

# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pegvaliase**

Vom 19. Dezember 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Dezember 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. November 2019 (BAnz AT 06.01.2020 B1), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Pegvaliase wie folgt ergänzt:**

## **Pegvaliase**

Beschluss vom: 19. Dezember 2019  
In Kraft getreten am: 19. Dezember 2019  
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 3. Mai 2019):**

Pegvaliase ist für die Behandlung von Patienten ab dem Alter von 16 Jahren mit Phenylketonurie (PKU) indiziert, deren Phenylalaninwerte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phenylalaninwerte im Blut von über 600 µmol/l).

### **1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels**

Pegvaliase ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Patienten ab 16 Jahren mit Phenylketonurie (PKU), deren Phenylalaninwerte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phenylalaninwerte im Blut von über 600 µmol/l)

#### **Ausmaß des Zusatznutzens von Pegvaliase unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise:**

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

#### **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

---

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Oktober 2019), sofern nicht anders indiziert.

Studie 165-302: Phase III-Studie mit 4 Studienabschnitten, Abschnitt 2: randomisierter, placebokontrollierter, doppelblinder Absetzversuch „discontinuation“

Studie 165-301: Nicht-kontrollierte Phase III-Studie

### Mortalität

Endpunkt	Pegvaliase (jegliche Dosis)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Todesfälle		
Studie 165-301	261	1 (0,4)
Studie 165-302	215	0 (0)

n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

### Morbidität

Endpunkt	Pegvaliase 20 mg/Tag		Low dose Placebo		Pegvaliase 40 mg/Tag		High dose Placebo		Pegvaliase vs. Placebo Differenz der LS Mean [95%-KI] <sup>1</sup> , p-Wert <sup>2</sup>
	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	
<b>Phenylalaninkonzentration im Blut in µmol/l</b>									
Studie 165-302, Abschnitt 2									
Baseline	34	629,1 (574,6)	15	616,4 (527,0)	32	529,3 (567,9)	14	508,2 (363,7)	-
Woche 8	34	635,2 (576,5)	15	1507,4 (358,1)	32	661,1 (642,0)	14	1164,4 (343,3)	-
Veränderung von Baseline zu Woche 8	34	-15,4 (242,3)	15	934,9 (580,7)	-				-879,7 [-1101,5; -657,8] < 0,0001
Veränderung von Baseline zu Woche 8	-				32	109,2 (318,7)	14	599,0 (507,4)	-559,5 [-800,4; -318,6] < 0,0001

1) Gemischtes Modell für wiederholte Messungen mit Berücksichtigung folgender Faktoren: Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite sowie Phenylalaninkonzentration zu Baseline.  
 2) Es wurde keine Angabe dazu identifiziert, welcher Test durchgeführt wurde.  
 KI: Konfidenzintervall, LS: Least Squares, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, SD: Standardabweichung

Endpunkt	Pegvaliase (jegliche Dosis)		
	<i>N</i>	<i>Mittelwert (SD)</i>	<i>Veränderung seit Baseline Mittelwert (SD)</i>
<b>Phenylalaninkonzentration im Blut in µmol/l</b>			
Studie 165-301			
Baseline	261	1.232,7 (386,4)	-
Woche 8	247	1.198,2 (402,4)	-37,8 (237,8)
Woche 12	240	928,0 (527,5)	-312,1 (466,5)
Woche 16	210	875,7 (534,2)	-355,8 (474,8)
Woche 20	183	807,5 (534,2)	-403,7 (505,8)
N: Anzahl ausgewerteter Patienten, SD: Standardabweichung			

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Pegvaliase 20 mg/Tag		Low dose Placebo		Pegvaliase 40 mg/Tag		High dose Placebo		Pegvaliase vs. Placebo Effekt-schätzer
	<i>N</i>	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>N</i>	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>N</i>	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>N</i>	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Studie 165-302, Abschnitt 2									
UE	34	27 (79,4)	15	14 (93,3)	32	28 (87,5)	14	13 (92,9)	n.a.
UE CTCAE-Grad ≥ 3	34	0	15	0	32	2 (6,3)	14	0	n.a.
SUE	34	0	15	1 (6,7)	32	2 (6,3)	14	0	n.a.
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	34	0	15	0	32	0	14	0	n.a.

Endpunkt	Pegvaliase (jegliche Dosis)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)
UE		
Studie 165-301	261	260 (99,6)
Studie 165-302	215	209 (97,2)
UE CTCAE-Grad $\geq 3$		
Studie 165-301	261	39 (14,9)
Studie 165-302	215	30 (14,0)
SUE		
Studie 165-301	261	26 (10,0)
Studie 165-302	215	26 (12,1)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte		
Studie 165-301	261	29 (11,1)
Studie 165-302	215	12 (5,6)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, n.a.: nicht angegeben, n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten, SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se, UE: Unerwünschte/s Ereignis/se		

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 435 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Palynziq® (Wirkstoff: Pegvaliase) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. November 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/palynziq-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/palynziq-epar-product-information_de.pdf)

Die Behandlung mit Pegvaliase darf nur von Ärztinnen und Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Phenylketonurie verfügen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Pegvaliase	170.759,78 € - 512.279,33 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2019)

#### **II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. Dezember 2019 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 19. Dezember 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken