

# Pegzilarginase (Hyperargininämie)

Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue background that spans across the middle of the bar.

## DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: G24-01

Version: 1.0

Stand: 02.04.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1758

DOI: 10.60584/G24-01

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Pegzilarginase (Hyperargininämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

15.01.2024

## Interne Projektnummer

G24-01

## DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/G24-01>

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pegzilarginase (Hyperargininämie); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/G24-01>.

### **Schlagwörter**

Pegzilarginase, Hyperargininämie, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

### **Keywords**

Pegzilarginase, Hyperargininemia, Health Care Costs, Epidemiology

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Anibh Martin Das, Medizinische Hochschule Hannover

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Dorothee Ehlert
- Maximilian Kind
- Stefan Kobza
- Anja Schwalm

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Anwendungsgebiet.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Verlauf des Projekts.....</b>	<b>1</b>
<b>1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs .....</b>	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>3</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie .....</b>	<b>4</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch         bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>4</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	4
3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	4
3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	5
3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten .....	6
3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	6
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)....</b>	<b>6</b>
3.2.1 Behandlungsdauer.....	7
3.2.2 Verbrauch .....	7
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	7
3.2.5 Jahrestherapiekosten .....	8
3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	9
3.2.7 Versorgungsanteile.....	10
<b>4 Literatur .....</b>	<b>11</b>
<b>Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen .....</b>	<b>12</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	4
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	6
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	9

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ARG1-D	Arginase-1-Mangel
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
gnomAD	Genome Aggregation Database
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

## 1 Hintergrund

### 1.1 Anwendungsgebiet

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

### 1.2 Verlauf des Projekts

Pegzilarginase ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen<sup>1</sup> ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten. Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.01.2024 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt,

---

<sup>1</sup> nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

der ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### **1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

## **2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Ggf. werden vom G-BA außerdem Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung adressiert. Aus diesen Gründen sind die Bewertung des Zusatznutzens und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung nicht Gegenstand dieses Berichts.

### 3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

#### 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Den Arginase-1-Mangel (ARG1-D) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Pegzilarginase [1]. Demnach wird Pegzilarginase angewendet zur Behandlung des ARG1-D, auch bekannt als Hyperargininämie, bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter ab 2 Jahren.

##### 3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

###### 3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil	Ergebnis (Personenzahl)
1	Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2024	–	84 620 800
2	Prävalenz des ARG1-D in Deutschland	0,64 pro 1 000 000 Personen	54
3	im Alter ab 2 Jahren	98 %	53
4	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	87 %	46

ARG1-D: Arginase-1-Mangel; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

###### Schritt 1: Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2024

Der pU stützt sich als Ausgangsbasis auf die Angaben der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts für den Stichtag 31.12.2024 und geht dabei von einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (Variante G2-L2-W2) aus. Demnach beträgt die Gesamtbevölkerung im Jahr 2024 in Deutschland 84 620 800 Personen [2].

## **Schritt 2: Prävalenz des ARG1-D in Deutschland**

Da laut pU keine epidemiologischen Daten zum ARG1-D in Deutschland vorliegen, zieht er zur Schätzung der Prävalenz des ARG1-D in Deutschland eine Übersichtsarbeit von Catsburg et al. aus dem Jahr 2022 [3] heran. Hierfür wurden Publikationen aus 2 Datenbanken (MEDLINE und Embase) identifiziert. Dabei wurden 33 Studien mit Angaben zu genetischen Informationen des ARG1-D mit insgesamt 114 ARG1-D-Fällen in die Analyse eingeschlossen. Auf Basis dieser 114 Fälle wurden 62 Mutationen identifiziert, die für ARG1-D verantwortlich sind. Davon wiederum lagen für 28 Mutationen Daten zur Häufigkeit der Allele in der Genome Aggregation Database (gnomAD) vor. Anhand der ermittelten Mutationsträgerhäufigkeiten nach ethnischen Gruppen („African/African-American (AFR), Latino/Admixed American (AMR), East Asian (EAS), European (non-Finnish) (NFE) and South Asian (SAS)“ [3]) wurden Prävalenzschätzungen für ARG1-D für die Bevölkerungen von 38 Ländern unter Annahme spezifischer Verteilungen der ethnischen Gruppen in den jeweiligen Ländern erstellt. Anschließend wurden länderspezifische Geburtenprävalenzraten durch Nutzung des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts berechnet. Zuletzt wurden länderspezifische Gesamtprävalenzraten auf Basis der Geburtenprävalenzraten unter Annahme einer mittleren Lebenserwartung von 40 Jahren bei ARG1-D geschätzt. Der pU entnimmt der Studie eine Gesamtprävalenzrate für Deutschland von 0,64 pro 1 000 000 Personen [3]. Diese überträgt er auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland (Schritt 1) und berechnet so eine Anzahl von 54 Patientinnen und Patienten mit ARG1-D.

## **Schritt 3: im Alter ab 2 Jahren**

Für den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten im Alter ab 2 Jahren zieht der pU die Fortschreibung des Bevölkerungsstands (Stichtag 31.12.2022) des Statistischen Bundesamts [4] heran. Daraus berechnet er einen Anteil von 98 % für Personen in Deutschland im Alter ab 2 Jahren und überträgt diesen auf das Ergebnis aus Schritt 2, sodass er für Schritt 3 eine Anzahl von 53 Patientinnen und Patienten angibt.

## **Schritt 4: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87 % [4,5] ermittelt der pU eine Anzahl von 46 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### **3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Die Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten beruht hauptsächlich auf Daten aus 1 Publikation [3]. Diese sind mit Unsicherheit behaftet, da

- nicht nachvollziehbar ist, welche 33 Studien mit 114 Fällen von Catsburg et al. [3] herangezogen wurden und inwieweit sie repräsentativ für Deutschland sind,
- unklar ist, inwiefern die in der gnomAD Datenbank hinterlegten Allelhäufigkeiten repräsentativ für Deutschland sind,
- die Berechnung der länderspezifischen Gesamtprävalenz u. a. Anteilwerte der ethnischen Gruppen enthält und dabei unklar ist, welche Anteilswerte die Autoren für Deutschland veranschlagt haben, und
- unklar ist, inwieweit die von Catsburg et al. [3] angenommene durchschnittliche Lebenserwartung von 40 Jahren – die auch von den Autoren selbst als Limitation angemerkt wird – auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden kann. Auch liefern die Autoren keine Quellenangaben für die von ihnen angenommene Lebenserwartung.

### 3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht näherungsweise von einer gleichbleibenden Prävalenzrate von 0,64 pro 1 000 000 Personen und einer gleichbleibenden Fallzahl (54, ohne Altersbeschränkung und ohne Veranschlagung eines GKV-Anteils) im Zeitraum 2024 bis 2029 aus.

### 3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Pegzilarginase	Erwachsene, Jugendliche und Kinder im Alter ab 2 Jahren mit ARG1-D (Hyperargininämie)	46	Die Angabe ist mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe hierfür sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ für Deutschland unklare Repräsentativität der Häufigkeiten von Mutationen, die für ARG1-D verantwortlich sind</li> <li>▪ fehlende Angabe zu Anteilswerten für ethnische Gruppen, die zur Berechnung der Prävalenz des ARG1-D für Deutschland veranschlagt wurden</li> <li>▪ unklare Übertragbarkeit der angenommenen durchschnittlichen Lebenserwartung von 40 Jahren auf Deutschland</li> </ul>
a. Angabe des pU			
ARG1-D: Arginase-1-Mangel; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

## 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der pU liefert in Modul 3 A Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten sowohl auf Basis der Fachinformation von Pegzilarginase [1] als auch auf Basis der PEACE-Studie. Für die vorliegende Bewertung werden ausschließlich die Angaben der Fachinformation berücksichtigt.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen der Fachinformation [1].

Demnach wird Pegzilarginase 1-mal wöchentlich verabreicht [1]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [1]. Demnach beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Pegzilarginase 0,1 mg/kg (Körpergewicht) pro Woche. Diese Dosis kann in Schritten um 0,05 mg/kg (Körpergewicht) erhöht oder verringert werden, um die therapeutischen Ziele zu erreichen. Dabei ist der Fachinformation nicht explizit eine maximale Dosis zu entnehmen, jedoch wurden Dosen über 0,2 mg/kg (Körpergewicht) pro Woche in klinischen Studien zu ARG1-D nicht untersucht [1]. Vor diesem Hintergrund ist es nachvollziehbar, dass der pU eine Dosis von 0,2 mg/kg (Körpergewicht) pro Woche als obere Grenze ansetzt.

Daraus abgeleitet bildet der pU für seine Berechnung eine Spanne. Für die untere Grenze setzt er die Dosis von 0,05 mg/kg (Körpergewicht) pro Woche und für die obere Grenze die Dosis von 0,2 mg/kg (Körpergewicht) pro Woche an. Da sich der Verbrauch von Pegzilarginase nach dem Körpergewicht richtet, legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht gemäß Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamts aus dem Jahr 2017 [6] zugrunde. Für die untere Grenze setzt der pU das durchschnittliche Körpergewicht der 2-Jährigen (14,1 kg) und für die obere Grenze das durchschnittliche Körpergewicht von Erwachsenen (77 kg) an [6]. Dies ist nachvollziehbar. Für Erwachsene sind mittlerweile Angaben des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2021 verfügbar. Demzufolge liegt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen bei 77,7 kg [7]. Dies hat jedoch unter Berücksichtigung von Verwurf keine Auswirkung auf den Verbrauch pro Tag sowie auf den Jahresverbrauch.

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Pegzilarginase geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2024, der erstmaligen Listung, wieder.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU argumentiert, dass per Definition keine zusätzlichen GKV-Leistungen im Sinne der Modulvorlage des G-BA zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen

Vergleichstherapie vorliegen. In der Folge berücksichtigt er für Pegzilarginase keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Der Fachinformation [1] ist die Notwendigkeit von Messungen des Plasma-Arginin-Spiegels zu entnehmen, für die entsprechende Kosten entstehen.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Pegzilarginase Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 330 091,53 € bis 2 640 732,26 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für Messungen des Plasma-Arginin-Spiegels an.

### 3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Pegzilarginase	Erwachsene, Jugendliche und Kinder im Alter ab 2 Jahren mit ARG1-D (Hyperargininämie)	330 091,53– 2 640 732,26	0	0	330 091,53– 2 640 732,26	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für Messungen des Plasma-Arginin-Spiegels an.
<p>a. Angabe des pU            ARG1-D: Arginase-1-Mangel; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

### **3.2.7 Versorgungsanteile**

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Pegzilarginase. Er gibt an, dass durch Kontraindikationen oder Therapieabbrüche keine relevante Einschränkung der Versorgungsanteile zu erwarten sind. Der pU gibt an, dass die Behandlungen regelhaft im ambulanten Bereich erfolgen.

#### 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Immedica Pharma. Loargys 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 07.02.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Statistisches Bundesamt. GENESIS Online Datenbank, Bevölkerung Deutschlands bis 2070: Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvariante 2 (G2L2W2, EVAS-Nr. 12421) [online]. 2023 [Zugriff: 25.10.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1675339841743&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12421-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>.
3. Catsburg C, Anderson S, Upadhyaya N, Bechter M. Arginase 1 Deficiency: using genetic databases as a tool to establish global prevalence. Orphanet J Rare Dis 2022; 17(1): 94. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02226-8>.
4. Statistisches Bundesamt. GENESIS Online Datenbank, (EVAS-NR. 12411) Fortschreibung des Bevölkerungsstandes [online]. 2023 [Zugriff: 10.01.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=statistikTabellen&selectionname=12411#abreadcrumb>.
5. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2022 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13); Stand: 31. März 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 25.10.2023]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2022\\_1\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf).
6. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: [https://www.statistischebibliothek.de/mir/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft\\_derivate\\_00071441/5239003179004.pdf](https://www.statistischebibliothek.de/mir/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft_derivate_00071441/5239003179004.pdf).
7. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.

## Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Das, Anibh Martin	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft,

einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?