</sup>			Behandlungseffekt Pegzilarginase <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>a</sup>	
	N (%) <sup>b</sup>	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM <sup>c</sup> (SE)	N (%) <sup>b</sup>	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM <sup>c</sup> (SE)	LSMD <sup>c</sup> (SE) [95%-KI] p-Wert	SMD <sup>c</sup> gemäß Hedges' g [95%-KI]
<b>Emotionale Funktion nach Altersklassen - Interaktions-p-Wert<sup>d</sup> = 0,0400</b>								
< 10,5 Jahre	9/12 (75,00)	59,09 (20,472)	20,60 (4,298)	3/4 (75,00)	55,00 (9,129)	-10,18 (7,681)	30,78 (8,802) [11,20; 50,36] <b>0,0057</b>	2,10 [0,50; 3,70]
≥ 10,5 Jahre	8/8 (100,00)	76,88 (25,626)	-3,31 (5,047)	5/5 (100,00)	76,00 (23,292)	-0,44 (6,370)	-2,87 (8,117) [-20,86; 15,12] 0,7309	-0,18 [-1,30; 0,94]
<b>Gesamtscore nach Altersklassen - Interaktions-p-Wert<sup>d</sup> = 0,0140</b>								
< 10,5 Jahre	10/12 (83,33)	71,93 (14,864)	6,86 (2,980)	3/4 (75,00)	58,42 (11,719)	-15,72 (5,435)	22,59 (6,319) [8,75; 36,43] <b>0,0041</b>	2,14 [0,57; 3,70]
≥ 10,5 Jahre	8/8 (100,00)	73,23 (18,564)	-6,08 (3,550)	5/5 (100,00)	66,74 (26,274)	-4,87 (4,563)	-1,21 (5,819) [-14,13; 11,71] 0,8394	-0,11 [-1,22; 1,01]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PEACE	Pegzilarginase <sup>a</sup>			Placebo <sup>a</sup>			Behandlungseffekt Pegzilarginase <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>a</sup>	
	N (%) <sup>b</sup>	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM <sup>c</sup> (SE)	N (%) <sup>b</sup>	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LSM <sup>c</sup> (SE)	LSMD <sup>c</sup> (SE) [95-%-KI] p-Wert	SMD <sup>c</sup> gemäß Hedges' g [95-%-KI]
<b>Summenwert der psychosozialen Gesundheit - Interaktions-p-Wert<sup>d</sup> = 0,0163</b>								
< 10,5 Jahre	9/12 (75,00)	69,85 (15,623)	8,05 (2,538)	3/4 (75,00)	53,34 (12,243)	-13,24 (4,520)	21,29 (5,311) [9,54; 33,03] <b>0,0022</b>	2,46 [0,77; 4,16]
≥ 10,5 Jahre	8/8 (100,00)	76,37 (15,723)	-3,76 (3,658)	5/5 (100,00)	67,66 (23,583)	-0,69 (4,731)	-3,07 (6,004) [-16,38; 10,24] 0,6199	-0,26 [-1,38; 0,86]
<p>ARG1-D: <i>Arginase-1 Deficiency</i>, IDM: <i>Individual Disease Management</i>, KI: Konfidenzintervall, LSM: <i>Least Squares Mean</i>, LSMD: <i>Least Squares Mean Difference</i>, MMRM: <i>Mixed Models for Repeated Measures</i>, MW: Mittelwert, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, PedsQL: <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>, SD: <i>Standard Deviation</i>, SE: <i>Standard Error</i>, SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz,</p> <p>a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.</p> <p>b) Anteil der Patienten mit verwertbaren Daten in der entsprechenden Subgruppe (Die Auswertung basiert auf allen Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren).</p> <p>c) Es wurde ein MMRM mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet. Studiervisite, randomisierter Studienarm sowie die Interaktion zwischen Studiervisite und randomisiertem Studienarm wurden als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate berücksichtigt.</p> <p>d) Der Interaktions-p-Wert wurde mittels eines MMRM mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet. Studiervisite, randomisierter Studienarm, Interaktion zwischen Studiervisite und randomisiertem Studienarm, Subgruppe und Interaktion zwischen Subgruppe und randomisiertem Studienarm wurden als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate berücksichtigt.</p>								

#### 4.3.1.3.2.2.6 Fazit zu Subgruppenanalysen

Zusammenfassend fielen lediglich einzelne Subgruppenanalysen durch signifikante Interaktions-p-Werte auf. Für die wenigen möglichen Effektmodifikationen ist kein endpunktübergreifendes Muster erkennbar und es liegt auch keine plausible medizinische Rationale für Modifikationen des Behandlungseffekts vor.

Somit ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Pegzilarginase durch die untersuchten Merkmale auszugehen. Der Zusatznutzen für Pegzilarginase wird daher für die Gesamtpopulation abgeleitet (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

#### PEACE

- Studienbericht [118]
- Studienprotokoll [120]
- SAP [121]

#### 4.3.2 Weitere Unterlagen

##### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

##### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*

- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen**

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT**

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

*Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Nicht zutreffend.

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Nicht zutreffend.

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien**

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Nicht zutreffend.

##### **4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3 Weitere Untersuchungen**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### **4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur*

**Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

**Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Nicht zutreffend.

##### **4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Nicht zutreffend.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Pegzilarginase ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 und hat am 17. Juli 2016 eine *Orphan Drug Designation* erhalten [3]. Der Orphan-Drug-Status wurde im europäischen Zulassungsprozesses bestätigt [2]. Basierend auf dem Orphan-Drug-Status gilt der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Pegzilarginase gemäß § 35a Abs. 1 SGB V mit der am 15.12.2023 durch die europäische Kommission erteilte Zulassung als belegt.

Für die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pegzilarginase zur Behandlung von Patienten ab 2 Jahren mit ARG1-D wurde die 24-wöchige RCT-Phase der pivotalen PEACE-Studie herangezogen.

Bei der qualitativ hochwertigen PEACE-Studie handelt es sich um eine multizentrische, internationale, kontrollierte und doppelt verblindete Studie im Parallelgruppendesign, bei der die Patienten auf die Behandlungsarme Pegzilarginase und Placebo randomisiert wurden. Patienten in beiden Behandlungsarmen erhielten als Hintergrundtherapie ein individuelles Krankheitsmanagement (IDM). Das IDM bestand u. a. aus diätetischer Proteinrestriktion, evtl. Supplementierung essenzieller Aminosäuren sowie der symptomatischen Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern eingeschlossen hat [4-6]. IDM entspricht dem derzeitigen Therapiestandard zur Behandlung des ARG1-D (siehe Modul 3). Die Studie ist der bestmöglichen Evidenzstufe (Ib) zuzuordnen.

Die in der PEACE-Studie eingeschlossene Patientenpopulation entspricht dem Anwendungsgebiet von Pegzilarginase. Die 24-wöchige Behandlung der Patienten im Interventionsarm war vergleichbar mit der Dosierung laut Fachinformation [1]. Patienten, Ärzte und Betreuer sowie die mit der Erhebung der Daten betrauten Personen waren gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung aller relevanten Endpunkte erfolgte ergebnisunabhängig und es gibt keine sonstigen endpunktübergreifenden Aspekte, die zu Verzerrung hätten führen können. Das Verzerrungspotenzial der PEACE-Studie auf Studienebene ist daher niedrig (siehe Abschnitt 4.2.4). Das Verzerrungspotenzial wurde darüber hinaus in Abschnitt 4.3.1.3 auf Endpunktebene diskutiert.

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

Ergänzend zu den Ergebnissen der RCT-Phase der PEACE-Studie werden in Abschnitt 4.4.2 Ergebnisse der LTE-Phase sowie der einarmigen Phase-1/2- bzw. Phase-2-Studien CAEB-1102-101A und CAEB-1102-102A dargestellt und diskutiert.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

ARG1-D ist eine extrem seltene, genetisch bedingte, progrediente und lebensbedrohliche Stoffwechselerkrankung. ARG1-D führt zu schweren Symptomen wie z. B. Entwicklungsstörungen, geistiger Behinderung und spastischer Lähmung, die die Funktion der betroffenen Patienten und ihre Lebensqualität massiv einschränken. Außerdem ist die Lebenserwartung von Patienten mit ARG1-D deutlich vermindert [8-12]. So war der älteste Patient in der PEACE-Studie 29 Jahre alt und 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 [9, 20].

Pegzilarginase ist die erste Enzymtherapie zur Behandlung des ARG1-D und die erste Therapie, die gezielt und effektiv die krankheitsverursachende Noxe Arginin senkt. Derzeitiger Therapiestandard bei ARG1-D ist ein individuelles Krankheitsmanagement (IDM). Das IDM bei ARG1-D umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine und die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt [4-6]. Die Therapie mittels diätetischer Proteinrestriktion ist unspezifisch und führt zu erheblichen Einschränkungen für die Patienten. Insbesondere führt die Proteinreduktion in der Regel nicht zu einer zufriedenstellenden Senkung des Arginins. Die Therapie mit Stickstoff-Fängern dient lediglich der Behandlung bzw. der Prävention der Hyperammonämie, ein Symptom, das bei ARG1-D im Vergleich zu anderen Harnstoffzyklusdefekten seltener auftritt (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.2.1) [5, 14-19].

Pegzilarginase wurde in der pivotalen Phase-3-Studie PEACE mit Placebo verglichen. Patienten in beiden Armen erhielten eine Hintergrundtherapie mit IDM.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben, sind die Ergebnisse der PEACE-Studie gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

In Tabelle 4-85 sind die Ergebnisse zusammengefasst, die zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Pegzilarginase herangezogen werden. Die Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte und Analysen sind vollständig in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt.

Tabelle 4-85: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Ausmaß des Zusatznutzens von Pegzilarginase

<b>PEACE Endpunkt</b>	<b>Behandlungseffekt Pegzilarginase<sup>a</sup> vs. Placebo<sup>a</sup> Effektschätzer<sup>b</sup> [95%-KI] p-Wert</b>	<b>Zusatznutzen</b>
<b>Morbidität</b>		
<b>Arginin-Konzentration im Plasma</b>		
Änderung zu Woche 24 mittels MMRM	GLSMR: 0,23 [0,16; 0,33] <b>&lt;0,0001</b>	<b>Beträchtlich</b> (Wahrscheinlichkeit: Hinweis)
Responder gemäß <b>Leitlinienempfehlung</b> (< 200 µmol/L)	RR: 21,27 [1,40; 322,14] <b>&lt;0,0001</b> Anteil der Patienten: <b>90,48 % vs. 0,00 %</b>	
Responder gemäß <b>Normbereich</b> (≥ 40 µmol/L bis ≤ 115 µmol/L)	RR: 21,27 [1,40; 322,14] <b>&lt;0,0001</b> Anteil der Patienten: <b>90,48 % vs. 0,00 %</b>	
<b>2MWT</b>		
Änderung zu Woche 24 mittels MMRM	LSMD: 5,52 [-15,64; 26,69] 0,5961	Nicht quantifizierbar
Responder 15 %	RR: 1,57 [0,38; 6,53] 0,6808 Anteil der Patienten: 28,57 % vs. 18,18 %	

PEACE Endpunkt	Behandlungseffekt Pegzilarginase <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>a</sup> Effektschätzer <sup>b</sup> [95-%-KI] p-Wert	Zusatznutzen	
<b>GMFM</b>			
<b>GMFM-D</b>			
Änderung zu Woche 24 mittels MMRM <sup>c</sup>	LSMD: 2,30 [0,38; 4,22] <b>0,0208</b>	<b>Beträchtlich</b> (Wahrscheinlichkeit: Hinweis)	
Responder <sup>c</sup> 15 %	RR: 4,91 [0,29; 83,67] 0,2720 Anteil der Patienten: 19,05 % vs. 0,00 %		
<b>GMFM-E</b>			
Änderung zu Woche 24 mittels MMRM <sup>c</sup>	LSMD: 4,81 [-1,12; 10,75] 0,1077		
Responder <sup>c</sup> 15 %	RR: 4,91 [0,29; 83,67] 0,2720 Anteil der Patienten: 19,05 % vs. 0,00 %		
<b>CaGI-S</b>			
<u>Änderung zu Woche 24 mittels MMRM</u>			
Gehfähigkeit	LSMD: -0,63 [-1,24; -0,03] <b>0,0420</b>	<b>Beträchtlich</b> (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt)	
<i>Weitere Fragen des CaGI-S: Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.4.2)</i>			
<b>CGI-S</b>			
<i>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.4.2)</i>		Nicht quantifizierbar	
<b>Lebenqualität</b>			
<b>PedsQL</b>			
<u>Änderung zu Woche 24 mittels MMRM</u>			
Gesamtscore	LSMD: 10,25 [0,49; 20,01] <b>0,0402</b>	<b>Beträchtlich</b> (Wahrscheinlichkeit: Hinweis)	
Summenwert der physischen Gesundheit	LSMD: 12,86 [-4,16; 29,88] 0,1313		
Summenwert der psychosozialen Gesundheit	LSMD: 8,48 [-1,20; 18,16] 0,0832		
Physische Funktion	LSMD: 12,86 [-4,16; 29,88] 0,1313		
Emotionale Funktion	LSMD: 12,82 [-1,15; 26,78] 0,0702		
Soziale Funktion	LSMD: 9,25 [-3,78; 22,27] 0,1557		

PEACE Endpunkt	Behandlungseffekt Pegzilarginase <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>a</sup> Effektschätzer <sup>b</sup> [95-%-KI] p-Wert	Zusatznutzen
Schulische Funktion	LSMD: 3,27 [-10,48; 17,02] 0,6282	
<b>Verträglichkeit</b>		
SUE	RR: 0,52 [0,16; 1,70] 0,3970	Nicht quantifizierbar
Therapieabbrüche wegen UE <sup>j</sup>	Keine Ereignisse	
<b>UESI</b>		
Überempfindlichkeitsreaktionen	RR: 2,73 [0,14; 52,30] 0,5343	
Reaktionen an der Injektionsstelle	Keine Ereignisse	
Hyperammonämische Episoden	RR: 0,39 [0,11; 1,45] 0,1967	
<b>Andere wichtige UE</b>		
Anomaler Leberfunktionstest	RR: 1,05 [0,23; 4,85] 1,0000	
<p>2MWT: 2-Minute Walking Test, ARG1-D: Arginase-1 Deficiency, CaGI-S: Caregiver Global Impressions of Severity, CGI-S: Clinician Global Impressions of Severity, GLSMR: Geometric Least Squares Mean Ratio; GMFM: Gross Motor Function Measure-88, LSMD: Least Squares Mean Difference, MMRM: Mixed Model for Repeated Measurements, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory, RR: Risk Ratio, UE: Unerwünschtes Ereignis, UESI: UE von besonderem Interesse</p> <p>a) In Kombination mit IDM. IDM umfasst u. a. diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt.</p> <p>b) Für das MMRM wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Studienvisite, randomisierter Studienarm sowie die Interaktion zwischen Studienvisite und randomisiertem Studienarm wurden als feste Effekte und der Baseline-Wert als Kovariate berücksichtigt.</p> <p>c) Dargestellt ist die Sensitivitätsanalyse. Für einen Patienten wurde kein Baseline-Wert für den GMFM-D erhoben, jedoch als Wert irrtümlicherweise „0“ eingetragen und beim GMFM-E ein unvollständig ausgefüllter Fragebogen zu Baseline als vollständig ausgefüllter Fragebogen gewertet. Diese „0“ bzw. der unvollständig ausgefüllte Fragebogen wurde für die Sensitivitätsanalyse dementsprechend zu einem fehlenden Wert korrigiert und die Messwerte dieses Patienten nicht berücksichtigt. Die Analyse des GMFM-D mittels des Levene-Tests ergab, dass die Varianzen in den Studienarmen ungleich sind (p-Wert = 0,0217). Dementsprechend wurde das MMRM angepasst, um diesen Effekt adäquat zu berücksichtigen. Hierfür wurden die Varianzen im MMRM separat geschätzt. Für den GMFM-E wird in der Sensitivitätsanalyse dasselbe MMRM verwendet wie in der Hauptanalyse.</p> <p>d) Ein Patient im Pegzilarginase-Arm verließ die Studie auf Wunsch der Angehörigen vorzeitig, als Grund gaben die Angehörigen UE an. Nach Ansicht des verblindeten Prüfarztes bestand jedoch keine medizinische Notwendigkeit für einen Studienabbruch, weshalb im Prüfbogen folgerichtig ein Studienabbruch aufgrund einer Rücknahme der elterlichen Einwilligung dokumentiert wurde.</p>		

## Morbidität

Patienten mit ARG1-D weisen aufgrund einer Mutation im ARG1-Gen eine verminderte oder nicht messbare Aktivität des ARG1-Enzyms auf [4]. Die Folge sind pathologisch erhöhte Konzentrationen von Arginin und dessen Metaboliten, den neurotoxischen Guanidinoverbindungen (*Guanidino Compounds*, GC). Arginin und GC sind als Noxen die Treiber der phänotypischen Manifestation des ARG1-D [13, 41, 44]. Infolge pathologisch erhöhter

Arginin- und GC-Konzentrationen leiden Patienten mit ARG1-D u. a. unter einem progredienten Verlust mentaler und motorischer Fähigkeiten und zunehmender spastischer Lähmung.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Pegzilarginase wird in der Endpunktkategorie Morbidität anhand des krankheitsspezifischen Laborparameters der Arginin-Konzentration im Plasma und mehrerer Mobilitätsendpunkte quantifiziert (GMFM-D, GMFM-E und 2MWT). Die Bewertung der Symptomatik des ARG1-D durch Betreuer und Prüfärzte (gemessen mittels verschiedener Fragen des CaGI-S und CGI-S) wird ebenfalls für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen.

## **Krankheitsspezifische Laborparameter**

### ***Arginin-Konzentration im Plasma***

Der primäre Endpunkt der PEACE-Studie war die Veränderung des Plasma-Arginins von Baseline zu Woche 24. In diesem Endpunkt zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Pegzilarginase + IDM in Vergleich zu Placebo + IDM (siehe Tabelle 4-21). So wurde im Pegzilarginase-Arm zu Woche 24 eine Reduktion der Arginin-Konzentration um 76 % erreicht, während im Placebo-Arm eine Reduktion um lediglich 8 % zu beobachten war<sup>22</sup> (p-Wert < 0,0001).

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

Wie die Ergebnisse des Vergleichsarms der PEACE-Studie verdeutlichen, ist eine effektive Senkung der Arginin-Konzentration durch IDM allein nicht möglich. Dieses Ergebnis wird gestützt durch wissenschaftliche Literatur und Leitlinien, die übereinstimmend bestätigen, dass die meisten Patienten trotz Behandlung mit IDM unter einer pathologisch erhöhten Arginin-Konzentration leiden [5, 13]. Eine effektive Senkung der toxischen Arginin-Konzentration ist jedoch essenziell, um die langfristigen Folgekomplikationen des ARG1-D zu vermeiden. Ohne eine effektive Senkung der Arginin-Konzentration durch einen gezielten Ansatz zur Behandlung der Krankheitsursache, kann das Auftreten der motorischen und neurokognitiven Komplikationen des ARG1-D meist nicht verhindert werden. Infolgedessen leiden die meisten Patienten mit ARG1-D trotz Behandlung unter einer pathologisch erhöhten Arginin-Konzentration und einem progressiven Krankheitsverlauf [13, 20]. Durch die Progression der Krankheit verlieren Patienten mit ARG1-D zunehmend ihre mentalen und motorischen Fähig-

---

<sup>22</sup>Basierend auf dem geometrischen Mittelwert zu Woche 24 und zu Baseline (siehe Tabelle 4-21). Laut der Analyse mittels eines MMRM, wie sie in der Fachinformation zu Pegzilarginase zu finden ist, betrug die geschätzte Reduzierung in Woche 24 im Vergleich zu Baseline im Placebo-Arm 0,00 % [1].

keiten. Das Endstadium der Erkrankung ist durch schwere geistige Behinderung sowie eine vollständige Lähmung der unteren Extremitäten gekennzeichnet [25-27, 31].

Pegzilarginase ist die erste Enzymtherapie zur Behandlung des ARG1-D und die erste Therapie, die gezielt die krankheitsverursachende Noxe Arginin senkt. Durch die Behandlung mit Pegzilarginase konnte zu Woche 24 bei 90,48 % der Patienten die zuvor in toxischem Maße erhöhte Arginin-Konzentration auf ein normales und unbedenkliches Niveau gesenkt werden, während alle Patienten im Placebo-Arm trotz intensiver ärztlicher Behandlung mittels IDM weiterhin unter einer toxischen Arginin-Konzentration litten.

Die pathologisch erhöhte Arginin-Konzentration ist die Ursache für die Folgekomplikationen des ARG1-D [13]. Eine möglichst frühzeitige und effektive Senkung der Arginin-Konzentration, idealerweise von Geburt an, hat folglich das Potenzial die Progression der Erkrankung zu verlangsamen oder sogar aufzuhalten und den betroffenen Patienten eine normale Entwicklung zu ermöglichen. Ohne eine effektive Senkung der Arginin-Konzentration können schwerwiegende Folgekomplikationen des ARG1-D teilweise trotz frühzeitiger Behandlung nicht vermieden werden und den Patienten drohen Rollstuhlgebundenheit und schwere geistige Behinderung [27, 122].

Publizierte Fallbeispiele demonstrieren eindrucksvoll das Potenzial einer Senkung der pathologisch erhöhten Arginin-Konzentration, und zwar auch bei bereits bestehenden motorischen und kognitiven Komplikationen. So sind Fälle dokumentiert, in denen durch eine Senkung der pathologisch erhöhten Arginin-Konzentration die Mobilität und die mentalen Fähigkeiten der Patienten verbessert werden konnten und die Patienten somit wieder in der Lage waren zu sprechen, sich selbstständig anzuziehen, sich eigenständig zu ernähren, die Zähne zu putzen, Harn und Stuhl zu kontrollieren und ohne Hilfe die Toilette zu benutzen [13, 35, 36, 123].

Die effektive Senkung der Arginin-Konzentration unter Pegzilarginase spiegelt sich auch in anderen krankheitsspezifischen Laborparametern wider. So führt die Therapie mit Pegzilarginase zu einer effektiven Senkung der GC. Diese neurotoxischen Arginin-Metabolite führen zusammen mit der Noxe Arginin bei der Mehrheit der Patienten mit ARG1-D zu progredienten und oft schwerwiegenden kognitiven Einschränkungen. Zudem zeigt der Anstieg der Ornithin-Konzentration, dass Pegzilarginase die Funktion des bei ARG1-D defekten ARG1-Enzyms übernimmt, Arginin zu Ornithin und Harnstoff spaltet und somit zu einer Normalisierung des Arginin-Umsatzes führt. Für die Senkung der GC-Konzentration und die Erhöhung der Ornithin-Konzentration zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Pegzilarginase + IDM im Vergleich zu Placebo + IDM.

Die Daten der einarmigen Studien CAEB-1102-101A (Phase-1/2) und CAEB-1102-102A (Phase-2) bestätigen, die durch Pegzilarginase erreichte, effektive Senkung der pathologisch erhöhten Arginin-Konzentration bei ARG1-D-Patienten (längster Beobachtungszeitraum: 120 Wochen) [46, 58, 124]. Konsistent zu diesen Ergebnissen wird die langanhaltende Effektivität von Pegzilarginase auch durch Daten der LTE-Phase der PEACE-Studie gestützt

(Datenschnitt 24.01.2023 für Woche 144 der LTE-Phase d. h. Woche 168 der PEACE-Studie) [125].

### ***Fazit zur Arginin-Konzentration im Plasma***

Die beschriebene, effektive und langanhaltende Senkung der pathologisch erhöhten Arginin-Konzentration ist klinisch relevant, da Arginin als Noxe der Treiber der phänotypischen Manifestation des ARG1-D ist. Die Reduzierung der Arginin-Konzentration ist entscheidend, um ein Verlangsamen oder Aufhalten der progredienten Erkrankung zu erreichen und die teils bereits im frühen Kindesalter eintretenden und mitunter schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Komplikationen im Zusammenhang mit ARG1-D zu vermeiden. Entsprechend ist die Arginin-Konzentration auch laut deutscher S3-Leitlinie der relevante Parameter für die Therapie des ARG1-D [5, 6]. Jedoch war bisher, trotz intensiver ärztlicher Betreuung und Behandlung mit dem Therapiestandard IDM eine effektive, zufriedenstellende Senkung der pathologisch erhöhten Arginin-Konzentration nicht möglich.

In der PEACE-Studie lag die durchschnittliche Arginin-Konzentration zu Baseline im Pegzilarginase-Arm bei 354,00 µmol/L und im Placebo-Arm bei 464,74 µmol/L – und damit trotz Behandlung mit IDM deutlich über den Leitlinienempfehlungen (< 200 µmol/L) bzw. normalen Arginin-Konzentrationen ( $\geq 40$  µmol/L und  $\leq 115$  µmol/L). Unter Pegzilarginase erreichten 90,48 % der Patienten sowohl das Zielkriterium laut Leitlinienempfehlungen und sogar eine Normalisierung der Arginin-Konzentration im Plasma, während im Placebo-Arm trotz Behandlung mit IDM kein Patient die Zielkriterien erreichte. Damit ist Pegzilarginase die erste Therapie, die gezielt und langanhaltend die krankheitsverursachende Noxe Arginin senkt.

Der durch Pegzilarginase bedingte Vorteil der Reduzierung der Arginin-Konzentration im Plasma bis auf Normalniveau entspricht einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Laut § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV ergibt sich daraus ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen von Pegzilarginase**.

### ***Mobilitätsendpunkte***

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

In Folge eines pathologisch gesteigerten Muskeltonus kommt es zu einer zunehmenden Bewegungseinschränkung bis hin zu einer meist irreversiblen kompletten Lähmung der Extremitäten [21-23]. Da bei den meisten Patienten die unteren Extremitäten betroffen sind [24, 25], sind ARG1-D-Patienten zunehmend in ihrer Mobilität beeinträchtigt, verlieren zum Teil die Fähigkeit zu gehen komplett und sind auf einen Rollstuhl angewiesen [22, 25-27]. Die im Endstadium auftretenden massiven körperlichen Einschränkungen führen dazu, dass die Patienten für Aktivitäten des täglichen Lebens komplett auf fremde Hilfe angewiesen sind [27, 31].

Die Ergebnisse der PEACE-Studie zeigen, dass sich die effektive Senkung des pathologisch erhöhten Arginins durch Pegzilarginase in einer Verbesserung der motorischen Fähigkeiten und

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

### *GMFM*

Der GMFM wurde entwickelt, um Veränderungen der grobmotorischen Fähigkeiten bei Kindern mit Zerebralparese zu erheben [28, 29]. Der GMFM ist ein Messinstrument von ausgezeichneter Testgüte. Aufgrund der zuvor beschriebenen spastischen Lähmungen der unteren Extremitäten, sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Teile D und E des GMFM besonders relevant. Teil D erhebt motorische Aspekte des Stehens und Teil E motorische Aspekte des Gehens, Rennens und Springens.

Das Ausmaß der motorischen Einschränkungen der Patienten in der PEACE-Studie zeigt sich u. a. anhand der GMFCS-Klassifikation zu Baseline. Alle Patienten in der PEACE-Studie waren in ihren motorischen Fähigkeiten eingeschränkt. Die GMFCS-Klassifizierung erfolgt altersabhängig, im Folgenden wird beispielhaft auf die Klassifizierung für Patienten im Alter von 6 bis 18 Jahren eingegangen. 43,8 % der Patienten wurden der GMFCS-Klasse I zugeordnet (Pegzilarginase-Arm: 42,9 %; Placebo-Arm: 45,5 %). Für Patienten im Alter von 6 bis 18 Jahren bedeutet die GMFCS-Klasse I u. a., dass sie zwar rennen und springen können aber Koordination, Balance und Geschwindigkeit eingeschränkt sind. 40,6 % der Patienten wurden der GMFCS-Klasse II zugeordnet (Pegzilarginase-Arm: 42,9 %; Placebo-Arm: 36,4 %). Für Patienten im Alter von 6 bis 18 Jahren bedeutet die GMFCS-Klasse II, dass sie mit Einschränkungen gehen können, aber u. a. beim Zurücklegen längerer Distanzen eingeschränkt sind und ein Geländer bzw. Unterstützung für das Treppensteigen benötigen. 15,6 % der Patienten wurden der GMFCS-Klasse IV zugeordnet (Pegzilarginase-Arm: 14,3 %; Placebo-Arm: 18,2 %). Für Patienten im Alter von 6 bis 18 Jahren bedeutet die GMFCS-Klasse IV, dass sie in den meisten Situationen für die Fortbewegung auf eine andere Person, ein Gehgestell mit Rädern oder einen Rollstuhl angewiesen sind.

Entsprechend der zuvor erwähnten GMFCS-Klassifikation werden auch die Schwellenwerte für eine klinisch relevante Verbesserung im GMFM-D und GMFM-E festgelegt. Je nach GMFCS-Klasse, d. h. dem Grad der motorischen Einschränkung zu Baseline, ist für die Patienten ein spezifischer Schwellenwert zu verwenden (siehe Tabelle 4-4) [30]. In den entsprechenden Responderanalysen zeigen sich numerische Vorteile für Pegzilarginase, die die klinische Relevanz der Verbesserung für die betroffenen Patienten unterstreichen. Im Pegzilarginase-Arm erreichten 38,89 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung im GMFM-D, während im Placebo-Arm kein Patient eine klinisch relevante Verbesserung erreichte (RR [95%-KI]: 7,89 [0,50; 124,54]; p-Wert = 0,0593). Im Pegzilarginase-Arm erreichten 50,0 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung im GMFM-E, während

im Placebo-Arm lediglich 22,22 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung erreichten (RR [95%-KI]: 2,25 [0,61; 8,31]; p-Wert = 0,2311).

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

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

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

Für die Sensitivitätsanalyse des GMFM-D ist darauf hinzuweisen, dass die SMD gemäß Hedges' g als Effektschätzer für Behandlungsgruppen mit ungleichen Varianzen ungeeignet ist. Durch die Standardisierung mittels gepoolter Standardabweichung werden jegliche inhärenten Varianzunterschiede verdeckt [119]. Die SMD sollte demnach nicht interpretiert werden und ist in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2.2 nur aus Gründen der formalen Vollständigkeit dargestellt.

Die als adäquate Analyse betrachtete Sensitivitätsanalyse der Veränderung von Baseline zu Woche 24 ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Pegzilarginase im GMFM-D (LSMD [95%-KI]: 2,30 [0,38; 4,22], p-Wert = **0,0208**). So verbesserten sich die motorischen Fähigkeiten der Patienten von Baseline zu Woche 24 im Pegzilarginase-Arm um 2,70 Punkte und im Placebo-Arm um lediglich 0,40 Punkte. Das heißt, die Progression der Erkrankung wurde durch die Behandlung mit Pegzilarginase nicht nur aufgehalten, es konnte sogar eine statistisch signifikante Verbesserung in bereits vorliegenden Symptomen erreicht werden.

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

Die Sensitivitätsanalysen der Responderanalysen zeigen einen numerischen Vorteil zugunsten von Pegzilarginase. So erreichten im Pegzilarginase-Arm jeweils 19,05 % der Patienten eine Verbesserung im GMFM-D bzw. im GMFM-E um  $\geq 15\%$ , während im Placebo-Arm trotz Behandlung mit IDM kein Patient eine Verbesserung um  $\geq 15\%$  erreichte. Die Wahrscheinlichkeit, eine Verbesserung um mindestens 15 % zu erreichen, war im Pegzilarginase-Arm damit jeweils 4,9-mal so hoch wie im Placebo-Arm (sowohl im GMFM-D als auch im GMFM-E) (RR [95%-KI]: 4,91 [0,29; 83,67]; p-Wert = 0,2720).

Pegzilarginase ist die erste spezifisch zur Behandlung des ARG1-D zugelassene Therapie, die in einer RCT einen statistisch signifikanten Vorteil in den motorischen Fähigkeiten von ARG1-D-Patienten gegenüber dem bisherigen Therapiestandard zeigt. Da es sich bei ARG1-D um eine progrediente Erkrankung handelt, bei der eine vollständige Lähmung der Beine und/oder der Arme droht, und die Progression bei den meisten Patienten trotz Behandlung mit dem bisherigen Therapiestandard nicht aufgehalten werden kann [13, 20], entspricht diese Verbesserung einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Laut § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV ergibt sich daher ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

#### 2MWT

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

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

Die Bedeutung dieser Verbesserung für die Patienten zeigt sich eindrucksvoll im Vergleich zur zurückgelegten Distanz im 2MWT, die ohne eine Erkrankung an ARG1-D zu erwarten wäre. Basierend auf Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht können für jeden ARG1-D-Patienten Referenzwerte des 2MWT für vergleichbare gesunde Kinder und Jugendliche berechnet werden [126]. Demnach legten Patienten im Pegzilarginase-Arm zu Baseline durchschnittliche 64 % und zu Woche 24 70 % der Distanz zurück, die gesunde Kinder und Jugendliche in derselben Zeit zurücklegen würden. Im Gegensatz dazu legten Patienten im Placebo-Arm zu Baseline 58 % und zu Woche 24 59 % der Distanz zurück, die gesunde Kinder und Jugendliche in derselben Zeit zurücklegen würden. Die Behandlung mit Pegzilarginase führte folglich zu einer graduellen Verbesserung in Richtung einer normalen Mobilität ohne Einschränkungen.

Diese Verbesserung wird gestützt durch Ergebnisse der Phase-2-Studie, in der statt des 2MWT der 6MWT erhoben wurde. Der 6MWT misst die Strecke, die ein Patient in 6 Minuten zurücklegen kann. Zu Baseline lag die Strecke, die die Patienten zurücklegen konnten, bei

304,8 Metern. Im Verlauf der Phase-2-Studie verbesserten sich die ARG1-D-Patienten durch die Behandlung mit Pegzilarginase zu Woche 96 um 32,3 Meter [124].

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

### ***Symptomatik des ARG1-D bewertet durch Betreuer/Prüfarzt***

#### *CaGI-C, CGI-C, CaGI-S und CGI-S*

Die durch ARG1-D pathologisch erhöhte Arginin-Konzentration führt zu schweren neurologischen und motorischen Schädigungen. Daher wurde in der PEACE-Studie die Einschätzung der Veränderung der Symptomschwere bzw. der absoluten Symptomschwere durch den Betreuer mittels CaGI-C bzw. CaGI-S in den folgenden Dimensionen erhoben:

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

Die Einschätzung der Veränderung der Symptomschwere bzw. der absoluten Symptomschwere durch den Prüfarzt mittels CGI-C bzw. CGI-S wurde in den folgenden Dimensionen erhoben: Gehfähigkeit und Hilfsmittel für die Fortbewegung.

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

Der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Pegzilarginase im CaGI-S in der Domäne der Gehfähigkeit bestätigt daher den beträchtlichen Zusatznutzen in motorischen Fähigkeiten der Patienten bezüglich Aspekten des Stehens (gemessen mittels GMFM-D) sowie den numerischen Vorteil zugunsten von Pegzilarginase in anderen Mobilitätsendpunkten, wie der Verbesserung der motorischen Fähigkeiten bezüglich Aspekten des Gehens, Rennens und Springens (gemessen mittels GMFM-E) und der Gehfähigkeit (gemessen mittels 2MWT).

Da es sich bei ARG1-D um eine progrediente Erkrankung handelt, bei der eine vollständige Lähmung der Beine und der Arme droht, und die Progression meist auch trotz Behandlung mit dem bisherigen Therapiestandard nicht aufgehalten werden kann [13, 20], entspricht diese Verbesserung einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Laut § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV ergibt sich daher ein **Anhaltspunkt** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

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

### ***Fazit zur Endpunktkategorie Morbidität***

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

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

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Das klinische Bild des ARG1-D ist hauptsächlich geprägt durch einen progredienten Verlust mentaler und motorischer Fähigkeiten, zunehmender spastischer Lähmung und Wachstumsstörungen. Weitere Symptome des ARG1-D sind u. a. Krampfanfälle, Leberfunktionsstörungen, Verhaltensauffälligkeiten, Emesis und in seltenen Fällen Hyperammonämien [127]. Aufgrund der Schwere der Erkrankung sowie diverser Komplikationen haben ARG1-D-Patienten eine verringerte Lebenserwartung und eine stark eingeschränkte Lebensqualität [8-12]. Wird die pathologisch erhöhte Arginin-Konzentration nicht effektiv gesenkt, verschlechtert sich die Lebensqualität der Patienten im Krankheitsverlauf weiter. Die Verbesserung der Lebensqualität stellt somit ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung von Patienten mit ARG1-D dar.

### ***PedsQL***

In der PEACE-Studie wurde die Lebensqualität von Patienten  $\leq 18$  Jahre, d. h. 95,2 % der Patienten im Pegzilarginase-Arm und 81,9 % im Placebo-Arm, mit Hilfe des etablierten und validierten Fragebogens PedsQL erhoben. Im Vergleich zu gesunden Altersgenossen haben Patienten mit ARG1-D eine deutlich geringere Lebensqualität, wie die Baselinewerte der Patienten in der PEACE-Studie bestätigen. Während gesunde Kinder und Jugendliche laut publizierten Daten einen PedsQL-Gesamtscore von 82,29 bis 83,91 Punkten erreichen [128], lagen die Werte der ARG1-D-Patienten in der PEACE-Studie zu Baseline bei 72,48 Punkten im Pegzilarginase-Arm bzw. 63,04 Punkten im Placebo-Arm.

Wenn die pathologisch erhöhte Arginin-Konzentration nicht effektiv gesenkt werden kann, verschlechtert sich die Lebensqualität der Patienten mit ARG1-D im Krankheitsverlauf weiter.

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

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

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

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

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

#### *SF-36*

Der SF-36 war in der PEACE-Studie für die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten vorgesehen, die 19 Jahre oder älter waren. In der PEACE-Studie waren lediglich 1 Patient im Pegzilarginase-Arm (4,8 %) und 2 Patienten im Placebo-Arm (18,2 %) 19 Jahre alt oder älter.

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

#### ***Fazit zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität***

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

## Verträglichkeit

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

Die möglicherweise mit Pegzilarginase assoziierten UE sind überschaubar und beherrschbar. Im Pegzilarginase-Arm waren 2 Patienten (9,52 %) von einer Überempfindlichkeitsreaktion betroffen, während im Placebo-Arm keine Überempfindlichkeitsreaktionen auftraten (RR [95%-KI]: 2,73 [0,14; 52,30]; p-Wert = 0,5343). Diese Überempfindlichkeitsreaktionen waren jedoch alle mild-moderat in der Ausprägung und führten nicht zu Studienabbrüchen.

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

Ein Patient im Pegzilarginase-Arm verließ die Studie auf Wunsch der Angehörigen vorzeitig, als Grund gaben die Angehörigen UE an. Nach Ansicht des verblindeten Prüfarztes bestand jedoch keine medizinische Notwendigkeit für einen Studienabbruch, weshalb im Prüfbogen folgerichtig ein Studienabbruch aufgrund einer Rücknahme der elterlichen Einwilligung dokumentiert wurde.

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

Die gute Verträglichkeit spiegelt sich auch in der Tatsache wider, dass alle Patienten, die die RCT-Phase der PEACE-Studie abgeschlossen haben, die Behandlung mit Pegzilarginase im Rahmen der LTE-Phase fortsetzten.

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

## Fazit zum Zusatznutzen

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Pegzilarginase + IDM im Vergleich mit Placebo + IDM zeigt sich sowohl in der Morbidität als auch in der Lebensqualität. Pegzilarginase senkt effektiv und langanhaltend die pathologisch erhöhte Arginin-Konzentration, was sich auch in einer Verbesserung der motorischen Fähigkeiten der Patienten zeigt. Eine statistisch signifikante

Verbesserung der motorischen Fähigkeiten der Patienten in Aspekten des Stehens (gemessen mittels GMFM-D) wird gestützt durch numerische Verbesserung in anderen Mobilitätsendpunkten, wie der Verbesserung der motorischen Fähigkeiten in Aspekte des Gehens, Rennens und Springens und der Gehstrecke (gemessen mittels GMFM-E und 2MWT). Dementsprechend zeigt sich auch in der Bewertung der Betreuer, gemessen anhand des CaGI-S eine signifikante Verbesserung der Symptomschwere bezüglich der Gehstrecke. Diese Verbesserung der Mobilität der Patienten führt zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität der Patienten (gemessen mittels PedsQL Gesamtscore). Zudem zeigt Pegzilarginase eine gute Verträglichkeit, die sich u. a. auch in einem numerischen Trend zu einem verringerten Risiko für SUE und hyperammonämischen Episoden widerspiegelt.

Trotz intensiver ärztlicher Betreuung war es mit dem bisherigen Therapiestandard IDM vor Zulassung von Pegzilarginase nicht möglich, die pathologisch erhöhte Arginin-Konzentration effektiv und zufriedenstellend zu senken. In Anbetracht fehlender wirksamer Therapieoptionen konnte die Progression des ARG1-D meist auch trotz Behandlung nicht aufgehalten werden [13, 20, 129], weshalb Patienten im Endstadium unter schwerer geistiger Behinderung sowie einer vollständigen Lähmung der unteren Extremitäten leiden [25-27, 31].

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

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-86: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit ARG1-D $\geq$ 2 Jahre	Beträchtlich

## 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend, es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend

### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>23</sup>, Molenberghs 2010<sup>24</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

<sup>23</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>24</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>25</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>26</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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].

---

<sup>25</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>26</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- URL: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/loargys-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/loargys-epar-product-information_de.pdf).
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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/loargys-epar-public-assessment-report_en.pdf).
  3. 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](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).
  4. 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).
  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>
  6. 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.
  7. 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).
  8. 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.
  9. 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.
  10. Lal V, Khara 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.
  11. 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.
  12. 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.
  13. Diaz GA, Bechter M, Cederbaum SD (2023): The role and control of arginine levels in arginase 1 deficiency. *J Inher Metab Dis*; 46(1):3-14.
  14. 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.

15. Green TP, Marchessault RP, Freese DK (1983): Disposition of sodium benzoate in newborn infants with hyperammonemia. *J Pediatr*; 102(5):785-90.
16. Niemi A-K, Enns GM (2006): Pharmacology Review: Sodium Phenylacetate and Sodium Benzoate in the Treatment of Neonatal Hyperammonemia. *NeoReviews*; 7(9):e486-e95.
17. 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>.
18. Eurocept International BV (2013): Pheburane 483 mg/g Granulat; Fachinformation. Stand: 03. 2021 [Zugriff: 25.01.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Immedica Pharma AB (1999): Ammonaps® 500 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 10.2022 [Zugriff: 11.01.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Rivelis Y, Zafar N, Morice K (2023): Spasticity. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
24. Crombez EA, Cederbaum SD (2005): Hyperargininemia due to liver arginase deficiency. *Mol Genet Metab*; 84(3):243-51.
25. 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.
26. 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 1 deficiency. *J Inher Metab Dis*; 39(3):331-40.
27. 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.
28. Russell DJ, Rosenbaum PL, Cadman DT, Gowland C, Hardy S, Jarvis S (1989): The gross motor function measure: a means to evaluate the effects of physical therapy. *Dev Med Child Neurol*; 31(3):341-52.
29. Harvey AR (2017): The Gross Motor Function Measure (GMFM). *J Physiother*; 63(3):187.
30. Oeffinger D, Bagley A, Rogers S, Gorton G, Kryscio R, Abel M, et al. (2008): Outcome tools used for ambulatory children with cerebral palsy: responsiveness and minimum clinically important differences. *Dev Med Child Neurol*; 50(12):918-25.
31. Arslan S, Sari ÜA, Kadioğlu Yılmaz B, Kardaş F, Ferda Erdoğan F, Kendirci M (2021): Late Diagnosed Argininemia. *The Journal of Pediatric Academy*; 2(1):39-42.
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. [Zugriff: 26.09.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf).

33. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*; 94(4):451-5.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. Juli 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.11.2023 B1 in Kraft getreten am 8. November 2023 [Zugriff: 16.11.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3280/VerfO\\_2023-07-20\\_iK\\_2023-11-08.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3280/VerfO_2023-07-20_iK_2023-11-08.pdf).
35. 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 Inherit Metab Dis*; 5(2):95-9.
36. Cederbaum SD, Shaw KN, Spector EB, Verity MA, Snodgrass PJ, Sugarman GI (1979): Hyperargininemia with arginase deficiency. *Pediatr Res*; 13(7):827-33.
37. Richmond CR, Ballantyne LL, de Guzman AE, Nieman BJ, Funk CD, Ghasemlou N (2021): Arginase-1 deficiency in neural cells does not contribute to neurodevelopment or functional outcomes after sciatic nerve injury. *Neurochem Int*; 145:104984.
38. 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.
39. Lee EK, Hu C, Bhargava R, Ponnusamy R, Park H, Novicoff S, et al. (2013): AAV-based gene therapy prevents neuropathology and results in normal cognitive development in the hyperargininemic mouse. *Gene Ther*; 20(8):785-96.
40. Liu XB, Haney JR, Cantero G, Lambert JR, Otero-Garcia M, Truong B, et al. (2019): Hepatic arginase deficiency fosters dysmyelination during postnatal CNS development. *JCI Insight*; 4(17)
41. 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.
42. De Deyn PP, D'Hooge R, Van Bogaert PP, Marescau B (2001): Endogenous guanidino compounds as uremic neurotoxins. *Kidney Int Suppl*; 78:S77-83.
43. Mori A (1987): Biochemistry and neurotoxicology of guanidino compounds. History and recent advances. *Pavlov J Biol Sci*; 22(3):85-94.
44. 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.
45. 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.
46. 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 Inherit Metab Dis*; 44(4):847-56.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-176 Pegzilarginase zur Behandlung des Arginase 1-Mangels - vertraulich.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene

- Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Vestronidase alfa [Zugriff: 17.03.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2648/2018-10-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Vestronidase-alfa\\_D-392.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2648/2018-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Vestronidase-alfa_D-392.pdf).
49. Pin TW, Choi HL (2018): Reliability, validity, and norms of the 2-min walk test in children with and without neuromuscular disorders aged 6-12. *Disabil Rehabil*; 40(11):1266-72.
  50. 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.
  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. 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.
  53. Schrover R, Evans K, Giugliani R, Noble I, Bhattacharya K (2017): Minimal clinically important difference for the 6-min walk test: literature review and application to Morquio A syndrome. *Orphanet J Rare Dis*; 12(1):78.
  54. A. T. S. Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories (2002): ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*; 166(1):111-7.
  55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Atidarsagen autotemcel/OTL-200. [Zugriff: 20.03.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4677/2021-08-01\\_Nutzenbewertung\\_G-BA\\_D-678.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4677/2021-08-01_Nutzenbewertung_G-BA_D-678.pdf).
  56. Harvey A, Robin J, Morris ME, Graham HK, Baker R (2008): A systematic review of measures of activity limitation for children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*; 50(3):190-8.
  57. Adair B, Said CM, Rodda J, Morris ME (2012): Psychometric properties of functional mobility tools in hereditary spastic paraplegia and other childhood neurological conditions. *Dev Med Child Neurol*; 54(7):596-605.
  58. Aeglea BioTherapeutics I (2019): A Phase 1/2 Open-label Study in Patients with Arginase 1 Deficiency to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Intravenous AEB1102 (CAEB1102-101A), Final Clinical Study Report, Data cutoff date: 29 Juli 2019 - vertraulich.
  59. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B (1997): Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*; 39(4):214-23.
  60. Wood E, Rosenbaum P (2000): The gross motor function classification system for cerebral palsy: a study of reliability and stability over time. *Dev Med Child Neurol*; 42(5):292-6.
  61. Palisano RJ, Rosenbaum P, Bartlett D, Livingston MH (2008): Content validity of the expanded and revised Gross Motor Function Classification System. *Dev Med Child Neurol*; 50(10):744-50.
  62. Palisano RJ, Rosenbaum P, Bartlett D, Livingston MH, CanChild Centre for Childhood Disability Research MU (2007): Gross Motor Function Classification System Expanded and Revised. [Zugriff: 16.10.2023]. URL:

- [https://canchild.ca/system/tenon/assets/attachments/000/000/058/original/GMFCS-ER\\_English.pdf](https://canchild.ca/system/tenon/assets/attachments/000/000/058/original/GMFCS-ER_English.pdf).
63. Graham HK, Harvey A, Rodda J, Nattrass GR, Pirpiris M (2004): The Functional Mobility Scale (FMS). *J Pediatr Orthop*; 24(5):514-20.
  64. Harvey AR, Morris ME, Graham HK, Wolfe R, Baker R (2010): Reliability of the functional mobility scale for children with cerebral palsy. *Phys Occup Ther Pediatr*; 30(2):139-49.
  65. Ammann-Reiffer C, Bastiaenen CHG, Van Hedel HJA (2019): Measuring change in gait performance of children with motor disorders: assessing the Functional Mobility Scale and the Gillette Functional Assessment Questionnaire walking scale. *Dev Med Child Neurol*; 61(6):717-24.
  66. Ammann-Reiffer C, Bastiaenen CHG, de Bie RA, van Hedel HJA (2017): Interrater reliability of two gait performance measures in children with neuromotor disorders across two different settings. *Dev Med Child Neurol*; 59(11):1158-63.
  67. Harvey A, Baker R, Morris ME, Hough J, Hughes M, Graham HK (2010): Does parent report measure performance? A study of the construct validity of the Functional Mobility Scale. *Dev Med Child Neurol*; 52(2):181-5.
  68. Himuro N, Nishibu H, Abe H, Mori M (2017): The criterion validity and intra-rater reliability of the Japanese version of the Functional Mobility Scale in children with cerebral palsy. *Res Dev Disabil*; 68:20-6.
  69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Cannabidiol – AWG A [Zugriff: 21.03.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3373/2019-10-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Cannabidiol\\_D-484.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3373/2019-10-15_Nutzenbewertung-G-BA_Cannabidiol_D-484.pdf).
  70. Gorton GE, 3rd, Stout JL, Bagley AM, Bevans K, Novacheck TF, Tucker CA (2011): Gillette Functional Assessment Questionnaire 22-item skill set: factor and Rasch analyses. *Dev Med Child Neurol*; 53(3):250-5.
  71. Novacheck TF, Stout JL, Tervo R (2000): Reliability and validity of the Gillette Functional Assessment Questionnaire as an outcome measure in children with walking disabilities. *J Pediatr Orthop*; 20(1):75-81.
  72. Eggink H, Kuiper A, Peall KJ, Contarino MF, Bosch AM, Post B, et al. (2014): Rare inborn errors of metabolism with movement disorders: a case study to evaluate the impact upon quality of life and adaptive functioning. *Orphanet J Rare Dis*; 9(1):177.
  73. Randell E, Wright M, Milosevic S, Gillespie D, Brookes-Howell L, Busse-Morris M, et al. (2022): Sensory integration therapy for children with autism and sensory processing difficulties: the SenITA RCT. *Health Technol Assess*; 26(29):1-140.
  74. Moler FW, Silverstein FS, Holubkov R, Slomine BS, Christensen JR, Nadkarni VM, et al. (2017): Therapeutic Hypothermia after In-Hospital Cardiac Arrest in Children. *N Engl J Med*; 376(4):318-29.
  75. Goeldner C, Kishnani PS, Skotko BG, Casero JL, Hipp JF, Derks M, et al. (2022): A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II trial to explore the effects of a GABA(A)-alpha5 NAM (basmisani) on intellectual disability associated with Down syndrome. *J Neurodev Disord*; 14(1):10.
  76. Duncan A, Meinzen-Derr J, Ruble LA, Fassler C, Stark LJ (2022): A Pilot Randomized Controlled Trial of a Daily Living Skills Intervention for Adolescents with Autism. *J Autism Dev Disord*; 52(2):938-49.

77. De Bildt A, Kraijer D, Sytema S, Minderaa R (2005): The psychometric properties of the Vineland Adaptive Behavior Scales in children and adolescents with mental retardation. *J Autism Dev Disord*; 35(1):53-62.
78. Perry A, Factor DC (1989): Psychometric validity and clinical usefulness of the Vineland Adaptive Behavior Scales and the AAMD Adaptive Behavior Scale for an autistic sample. *J Autism Dev Disord*; 19(1):41-55.
79. Berg AT, Caplan R, Baca CB, Vickrey BG (2013): Adaptive behavior and later school achievement in children with early-onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol*; 55(7):661-7.
80. Balboni G, Pedrabissi L, Molteni M, Villa S (2001): Discriminant validity of the Vineland Scales: score profiles of individuals with mental retardation and a specific disorder. *Am J Ment Retard*; 106(2):162-72.
81. Pepperdine CR, McCrimmon AW (2018): Test Review: Vineland Adaptive Behavior Scales, Third Edition (Vineland-3) by Sparrow, S. S., Cicchetti, D. V., & Saulnier, C. A. *Canadian Journal of School Psychology*; 33(2):157-63.
82. Balboni G, Tasso A, Muratori F, Cubelli R (2016): The Vineland-II in Preschool Children with Autism Spectrum Disorders: An Item Content Category Analysis. *J Autism Dev Disord*; 46(1):42-52.
83. Sparrow SS (2011): Vineland Adaptive Behavior Scales. In: Kreutzer JS, DeLuca J, Caplan B: *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. New York, NY: Springer New York; 2618-21.
84. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW (2003): Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care*; 41(5):582-92.
85. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Cannabidiol. [Zugriff: 22.03.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4752/2021-05-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Cannabidiol\\_D-683.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4752/2021-05-15_Nutzenbewertung-G-BA_Cannabidiol_D-683.pdf).
86. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Odevixibat. [Zugriff: 22.03.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5116/2021-09-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Odevixibat\\_D-725.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5116/2021-09-15_Nutzenbewertung-G-BA_Odevixibat_D-725.pdf).
87. Moreno-Morente G, Hurtado-Pomares M, Terol Cantero MC (2022): Bibliometric Analysis of Research on the Use of the Nine Hole Peg Test. *Int J Environ Res Public Health*; 19(16)
88. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Selumetinib. [Zugriff: 30.03.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5016/2021-08-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Selumetinib\\_D-714.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5016/2021-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Selumetinib_D-714.pdf).
89. Smith YA, Hong E, Presson C (2000): Normative and validation studies of the Nine-hole Peg Test with children. *Percept Mot Skills*; 90(3 Pt 1):823-43.
90. Wang YC, Magasi SR, Bohannon RW, Reuben DB, McCreath HE, Bubela DJ, et al. (2011): Assessing dexterity function: a comparison of two alternatives for the NIH Toolbox. *J Hand Ther*; 24(4):313-20; quiz 21.

91. Poole JL, Burtner PA, Torres TA, McMullen CK, Markham A, Marcum ML, et al. (2005): Measuring dexterity in children using the Nine-hole Peg Test. *J Hand Ther*; 18(3):348-51.
92. Hervault M, Balto JM, Hubbard EA, Motl RW (2017): Reliability, precision, and clinically important change of the Nine-Hole Peg Test in individuals with multiple sclerosis. *Int J Rehabil Res*; 40(1):91-3.
93. Erasmus LP, Sarno S, Albrecht H, Schwecht M, Pöllmann W, König N (2001): Measurement of ataxic symptoms with a graphic tablet: standard values in controls and validity in Multiple Sclerosis patients. *J Neurosci Methods*; 108(1):25-37.
94. Feys P, Lamers I, Francis G, Benedict R, Phillips G, LaRocca N, et al. (2017): The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*; 23(5):711-20.
95. Proud EL, Miller KJ, Bilney B, Morris ME, McGinley JL (2020): Construct validity of the 9-Hole Peg Test and Purdue Pegboard Test in people with mild to moderately severe Parkinson's disease. *Physiotherapy*; 107:202-8.
96. Mendoza-Sanchez S, Molina-Rueda F, Florencio LL, Carratala-Tejada M, Cuesta-Gomez A (2022): Reliability and agreement of the Nine Hole Peg Test in patients with unilateral spastic cerebral palsy. *Eur J Pediatr*; 181(6):2283-90.
97. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Glycerolphenylbutyrat. [Zugriff: 30.03.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2340/2018-03-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Glycerolphenylbutyrat-D-303.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2340/2018-03-01_Nutzenbewertung-G-BA_Glycerolphenylbutyrat-D-303.pdf).
98. Syeda MM, Climie EA (2014): Test Review: Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence–Fourth Edition. *Journal of Psychoeducational Assessment*; 32(3):265-72.
99. Climie EA, Rostad K (2011): Test Review: Wechsler Adult Intelligence Scale. *Journal of Psychoeducational Assessment*; 29(6):581-6.
100. Albers CA, Grieve AJ (2007): Test Review: Bayley, N. (2006). *Bayley Scales of Infant and Toddler Development– Third Edition*. San Antonio, TX: Harcourt Assessment. *Journal of Psychoeducational Assessment*; 25(2):180-90.
101. Watkins M, Canivez G (2016): Review of the Wechsler Intelligence Scale for Children–Fifth Edition: Critique, Commentary, and Independent Analyses. In.: 683-702.
102. Varni JW (2023): The PedsQL™ Measurement Model for the Pediatric Quality of Life Inventory™ - About the Model; Information from the PedsQL-Website. [Zugriff: 23.05.2023]. URL: [https://www.pedsq.org/about\\_pedsq.html](https://www.pedsq.org/about_pedsq.html).
103. Varni JW, Seid M, Kurtin PS (2001): PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care*; 39(8):800-12.
104. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Setmelanotid Datum der Veröffentlichung: 1. September 2022. [Zugriff: 2023.03.29]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5799/2022-06-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Setmelanotid\\_D-824.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5799/2022-06-01_Nutzenbewertung-G-BA_Setmelanotid_D-824.pdf).
105. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff:

- Vosoritid. [Zugriff: 29.03.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5156/2021-10-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Vosoritid\\_D-737.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5156/2021-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Vosoritid_D-737.pdf).
106. Varni JW, Seid M, Smith Knight T, Burwinkle T, Brown J, Szer IS (2002): The PedsQL in pediatric rheumatology: reliability, validity, and responsiveness of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and Rheumatology Module. *Arthritis Rheum*; 46(3):714-25.
107. Varni JW, Burwinkle TM, Katz ER, Meeske K, Dickinson P (2002): The PedsQL in pediatric cancer: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, and Cancer Module. *Cancer*; 94(7):2090-106.
108. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M (2005): The PedsQL as a pediatric patient-reported outcome: reliability and validity of the PedsQL Measurement Model in 25,000 children. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*; 5(6):705-19.
109. Connelly M, Rapoff MA (2006): Assessing health-related quality of life in children with recurrent headache: reliability and validity of the PedsQLTM 4.0 in a pediatric headache sample. *J Pediatr Psychol*; 31(7):698-702.
110. Varni JW, Burwinkle TM, Berrin SJ, Sherman SA, Artavia K, Malcarne VL, et al. (2006): The PedsQL in pediatric cerebral palsy: reliability, validity, and sensitivity of the Generic Core Scales and Cerebral Palsy Module. *Dev Med Child Neurol*; 48(6):442-9.
111. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Tisagenlecleucel (nAWG). [Zugriff: 29.03.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5821/22022-06-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Tisagenlecleucel\\_D-831.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5821/22022-06-01_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_D-831.pdf).
112. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Inotersen. [Zugriff: 29.03.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2641/2018-10-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Inotersen-D-381.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2641/2018-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Inotersen-D-381.pdf).
113. Ware JE SK, Kosinski M, Gandek B, (1993): SF-36® Health Survey Manual and Interpretation Guide.
114. Gosho M, Maruo K (2018): Effect of heteroscedasticity between treatment groups on mixed-effects models for repeated measures. *Pharm Stat*; 17(5):578-92.
115. Aeglea Biotherapeutics, Inc (2019): CAEB1102-300A - 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 - EU-CTR (2018-004837-34). [Zugriff: 03.11.2023]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-004837-34](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004837-34)
116. Aeglea Biotherapeutics (2019): CAEB1102-300A - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT03921541). Stand des Eintrags: 27.07.2023. [Zugriff: 03.11.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03921541>

117. Aeglea Biotherapeutics, Inc (2019): CAEB1102-300A 2018-004837-34-AT - 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 - WHO ICTRP (EUCTR2018-004837-34-FR). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 01.11.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004837-34-FR>
118. 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.
119. Shieh G (2013): Confidence intervals and sample size calculations for the standardized mean difference effect size between two normal populations under heteroscedasticity. *Behav Res Methods*; 45(4):955-67.
120. Aeglea BioTherapeutics I (2020): 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). Protocol Version 6.0. Date: 11 December 2020 - vertraulich.
121. Aeglea BioTherapeutics I (2020): 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), Statistical Analysis Plan Version 3.0, Date 11 November 2020 - vertraulich.
122. Terheggen HG, Lowenthal A, Lavinha F, Colombo JP (1975): Familial hyperargininaemia. *Arch Dis Child*; 50(1):57-62.
123. 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.
124. Aeglea BioTherapeutics I (2021): CAEB1102-102A An Open-Label, Multicenter Study To Evaluate The Long-Term Safety, Tolerability, And Efficacy Of Aeb1102 In Patients With Arginase 1 Deficiency, Interim Clinical Study Report, Data cutoff date: 11 June 2021 - vertraulich.
125. Serena Gasperini RSR, Gillian Bubb, Linda Neuman, Mattias, Rudebeck AB, Gregory M Enns (2023): Pegzilarginase demonstrates long-term, clinically meaningful improvements in functional mobility in ARG1-D: patient-level analysis from the Phase 3 PEACE trial - Abstract of the oral presentation at the SSIEM Annual Symposium 2023. *Journal of Inherited Metabolic Disease*; 46(S1):12/686.
126. Bohannon RW, Wang YC, Bubela D, Gershon RC (2018): Normative Two-Minute Walk Test Distances for Boys and Girls 3 to 17 Years of Age. *Phys Occup Ther Pediatr*; 38(1):39-45.
127. Sin YY, Baron G, Schulze A, Funk CD (2015): Arginase-1 deficiency. *J Mol Med (Berl)*; 93(12):1287-96.
128. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D (2003): The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr*; 3(6):329-41.
129. Bin Sawad A, Jackimiec J, Bechter M, Hull M, Yeaw J, Wang Y, et al. (2022): Health care resource utilization in the management of patients with Arginase 1 Deficiency in

- the US: a retrospective, observational, claims database study. *J Med Econ*; 25(1):848-56.
130. Bohannon RW, Wang YC, Gershon RC (2015): Two-minute walk test performance by adults 18 to 85 years: normative values, reliability, and responsiveness. *Arch Phys Med Rehabil*; 96(3):472-7.
131. Ouyang J, Carroll KJ, Koch G, Li J (2017): Coping with missing data in phase III pivotal registration trials: Tolvaptan in subjects with kidney disease, a case study. *Pharm Stat*; 16(4):250-66.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>27</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>27</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-87: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	21.11.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1974–17. November 2023	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [33]	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Pegzilarginase.mp.	56
2	exp pegzilarginase /	53
3	Loargys.mp.	0
4	AEB?1102.mp.	11
5	AEB 1102.mp.	6
6	AEB-1102.mp.	6
7	Co-ArgI-PEG.mp.	2
8	Co?ArgI?PEG.mp.	1
9	Co ArgI PEG.mp.	2
10	AERase.mp.	3
11	Optimi#ed human arginase I.mp.	0
12	Optimi#ed human arginaseI.mp.	0
13	Modified human arginase I.mp.	0
14	Modified human arginaseI.mp.	0
15	PEG-arginase.mp.	8
16	PEG arginase.mp.	8
17	PEG?arginase.mp.	0
18	1659310-95-8.mp.	0
19	1659310#95#8.mp.	0
20	1659310 95 8.mp.	0
21	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	70
22	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2276861
23	<b>21 and 22</b>	7

Tabelle 4-88: Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review and Other Non-Indexed Citations and Daily	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	21.11.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1946–20. November 2023	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [33]	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Pegzilarginase.mp.	6
2	Loargys.mp.	0
3	AEB?1102.mp.	2
4	AEB 1102.mp.	0
5	AEB-1102.mp.	0
6	Co-ArgI-PEG.mp.	0
7	Co?ArgI?PEG.mp.	1
8	Co ArgI PEG.mp.	0
9	AERase.mp.	0
10	Optimi#ed human arginase I.mp.	0
11	Optimi#ed human arginaseI.mp.	0
12	Modified human arginase I.mp.	0
13	Modified human arginaseI.mp.	0
14	PEG-arginase.mp.	3
15	PEG arginase.mp.	3
16	PEG?arginase.mp.	0
17	1659310-95-8.mp.	0
18	1659310#95#8.mp.	0
19	1659310 95 8.mp.	0
20	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	11
21	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	1103714
22	<b>20 and 21</b>	0

Tabelle 4-89: Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane Library

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	21.11.2023	
<b>Zeitsegment</b>	Stand: Oktober 2023	
<b>Suchfilter</b>	Kein Filter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Pegzilarginase.mp.	4
2	Loargys.mp.	0
3	AEB?1102.mp.	1
4	AEB 1102.mp.	0
5	AEB-1102.mp.	0
6	Co-ArgI-PEG.mp.	0
7	Co?ArgI?PEG.mp.	0
8	Co ArgI PEG.mp.	0
9	AERase.mp.	0
10	Optimi#ed human arginase I.mp.	0
11	Optimi#ed human arginaseI.mp.	0
12	Modified human arginase I.mp.	0
13	Modified human arginaseI.mp.	0
14	PEG-arginase.mp.	0
15	PEG arginase.mp.	0
16	PEG?arginase.mp.	0
17	1659310-95-8.mp.	1
18	1659310#95#8.mp.	0
19	1659310 95 8.mp.	1
20	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	4

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-90: Recherche im Studienregister clinicaltrials.gov

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	ClinicalTrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrials.gov">https://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.11.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search - Other terms
<b>Suchstrategie</b>	Pegzilarginase OR Loargys OR AEB1102 OR "AEB 1102" OR AEB-1102 OR CoArgIPEG OR "Co ArgI PEG" OR Co-ArgI-PEG OR AERase OR "Optimised human arginase I" OR "Optimised human arginaseI" OR "Optimized human arginase I" OR "Optimized human arginaseI" OR "Modified human arginase I" OR "Modified human arginaseI" OR PEGarginase OR "PEG arginase" OR PEG-arginase OR 1659310-95-8 OR "1659310 95 8" OR 1659310958
<b>Treffer</b>	<b>15</b>

Tabelle 4-91: Recherche im Studienregister EU Clinical Trials Register

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.11.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Pegzilarginase OR Loargys OR AEB1102 OR "AEB 1102" OR AEB-1102 OR CoArgIPEG OR "Co ArgI PEG" OR Co-ArgI-PEG OR AERase OR "Optimised human arginase I" OR "Optimised human arginaseI" OR "Optimized human arginase I" OR "Optimized human arginaseI" OR "Modified human arginase I" OR "Modified human arginaseI" OR PEGarginase OR "PEG arginase" OR PEG-arginase OR 1659310-95-8 OR "1659310 95 8" OR 1659310958
<b>Treffer</b>	<b>4</b>

Tabelle 4-92: Recherche im Studienregister ICTRP

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.11.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Pegzilarginase OR Loargys OR AEB1102 OR "AEB 1102" OR AEB-1102 OR CoArgIPEG OR "Co ArgI PEG" OR Co-ArgI-PEG OR AERase OR "Optimised human arginase I" OR "Optimised human arginaseI" OR "Optimized human arginase I" OR "Optimized human arginaseI" OR "Modified human arginase I" OR "Modified human arginaseI" OR PEGarginase OR "PEG arginase" OR PEG-arginase OR 1659310-95-8 OR "1659310 95 8" OR 1659310958
<b>Treffer</b>	18 Einträge für 14 Studien

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Im Rahmen der bibliografische Literaturrecherche wurden keine Publikationen im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-93: Ausgeschlossene Studien aus der Suche im Studienregister ClinicalTrials.gov mit Ausschlussgrund

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
1	Titel: A Phase 3 Open-Label Study of Safety of Weekly Subcutaneous Pegzilarginase in Subjects With Arginase 1 Deficiency ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05676853 Stand des Eintrages: 27.07.2023. [Zugriff: 01.11.2023]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT05676853">https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT05676853</a>	A5
2	Titel: 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 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03921541 Stand des Eintrages: 27.07.2023. [Zugriff: 01.11.2023]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT03921541">https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT03921541</a>	Eingeschlossen
3	Titel: A Phase I/II Study Evaluating the Safety and Activity of Pegylated Recombinant Human Arginase (BCT-100) in Relapsed/Refractory Cancers of Children and Young Adults ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03455140 Stand des Eintrages: 02.09.2022. [Zugriff: 01.11.2023]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT03455140">https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT03455140</a>	A2
4	Titel: An Open-label, Multicentre Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability and Effects of Intravenous AEB1102 in Patients With Arginase I Deficiency Who Previously Received Treatment in Study CAEB1102-101A ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03378531 Stand des Eintrages: 27.07.2023. [Zugriff: 01.11.2023]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT03378531">https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT03378531</a>	A5
5	Titel: A Phase 1/2 Study of Pegzilarginase (AEB1102, Co-ArgI-PEG) in Combination With Pembrolizumab in the Treatment of Patients With Extensive Disease (ED) Small Cell Lung Cancer (SCLC) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03371979 Stand des Eintrages: 04.11.2021. [Zugriff: 01.11.2023]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT03371979">https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT03371979</a>	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
6	Titel: A Phase II Open-label Study of the Efficacy and Safety of Recombinant Human Arginase 1 (PEG-BCT-100) in Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02899286 Stand des Eintrages: 28.07.2017. [Zugriff: 01.11.2023]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT02899286">https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT02899286</a>	A2
7	Titel: A Phase 2 Dose-Escalation Study of AEB1102 (Co-ArgI-PEG) in Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome Refractory to Hypomethylating Agents ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02732184 Stand des Eintrages: 17.10.2018. [Zugriff: 01.11.2023]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT02732184">https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT02732184</a>	A1
8	Titel: A Multiple Dose, Dose Escalation Trial of AEB1102 (Co-ArgI-PEG) in Patients With Advanced Solid Tumors ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02561234 Stand des Eintrages: 05.11.2021. [Zugriff: 01.11.2023]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT02561234">https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT02561234</a>	A1
9	Titel: A Phase 1/2 Open-label Study in Patients With Arginase I Deficiency to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Intravenous AEB1102 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02488044 Stand des Eintrages: 12.06.2019. [Zugriff: 01.11.2023]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT02488044">https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT02488044</a>	A5
10	Titel: Recombinant Human Arginase 1 (rhArg1) in Patients With Advanced Arginine Auxotrophic Solid Tumors: Dose Escalation, Safety and PK/PD ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02285101 Stand des Eintrages: 24.04.2020. [Zugriff: 01.11.2023]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT02285101">https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT02285101</a>	A2
11	Titel: A Phase II Trial of PEG-BCT-100 as the Second-line Therapy Following Sorafenib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02089763 Stand des Eintrages: 09.08.2021. [Zugriff: 01.11.2023]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT02089763">https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT02089763</a>	A2
12	Titel: A Study of the Safety and Efficacy of Recombinant Human Arginase 1 (PEG-BCT-100) Combined With Capecitabine and Oxaliplatin in Patients With Locally Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02089633 Stand des Eintrages: 28.07.2017. [Zugriff: 01.11.2023]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT02089633">https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT02089633</a>	A2
13	Titel: A Pilot Study of the Safety and Preliminary Efficacy of Recombinant Human Arginase 1 (rhArg1) in Patients With Relapsed or Refractory Leukemia or Lymphoma ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01551628 Stand des Eintrages: 31.07.2017. [Zugriff: 01.11.2023]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT01551628">https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT01551628</a>	A2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
14	<p>Titel: Recombinant Human Arginase I (rhArgI) for Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC)</p> <p>ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01092091</p> <p>Stand des Eintrages: 14.03.2012. [Zugriff: 01.11.2023].</p> <p>URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT01092091">https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT01092091</a></p>	A2
15	<p>Titel: Recombinant Human Arginase I (rhArgI) for Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC): An Adaptive Design Dose Escalation Trial With Addition of Standard Doxorubicin Treatment</p> <p>ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00988195</p> <p>Stand des Eintrages: 14.03.2012. [Zugriff: 01.11.2023].</p> <p>URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT00988195">https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT00988195</a></p>	A2

Tabelle 4-94: Ausgeschlossene Studien aus der Suche im Studienregister EU-CTR mit Ausschlussgrund

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
16	<p>Titel: An Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of AEB1102 in Patients with Arginase I Deficiency</p> <p>EudraCT Nummer: 2018-003163-67</p> <p>[Zugriff: 01.11.2023].</p> <p>URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003163-67">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003163-67</a></p>	A5
17	<p>Titel: 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 -</p> <p>EudraCT Nummer: 2018-004837-34</p> <p>[Zugriff: 01.11.2023].</p> <p>URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004837-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004837-34</a></p>	Eingeschlossen
18	<p>Titel: A Phase 1/2 Open-label Study in Patients with Arginase I Deficiency to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Intravenous AEB1102</p> <p>EudraCT Nummer: 2017-003851-45</p> <p>[Zugriff: 01.11.2023].</p> <p>URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003851-45">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003851-45</a></p>	A5
19	<p>Titel: A Phase 3 Open-Label Study of Safety of Weekly Subcutaneous Pegzilarginase in Subjects with Arginase 1 Deficiency</p> <p>EudraCT Nummer: 2022-003722-45</p> <p>[Zugriff: 01.11.2023].</p> <p>URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003722-45">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003722-45</a></p>	A5

Tabelle 4-95: Ausgeschlossene Studien aus der Suche im Studienregister ICTRP mit Ausschlussgrund

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
20	<p>Titel: A Phase 3 Open-Label Study of Safety of Weekly Subcutaneous Pegzilarginase in Subjects With Arginase 1 Deficiency</p> <p>Main ID: NCT05676853</p> <p>Stand des Eintrags: 07.08.2023. [Zugriff: 01.11.2023].</p> <p>URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05676853">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05676853</a></p>	A5
21	<p>Titel: 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</p> <p>Main ID: EUCTR2018-004837-34-FR</p> <p>Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 01.11.2023].</p> <p>URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004837-34-FR">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004837-34-FR</a></p>	Eingeschlossen
22	<p>Titel: 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</p> <p>Main ID: EUCTR2018-004837-34-AT</p> <p>Stand des Eintrags: 08.08.2022. [Zugriff: 01.11.2023].</p> <p>URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004837-34-AT">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004837-34-AT</a></p>	Eingeschlossen
23	<p>Titel: 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</p> <p>Main ID: NCT03921541</p> <p>Stand des Eintrags: 07.08.2023. [Zugriff: 01.11.2023].</p> <p>URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03921541">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03921541</a></p>	Eingeschlossen
24	<p>Titel: An Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of AEB1102 in Patients with Arginase I Deficiency</p> <p>Main ID: EUCTR2018-003163-67-PT</p> <p>Stand des Eintrags: 02.11.2021. [Zugriff: 01.11.2023].</p> <p>URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003163-67-PT">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003163-67-PT</a></p>	A5
25	<p>Titel: An Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of AEB1102 in Patients with Arginase I Deficiency</p> <p>Main ID: EUCTR2018-003163-67-GB</p> <p>Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 01.11.2023].</p> <p>URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003163-67-GB">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003163-67-GB</a></p>	A5
26	<p>Titel: A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate Upadacitinib in Adolescent and Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis</p> <p>Main ID: NCT03569293</p> <p>Stand des Eintrags: 01.06.2023. [Zugriff: 01.11.2023].</p> <p>URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03569293">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03569293</a></p>	A2

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
27	Titel: A Phase 1/2 Open-label Study in Patients with Arginase 1 Deficiency to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Intravenous AEB1102 Main ID: EUCTR2017-003851-45-PT Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 01.11.2023]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003851-45-PT">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003851-45-PT</a>	A5
28	Titel: An Open-label, Multicentre Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability and Effects of Intravenous AEB1102 in Patients With Arginase I Deficiency Who Previously Received Treatment in Study CAEB1102-101A Main ID: NCT03378531 Stand des Eintrags: 07.08.2023. [Zugriff: 01.11.2023]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03378531">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03378531</a>	A5
29	Titel: A Phase 1/2 Study of Pegzilarginase (AEB1102, Co-ArgI-PEG) in Combination With Pembrolizumab in the Treatment of Patients With Extensive Disease (ED) Small Cell Lung Cancer (SCLC) Main ID: NCT03371979 Stand des Eintrags: 01.11.2021. [Zugriff: 01.11.2023]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03371979">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03371979</a>	A1
30	Titel: A Phase 1/2 Open-label Study in Patients with Arginase I Deficiency to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Intravenous AEB1102 Main ID: EUCTR2017-003851-45-GB Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 01.11.2023]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003851-45-GB">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003851-45-GB</a>	A5
31	Titel: A Phase 2 Dose-Escalation Study of AEB1102 (Co-ArgI-PEG) in Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome Refractory to Hypomethylating Agents Main ID: NCT02732184 Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 01.11.2023]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02732184">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02732184</a>	A1
32	Titel: A Multiple Dose, Dose Escalation Trial of AEB1102 (Co-ArgI-PEG) in Patients With Advanced Solid Tumors Main ID: NCT02561234 Stand des Eintrags: 01.11.2021. [Zugriff: 01.11.2023]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02561234">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02561234</a>	A1
33	Titel: Aeglea Biotherapeutics (2015): CAEB1102-101A - A Phase 1/2 Open-label Study in Patients With Arginase I Deficiency to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Intravenous AEB1102 Main ID: NCT02488044 Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 01.11.2023]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02488044">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02488044</a>	A5

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-96 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-96 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PEACE

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie CAEB1102-300A, PEACE (<i>Pegzilarginase Effect On Arginase 1 Deficiency Clinical Endpoints</i>) untersucht die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pegzilarginase im Vergleich zu Placebo, jeweils in Kombination mit individuellem Krankheitsmanagement, bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Arginase-1-Mangel (ARG1-D).</p> <p><b>Hypothese</b></p> <p>Eine verbesserte Kontrolle der Arginin-Konzentration im Plasma hat das Potenzial den Krankheitsfortschritt bei ARG1-D-Patienten zu verlangsamen.</p> <p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Veränderung der Arginin-Konzentration im Plasma von Baseline zu Woche 24</li> </ul> <p><b>Zentrale sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mittlere Veränderung im 2-Minuten-Gehtest (<i>2-Minute Walkin Test</i>, 2MWT) von Baseline zu Woche 24</li> <li>Mittlere Veränderung im <i>Gross Motor Function Measure-88</i> (GMFM) Teil E von Baseline zu Woche 24</li> </ul> <p><b>Weitere sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anteil der Patienten, deren Arginin-Konzentration im Plasma zu Woche 24 den Leitlinienempfehlungen entspricht (&lt; 200 µmol/L)</li> <li>Anteil der Patienten, deren Arginin-Konzentration im Plasma zu Woche 24 im Normbereich liegt (≥ 40 µmol/L und ≤ 115 µmol/L)</li> <li>Mittlere Veränderung der Ornithin-Werte sowie der folgenden Guanidinverbindungen (<i>Guanidino Compounds</i>, GC) von Baseline zu Woche 24 <ul style="list-style-type: none"> <li>5-Guanidino-2-hydroxy-pentansäure (<i>Argininic Acid</i>, ArgA)</li> <li>Guanidinoessigsäure (<i>Guanidinoacetic Acid</i>, GAA)</li> <li>Alpha-Keto-Delta-Guanidino-Valeriansäure (<i>Alpha-Keto-Delta-Guanidinovaleric Acid</i>, GVA)</li> <li>N-Acetyl-L-Arginin (NAA)</li> </ul> </li> <li>Mittlere Veränderung im GMFM Teil D von Baseline zu Woche 24</li> <li>Mittlere Veränderung in der <i>Functional Mobility Scale</i> (FMS)-5, FMS-50 und FMS-500 von Baseline zu Woche 24</li> <li>Mittlere Veränderung im <i>Gillette Functional Assessment Questionnaire</i> (GFAQ) von Baseline zu Woche 24</li> <li>Mittlere Veränderung in den <i>Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition</i> (VABS)-II von Baseline zu Woche 24</li> <li>Unerwünschten Ergebnisse (UE)</li> <li>Anti-Arzneimittel-Antikörper (<i>Anti-Drug Antibodies</i>, ADA)</li> <li>Pharmakokinetik und Pharmakodynamik</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Tertiäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Responderanalyse des kombinierter Mobilitätsendpunkt, bestehend aus: 2MWT, GMFM Teil E und GMFM Teil D zu Woche 24</li> <li>• Responderanalyse der FMS 5, FMS 50 und FMS 500 zu Woche 24</li> <li>• Responderanalyse des GFAQ zu Woche 24</li> <li>• Responderanalysen der VABS-II zu Woche 24</li> <li>• Mittlere Veränderung in der <i>Modified Ashworth Scale</i> (MAS) nach 24 Wochen Studien-behandlung</li> <li>• Deskriptive Analyse des <i>Caregiver/Clinician Global Impressions of Change</i> (CaGi-C/CGI-C)</li> <li>• Deskriptive Analyse des <i>Caregiver/Clinician Global Impressions of Severity</i> (CaGI-S/CGI-S)</li> <li>• Deskriptive Analyse der z-Scores des <i>9-Hole Pegboard Test</i> (9HPT)</li> <li>• Deskriptive Analyse der Lebensqualität mittels altersspezifischer Fragebögen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> (PedsQL)</li> <li>○ <i>36-Item Short Form Health Survey</i> (SF-36)</li> </ul> </li> <li>• Deskriptive Analyse des <i>12-Item Short Form Zarit Burden Interview</i> (ZBI-12)</li> <li>• Deskriptive Analyse der neurokognitiven Fähigkeiten mittels altersspezifischer Fragebögen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Wechsler Adult Intelligence Scale, Fourth Edition</i> (WAIS-IV)</li> <li>○ <i>Wechsler Intelligence Scale for Children, Fifth Edition</i> (WISC-V)</li> <li>○ <i>Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, Fourth Edition</i> (WPPSI-IV)</li> <li>○ <i>Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition</i> (BSID-III)</li> </ul> </li> <li>• Deskriptive Analyse der 3-Tages-Ernährungsprotokolle</li> <li>• Deskriptive Analyse der Ammoniak-Konzentration im Plasma</li> <li>• Deskriptive Analyse von Wachstumsparametern (Größe, Gewicht und Kopfumfang)</li> <li>• Analyse der langfristigen Behandlungseffekte einer einmal wöchentlichen Gabe von Pegzilarginase</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die PEACE-Studie ist eine randomisierte, parallele, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie.</p> <p>Die-PEACE-Studie besteht aus drei Phasen: einer <i>Screening</i>-Phase (3 bis 4 Wochen), einer RCT-Phase (24 Wochen) und einer Langzeit-Extensionsphase (<i>Long Term Extension</i>, LTE, maximale Dauer: 150 Wochen).</p> <p>Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert (Pegzilarginase, Placebo) und nach der Schwere der Hyperammonämie in der Vor-</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>geschichte stratifiziert, um ein Ungleichgewicht in diesen Faktoren zu vermeiden.</p> <p><u>Die Strata der Randomisierung lauteten wie folgt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 1</math> hyperammonämische Episode innerhalb von 90 Tagen vor der Einwilligung oder <math>\geq 2</math> hyperammonämische Episoden innerhalb von 365 Tagen vor der Einwilligung</li> <li>• Keine hyperammonämische Episode innerhalb von 365 Tagen vor der Einwilligung oder 1 hyperammonämische Episode, die <math>&gt; 90</math> Tage vor der Einwilligung auftrat</li> </ul>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><b>Version 2.0 (Global); 15. Januar 2019</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung des Zeitplans für die Untersuchungen; Spezifizierung, dass Mutationsanalysen und Analysen der Arginase-Aktivität in Erythrozyten für alle Patienten erforderlich sind; weitere Klarstellungen</li> <li>• Für das IXRS wurde definiert, dass es die Daten zu Arginin auswertet und die Dosisanpassung an den nicht verblindeten Apotheker und/oder Arzt sendet; Definition formaler Entblindung</li> <li>• Klarstellung der Fragen für die Betreuer</li> <li>• Definition von Überempfindlichkeitsreaktionen, und hyperammonämische Episoden als UESI; zusätzliche Empfehlungen zum Umgang mit Kortikosteroiden</li> <li>• Zusätzliche Definition für hyperammonämische Episoden</li> </ul> <p><b>Version 2.1 (UK); 17. Mai 2019</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle obenstehenden Änderungen und Klarstellung, dass UE ab Unterschreiben der informierten Zustimmung bis zur letzten Follow-Up-Visite berichtet werden</li> </ul> <p><b>Version 3.0 (USA und Österreich); 25. Juli 2019</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzufügen von 2 weiteren Zielen: Vergleich von Pegzilarginase vs. Placebo in anderen Aspekten der Morbidität und Vergleich von Pegzilarginase vs. Placebo im VABS-II; Hinzufügen von Endpunkten für dieses Zielkriterien</li> <li>• Erfordernis einer stabilen, konsistenten Ernährung während der RCT-Phase und der ersten 8 Wochen der LTE-Phase</li> <li>• Klarstellung zu Maßnahmen zur Minimierung des Verzerrungspotenzials</li> <li>• Änderung der Responsekriterien für den Endpunkt zusammengesetztes klinisches Ansprechen von „Ansprechen in einem Mobilitätsendpunkt oder einem Endpunkt zum adaptiven Verhalten“ zu „Ansprechen im 2MWT oder GMFM-D oder GMFM-E“.</li> </ul> <p><i>Basierend auf Daten der Studie CAEB1102-101A ist davon auszugehen, dass diese Endpunkte am besten geeignet sind, um eine Veränderung in der Studienpopulation zu zeigen.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verkürzung des Zeitraums für die Anwendung von Botulinumtoxin, der einen Patienten von der Teilnahme ausschließen würde von 6 Monaten auf 16 Wochen.</li> </ul> <p><i>Da die Anwendung von Botulinumtoxin eine Standardbehandlung für Spastizität ist und üblicherweise alle 12 Wochen gegeben wird, ermöglicht es diese Änderung, mehr Patienten in die Studie einzuschließen, ohne Baseline-Untersuchungen zu verfälschen;</i></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzufügen der Möglichkeit, Pegzilarginase als subkutane (s. c.) Injektion zu erhalten; Erhebung des GMFM wird auf die Teile D und E beschränkt.</li> </ul> <p><i>Da ein Großteil der Patienten in den Teilen A, B und C des GMFM nahe an den maximal möglichen Werten waren und somit nicht zu erwarten ist, dass in diesen Teilen eine Verbesserung gezeigt werden kann, wurde die Erhebung auf die Teile D und E beschränkt.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Festlegung von MID und Responsekriterien für GMFM-D und GMFM-E; Definition der UESI</li> <li>• Hinzufügen von Handlungsempfehlungen bei Überempfindlichkeitsreaktionen.</li> </ul> <p><b>Version 4.0 (Global) 02. März 2020</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Version 4.0 wurde zurückgezogen, da Version 5.0 entwickelt wurde, bevor Version 4.0 eingereicht war; diese Version beinhaltete alle Änderungen aus Version 3.0</li> </ul> <p><b>Version 5.0 (Global); 08. Juni 2020</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzufügen des Endpunktes Veränderung in der MAS;</li> <li>• vertiefende Erklärung der statistischen Analysen</li> <li>• Möglichkeit einer Zwischenanalyse mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 und ohne Adjustierung für Multiplizität</li> <li>• Klarstellungen zur Verblindung</li> <li>• Anpassung des Zeitplans für die Untersuchungen; Überarbeitung der Berechnungen zur statistischen Power sowie Größe der Stichprobe aufgrund neuer Daten.</li> </ul> <p><b>Version 6.0 (Global); 11. Dezember 2020</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nach Review und Feedback wurden Ziele, Endpunkte und Analysen klargestellt und neu priorisiert, und zwar basierend auf klinischen und statistischen Überlegungen. Die statistische Herangehensweise wurde dahingehend geändert, dass kontinuierliche statt kategorischen Variablen verwendet wurden und Methoden zum Umgang mit multiplen Testen für die globale Kontrolle des Fehlers 1. Art spezifiziert wurden.</li> <li>• Hinzufügen der Endpunkte mittlere Veränderung nach 24 Wochen Studienbehandlung im 2MWT, GMFM-D, GMFM-E, Ornithin, FMS, GFAQ, VABS (für den 2MWT und GMFM D und GMFM E, FMS, GFAQ, VABS waren zuvor ausschließlich Responderanalysen vorgesehen)</li> <li>• Spezifikation der Responderanalysen der Arginin-Konzentration im Plasma auf den Zeitraum nach 24 Wochen Studienbehandlung</li> <li>• Hinzufügen der unteren Grenze für die Responsekriterien zur Normalisierung der Arginin-Konzentration im Plasma (<math>\geq 40 \mu\text{M}</math> und <math>\leq 115 \mu\text{M}</math>);</li> <li>• Festlegung von Log-Transformation der Arginin-Konzentration im Plasma vor der Analyse; Sensitivitätsanalysen hinzugefügt</li> <li>• Einfügen eines Abschnitts zum Einfluss von COVID-19</li> <li>• weitere Anpassungen der statistischen Analysen (dokumentiert im SAP); Ausschluss einer Zwischenanalyse während der RCT-Phase der Studie</li> <li>• Klarstellung, dass ein UE nur dann als SUE gewertet wird, wenn es einen Krankenhausaufenthalt von mindestens 24 Stunden bedingt</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation																																					
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Überarbeitung der Berechnungen zur statistischen Power sowie der Stichprobengröße aufgrund von neuen Daten; Definition von Reaktionen an der Injektionsstelle (<i>Injection Site Reactions</i>, ISR) als UESI <i>ISR sind bei s. c. Injektion relevant und wurden daher hinzugefügt.</i></li> </ul>																																					
4	Probanden / Patienten																																						
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p>Die Patienten können nur dann in die Studie aufgenommen werden, wenn jedes der folgenden Kriterien erfüllt ist:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Der Patient und/oder die Eltern/Erziehungsberechtigten geben eine schriftliche informierte Einwilligung ab, welche die Einhaltung der Anforderungen und Einschränkungen, die im <i>Informed Consent Form</i> (ICF) und in dem Prüfplan aufgeführt sind beinhaltet.</li> <li>Vorliegen einer aktuellen ARG1-D-Diagnose, die in der Krankenakte dokumentiert ist und eine der folgenden Bedingungen erfüllen muss: Erhöhte Arginin-Konzentration im Plasma, Mutationsanalyse, mit Diagnose einer pathogenen Mutation oder reduzierte Arginase-Aktivität in den Erythrozyten. Des Weiteren müssen die folgenden Kriterien zutreffen: <ol style="list-style-type: none"> <li>Der Durchschnitt aller gemessenen Plasma-Arginin-Werte während der <i>Screening</i>-Phase vor der Randomisierung (Visite 1, Studientag 1) muss <math>\geq 250 \mu\text{M}</math> sein.</li> <li>Wenn ein Patient erneut gescreent wird, werden nur die Werte aus der aktuellen <i>Screening</i>-Phase berücksichtigt.</li> </ol> </li> <li>Der Patient muss zum Zeitpunkt der informierten Zustimmung <math>\geq 2</math> Jahre alt sein</li> <li>Bei dem Patienten muss eine klinisch bedeutsame Veränderung in mindestens einer Komponente einer Bewertung, die in den zentralen sekundären/sonstigen sekundären Endpunkte enthalten ist, feststellbar sein (klinisches Ansprechen). Um als bewertbar zu gelten, muss der Patient in der Lage sein, die Untersuchung durchzuführen. Des Weiteren muss der Patient zu Baseline mindestens eines der folgenden Defizite in mindestens einer Komponente haben: <table border="1" data-bbox="651 1503 1388 1890"> <thead> <tr> <th>Zielkriterium</th> <th colspan="3">Definition der Baseline-Defizite</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="8">2MWT</td> <td colspan="3">Die Definition eines Baseline-Defizites für den 2MWT variiert je nach Alter und Geschlecht</td> </tr> <tr> <td>Alter [Jahre]</td> <td>Weiblich</td> <td>Männlich</td> </tr> <tr> <td>3–5</td> <td>&lt; 112,9</td> <td>&lt; 110,6</td> </tr> <tr> <td>6–8</td> <td>&lt; 155,8</td> <td>&lt; 154,9</td> </tr> <tr> <td>9–11</td> <td>&lt; 172,0</td> <td>&lt; 169,9</td> </tr> <tr> <td>12–15</td> <td>&lt; 168,7</td> <td>&lt; 172,1</td> </tr> <tr> <td>16–17</td> <td>&lt; 167,5</td> <td>&lt; 173,4</td> </tr> <tr> <td><math>\geq 18</math></td> <td>&lt; 142,4</td> <td>&lt; 148,8</td> </tr> <tr> <td>GMFM-D</td> <td colspan="3">&lt; 35</td> </tr> <tr> <td>GMFM-E</td> <td colspan="3">&lt; 68</td> </tr> </tbody> </table> </li> </ol>	Zielkriterium	Definition der Baseline-Defizite			2MWT	Die Definition eines Baseline-Defizites für den 2MWT variiert je nach Alter und Geschlecht			Alter [Jahre]	Weiblich	Männlich	3–5	< 112,9	< 110,6	6–8	< 155,8	< 154,9	9–11	< 172,0	< 169,9	12–15	< 168,7	< 172,1	16–17	< 167,5	< 173,4	$\geq 18$	< 142,4	< 148,8	GMFM-D	< 35			GMFM-E	< 68		
Zielkriterium	Definition der Baseline-Defizite																																						
2MWT	Die Definition eines Baseline-Defizites für den 2MWT variiert je nach Alter und Geschlecht																																						
	Alter [Jahre]	Weiblich	Männlich																																				
	3–5	< 112,9	< 110,6																																				
	6–8	< 155,8	< 154,9																																				
	9–11	< 172,0	< 169,9																																				
	12–15	< 168,7	< 172,1																																				
	16–17	< 167,5	< 173,4																																				
	$\geq 18$	< 142,4	< 148,8																																				
GMFM-D	< 35																																						
GMFM-E	< 68																																						
		<ol style="list-style-type: none"> <li>Es muss eine Bestätigung des Prüfarztes und/oder des Ernährungsberaters vorliegen, dass der Patient seine Ernährung</li> </ol>																																					

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gemäß den im Prüfplan dargelegten Ernährungsinformationen beibehalten kann, d. h. das aktuelle Niveau des Protein-konsums, einschließlich natürlichem Eiweiß sowie Ergänzung essenzieller Aminosäuren, beibehalten kann.</p> <p>6. Patienten, die eine Therapie mit Stickstoff-Fängern, Anti-epileptika und/oder Medikamenten gegen Spastizität (z. B. Baclofen) erhalten, müssen mindestens 4 Wochen vor der Randomisierung auf eine stabile Dosis des Medikaments eingestellt sein und bereit sein, diese Dosis während der doppelt verblindeten Phase der Studie sowie der verblindeten Nachbeobachtungsphase beizubehalten.</p> <p>7. Es können weibliche und männliche Patienten an der Studie teilnehmen. Weibliche Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Serum-Schwangerschaftstest während der <i>Screening</i>-Phase vor Erhalt der ersten Dosis der Studienbehandlung und einen negativen Urin-Schwangerschaftstest am Tag der ersten Dosis der Studienbehandlung, vor Erhalt der Dosis, aufweisen. Sexuell aktive Patienten (männlich oder weiblich), müssen chirurgisch steril oder postmenopausal sein (keine Menstruation seit 12 Monate ohne alternative medizinische Ursache oder ein hoher FSH-Wert im postmenopausalen Bereich bei Frauen, die keine hormonelle Empfängnisverhütung oder hormonelle Hormonersatztherapie erhalten) oder sich bereit erklären, während der Studie und für mindestens 30 Tage nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments, eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Zu den hochwirksamen Methoden der Empfängnisverhütung gehören: kombinierte hormonelle Empfängnisverhütung (Östrogen und Gestagen enthaltend), nur auf Progesteron basierende hormonelle Empfängnisverhütung, Intrauterinpressare, Intrauterinsysteme oder Abstinenz (Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr während der, mit der Studienmedikation assoziierten, Risikophase).</p> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <p>Patienten werden von der Studie ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Kriterien zutrifft:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hyperammonämische Episode innerhalb der letzten 6 Wochen bevor die erste Dosis des Studienmedikaments verabreicht wird. Eine Hyperammonämische Episode ist definiert als ein Ereignis, bei dem ein Patient einen Ammoniakspiegel <math>\geq 100 \mu\text{M}</math> sowie ein oder mehrere Symptome, die im Zusammenhang mit einer Hyperammonämie stehen aufweist und deshalb hospitalisiert oder in der Notaufnahme behandelt wird.</li> <li>2. Eine aktive Infektion, die eine antiinfektiöse Therapie benötigt, innerhalb von 3 Wochen vor der ersten Dosis der Studienintervention.</li> <li>3. Bekannte aktive Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis B oder Hepatitis C.</li> </ol>
4b	Studienorganisation und Ort der Studien-durchführung	Multizentrisch: 19 Zentren in 7 Ländern (USA, UK, Österreich, Frankreich, Deutschland, Kanada, Italien)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><b>RCT-Phase</b></p> <p>Die Patienten erhalten 1-mal wöchentlich entweder Pegzilarginase oder Placebo als intravenöse Infusion. Patienten beider Studienarme erhalten zudem ihr vor Beginn der Studie etabliertes, individuelles Krankheitsmanagement (Individual Disease Management, IDM). Hierzu gehören diätetische Maßnahmen (Proteinrestriktion sowie evtl. Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine) sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt. Die Anfangsdosis von Pegzilarginase liegt bei 0,1 mg/kg, Dosisanpassungen sollen ab Visite 5 in Abhängigkeit der Arginin-Konzentration im Plasma vorgenommen werden. Für die Dosisanpassung wird der folgende Algorithmus genutzt, der über das IXRS implementiert wird.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liegt die Arginin-Konzentration im Plasma 168 Stunden nach einer Dosis über 150 µmol/L und wurde für die letzten zwei Visiten dieselbe Dosis verwendet und keiner der letzten zwei Visiten verpasst, wird die Dosis um 0,1 mg/kg erhöht. Die maximale Dosis liegt bei 0,2 mg/kg.</li> <li>• Liegt die Arginin-Konzentration im Plasma bei zwei aufeinander folgenden Visiten 168 Stunden nach der Gabe unter 50 µmol/L, wird die Dosis um 0,5 mg/kg gesenkt. Die minimale Dosierung liegt bei 0,5 mg/kg</li> </ul> <p><b>LTE-Phase</b></p> <p>Nach Abschluss der RCT- Phase der Studie werden alle in Frage kommenden Patienten in die einarmigen LTE-Phase mit einer maximalen Dauer von 150 Wochen eingeschlossen.</p> <p>Während der LTE-Phase erhalten Patienten, die initial dem Pegzilarginase-Arm zugeteilt wurden, weiterhin ihre während der RCT-Phase der Studie optimierte, Dosierung an Pegzilarginase als wöchentliche Infusion.</p> <p>Patienten, die Initial dem Placebo-Arm zugeteilt wurden, erhalten eine wöchentliche intravenöse Infusion Pegzilarginase mit einer Anfangsdosis von 0,1 mg/kg</p> <p>Alle Patienten erhalten auch währen der LTE-Phase, zusätzlich zur Studienbehandlung ihr vor Beginn der Studie etabliertes IDM.</p> <p>Während der ersten 24 Visiten der LTE-Phase werden Dosisanpassungen genauso wie in der RCT-Phase vorgenommen. Nach Visite 24 der LTE-Phase werden jegliche Dosisanpassungen, die auf Grund der Arginin-Konzentration im Plasma und/oder Änderungen im klinischen Erscheinungsbild der Patienten erforderlich sind, vom Prüfarzt in Absprache mit dem medizinischen Team des Sponsors vorgenommen.</p> <p>Nach den ersten 8 Wochen der LTE-Phase können die Patienten, nach Erlaubnis des Prüfarztes sowie des Sponsors, eine subkutane Verabreichung von Pegzilarginase wählen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung</p>	<p><b>Primäres Zielkriterium</b></p> <p>Das primäre Zielkriterium ist die Veränderung der Arginin-Konzentration im Plasma nach 24 Wochen Studienbehandlung im Vergleich zu Baseline. Die Erhebung der Arginin-Konzentration im Plasma erfolgt hierbei immer 168 Stunden nach Gabe der letzten</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Dosierung vor Gabe der nächsten Dosierung. Die Arginin-Konzentration im Plasma wird bis Woche 24 der LTE-Phase wöchentlich und danach alle 4 Wochen erhoben. Der finale Arginin-Wert der RCT-Phase wurde als der MW der letzten 4 Messwerte bestimmt, die während der RCT-Phase bestimmt wurden und folgende Kriterien erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Messung wurde nach dem geplanten Termin für die 20. Dosis der Studienmedikation durchgeführt.</li> <li>• Die vorangegangenen 2 Dosen der Studienmedikation wurden wie geplant verabreicht, d. h. 7 bzw. 14 Tage vor der Messung.</li> <li>• Sofern nur mindestens 1 Messwert, aber weniger als 4 Messwerte diese Kriterien erfüllten, gingen nur diese Werte bzw. dieser Wert in die Berechnung des MW ein. Wenn keiner der letzten 4 Messwerte die Kriterien erfüllte, wurde der letzte nach Baseline erhobene Messwert verwendet. Falls keine post-Baseline-Werte vorlagen, wurde die Veränderung zu Baseline mit 0 ersetzt.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <p>Auf Basis der Arginin-Konzentration im Plasma werden die folgenden Responderanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten, deren Arginin-Konzentration im Plasma zu Woche 24 unter 200 µmol/L liegt</li> <li>• Anteil der Patienten, deren Arginin-Konzentration im Plasma zu Woche 24 zwischen 40 µmol/L und 115 µmol/L liegt.</li> </ul> <p>In Leitlinien zur Behandlung von ARG1-D wird eine Arginin-Konzentration im Plasma von weniger als 200 µmol/L als Behandlungsziel angegeben. In wissenschaftlichen Publikationen wird eine Arginin-Konzentration im Plasma von 40 µmol/L–115 µmol/L als Referenz für Gesunde Personen angegeben, weshalb diese Schwellenwerte klinisch relevant sind.</p> <p>Das sekundäre Zielkriterium mittlere Veränderung der Ornithin-Werte nach 24 Wochen Studienbehandlung wird mit denselben Methoden und zu denselben Zeitpunkten erhoben wie das primäre Zielkriterium.</p> <p>Die mittlere Veränderung der Guanidinverbindungen (GC) wird mit denselben Methoden erhoben wie das primäre Zielkriterium. In der PEACE-Studie wurde die folgenden GC erhoben</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ArgA</li> <li>• GAA</li> <li>• GVA</li> <li>• NAA</li> </ul> <p>GC werden während der RCT-Phase der Studie zu Baseline, zu Woche 1 sowie jede vierte Woche und während der LTE-Phase mindestens einmal alle vier Wochen erhoben.</p> <p><b>2MWT</b></p> <p>Der 2MWT wird bei jeder Studien-Visite als erste Untersuchung erhoben und die Ergebnisse als zurückgelegte Distanz in Metern dokumentiert. Der 2MWT wird bis Woche 96 der LTE-Phase alle 12 Wochen und abschließend in Woche 120 der LTE-Phase erhoben. Der 2MWT wurde für Kinder, Heranwachsende und Erwachsene validiert [126, 130].</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>GMFM</i></p> <p>Der GMFM ist ein komplexer Fragebogen zur Evaluierung der grob-motorischen Fähigkeiten von Kindern und Heranwachsenden mit Zerebralparese [29]. Eine zunehmende Punktzahl im GMFM entspricht gesteigerten grobmotorischen Fähigkeiten. Für diese Studie werden nur die Teile D und E des GMFM erhoben, welche die die grobmotorischen Fähigkeiten des Patienten im Stehen (Teil D) sowie im Gehen, Rennen und Springen (Teil E) bewerten. Der GMFM wird bis Woche 96 der LTE-Phase alle 12 Wochen und abschließend in Woche 120 der LTE-Phase erhoben. Der Endpunkt wird als mittlere Veränderung nach 24 Wochen Studienbehandlung ausgewertet.</p> <p><i>VABS-II</i></p> <p>Die VABS-II ist eine komplexe Skala zur Bewertung der adaptiven Fähigkeiten eines Patienten. Die VABS-II wird bis Woche 24 der LTE-Phase alle 12 Wochen und zudem zu Woche 48, 96 und 150, der LTE-Phase erhoben. Der Endpunkt wird als mittlere Veränderung nach 24 Wochen Studienbehandlung in den einzelnen Subdomänen sowie in der Gesamtpunktzahl ausgewertet.</p> <p><i>GFAQ</i></p> <p>Der GFAQ ist ein durch die Eltern oder Betreuer des Patienten ausgefüllter Fragebogen zur Gehfähigkeit der Patienten. Der GFAQ Der GFAQ wird bis Woche 96 der LTE-Phase alle 12 Wochen und abschließend in Woche 120 der LTE-Phase erhoben. Der Endpunkt wird als mittlere Veränderung nach 24 Wochen Studienbehandlung ausgewertet.</p> <p><i>FMS</i></p> <p>Die FMS ermittelt die funktionelle Mobilität, indem die zur Fortbewegung benötigten Hilfsmittel erhoben werden. Die FMS wird bis Woche 96 der LTE-Phase alle 12 Wochen und abschließend in Woche 120 der LTE-Phase erhoben. Der Endpunkt wird als mittlere Veränderung nach 24 Wochen Studienbehandlung ausgewertet.</p> <p><i>Weitere sekundäre Endpunkte</i></p> <p>Weitere sekundäre Endpunkte sind UE, ADA sowie pharmako-dynamische und Pharmakokinetische Daten und die Bestimmung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik.</p> <p><i>ADA</i></p> <p>ADA wurden während der RCT-Phase zu Baseline sowie zu Woche 2, 7, 12, 17, 24 und während der LTE-Phase zu Woche 1, 2, 7, 12, 17, 24, 33 und danach alle 12 Wochen erhoben. PK wurden zu Baseline und zu Woche 12 und 24 erhoben. UE wurden wöchentlich erhoben.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><b>Version 3.0 (Global); 25. Juli 2019</b></p> <p>Hinzufügen von Responderanalysen für FMS-5, FMS-50, FMS-500 und GFAQ, VABS-II; Erfordernis einer stabilen, konsistenten Ernährung während der randomisierten, kontrollierten Phase und der ersten 8 Wochen der LTE-Phase; Änderung der Responder für den Endpunkt zusammengesetztes klinisches Ansprechen von „Ansprechen in einem Mobilitätsendpunkt oder einem Endpunkt zum adaptiven Verhalten“ zu „Ansprechen in 2MWT oder GMFM-D oder GMFM-E“.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Basierend auf Daten der Studie CAEB1102-101A ist davon auszugehen, dass diese Endpunkte am besten geeignet sind, um eine Veränderung in der Studienpopulation zu zeigen.</i></p> <p>Erhebung des GMFM-Fragebogens auf die Teile D und E beschränkt.</p> <p><i>Da ein Großteil der Patienten in den Teilen A, B und C des GMFM nahe an den maximal möglichen Werten waren und somit nicht zu erwarten ist, dass in diesen Teilen eine Verbesserung gezeigt werden kann, wurde die Erhebung auf die Teile D und E beschränkt.</i></p> <p>Festlegung von MID und Responsekriterien für GMFM-D und GMFM-E;</p> <p><b>Version 5.0 (Global) 08. Juni 2020</b> (Protokoll Version 4.0 wurde zurückgezogen)</p> <p>Hinzufügen des Endpunktes Veränderung in der MAS.</p> <p><b>Version 6.0 (Global); 11. Dezember 2020</b></p> <p>Hinzufügen der Endpunkte mittlere Veränderung zu Woche 24 in 2MWT, GMFM-D, GMFM-E, Ornithin, FMS, GFAQ, VABS. (Für die Untersuchungen zu 2MWT und GMFM-D und GMFM-E, FMS, GFAQ, VABS waren zuvor nur Responderanalysen vorgesehen); Spezifikation der Responderanalysen auf Basis der Arginin-Konzentration im Plasma auf den Zeitpunkt Woche 24. Hinzufügen der unteren Grenze für die Responsekriterien zur Normalisierung der Arginin-Konzentration im Plasma (<math>\geq 40 \mu\text{M}</math> und <math>\leq 115 \mu\text{mol/L}</math>); Festlegung von Log-Transformation der Arginin-Konzentration im Plasma vor der Analyse; Sensitivitätsanalysen hinzugefügt.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde gewählt, um mit einer statistischen Power von $\geq 95 \%$ einen Unterschied in der Reduktion der Arginin-Konzentration im Plasma zu einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 entdecken zu können.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Während der RCT-Phase waren keine Interimsanalysen geplant.</p> <p>Nachdem alle Patienten die RCT-Phase der Studie beendet haben und die Datenbanken eingefroren wurden, werden die bis zu diesem Zeitpunkt verfügbaren Daten entblindet und ausgewertet.</p> <p>Die Patienten konnten die Teilnahme an der Studie und die Behandlung mit der Studienmedikation jederzeit abbrechen. Zudem konnte ein Patient im Ermessen des Prüfarztes oder Sponsors von der Studie ausgeschlossen werden. Gründe hierfür waren unter anderem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Auftreten einer Krankheit</li> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• Medizinisch bedeutsame AEs</li> <li>• AEs, die eine Entblindung erfordern</li> <li>• Bedeutsame Protokollabweichungen oder Nicht-Adhärenz</li> <li>• Abbruch der Studie durch den Sponsor</li> </ul>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels <i>interactive web/voice response system</i> (IXRS).

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Schweregrad der Hyperammonämie in der Vorgeschichte.</p> <p>Die Strata für diese Randomisierung lauten wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 1</math> hyperammonämische Episoden innerhalb von 90 Tagen vor der Einwilligung oder <math>\geq 2</math> hyperammonämische Episoden innerhalb von 365 Tagen vor der Einwilligung.</li> <li>• Keine hyperammonämische Episode innerhalb von 365 Tagen vor der Einwilligung oder 1 hyperammonämische Episoden innerhalb von 90 Tagen vor der Einwilligung</li> </ul>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Die Randomisierung erfolgte mittels IXRS.</p> <p>Die Geheimhaltung der Zuteilung war gewährleistet.</p>
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<p>Der computergenerierte Randomisierungsplan wird von einem Beauftragten des Sponsors erstellt und verwaltet.</p> <p>Die Aufnahme in die Studie erfolgte durch den Prüfarzt und in Abhängigkeit der definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Erfüllte der Patient sämtliche Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien, erfolgte die Randomisierung mittels IXRS.</p>
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p><b>RCT-Phase</b></p> <p>Mit Ausnahme der im Studienprotokoll explizit als unverblindet aufgeführten Personen waren alle in die Studie involvierten Personen bezüglich der Zuteilung zu den Behandlungsarmen verblindet. Die Verblindung beinhaltet: die Patienten und deren Familien, die Prüfer, alle in die Studie involvierten Mitarbeiter vor Ort, alle Mitarbeiter des Sponsors sowie alle Mitarbeiter von externen Dienstleistern. Ein unverblindeter Pharmazeut und, falls erforderlich, ein unverblindeter Arzt war an jedem Prüfzentrum anwesend, um alle erforderlichen Änderungen der Dosierung des Studienmedikaments zu verwalten. Ein unverblindeter klinischer Monitor war vor Ort für die Prüfsubstanzbilanzierung zuständig. Personen, die mit der Verwaltung des elektronischen Systems für die Randomisierung betraut sind, hatten auf Grund ihrer Tätigkeit ebenfalls Zugang zu den Behandlungszuteilungen der Patienten. In Notfällen war eine Aufhebung der Verblindung möglich, sofern dies für die Sicherheit des Patienten notwendig war. Details für das Vorgehen in diesem Fall, sind im Handbuch des IXRS festgehalten</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>LTE-Phase</b></p> <p>Im Anschluss an die randomisierte, kontrollierte Phase werden alle in Frage kommenden Patienten in die einarmigen, unverblindeten LTE-Phase mit einer maximalen Dauer von 150 Wochen eingeschlossen. Die ersten 8 Wochen der LTE-Phase sind, verblindet, um sicherzustellen, dass die Daten der randomisierten, kontrollierten Phase für alle Patienten gesammelt werden, bevor die Verblindung aufgehoben wird. Nach Abschluss der erste 8 Wochen der LTE-Phase wird die Verblindung aufgehoben.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Um die Verblindung zu gewährleisten, erhielten die Patienten im Placebo-Arm eine intravenöse Infusion mit Placebo, von demselben Volumen, wie eine hypothetische Infusion mit Pegzilarginase.</p> <p>Die Frequenz der Anwendung entsprach hierbei der Gabe von Pegzilarginase. Das Placebo wurde, wie Pegzilarginase, in einem 10 mL Einweg-Glasfläschchen mit 5 mL Füllung ausgeliefert. Jeder Karton mit Fläschchen war den länderspezifischen Anforderungen entsprechend beschriftet.</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Allgemeine statistische Angaben</b></p> <p>Alle Verträglichkeits- und Wirksamkeitsanalysen werden für das <i>Full Analysis Set</i> (FAS) durchgeführt. Das FAS umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der verblindeten Studienbehandlung (Placebo oder Pegzilarginase) erhalten haben, was dem ITT-Prinzip entspricht. Alle statistischen Tests werden zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von 0,05 (<math>\alpha = 0,05</math>) durchgeführt, sofern nicht anders angegeben.</p> <p><b>Primäres Zielkriterium</b></p> <p>Die Analysen für den primären Endpunkt werden mittels eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (<i>mixed model for repeated measures</i>; MMRM) auf Basis der log-transformierten Plasma-Arginin-Werte, mit Visite, randomisierter Studienbehandlung und Interaktion zwischen Visite und randomisierter Studienbehandlung als feste Effekte und Baseline-Wert als Kovariate durchgeführt. Wenn nicht genügend Daten für die Verwendung einer unstrukturierten Kovarianzmatrix vorhanden sind, wird stattdessen eine zusammengesetzte symmetrische Kovarianzmatrix verwendet. <i>Least Squares Mean</i> (LSM) und 95%-Konfidenzintervall (KI) werden vor der Darstellung potenziert.</p> <p>Die Analysen werden für das FAS durchgeführt und mit dem <i>per protocol set</i> wiederholt. Das <i>per protocol set</i> beinhaltet alle Patienten des FAS, die das Protokoll ohne größere Protokollabweichungen einhielten und eine angemessene Exposition während der RCT-Phase der Studie aufweisen.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse wird die Differenz der Veränderung der Arginin-Konzentration im Plasma zwischen dem Pegzilarginase-Arm und dem Placebo-Arm mittels des Wilcoxon-Rangsummentests verglichen. Als weitere Sensitivitätsanalyse wird die Veränderung der nicht- logarithmierten Arginin-Werte mittels des zuvor beschriebenen MMRM analysiert.</p> <p><b>Sekundäre Zielkriterien</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Das sekundären Zielkriterium Veränderung der Ornithin- und GC-Konzentration im Plasma zu 24 Wochen wird mit denselben Methoden wie das primäre Zielkriterium analysiert.</p> <p>Die Analysen für die sekundären Zielkriterien Veränderung der Mittelwerte nach 24 Wochen Studienbehandlung in 2MWT, GMFM-D, GMFM-E, FMS-5, FMS-50, FMS-500, GFAQ, VABS-II <i>Adaptive Behavior Composite Score</i> und VABS-II-Subdomänen werden mittels eines MMRM auf Basis der Daten zu Woche 12 und 24, mit Visite, randomisierter Studienbehandlung und Interaktion zwischen Visite und randomisierter Studienbehandlung als feste Effekte und Baseline-Wert als Kovariate, durchgeführt. Wenn nicht genügend Daten für die Verwendung einer unstrukturierten Kovarianzmatrix vorhanden sind, wird stattdessen eine zusammengesetzte symmetrische Kovarianzmatrix verwendet.</p> <p>Das MMRM liefert Schätzungen, die mit einer <i>Missing at Random</i> (MAR) Annahme für fehlende Daten übereinstimmen. Um die Zuverlässigkeit der mit dem MMRM erzielten Ergebnisse zu bewerten, wird eine zusätzliche Tipping-Point-Sensitivitätsanalyse unter Verwendung von Methoden der multiplen Imputation (MI) durchgeführt. Hierfür werden die MI und die MIANALYZE Prozeduren in SAS verwendet (ähnlich der Methodik, die von Ouyang et al. [131] beschrieben wurde).</p> <p>Als weitere Sensitivitätsanalyse wird die Veränderung des Mittelwertes zu Woche 24 mittels Wilcoxon-Rangsummentest verglichen.</p> <p>Die Analysen für die sekundären Zielkriterien Veränderung der Mittelwerte im 2MWT und GMFM-E werden für das FAS durchgeführt und mit dem <i>Per Protocol Set</i> wiederholt. Analysen für alle anderen sekundären Zielkriterien werden nur für das FAS durchgeführt.</p> <p>Auf Basis der Arginin-Konzentration im Plasma werden die folgenden Responderanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten, deren Arginin-Konzentration im Plasma nach 24 Wochen Studienbehandlung unter 200 µmol/L liegt</li> <li>• Anteil der Patienten, deren Arginin-Konzentration im Plasma nach 24 Wochen Studienbehandlung zwischen 40 µmol/L und 115 µmol/L liegt</li> </ul> <p>Der Anteil der Responder sowie Non-Responder wird tabellarisch dargestellt. Darüber hinaus wird der zweiseitige Exakte Test nach Fisher verwendet, um den Anteil der Responder in den Behandlungsarmen zu vergleichen.</p> <p><b>Verträglichkeitsanalysen:</b></p> <p>Alle UE werden unter Verwendung der MedDRA-Terminologie Version 23.1 oder höher deskriptiv dargestellt. Sofern nicht anders angegeben, werden die UE nach SOC und PT zusammengefasst. Der Schweregrad jedes UE wird vom Prüfer oder einem qualifizierten Beauftragten bewertet und in die Kategorien mild, moderat oder schwer unterteilt.</p> <p>Für die randomisierte, kontrollierte Phase der Studie sowie für die LTE-Phase werden die UE jeweils tabellarisch zusammengefasst. Die Anzahl der Ereignisse sowie die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit UE, welche nach Behandlungsbeginn aufgetreten sind (<i>Treatment Emergent Adverse Event</i>; TEAE) werden nach Schweregrad der TEAEs, behandlungsbedingten TEAE, TEAE, die</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eine Dosisreduzierung erfordern, TEAE, die zu einer Dosisunterbrechung führen, TEAE, die zum Absetzen des Studienmedikaments führen, SUE, arzneimittelbezogene SUE und TEAEs mit tödlichem Ausgang zusammengefasst.</p> <p>Überempfindlichkeitsreaktionen, ISR und hyperammonämische Episoden werden als UESI definiert. UESI werden zusammenfassend tabellarisch nach PT aufgelistet und enthalten unter anderem folgende Informationen: Gesamtzahl der gemeldeten Ereignisse, Schweregrad, Patientenanzahl und Häufigkeit der Ereignisse.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <p>Folgende Subgruppenanalysen waren definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (&lt; 18 Jahre, ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt des Screenings)</li> <li>• Geschlecht (männlich, weiblich)</li> <li>• Region (USA, nicht-USA)</li> <li>• GMFCS-Klasse</li> </ul> <p>Subgruppenanalysen werden für das primäre Zielkriterium (Veränderung der Arginin-Konzentration im Plasma zu Woche 24) sowie für die zentralen sekundären Zielkriterien (Veränderung des 2MWT und GMFM-E zu Woche 24) durchgeführt, wenn die Anzahl der Patienten in den Subgruppen ≥ 4 Patienten in jeder Subgruppe betrug.</p>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	s. Abbildung 4-2
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><b>Pegzilarginase-Arm</b></p> <p>a) N = 21 b) N = 21 c) N = 21</p> <p><b>Placebo-Arm</b></p> <p>a) N = 11 b) N = 11 c) N = 11</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	s. Abbildung 4-2

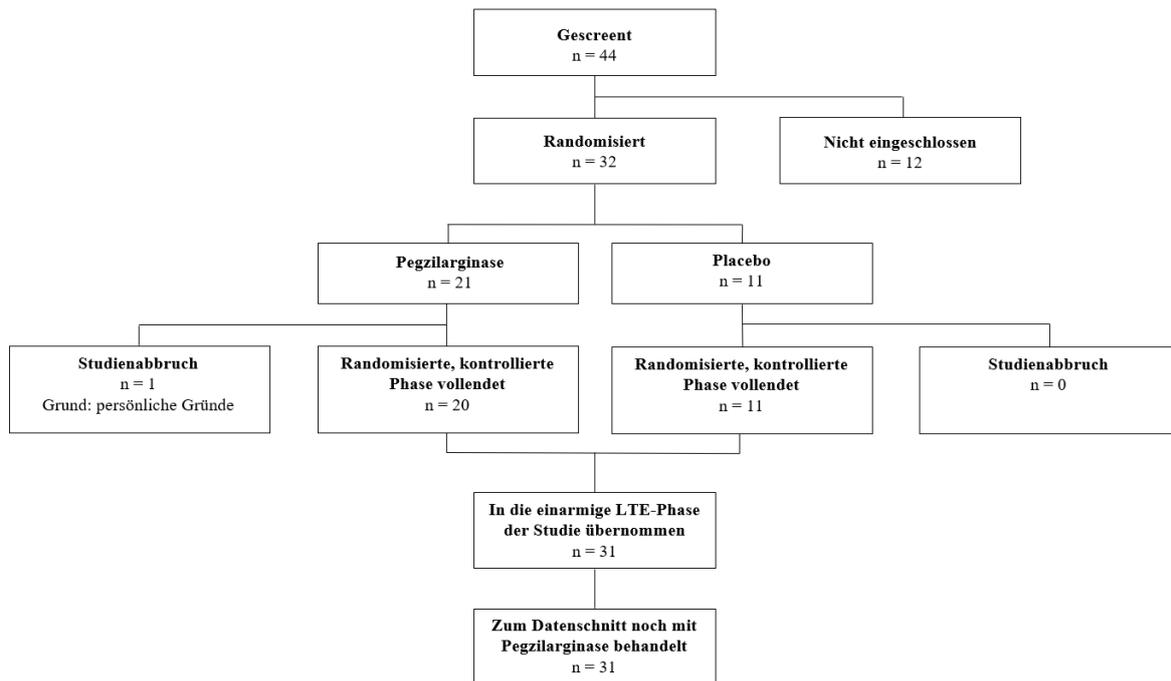
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient eingeschlossen: 01. Mai 2019 Datenschnitt: 14. Oktober 2021 Studienende: 01. Februar 2023
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.

**a) nach CONSORT 2010**

2MWT: 2-Minute Walking Test, 9HPT: 9-Hole Pegboard Test, ADA: Anti-Drug Antibodies, ARG1-D: Arginase-1 Deficiency, ArgA: Argininic Acid, BSID-III: Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition, CaGI-C: Caregiver Global Impressions of Change, CaGI-S: Caregiver Global Impressions of Severity, CGI-C: Clinician Global Impressions of Change, CGI-S: Clinician Global Impressions of Severity, FAS: Full Analysis Set, FMS: Functional Mobility Scale, FSH: Follikel-stimulierendes Hormon, GFAQ: Gillette Functional Assessment Questionnaire, GMFCS: Gross Motor Function Classification System, GMFM: Gross Motor Function Measure-88, HIV: Humaner Immundefizienz-Virus, ISR: Injection Site Reactions, ITT: Intention to Treat, IXRS: Interactive Web/Voice Response System, KI: Konfidenzintervall, LSM: Least Squares Mean, LTE: Long Term Extension, MAR: Missing at Random, MAS: Modified Ashworth Scale, Mi: Multiple Imputation, MID: Minimal Important Difference, MMRM: Mixed Model for Repeated Measurements, MW: Mittelwert, PD: Pharmakodynamik, PK: Pharmakokinetik, PT: Preferred Terms, RCT: Randomized Controlled Trial, SAP: Statistischer Analyseplan, SAS: Statistical Analysis System, SF-36: 36-Item Short Form Health Survey, SOC: System Organ Class, SUE: Schwerwiegendes UE, UE: Unerwünschtes Ereignis, UESI: UE von besonderem Interesse, VABS-II: Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition, WAIS-IV: Wechsler Adult Intelligence Scale, Fourth Edition, WISC-V: Wechsler Intelligence Scale for Children, Fifth Edition, WPPSI-IV: Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, Fourth Edition, ZBI-12: Zarit Burden Interview (12-Item)

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 4-2: CONSORT-Flow-Chart für die PEACE-Studie Datenschnitt: 14.10.2021



**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die PEACE-Studie

**Studie: PEACE (CAEB1102-300A)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	A [118]
Studienprotokoll	B [120]

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Die PEACE-Studie besteht aus drei Phasen: einer *Screening*-Phase (3–4 Wochen), einer randomisierten, kontrollierten (RCT)-Phase (24 Wochen) und einer einarmigen, unverblindeten Langzeit-Extensionsphase (*Long Term Extension*, LTE, maximale Dauer: 150 Wochen). Die Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studien- und Endpunktebene erfolgt ausschließlich für die randomisierte, kontrollierte Phase der Studie, da die Diskussion der Ergebnisse zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pegzilarginase bei ARG1-D-Patienten  $\geq 2$  Jahren ausschließlich auf der RCT-Phase der Studie basieren (vgl. Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4) [118].

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Mit Ausnahme der im Studienprotokoll explizit als unverblindet aufgeführten Personen waren alle in die Studie involvierten Personen bezüglich der Zuteilung zu den Behandlungsarmen verblindet. Dies beinhaltet: die Patienten und deren Familien, die Prüfer, alle in die Studie involvierten Mitarbeiter vor Ort alle Mitarbeiter des Sponsors sowie alle Mitarbeiter von externen Dienstleistern. Ein unverblindeter Pharmazeut und, falls erforderlich, ein unverblindeter Arzt war an jedem Prüfzentrum anwesend, um alle erforderlichen Änderungen der Dosierung des Studienmedikaments zu verwalten. Ein unverblindeter klinischer Monitor war vor Ort für die Prüfsubstanzbilanzierung zuständig. Personen, die mit der Verwaltung des elektronischen Systems für die Randomisierung betraut sind, hatten auf Grund ihrer Tätigkeit ebenfalls Zugang zu den Behandlungszuteilungen der Patienten. In Notfällen war eine Aufhebung der Verblindung möglich, sofern dies für die Sicherheit des Patienten notwendig war. Details für das Vorgehen in diesem Fall, sind im Handbuch des IXRS festgehalten [118, 120].

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Mit Ausnahme der im Studienprotokoll explizit als unverblindet aufgeführten Personen waren alle in die Studie involvierten Personen bezüglich der Zuteilung zu den Behandlungsarmen verblindet. Dies beinhaltet: die Patienten und deren Familien, die Prüfer, alle in die Studie involvierten Mitarbeiter vor Ort alle Mitarbeiter des Sponsors sowie alle Mitarbeiter von externen Dienstleistern. Ein unverblindeter Pharmazeut und, falls erforderlich, ein unverblindeter Arzt war an jedem Prüfzentrum anwesend, um alle erforderlichen Änderungen der Dosierung des Studienmedikaments zu verwalten. Ein unverblindeter klinischer Monitor war vor Ort für die Prüfsubstanzbilanzierung zuständig.

---

Personen, die mit der Verwaltung des elektronischen Systems für die Randomisierung betraut sind, hatten auf Grund ihrer Tätigkeit ebenfalls Zugang zu den Behandlungszuteilungen der Patienten. In Notfällen war eine Aufhebung der Verblindung möglich, sofern dies für die Sicherheit des Patienten notwendig war. Details für das Vorgehen in diesem Fall, sind im Handbuch des IXRS festgehalten [118, 120].

---

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bedingt durch die Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Pandemie kam es im Rahmen der PEACE-Studie zu Abweichungen vom Studienprotokoll. Die Abweichungen wurden dokumentiert und es wurde entsprechend des im SAP bzw. CSR beschriebenen, standardisierten Verfahrens vorgegangen. Im Zuge der PEACE-Studie waren 2 Patienten im Pegzilarginase-Arm und 1 Patient im Placebo-Arm von einer COVID-19-bedingten Studienunterbrechung betroffen. Da Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert wurden, sind somit beide Behandlungsarme in gleichem Maße betroffen. Die Patienten konnten die Behandlung anschließend entsprechend der im SAP bzw. CSR dokumentierten Methodik wieder aufnehmen. COVID-19-bedingte-Protokollabweichungen haben somit nicht zu einer endpunktübergreifenden Verzerrung geführt und es bestehen keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können [118, 120].

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der PEACE-Studie handelt es sich um eine doppelblinde, kontrollierte Studie und somit um eine klinische Studie mit dem höchsten Evidenzgrad. Die Randomisierung erfolgte mittels IXRS, wodurch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet wurde. Mit Ausnahme einiger weniger im Studienprotokoll explizit als unverblindet aufgeführten Personen, bei denen aufgrund ihres Aufgabenbereiches unumgänglich war, waren alle in die Studie involvierten Personen bezüglich der Zuteilung zu den Behandlungsarmen verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren, die zu einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene geführt haben könnten. Das Verzerrungspotenzial der PEACE-Studie ist daher niedrig.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Arginin-Konzentration im Plasma****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die PEACE-Studie besteht aus drei Phasen: einer *Screening*-Phase (3–4 Wochen), einer randomisierten, kontrollierten (RCT)-Phase (24 Wochen) und einer einarmigen, unverblindeten Langzeit-Extensionsphase (*Long Term Extension*, LTE, maximale Dauer: 150 Wochen). Die Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studien- und Endpunktebene erfolgt ausschließlich für die randomisierte, kontrollierte Phase der Studie, da die Diskussion der Ergebnisse zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pegzilarginase bei ARG1-D-Patienten  $\geq 2$  Jahren ausschließlich auf der RCT-Phase der Studie basieren (vgl. Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4)[118].

Mit Ausnahme der im Studienprotokoll explizit als unverblindet aufgeführten Personen waren alle in die Studie involvierten Personen bezüglich der Zuteilung zu den Behandlungsarmen verblindet. Die Verblindung beinhaltet: die Patienten und deren Familien, die Prüfer, alle in die Studie involvierten Mitarbeiter vor Ort, die Prüfarzte, alle Mitarbeiter des Sponsors sowie alle Mitarbeiter von externen Dienstleistern.

Alle verblindeten Personen waren zudem bezüglich der Ergebnisse der Laborparameter verblindet, um einen Rückschluss auf die Zuteilung zu den Behandlungsarmen zu vermeiden [118, 120].

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Für den Umgang mit fehlenden Werten wurden adäquate statistische Verfahren genutzt, eine Verzerrung der Effekte zugunsten der zu evaluierenden Behandlung kann deswegen ausgeschlossen werden. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Zudem liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit niedrig.

---

**Endpunkt: GC-Konzentration im Plasma****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die PEACE-Studie besteht aus drei Phasen: einer *Screening*-Phase (3–4 Wochen), einer randomisierten, kontrollierten (RCT)-Phase (24 Wochen) und einer einarmigen, unverblindeten Langzeit-Extensionsphase (*Long Term Extension*, LTE, maximale Dauer: 150 Wochen). Die Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studien- und Endpunktebene erfolgt ausschließlich für die randomisierte, kontrollierte Phase der Studie, da die Diskussion der Ergebnisse zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pegzilarginase bei ARG1-D-Patienten  $\geq 2$  Jahren ausschließlich auf der RCT-Phase der Studie basieren (vgl. Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4)[118].

Mit Ausnahme der im Studienprotokoll explizit als unverblindet aufgeführten Personen waren alle in die Studie involvierten Personen bezüglich der Zuteilung zu den Behandlungsarmen verblindet. Die Verblindung beinhaltet: die Patienten und deren Familien, die Prüfer, alle in die Studie involvierten Mitarbeiter vor Ort, die Prüfer, alle Mitarbeiter des Sponsors sowie alle Mitarbeiter von externen Dienstleistern.

Alle verblindeten Personen waren zudem bezüglich der Ergebnisse der Laborparameter verblindet, um einen Rückschluss auf die Zuteilung zu den Behandlungsarmen zu vermeiden [118, 120].

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Für den Umgang mit fehlenden Werten wurden adäquate statistische Verfahren genutzt, eine Verzerrung der Effekte zugunsten der zu evaluierenden Behandlung kann deswegen ausgeschlossen werden. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Zudem liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit niedrig.

---

**Endpunkt: Ornithin-Konzentration im Plasma****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die PEACE-Studie besteht aus drei Phasen: einer *Screening*-Phase (3–4 Wochen), einer randomisierten, kontrollierten (RCT)-Phase (24 Wochen) und einer einarmigen, unverblindeten Langzeit-Extensionsphase (*Long Term Extension*, LTE, maximale Dauer: 150 Wochen). Die Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studien- und Endpunktebene erfolgt ausschließlich für die randomisierte, kontrollierte Phase der Studie, da die Diskussion der Ergebnisse zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pegzilarginase bei ARG1-D-Patienten  $\geq 2$  Jahren ausschließlich auf der RCT-Phase der Studie basieren (vgl. Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4)[118].

Mit Ausnahme der im Studienprotokoll explizit als unverblindet aufgeführten Personen waren alle in die Studie involvierten Personen bezüglich der Zuteilung zu den Behandlungsarmen verblindet. Die Verblindung beinhaltet: die Patienten und deren Familien, die Prüfer, alle in die Studie involvierten Mitarbeiter vor Ort, die Prüfarzte, alle Mitarbeiter des Sponsors sowie alle Mitarbeiter von externen Dienstleistern.

Alle verblindeten Personen waren zudem bezüglich der Ergebnisse der Laborparameter verblindet, um einen Rückschluss auf die Zuteilung zu den Behandlungsarmen zu vermeiden [118, 120].

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Für den Umgang mit fehlenden Werten wurden adäquate statistische Verfahren genutzt, eine Verzerrung der Effekte zugunsten der zu evaluierenden Behandlung kann deswegen ausgeschlossen werden. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Zudem liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit niedrig.

---

**Endpunkt: Ammoniak-Konzentration im Plasma****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die PEACE-Studie besteht aus drei Phasen: einer *Screening*-Phase (3–4 Wochen), einer randomisierten, kontrollierten (RCT)-Phase (24 Wochen) und einer einarmigen, unverblindeten Langzeit-Extensionsphase (*Long Term Extension*, LTE, maximale Dauer: 150 Wochen). Die Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studien- und Endpunktebene erfolgt ausschließlich für die randomisierte, kontrollierte Phase der Studie, da die Diskussion der Ergebnisse zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pegzilarginase bei ARG1-D-Patienten  $\geq 2$  Jahren ausschließlich auf der RCT-Phase der Studie basieren (vgl. Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4)[118].

Mit Ausnahme der im Studienprotokoll explizit als unverblindet aufgeführten Personen waren alle in die Studie involvierten Personen bezüglich der Zuteilung zu den Behandlungsarmen verblindet. Die Verblindung beinhaltet: die Patienten und deren Familien, die Prüfer, alle in die Studie involvierten Mitarbeiter vor Ort, die Prüfarzte, alle Mitarbeiter des Sponsors sowie alle Mitarbeiter von externen Dienstleistern.

Alle verblindeten Personen waren zudem bezüglich der Ergebnisse der Laborparameter verblindet, um einen Rückschluss auf die Zuteilung zu den Behandlungsarmen zu vermeiden [118, 120].

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analysen basieren auf dem FAS, welches alle randomisierten Patienten beinhaltet. Für den Umgang mit fehlenden Werten wurden adäquate statistische Verfahren genutzt, eine Verzerrung der Effekte zugunsten der zu evaluierenden Behandlung kann deswegen ausgeschlossen werden. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Rahmen der statistischen Analysen für das Dossier konnten die im Studienbericht dokumentierten Ergebnisse der Ammoniak-Konzentration im Plasma nicht repliziert werden, was zu geringfügigen Unterschieden der dargestellten Mittelwerte führt (maximale Abweichung: 7,43 µmol/L). An der Effektrichtung nach 24 Wochen Behandlung mit der Studienmedikation ändert sich dadurch nichts – die Ergebnisse sind vergleichbar. Aufgrund der Inkonsistenz zwischen den Studienunterlagen besteht für diesen Endpunkt allerdings ein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Die zuvor beschriebene Inkonsistenz zwischen den Studienunterlagen stellt einen Aspekt dar, der zu Verzerrungen führen kann.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit hoch.

---

**Endpunkt: 2MWT****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die PEACE-Studie besteht aus drei Phasen: einer *Screening*-Phase (3–4 Wochen), einer randomisierten, kontrollierten (RCT)-Phase (24 Wochen) und einer einarmigen, unverblindeten Langzeit-Extensionsphase (*Long Term Extension*, LTE, maximale Dauer: 150 Wochen). Die Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studien- und Endpunktebene erfolgt ausschließlich für die randomisierte, kontrollierte Phase der Studie, da die Diskussion der Ergebnisse zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pegzilarginase bei ARG1-D-Patienten  $\geq 2$  Jahren ausschließlich auf der RCT-Phase der Studie basieren (vgl. Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4)[118].

Mit Ausnahme der im Studienprotokoll explizit als unverblindet aufgeführten Personen waren alle in die Studie involvierten Personen bezüglich der Zuteilung zu den Behandlungsarmen verblindet. Die Verblindung beinhaltet: die Patienten und deren Familien, die Prüfer, alle in die Studie involvierten Mitarbeiter vor Ort, die Prüfer, alle Mitarbeiter des Sponsors sowie alle Mitarbeiter von externen Dienstleistern.

Alle verblindeten Personen waren zudem bezüglich der Ergebnisse der Laborparameter verblindet, um einen Rückschluss auf die Zuteilung zu den Behandlungsarmen zu vermeiden [118, 120].

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Zudem liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit niedrig.

---

**Endpunkt: GMFM****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die PEACE-Studie besteht aus drei Phasen: einer *Screening*-Phase (3–4 Wochen), einer randomisierten, kontrollierten (RCT)-Phase (24 Wochen) und einer einarmigen, unverblindeten Langzeit-Extensionsphase (*Long Term Extension*, LTE, maximale Dauer: 150 Wochen). Die Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studien- und Endpunktebene erfolgt ausschließlich für die randomisierte, kontrollierte Phase der Studie, da die Diskussion der Ergebnisse zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pegzilarginase bei ARG1-D-Patienten  $\geq 2$  Jahren ausschließlich auf der RCT-Phase der Studie basieren (vgl. Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4)[118].

Mit Ausnahme der im Studienprotokoll explizit als unverblindet aufgeführten Personen waren alle in die Studie involvierten Personen bezüglich der Zuteilung zu den Behandlungsarmen verblindet. Die Verblindung beinhaltet: die Patienten und deren Familien, die Prüfer, alle in die Studie involvierten Mitarbeiter vor Ort, die Prüfer, alle Mitarbeiter des Sponsors sowie alle Mitarbeiter von externen Dienstleistern.

Alle verblindeten Personen waren zudem bezüglich der Ergebnisse der Laborparameter verblindet, um einen Rückschluss auf die Zuteilung zu den Behandlungsarmen zu vermeiden [118, 120].

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für einen Patienten wurde kein Baseline-Wert für den GMFM-D erhoben, jedoch als Wert irrtümlicherweise „0“ eingetragen und beim GMFM-E ein unvollständig ausgefüllter Fragebogen zu Baseline wie ein vollständig ausgefüllter Fragebogen ausgewertet. Diese „0“ bzw. der unvollständig ausgefüllte Fragebogen wurde für die Sensitivitätsanalyse dementsprechend zu einem fehlenden Wert korrigiert und die Messwerte dieses Patienten wurden nicht berücksichtigt. Es liegen also keine sonstigen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Zudem liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit niedrig.

---

**Endpunkt: Kombiniertes Mobilitätsendpunkt****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die PEACE-Studie besteht aus drei Phasen: einer *Screening*-Phase (3–4 Wochen), einer randomisierten, kontrollierten (RCT)-Phase (24 Wochen) und einer einarmigen, unverblindeten Langzeit-Extensionsphase (*Long Term Extension*, LTE, maximale Dauer: 150 Wochen). Die Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studien- und Endpunktebene erfolgt ausschließlich für die randomisierte, kontrollierte Phase der Studie, da die Diskussion der Ergebnisse zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pegzilarginase bei ARG1-D-Patienten  $\geq 2$  Jahren ausschließlich auf der RCT-Phase der Studie basieren (vgl. Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4)[118].

Mit Ausnahme der im Studienprotokoll explizit als unverblindet aufgeführten Personen waren alle in die Studie involvierten Personen bezüglich der Zuteilung zu den Behandlungsarmen verblindet. Die Verblindung beinhaltet: die Patienten und deren Familien, die Prüfer, alle in die Studie involvierten Mitarbeiter vor Ort, die Prüfer, alle Mitarbeiter des Sponsors sowie alle Mitarbeiter von externen Dienstleistern.

Alle verblindeten Personen waren zudem bezüglich der Ergebnisse der Laborparameter verblindet, um einen Rückschluss auf die Zuteilung zu den Behandlungsarmen zu vermeiden [118, 120].

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Zudem liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit niedrig.

---

**Endpunkt: FMS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die PEACE-Studie besteht aus drei Phasen: einer *Screening*-Phase (3–4 Wochen), einer randomisierten, kontrollierten (RCT)-Phase (24 Wochen) und einer einarmigen, unverblindeten Langzeit-Extensionsphase (*Long Term Extension*, LTE, maximale Dauer: 150 Wochen). Die Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studien- und Endpunktebene erfolgt ausschließlich für die randomisierte, kontrollierte Phase der Studie, da die Diskussion der Ergebnisse zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pegzilarginase bei ARG1-D-Patienten  $\geq 2$  Jahren ausschließlich auf der RCT-Phase der Studie basieren (vgl. Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4)[118].

Mit Ausnahme der im Studienprotokoll explizit als unverblindet aufgeführten Personen waren alle in die Studie involvierten Personen bezüglich der Zuteilung zu den Behandlungsarmen verblindet. Die Verblindung beinhaltet: die Patienten und deren Familien, die Prüfer, alle in die Studie involvierten Mitarbeiter vor Ort, die Prüfarzte, alle Mitarbeiter des Sponsors sowie alle Mitarbeiter von externen Dienstleistern.

Alle verblindeten Personen waren zudem bezüglich der Ergebnisse der Laborparameter verblindet, um einen Rückschluss auf die Zuteilung zu den Behandlungsarmen zu vermeiden [118, 120].

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Zudem liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit niedrig.

---

**Endpunkt: GFAQ****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die PEACE-Studie besteht aus drei Phasen: einer *Screening*-Phase (3–4 Wochen), einer randomisierten, kontrollierten (RCT)-Phase (24 Wochen) und einer einarmigen, unverblindeten Langzeit-Extensionsphase (*Long Term Extension*, LTE, maximale Dauer: 150 Wochen). Die Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studien- und Endpunktebene erfolgt ausschließlich für die randomisierte, kontrollierte Phase der Studie, da die Diskussion der Ergebnisse zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pegzilarginase bei ARG1-D-Patienten  $\geq 2$  Jahren ausschließlich auf der RCT-Phase der Studie basieren (vgl. Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4)[118].

Mit Ausnahme der im Studienprotokoll explizit als unverblindet aufgeführten Personen waren alle in die Studie involvierten Personen bezüglich der Zuteilung zu den Behandlungsarmen verblindet. Die Verblindung beinhaltet: die Patienten und deren Familien, die Prüfer, alle in die Studie involvierten Mitarbeiter vor Ort, die Prüfer, alle Mitarbeiter des Sponsors sowie alle Mitarbeiter von externen Dienstleistern.

Alle verblindeten Personen waren zudem bezüglich der Ergebnisse der Laborparameter verblindet, um einen Rückschluss auf die Zuteilung zu den Behandlungsarmen zu vermeiden

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Rahmen der statistischen Analysen für das Dossier konnten die im Studienbericht dokumentierten Ergebnisse der Responderanalyse des GFAQ nicht repliziert werden, was zu geringfügigen Unterschieden in der Anzahl der Responder führt. Im Studienbericht wurde zu Woche 24 irrtümlicherweise jeweils ein Responder im Pegzilarginase-Arm und im Placebo-Arm berichtet, während die statistischen Analysen für das Dossier zeigten, dass zu Woche 24 in beiden Studienarmen kein Patient das Zielkriterium erreichte. Grund für den Irrtum im Studienbericht war vermutlich, dass irrtümlicherweise Patienten mit einer Verschlechterung um das Response-Kriterium (statt einer Verbesserung) als Responder gewertet wurden. An der Schlussfolgerung ändert sich hierdurch jedoch nichts, es besteht in jedem Fall kein Unterschied zwischen den Studienarmen zu Woche 24. Aufgrund der Inkonsistenz zwischen den Studienunterlagen besteht für diesen Endpunkt allerdings ein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig.

Aufgrund der zuvor beschriebenen Inkonsistenz zwischen den Studienunterlagen besteht für diesen Endpunkt allerdings ein erhöhtes Verzerrungspotenzial

---

**Endpunkt: VABS-II****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die PEACE-Studie besteht aus drei Phasen: einer *Screening*-Phase (3–4 Wochen), einer randomisierten, kontrollierten (RCT)-Phase (24 Wochen) und einer einarmigen, unverblindeten Langzeit-Extensionsphase (*Long Term Extension*, LTE, maximale Dauer: 150 Wochen). Die Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studien- und Endpunktebene erfolgt ausschließlich für die randomisierte, kontrollierte Phase der Studie, da die Diskussion der Ergebnisse zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pegzilarginase bei ARG1-D-Patienten  $\geq 2$  Jahren ausschließlich auf der RCT-Phase der Studie basieren (vgl. Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4)[118].

Mit Ausnahme der im Studienprotokoll explizit als unverblindet aufgeführten Personen waren alle in die Studie involvierten Personen bezüglich der Zuteilung zu den Behandlungsarmen verblindet. Die Verblindung beinhaltet: die Patienten und deren Familien, die Prüfer, alle in die Studie involvierten Mitarbeiter vor Ort, die Prüfarzte, alle Mitarbeiter des Sponsors sowie alle Mitarbeiter von externen Dienstleistern.

Alle verblindeten Personen waren zudem bezüglich der Ergebnisse der Laborparameter verblindet, um einen Rückschluss auf die Zuteilung zu den Behandlungsarmen zu vermeiden [118, 120].

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse basiert auf dem FAS, welches alle randomisierten Patienten beinhaltet. Für den Umgang mit fehlenden Werten wurden adäquate statistische Verfahren genutzt. Aufgrund der geringen Rücklaufquote in der Domäne der motorischen Fähigkeiten kann eine Verzerrung dennoch nicht ausgeschlossen werden. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. 2 Patienten, die bei der initialen Analyse des CSR irrtümlich für die Auswertung des ABCS nicht berücksichtigt wurden, wurden in der Sensitivitätsanalyse entsprechend berücksichtigt. In die Hauptanalyse gingen auch die Ergebnisse eines Patienten ein, dessen Messwerte in der Domäne „motorische Fähigkeiten“ durch Datenerhebungsfehler außerhalb der Skalenspannweite lagen, was nach Database Lock bemerkt wurde. Diese Daten wurden in der Sensitivitätsanalyse adäquat als fehlende Werte ersetzt. Es liegen also keine sonstigen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Zudem liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten. Aufgrund der geringen Rücklaufquote in der Domäne der motorischen Fähigkeiten, wird das ITT-Prinzip als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit hoch.

---

**Endpunkt: CaGI-C und CGI-C****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die PEACE-Studie besteht aus drei Phasen: einer *Screening*-Phase (3–4 Wochen), einer randomisierten, kontrollierten (RCT)-Phase (24 Wochen) und einer einarmigen, unverblindeten Langzeit-Extensionsphase (*Long Term Extension*, LTE, maximale Dauer: 150 Wochen). Die Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studien- und Endpunktebene erfolgt ausschließlich für die randomisierte, kontrollierte Phase der Studie, da die Diskussion der Ergebnisse zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pegzilarginase bei ARG1-D-Patienten  $\geq 2$  Jahren ausschließlich auf der RCT-Phase der Studie basieren (vgl. Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4)[118].

Mit Ausnahme der im Studienprotokoll explizit als unverblindet aufgeführten Personen waren alle in die Studie involvierten Personen bezüglich der Zuteilung zu den Behandlungsarmen verblindet. Die Verblindung beinhaltet: die Patienten und deren Familien, die Prüfer, alle in die Studie involvierten Mitarbeiter vor Ort, die Prüfer, alle Mitarbeiter des Sponsors sowie alle Mitarbeiter von externen Dienstleistern.

Alle verblindeten Personen waren zudem bezüglich der Ergebnisse der Laborparameter verblindet, um einen Rückschluss auf die Zuteilung zu den Behandlungsarmen zu vermeiden

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Zudem liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit niedrig.

---

**Endpunkt: CaGI-S und CGI-S****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die PEACE-Studie besteht aus drei Phasen: einer *Screening*-Phase (3–4 Wochen), einer randomisierten, kontrollierten (RCT)-Phase (24 Wochen) und einer einarmigen, unverblindeten Langzeit-Extensionsphase (*Long Term Extension*, LTE, maximale Dauer: 150 Wochen). Die Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studien- und Endpunktebene erfolgt ausschließlich für die randomisierte, kontrollierte Phase der Studie, da die Diskussion der Ergebnisse zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pegzilarginase bei ARG1-D-Patienten  $\geq 2$  Jahren ausschließlich auf der RCT-Phase der Studie basieren (vgl. Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4)[118].

Mit Ausnahme der im Studienprotokoll explizit als unverblindet aufgeführten Personen waren alle in die Studie involvierten Personen bezüglich der Zuteilung zu den Behandlungsarmen verblindet. Die Verblindung beinhaltet: die Patienten und deren Familien, die Prüfer, alle in die Studie involvierten Mitarbeiter vor Ort, die Prüfer, alle Mitarbeiter des Sponsors sowie alle Mitarbeiter von externen Dienstleistern.

Alle verblindeten Personen waren zudem bezüglich der Ergebnisse der Laborparameter verblindet, um einen Rückschluss auf die Zuteilung zu den Behandlungsarmen zu vermeiden [118, 120].

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse basiert auf dem FAS, welches alle randomisierten Patienten beinhaltet. Für den Umgang mit fehlenden Werten wurden adäquate statistische Verfahren genutzt, aufgrund der teilweise geringen Rücklaufquote kann eine Verzerrung dennoch nicht ausgeschlossen werden.

Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig                       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Die Analyse basiert auf dem FAS, welches alle randomisierten Patienten beinhaltet. Für den Umgang mit fehlenden Werten wurden adäquate statistische Verfahren genutzt, Aufgrund der teilweise geringen Rücklaufquote, wird das ITT-Prinzip als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit hoch.

---

**Endpunkt: 9HPT****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die PEACE-Studie besteht aus drei Phasen: einer *Screening*-Phase (3–4 Wochen), einer randomisierten, kontrollierten (RCT)-Phase (24 Wochen) und einer einarmigen, unverblindeten Langzeit-Extensionsphase (*Long Term Extension*, LTE, maximale Dauer: 150 Wochen). Die Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studien- und Endpunktebene erfolgt ausschließlich für die randomisierte, kontrollierte Phase der Studie, da die Diskussion der Ergebnisse zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pegzilarginase bei ARG1-D-Patienten  $\geq 2$  Jahren ausschließlich auf der RCT-Phase der Studie basieren (vgl. Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4)[118].

Mit Ausnahme der im Studienprotokoll explizit als unverblindet aufgeführten Personen waren alle in die Studie involvierten Personen bezüglich der Zuteilung zu den Behandlungsarmen verblindet. Die Verblindung beinhaltet: die Patienten und deren Familien, die Prüfer, alle in die Studie involvierten Mitarbeiter vor Ort, die Prüfer, alle Mitarbeiter des Sponsors sowie alle Mitarbeiter von externen Dienstleistern.

Alle verblindeten Personen waren zudem bezüglich der Ergebnisse der Laborparameter verblindet, um einen Rückschluss auf die Zuteilung zu den Behandlungsarmen zu vermeiden [118, 120].

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Hauptanalyse gingen auch die Ergebnisse von 2 Patienten ein, deren Messwerte durch bekannte Datenerhebungsfehler verzerrt sind. Dies Messwerte dieser Patienten wurden folglich in einer Sensitivitätsanalyse durch fehlende Werte ersetzt. Durch die adäquate Berücksichtigung dieser Datenerhebungsfehler in der Sensitivitätsanalyse liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Zudem liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit niedrig.

---

**Endpunkt: WIS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die PEACE-Studie besteht aus drei Phasen: einer *Screening*-Phase (3–4 Wochen), einer randomisierten, kontrollierten (RCT)-Phase (24 Wochen) und einer einarmigen, unverblindeten Langzeit-Extensionsphase (*Long Term Extension*, LTE, maximale Dauer: 150 Wochen). Die Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studien- und Endpunktebene erfolgt ausschließlich für die randomisierte, kontrollierte Phase der Studie, da die Diskussion der Ergebnisse zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pegzilarginase bei ARG1-D-Patienten  $\geq 2$  Jahren ausschließlich auf der RCT-Phase der Studie basieren (vgl. Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4)[118].

Mit Ausnahme der im Studienprotokoll explizit als unverblindet aufgeführten Personen waren alle in die Studie involvierten Personen bezüglich der Zuteilung zu den Behandlungsarmen verblindet. Die Verblindung beinhaltet: die Patienten und deren Familien, die Prüfer, alle in die Studie involvierten Mitarbeiter vor Ort, die Prüfer, alle Mitarbeiter des Sponsors sowie alle Mitarbeiter von externen Dienstleistern.

Alle verblindeten Personen waren zudem bezüglich der Ergebnisse der Laborparameter verblindet, um einen Rückschluss auf die Zuteilung zu den Behandlungsarmen zu vermeiden [118, 120].

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse basiert auf dem FAS, welches alle randomisierten Patienten beinhaltet. Für den Umgang mit fehlenden Werten wurden adäquate statistische Verfahren genutzt, aufgrund der teilweise geringen Rücklaufquote kann eine Verzerrung dennoch nicht ausgeschlossen werden.

Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Hauptanalyse gingen auch die Ergebnisse von 4 Patienten ein, deren Messwerte bei der Überprüfung durch einen externen Berater Unstimmigkeiten aufwiesen oder nicht überprüfbar waren. Diese Patienten wurden dementsprechend in einer Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen. Durch die adäquate Berücksichtigung dieser auffällige in der Sensitivitäts-analyse liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Zudem liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten. Aufgrund der geringen Rücklaufquote wird das ITT-Prinzip als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit hoch.

---

**Endpunkt: PedsQL****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die PEACE-Studie besteht aus drei Phasen: einer *Screening*-Phase (3–4 Wochen), einer randomisierten, kontrollierten (RCT)-Phase (24 Wochen) und einer einarmigen, unverblindeten Langzeit-Extensionsphase (*Long Term Extension*, LTE, maximale Dauer: 150 Wochen). Die Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studien- und Endpunktebene erfolgt ausschließlich für die randomisierte, kontrollierte Phase der Studie, da die Diskussion der Ergebnisse zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pegzilarginase bei ARG1-D-Patienten  $\geq 2$  Jahren ausschließlich auf der RCT-Phase der Studie basieren (vgl. Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4)[118].

Mit Ausnahme der im Studienprotokoll explizit als unverblindet aufgeführten Personen waren alle in die Studie involvierten Personen bezüglich der Zuteilung zu den Behandlungsarmen verblindet. Die Verblindung beinhaltet: die Patienten und deren Familien, die Prüfer, alle in die Studie involvierten Mitarbeiter vor Ort, die Prüfer, alle Mitarbeiter des Sponsors sowie alle Mitarbeiter von externen Dienstleistern.

Alle verblindeten Personen waren zudem bezüglich der Ergebnisse der Laborparameter verblindet, um einen Rückschluss auf die Zuteilung zu den Behandlungsarmen zu vermeiden [118, 120].

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Zudem liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit niedrig.

---

**Endpunkt: Verträglichkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die PEACE-Studie besteht aus drei Phasen: einer *Screening*-Phase (3–4 Wochen), einer randomisierten, kontrollierten (RCT)-Phase (24 Wochen) und einer einarmigen, unverblindeten Langzeit-Extensionsphase (*Long Term Extension*, LTE, maximale Dauer: 150 Wochen). Die Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studien- und Endpunktebene erfolgt ausschließlich für die randomisierte, kontrollierte Phase der Studie, da die Diskussion der Ergebnisse zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pegzilarginase bei ARG1-D-Patienten  $\geq 2$  Jahren ausschließlich auf der RCT-Phase der Studie basieren (vgl. Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4)[118].

Mit Ausnahme der im Studienprotokoll explizit als unverblindet aufgeführten Personen waren alle in die Studie involvierten Personen bezüglich der Zuteilung zu den Behandlungsarmen verblindet. Die Verblindung beinhaltet: die Patienten und deren Familien, die Prüfer, alle in die Studie involvierten Mitarbeiter vor Ort, die Prüfer, alle Mitarbeiter des Sponsors sowie alle Mitarbeiter von externen Dienstleistern.

Alle verblindeten Personen waren zudem bezüglich der Ergebnisse der Laborparameter verblindet, um einen Rückschluss auf die Zuteilung zu den Behandlungsarmen zu vermeiden [118, 120].

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Zudem liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit niedrig.

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

### **B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

*Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).*

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

#### **1. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### **2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Anhang 4-G: Ergänzende Analysen**

Die folgenden ergänzenden und *post-hoc* durchgeführten Analysen sind separat aufgeführt im Dokument „2024-01-15\_Modul4A\_Pegzilarginase\_Anhang 4-G.pdf“.

- Angaben zu Endwerten für alle Verlaufsbeobachtungen
- Begleitmedikation, die während der Studie von  $\geq 2$  Patienten eingenommen wurde
- Ergänzende Responderanalysen zu den Summenwerten des PedsQL
- Ergänzende Responderanalysen zu den einzelnen Fragen des CaGI-C und des CGI-C
- Präspezifizierte Sensitivitätsanalysen laut SAP (Wilcoxon Rangsummentests sowie Tipping-Point analysen)
- Subgruppenanalysen aller Hauptanalysen
- Ergänzende Analysen zur Verträglichkeit (Vollständige Analysen der UE nach SOC und PT, Gesamtraten jeglicher UE, Analysen nach Schweregrad und Sensitivitätsanalysen, bereinigt um krankheitsbezogene Ereignisse)