Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pegvaliase (Palynziq®)

BioMarin International Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Stand: 16.07.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **2**
Abbildungsverzeichnis **3**
Abkürzungsverzeichnis **4**
1 Modul 1 – allgemeine Informationen **7**
1.1 Administrative Informationen 7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel 9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels 10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie 12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen 13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 29
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 32
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 34

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen 7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels 8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel 9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht 11
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels 12
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... 12
Tabelle 1-7 Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie PEGASUS für die ITT-Population..... 14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... 27
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... 31
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... 31
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) 32
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) 32
Tabelle 1-13: Empfohlenes Dosierungsschema 34
Tabelle 1-14: Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Palynziq behandelt wurden 43

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADHD RS-IV	*Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale-Investigator-rated* (Bewertungsskala für Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, vom Prüfarzt bewertet)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BH_4	Tetrahydrobiopterin (Cofaktor)
BRIEF2	*Behavior rating inventory of executive function*, *Second Edition*
C3/C4	Komplementfaktoren
CaGIC	*Caregiver Global Impression of Change*
CaGIS	*Caregiver Global Impression of Severity*
CRP	C-reaktives Protein
DHPR	Dihydropteridinreduktase
DNAJC12	DnaJ *Heat Shock Protein Family* (Hsp40) *Member* C12
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEC	Globaler Exekutivfunktion-Gesamtscore
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GTP	Guanosintriphosphat
GTPCH	GTP-Cyclohydrolase
HPA	Hyperphenylalaninämie

Abkürzung	Bedeutung
hsCRP	High sensitivity C-reaktives Protein
IA-Score	*Inattention Score* (Unaufmerksamkeits-Score)
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
Ig	Immunglobulin
IQ	Intelligenzquotient
ITT	*Intention-to-Treat*
KI	Konfidenzintervall
LS MD	LS-Mean-Differenz
NAb	Neutralisierende Antikörper
PAH	Phenylalanin-Hydroxylase
PAL	Phenylalanin-Ammoniak-Lyase
PEG	Polyethylenglykol
PGIC	*Patient Global Impression of Change*
PGIS	*Patient Global Impression of Severity*
Phe	Phenylalanin
PKU	Phenylketonurie
PT	*Preferred Terms* nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	*Summary of Product Characteristics* (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
SOC	*System Organ Class* nach MedDRA
SpO_2	Sauerstoffsättigung
SPR	*Sustained Phe Response*
SUE	Schwerwiegendes UE
Tab	Total Antibodies (Gesamtantikörper)
UE	Unerwünschte Ereignisse
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU

Abkürzung	Bedeutung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Nomen die maskuline Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	BioMarin International Limited
Anschrift:	6. Stock 5 Earlsfort Terrace Earlsfort Centre Dublin 2 DO2 CK83 Irland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	BioMarin International Limited
Anschrift:	Shanbally, Ringaskiddy County Cork P43 R298 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Pegvaliase
Handelsname:	Palynziq®
ATC-Code:	A16AB19
Arzneistoffkatalog (*ASK*)-Nummer	42623
Pharmazentralnummer (*PZN)*	15270099 15270113 15270107 15270136
ICD-10-GM-Code	E70.0 (Klassische Phenylketonurie) E70.1 (Sonstige Hyperphenylalaninämien)
Alpha-ID	I75487: Fölling-Krankheit I2355: Fölling-Syndrom I2354: Klassische Phenylketonurie I119092: Klassische PKU [Phenylketonurie] I2357: Oligophrenia phenylpyruvica I2356: Brenztraubensäureschwachsinn [Fölling-Krankheit] I118163: DHPR [Dihydropteridinreduktase]-Mangel I118051: Dihydropteridinreduktase-Mangel I119130: GTPCH [GTP-Cyclohydrolase I]-Mangel I118778: GTP-Cyclohydrolase I-Mangel I129599: Hyperphenylalaninämie durch 6-Pyruvoyl-Tetrahydropterin-Synthase-Mangel I27942: Hyperphenylalaninämie a.n.k. I118340: Hyperphenylalaninämie durch Dihydropteridinreduktase-Mangel I129753: Hyperphenylalaninämie durch DNAJC12-

	Mangel I127715: Hyperphenylalaninämie durch Tetrahydrobiopterin-Mangel I118767: Maternale Hyperphenylalaninämie I119669: Maternale Phenylketonurie I119099: Maternale PKU [Phenylketonurie] I119100: Milde HPA [Hyperphenylalaninämie] I118765: Milde Hyperphenylalaninämie I118766: Milde Phenylketonurie I119095: Milde PKU [Phenylketonurie] I119670: Phenylalanin-Embryopathie I77232: Phenylalanin-Hydroxylase-Mangel I15024: Phenylketonurie I78699: Phenylketonurie der Mutter I118086: Phenylketonurie Typ 2 I15025: PKU [Phenylketonurie] I118390: Pterin-4-alpha-Carbinolamin-Dehydratase-Mangel

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	**Datum der Zulassungserteilung**	**Kodierung im Dossier[a]**
Palynziq ist für die Behandlung von Patienten ab dem Alter von 12 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)[b]	19.06.2026[c]	A

a: Angabe „A“ bis „Z“.

b: Gemäß Fachinformation. Die Population der Patienten ab 16 Jahren war bereits im Jahr 2019 Gegenstand einer Nutzenbewertung (G-BA Beschluss: 19. Dezember 2019). Für das vorliegende Nutzenbewertungsdossier ist ausschließlich die Population der pädiatrischen Patienten von 12 bis einschließlich 15 Jahren relevant.

c: Das Datum der Zulassungserteilung bezieht sich auf die pädiatrische Indikation; für Patienten ab 16 Jahren mit PKU erfolgte die europäische Zulassung bereits am 03.05.2019 (siehe Tabelle 1-5).

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	**Datum der Zulassungserteilung**
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).	03.05.2019
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

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

Anwendungsgebiet		**Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie[b]**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
A	Patienten ab dem Alter von 12 Jahren mit PKU, deren Phenylalaninwerte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phenylalaninwerte im Blut von über 600 µmol/l).	Nicht zutreffend
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Es fanden zwei Beratungsgespräche zur Anwendung von Pegvaliase statt:

am 15. März 2019, Vorgangsnummer: 2019-B-011
am 27. März 2026, Vorgangsnummer: 2026-B-009

Der Zusatznutzen von Pegvaliase gilt durch die Zulassung und Einordnung als *Orphan Drug* als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nicht zu erbringen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Pegvaliase ist für die Behandlung von Patienten ab dem Alter von 12 Jahren mit PKU indiziert, deren Phenylalanin(*Phe*)-Werte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phenylalaninwerte im Blut von über 600 µmol/l). Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird die pivotale Phase-3-Studie PEGASUS vorgelegt, welche die Sicherheit und Wirksamkeit von Pegvaliase im Vergleich zu einer *Phe*-restriktiven Diät bei jugendlichen PKU-Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren untersucht. Die bewertungsrelevante Zielpopulation umfasst Jugendliche von 12 bis 15 Jahren. Da diese Altersgruppe mit 85 % den überwiegenden Anteil der Studienteilnehmenden bildet (83 % im Pegvaliase-Arm, 89 % im Kontroll-Arm), wird das Heranziehen der gesamten Studienpopulation für die Nutzenbewertung als sachgerecht erachtet. Die Studienintervention mit Pegvaliase entspricht den Empfehlungen der Fachinformation. Insgesamt wurden 55 Patienten in die Studie PEGASUS eingeschlossen. Für die frühe Nutzenbewertung werden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten in den Bereichen Mortalität, Morbidität und Sicherheit vorgelegt. Die folgende Tabelle 1-7 fasst die Ergebnisse aus der Studie PEGASUS für die Intention-to-Treat (ITT)-Population zusammen.

Tabelle 1-7 Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie PEGASUS für die ITT-Population

Endpunkt	Pegvaliase vs. Phe-restriktive Diät Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Effekts
Mortalität		
Todesfälle		
Die Anzahl der Todesfälle wurde im Zusammenhang mit UE erhoben.	Es traten keine Todesfälle in der Studie auf.	-
Morbidität		
Änderung des Phenylalaninwerts im Blut		
Änderung des Phenylalaninwerts im Blut (µmol/l) gegenüber Baseline zu Woche 73	31/31 (100 %) vs. 17/17 (100 %) LS MD: -455,27 [-616,644; -293,888] < 0,0001 Hedges: -1,65 [-2,332; -0,964]	**erheblich**
Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Phenylalaninwerts im Blut von ≥ 15 % zu Woche 73	28/36 (78 %) vs. 4/19 (21 %) RR: 3,69 [1,520; 8,979] 0,0001	**erheblich**
Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Phenylalaninwerts im Blut von ≥ 20 % zu Woche 73	25/36 (69 %) vs. 4/19 (21 %) RR: 3,30 [1,345; 8,091] 0,0014	**erheblich**
Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Phenylalaninwerts im Blut von ≥ 30 % zu Woche 73	23/36 (64 %) vs. 3/19 (16 %) RR: 4,05 [1,392; 11,762] 0,0008	**erheblich**
Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Phenylalaninwerts im Blut von ≥ 50 % zu Woche 73	13/36 (36 %) vs. 1/19 (5 %) RR: 6,86 [0,970; 48,541] 0,0203	nicht belegt
Anteil der Patienten mit einem Anstieg des Phenylalaninwerts im Blut von ≥ 15 % zu Woche 73	0/36 (0 %) vs. 5/19 (26 %) RR: 0,05 [0,003; 0,844] 0,0012	**beträchtlich**
Anteil der Patienten mit einem Anstieg des Phenylalaninwerts im Blut von ≥ 20 % zu Woche 73	0/36 (0 %) vs. 3/19 (16 %) RR: 0,08 [0,004; 1,422] 0,0132	nicht belegt
Anteil der Patienten mit einem Anstieg des Phenylalaninwerts im Blut von ≥ 30 % zu Woche 73	0/36 (0 %) vs. 2/19 (11 %) RR: 0,11 [0,005; 2,144] 0,1234	nicht belegt
Anteil der Patienten mit einem Phenylalaninwert im Blut von ≤ 600 µmol/l zu Woche 73	17/36 (47 %) vs. 1/19 (5 %) RR: 8,97 [1,291; 62,354] 0,0020	**beträchtlich**

Endpunkt	Pegvaliase vs. Phe-restriktive Diät Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Effekts
Anteil der Patienten mit einem Phenylalaninwert im Blut von ≤ 360 µmol/l zu Woche 73	10/36 (28 %) vs. 1/19 (5 %) RR: 5,28 [0,729; 38,190] 0,0752	nicht belegt
Anteil der Patienten mit einem Phenylalaninwert im Blut von ≤ 120 µmol/l zu Woche 73	7/36 (19 %) vs. 0/19 (0 %) RR: 8,11 [0,488; 134,750] 0,0413	nicht belegt
Anteil der Patienten mit einem Phenylalaninwert im Blut von ≤ 30 µmol/l zu Woche 73	7/36 (19 %) vs. 0/19 (0 %) RR: 8,11 [0,488; 134,750] 0,0413	nicht belegt
Proteinaufnahme		
Änderung der Gesamtproteinaufnahme (g/kg) gegenüber Baseline zu Woche 73	31/31 (100 %) vs. 17/17 (100 %) LS MD: -0,03 [-0,131; 0,081] 0,6416 Hedges: -0,14 [-0,731; 0,454]	nicht belegt
Änderung der Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln (g/kg) gegenüber Baseline zu Woche 73	31/31 (100 %) vs. 17/17 (100 %) LS MD: -0,27 [-0,385; -0,159] < 0,0001 Hedges: -1,41 [-2,068; -0,748]	**erheblich**
Änderung der Proteinaufnahme aus natürlichen Lebensmitteln (g/kg) gegenüber Baseline zu Woche 73	31/31 (100 %) vs. 17/17 (100 %) LS MD: 0,26 [0,140; 0,372] < 0,0001 Hedges: 1,29 [0,640; 1,940]	**erheblich**
Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln um 100 % zu Woche 73	11/36 (31 %) vs. 0/19 (0 %) RR: 12,43 [0,772; 200,134] 0,0048	nicht belegt
***Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale*-IV (ADHD RS-IV)**		
Änderung im ADHD RS-IV für die Subskala Unaufmerksamkeit gegenüber Baseline zu Woche 73	30/30 (100 %) vs. 17/17 (100 %) LS MD: -0,78 [-3,467; 1,910] 0,5702 Hedges: -0,17 [-0,766; 0,426]	nicht belegt
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im ADHD RS-IV für die Subskala Unaufmerksamkeit zu Woche 73 (≥ 2,5 Punkte)	8/36 (22 %) vs. 3/19 (16 %) RR: 1,41 [0,422; 4,696] 0,7296	nicht belegt
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im ADHD RS-IV für die Subskala Unaufmerksamkeit zu Woche 73 (≥ 2,5 Punkte)	13/36 (36 %) vs. 5/19 (26 %) RR: 1,37 [0,576; 3,272] 0,5542	nicht belegt

Endpunkt	Pegvaliase vs. Phe-restriktive Diät Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Effekts
Behavior rating inventory of executive function, Second Edition **(BRIEF2)**		
Anzahl der Patienten mit T-Score < 65 für den BRIEF2-Exekutiv-Gesamtscore (GEC) zu Woche 73	25/36 (69 %) vs. 12/19 (63 %) RR: 1,10 [0,733; 1,650] 0,7643	nicht belegt
Anzahl der Patienten mit T-Score ≥ 65 für den BRIEF2-Exekutiv-Gesamtscore (GEC): Woche 73	5/36 (14 %) vs. 5/19 (26 %) RR: 0,53 [0,174; 1,598] 0,2884	nicht belegt
Patient Global Impression of Change **(PGIC)**		
Anteil der Patienten mit einer **Verbesserung** im PGIC-Symptoms ("leicht verbessert", "stark verbessert") zu Woche 73	24/36 (67 %) vs. 7/19 (37 %) RR: 1,81 [0,961; 3,406] 0,0471	nicht belegt
Anteil der Patienten mit einer **Verschlechterung** im PGIC-Symptoms ("leicht verschlechtert", "stark verschlechtert") zu Woche 73	6/36 (17 %) vs. 4/19 (21 %) RR: 0,79 [0,254; 2,467] 0,7234	nicht belegt
Anteil der Patienten mit einer **Verbesserung** im PGIC-Impact ("leicht verbessert", "stark verbessert") zu Woche 73	25/36 (69 %) vs. 10/19 (53 %) RR: 1,32 [0,818; 2,129] 0,2500	nicht belegt
Anteil der Patienten mit einer **Verschlechterung** im PGIC-Impact ("leicht verschlechtert", "stark verschlechtert") zu Woche 73	4/36 (11 %) vs. 0/19 (0 %) RR: 4,86 [0,276; 85,858] 0,2853	nicht belegt
Caregiver Global Impression of Change **(CaGIC)**		
Anteil der Patienten mit einer **Verbesserung** im CaGIC-Symptoms ("leicht verbessert", "stark verbessert") zu Woche 73	22/36 (61 %) vs. 4/19 (21 %) RR: 2,90 [1,170; 7,203] 0,0096	**beträchtlich**
Anteil der Patienten mit einer **Verschlechterung** im CaGIC-Symptoms ("leicht verschlechtert", "stark verschlechtert") zu Woche 73	3/36 (8 %) vs. 2/19 (11 %) RR: 0,79 [0,145; 4,337] 1,0000	nicht belegt
Anteil der Patienten mit einer **Verbesserung** im CaGIC-Impact ("leicht verbessert", "stark verbessert") zu Woche 73	23/36 (64 %) vs. 3/19 (16 %) RR: 4,05 [1,392; 11,762] 0,0008	**erheblich**

Endpunkt	Pegvaliase vs. Phe-restriktive Diät Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Effekts
Anteil der Patienten mit einer **Verschlechterung** im CaGIC-Impact ("leicht verschlechtert", "stark verschlechtert") zu Woche 73	5/36 (14 %) vs. 2/19 (11 %) RR: 1,32 [0,282; 6,172] 1,0000	nicht belegt
Sicherheit		
Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad)	36/36 (100 %) vs. 17/19 (89 %) RR: 1,13 [0,951; 1,336] 0,1234	-
Gesamtrate schwere UE (Grad ≥ 3)	8/36 (22 %) vs. 1/19 (5 %) RR: 4,22 [0,570; 31,298] 0,1411	-
Gesamtrate SUE	2/36 (6 %) vs. 1/19 (5 %) RR: 1,06 [0,102; 10,906] 1,0000	-
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE	2/36 (6 %) vs. 0/19 (0 %)	-
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Mortalität

PKU ist eine unheilbare, lebenslange Erkrankung, die mit Begleiterkrankungen einhergeht, welche die allgemeinen Gesundheitsrisiken einschließlich des Mortalitätsrisikos erhöhen können. Dennoch ist bei PKU-Patienten keine erhöhte Sterblichkeitsrate zu erwarten. Dies ist vor allem auf das hohe Krankheitsbewusstsein, etablierte Neugeborenen-Screening-Programme und die frühzeitige Einleitung einer *Phe*-restriktiven Diät zurückzuführen. Aus diesem Grund wurde das Gesamtüberleben in der PEGASUS-Studie nicht als Endpunkt erfasst, insbesondere angesichts der untersuchten Studienpopulation und der Studiendauer. Etwaige Todesfälle wurden im Zusammenhang mit Unerwünschten Ereignissen (UE) erhoben. Es traten keine Todesfälle während der Studie auf.

Morbidität

Signifikant mehr Patienten erreichen den therapeutischen Zielwert aufgrund der ausgeprägten und stabilen Phe-Reduktion unter Pegvaliase

Die Senkung der *Phe*-Konzentration im Blut stellt das primäre Behandlungsziel bei PKU dar und ist von unmittelbarer klinischer Relevanz für die betroffenen Patienten. Die erhöhte Blut-*Phe*-Konzentration ist die direkte Folge des Phenylalanin-Hydroxylase(*PAH*)-Mangels und dient als etablierter klinischer Marker zur Beurteilung der Krankheitskontrolle. Die Reduktion

der Blut-*Phe*-Konzentration ist der Eckpfeiler des empfohlenen PKU-Managements gemäß internationaler Leitlinien.

In dem randomisierten, kontrollierten Studienabschnitt (1. Studienabschnitt) der PEGASUS-Studie zeigte sich für die Änderung des *Phe*-Wertes im Blut gegenüber Baseline zu Woche 73 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pegvaliase gegenüber der *Phe*-restriktiven Diät (LS MD: -455,27; 95 %-KI [-616,644; -293,888]; $p < 0,0001$). Dieser Behandlungseffekt ist als klinisch relevant einzustufen, wie das 95 %-KI des Hedges' g (95 %-KI [-2,332; -0,964]) belegt. Nach 73 Wochen Behandlung sank die Blut-*Phe*-Konzentration unter Pegvaliase um durchschnittlich 50,88 % (SD: 31,145), während unter der *Phe*-restriktiven Diät lediglich eine Reduktion von 1,14 % (SD: 27,928) beobachtet wurde.

Die Überlegenheit von Pegvaliase erwies sich als konsistent über sämtliche Responderanalysen. Eine Reduktion des *Phe*-Wertes im Blut von mindestens 15 % erreichten 78 % der Patienten unter Pegvaliase im Vergleich zu 21 % unter der *Phe*-restriktiven Diät (RR: 3,69; 95 %-KI [1,520; 8,979]; $p = 0,0001$). Bei einer Reduktion von ≥ 20 % zeigte sich ein vergleichbares Bild: 69 % der Patienten unter Pegvaliase versus 21 % unter Diät (RR: 3,30; 95 %-KI [1,345; 8,091]; $p = 0,0014$). Eine klinisch bedeutsame Reduktion von ≥ 30 % wurde bei 64 % der Patienten unter Pegvaliase erreicht, verglichen mit nur 16 % unter Diättherapie (RR: 4,05; 95 %-KI [1,392; 11,762]; $p = 0,0008$). Selbst eine Halbierung der Blut-*Phe*-Konzentration (≥ 50 %) gelang bei 36 % der Patienten unter Pegvaliase gegenüber lediglich 5 % unter der *Phe*-restriktiven Diät (RR: 6,86; 95 %-KI [0,970; 48,541]; $p = 0,0203$).

Darüber hinaus ist die Robustheit der *Phe*-Kontrolle unter Pegvaliase hervorzuheben: Kein Patient, der mit Pegvaliase behandelt wurde, zeigte einen Anstieg der *Phe*-Werte um ≥ 15 %, während dies bei 26 % der Patienten unter der *Phe*-restriktiven Diät beobachtet wurde (RR: 0,05; 95 %-KI [0,003; 0,844]; $p = 0,0012$). Hinsichtlich des Erreichens des therapeutischen Zielwerts gemäß europäischer Leitlinie wurde nach 73 Wochen bei 47 % der Patienten unter Pegvaliase ein *Phe*-Wert von ≤ 600 µmol/l gemessen gegenüber nur 5 % unter *Phe*-restriktiver Diät (RR: 8,97; 95 %-KI [1,291; 62,354]; $p = 0,0020$). Einen *Phe*-Wert von ≤ 360 µmol/l erreichten 28 % der Patienten unter Pegvaliase gegenüber 5 % unter *Phe*-restriktiver Diät (RR: 5,28; 95 %-KI [0,729; 38,190]; $p = 0,0752$). Darüber hinaus erzielten 19 % der Patienten unter Pegvaliase einen *Phe*-Wert von ≤ 120 µmol/l, während dies bei keinem Patienten unter *Phe*-restriktiver Diät der Fall war (RR: 8,11; 95 %-KI [0,488; 134,750]; $p = 0,0413$). Der Schwellenwert ≤ 120 µmol/l entspricht dem physiologischen *Phe*-Bereich der Allgemeinbevölkerung ohne PKU (ca. ≤ 137 µmol/l) und zeigt somit eine Normalisierung des *Phe*-Stoffwechsels an – ein Therapieziel, das unter konventioneller *Phe*-restriktiver Diät praktisch nicht erreichbar ist. Zudem erreichten Patienten unter Pegvaliase die definierten Zielwerte sowie die vordefinierten prozentualen Reduktionen statistisch signifikant schneller als unter der *Phe*-restriktiven Diät (siehe Anhang 4-G). Über die Betrachtung einzelner Messzeitpunkte hinaus ist die Dauerhaftigkeit der *Phe*-Kontrolle von besonderer klinischer Bedeutung, da *Phe*-Werte natürlichen Schwankungen unterliegen, sodass ein einzelner erhöhter Messwert nicht zwangsläufig eine unzureichende Stoffwechselkontrolle widerspiegelt. Um diese Variabilität zu berücksichtigen, wurde die anhaltende *Phe*-Reduktion mittels *Sustained Phe Response* (SPR) analysiert: Bis Woche 73 erreichten 42 % der Patienten unter Pegvaliase

eine SPR von ≤ 600 µmol/l mit einer mittleren Zeit bis zum Erreichen von SPR von 7,4 Monaten (SD: 3,9). Unter *Phe*-restriktiver Diät erreichte kein Patient eine SPR (siehe Anhang 4-G).

Insgesamt lässt sich somit für den Endpunkt Änderung des *Phe*-Wertes im Blut ein Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

Unter Pegvaliase zeigen jugendliche PKU-Patienten, gemessen anhand des ADHD RS-IV und BRIEF2, stabile neurokognitive und exekutive Funktionen mit einem numerischen Trend zur Verbesserung

Die Kontrolle der *Phe*-Konzentration im Blut ist bei pädiatrischen PKU-Patienten von zentraler Bedeutung für die neurokognitive Entwicklung und Funktion. Verschiedene Studien belegen, dass der Grad der neurokognitiven Beeinträchtigungen bei PKU mit der *Phe*-Konzentration im Blut assoziiert ist. Des Weiteren ergab eine Metaanalyse, dass jeder Anstieg der *Phe*-Spiegel um 100 µmol/l zur Reduktion des Intelligenzquotienten (IQ) um 1,8 - 3,8 Punkte führt. Die aktuelle Studienlage weist darauf hin, dass eine Absenkung der *Phe*-Konzentration auf unter 600 µmol/l mit klinisch relevanten Verbesserungen der neurokognitiven Symptomatik einhergeht.

Patienten mit PKU weisen im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung häufig neurokognitive Defizite auf, insbesondere bei der kognitiven Funktion sowie beim Arbeitsgedächtnis, bei der inhibitorischen Kontrolle und bei der Aufmerksamkeitssteuerung. Konkret äußert sich dies bei Kindern und Jugendlichen in Schwierigkeiten, sich über längere Zeit auf eine Aufgabe zu konzentrieren sowie Informationen aufzunehmen und zu behalten. Betroffenen beschreiben diesen Zustand häufig als „*brain fog“.* Diese kognitiven Beeinträchtigungen führen zu erheblichen Problemen in Schule und Ausbildung mit potenziell langfristigen Konsequenzen für die beruflichen Möglichkeiten.

Der ADHD RS-IV-Fragebogen wurde in der Studie verwendet, um die Wirkung der Pegvaliase-Behandlung auf die neurokognitiven Symptome zu beurteilen. Aus der Literatur geht hervor, dass Unaufmerksamkeit bei Personen mit PKU häufiger auftritt als Hyperaktivität und Impulsivität. Daher wird insbesondere die Subskala Unaufmerksamkeit des ADHD RS-IV als relevant angesehen und in den Auswertungen berücksichtigt. Die Patientenrelevanz des ADHD RS-IV begründet sich darin, dass das Instrument spezifisch die Aufmerksamkeitsdefizite erfasst, die zu realen Einschränkungen im schulischen, alltäglichen und familiären Leben führen. Der G-BA bestätigte im Erstbewertungsverfahren von Pegvaliase, dass der ADHD RS-IV als patientenrelevant angesehen werden kann. Vor diesem Hintergrund wurde in der PEGASUS-Studie der ADHD RS-IV zur Beurteilung der Unaufmerksamkeitssymptome erhoben.

Die Analysen für den Endpunkt ADHD RS-IV ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Pegvaliase und der *Phe*-restriktiven Diät. Dies ist vor dem Hintergrund der niedrigen Baseline-Werte und des damit einhergehenden begrenzten Verbesserungspotenzials zu interpretieren. Diese Beobachtung steht im Einklang mit Daten aus der erwachsenen PKU-Population: Die PRISM-Studien zeigten, dass Erwachsene mit erhöhten

Baseline-Unaufmerksamkeitswerten (IA-Score ≥ 10) eine Symptomreduktion von über 50 % erreichten, während der Effekt bei Patienten mit niedrigerer Ausgangssymptomatik deutlich geringer ausgeprägt war. Die Ergebnisse stehen demnach nicht im Widerspruch zur wissenschaftlich belegten Assoziation zwischen *Phe*-Senkung und neurokognitiver Verbesserung, sondern reflektieren die spezifischen Charakteristika der Studienpopulation mit überwiegend milder ADHD-Symptomatik zu Studienbeginn. Aus diesem Grund war ein vergleichbares Ausmaß der Symptomreduktion, das bei den erwachsenen PKU-Patienten beobachtet wurde, in der PEGASUS-Studie nicht zu erwarten. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch begleitende ADHD-Medikation kann weitgehend ausgeschlossen werden, da nur ein geringer Anteil der Patienten eine solche Begleitmedikation erhielt. Nichtsdestotrotz konnte beobachtet werden, dass die neurokognitive Funktion in beiden Behandlungsarmen über den Studienverlauf stabil war, mit einem konsistenten numerischen Trend zur Verbesserung zugunsten von Pegvaliase: Unter Pegvaliase verbesserten sich die mittleren ADHD RS-IV-Scores für die Subskala Unaufmerksamkeit um -1,13 Punkte (SD: 4,883) gegenüber -0,29 Punkten (SD: 7,131) unter *Phe*-restriktiver Diät.

Neben der Aufmerksamkeit spielen exekutive Funktionen wie Inhibition, Arbeitsgedächtnis, Planung und flexibler Aufgabenwechsel eine zentrale Rolle für die Bewältigung des Alltags bei PKU-Patienten. Untersuchungen dokumentieren eine deutliche Korrelation zwischen der exekutiven Funktion und der *Phe*-Stoffwechselkontrolle. Patienten mit PKU berichten, dass die exekutive Dysfunktion die Organisation des täglichen Lebens und das Krankheitsmanagement erheblich erschwert. Der BRIEF2 erfasst diese Defizite in den Bereichen Organisation, Planung, Arbeitsgedächtnis und Selbstregulierung und wurde in der PEGASUS-Studie zur Bewertung der exekutiven Funktionen im Alltag eingesetzt.

Auch für den Endpunkt BRIEF2 ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pegvaliase und der *Phe*-restriktiven Diät nachweisen. Hinsichtlich der exekutiven Funktionen wiesen jedoch unter Pegvaliase weniger Patienten einen auffälligen BRIEF2-Gesamtscore auf als unter der *Phe*-restriktiven Diät (14 % vs. 26 %).

Zusammenfassend weisen die Analysen der Endpunkte ADHD RS-IV und BRIEF2 auf eine stabile neurokognitive und exekutive Funktion unter Pegvaliase über den 1 Studienabschnitt mit einem konsistenten numerischen Trend zugunsten von Pegvaliase hin.

Ernährungsliberalisierung durch Pegvaliase

Die Möglichkeit, die Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln zu reduzieren und gleichzeitig die Aufnahme aus natürlichen Nahrungsquellen zu erhöhen, ist für PKU-Patienten von zentraler Bedeutung. Bei einer Basistherapie mittels *Phe*-restriktiver Diät müssen fehlende Proteinquellen ersetzt werden, um einem drohenden Nährstoffmangel entgegenzuwirken. Dies erfordert den Verzehr synthetischer Aminosäuremischungen, die mit gastrointestinalen Beschwerden assoziiert sind und von Patienten geschmacklich als belastend empfunden werden. Zudem stellt die aufwändige Mahlzeitenplanung eine dauerhafte Herausforderung im Alltag dar. Diese Belastungen führen insbesondere bei Jugendlichen zu einer abnehmenden Diätadhärenz und damit zu einer unzureichenden Stoffwechselkontrolle. Entsprechend war in

Patientenbefragungen die Lockerung der Ernährungsvorschriften der am häufigsten geäußerte Wunsch.

Bereits in der PRISM-Studie bei Erwachsenen wurde die natürliche Proteinaufnahme als relevanter Endpunkt untersucht. Dort zeigte sich unter Pegvaliase-Behandlung eine signifikante Steigerung der täglichen mittleren Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung von initial 38,5 g (SD: 27,7 g) auf 47,4 g (SD: 28,6 g) nach 12 Monaten und 72,2 g (SD:27,4 g) nach 36 Monaten (Veränderung zu Monat 36: 27,3 g [SD: 33,5 g]; $p < 0,0001$) Gleichzeitig konnte die Proteinaufnahme aus medizinischer Nahrung von initial 26,3 g (SD: 28,2 g) auf 24,2 g (SD: 26,0 g) nach 12 Monaten und 9,2 g (SD: 17,4 g) nach 36 Monaten signifikant reduziert werden (Veränderung zu Monat 36: -14,5 g [SD: 31,6 g]; $p = 0,0039$). Die Ergebnisse der PEGASUS-Studie bestätigen diese Beobachtungen nun auch für die pädiatrische Population und zeigen, dass die Senkung der Blut-*Phe*-Konzentration unter Pegvaliase eine klinisch relevante Verschiebung der Proteinquellen zugunsten natürlicher Nahrung bei gleichzeitiger, erfolgreicher Aufrechterhaltung der metabolischen Kontrolle ermöglicht.

Für beide Endpunkte zeigten sich ab Woche 33 statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pegvaliase, die sich im weiteren Studienverlauf kontinuierlich verstärkten. Zu Woche 73 betrug die LS MD für die Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln -0,27 g/kg (95 %-KI [-0,385; -0,159]; $p < 0,0001$). Parallel dazu stieg die Proteinaufnahme aus natürlichen Lebensmitteln unter Pegvaliase signifikant zu Woche 73 an (LS MD: 0,26 g/kg; 95 %-KI [0,140; 0,372]; $p < 0,0001$). Beide Effekte sind als klinisch relevant einzustufen für die Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln (Hedges' g: -1,41; 95 %-KI [-2,068; -0,748]) und für die Proteinaufnahme aus natürlichen Lebensmitteln (Hedges' g: 1,29; 95 %-KI [0,640; 1,940]). Dies zeigt, dass die Pegvaliase-Behandlung eine erhöhte diätetische Flexibilität und zunehmende Liberalisierung der Ernährung ermöglichen kann. Besonders hervorzuheben ist, dass einige Patienten unter Pegvaliase-Behandlung die Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln vollständig einstellen konnten: Unter Pegvaliase erreichten 31 % der Patienten eine vollständige Reduktion der Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln, während dies unter der *Phe*-restriktiven Diät bei keinem Patienten beobachtet wurde. Der Unterschied zugunsten von Pegvaliase war statistisch signifikant (RR: 12,43; 95 %-KI [0,772; 200,134]; $p = 0,0048$).

In der Studie war die gesamte Proteinaufnahme grundsätzlich stabil zu halten, um die Vergleichbarkeit zwischen den Behandlungsarmen zu gewährleisten. Eine Anpassung der diätetischen Proteinaufnahme war allerdings gemäß Studienprotokoll beim Auftreten einer Hypophenylalaninämie (Blut-*Phe* < 30 µmol/l, bestätigt durch zwei aufeinanderfolgende Messungen) vorgesehen: Nach Absprache mit der Diätassistenz wurde die Zusammensetzung der Proteinquellen angepasst, indem die Aufnahme von Proteinen aus natürlichen Lebensmitteln erhöht und im Gegenzug die Zufuhr aus medizinischen Lebensmitteln reduziert wurde. Im 2. Studienabschnitt war vorgesehen, dass Teilnehmer im Pegvaliase-Arm, deren Blut-*Phe*-Konzentration für mindestens 4 Wochen ≤ 360 µmol/l betrug, ihre diätetische Proteinaufnahme individuell anpassen konnten. Die Möglichkeit zur Ernährungsliberalisierung war in der PEGASUS-Studie somit auch eng an das Erreichen der Erhaltungsphase geknüpft. Diese ist gemäß Studienprotokoll definiert als der Zeitpunkt, an dem Patienten eine Blut-*Phe*-

Konzentration von ≤ 600 µmol/l bei stabiler Pegvaliase-Dosis erreichen. Dies erklärt, warum sich die statistisch signifikanten Unterschiede in der Proteinaufnahme erst ab Woche 33 zeigten und sich im weiteren Studienverlauf kontinuierlich verstärkten – zu diesem Zeitpunkt hatten zunehmend mehr Patienten die Erhaltungsphase mit einer stabilen Blut-*Phe*-Kontrolle erreicht und konnten im Rahmen der protokollspezifischen Vorgaben ihre Ernährung anpassen und somit von der diätetischen Flexibilität profitieren.

Im Einklang damit zeigten die Sicherheitsanalysen einen statistisch signifikanten Unterschied im PT Diarrhö zugunsten von Pegvaliase (3 % im Pegvaliase vs. 21 % im *Phe*-restriktive Diät; RR: 0,13; 95 %-KI [0,016; 1,099]; p = 0,0435). Obwohl dieser Unterschied aufgrund des breiten Konfidenzintervalls nicht als klinisch relevant eingestuft wird, ist er aus Patientenperspektive von Bedeutung. Die *Phe*-restriktive Diät ist mit erheblichen gastrointestinalen Belastungen verbunden, die mit den mehrmals täglich eingenommenen synthetischen Aminosäuremischungen im Zusammenhang stehen. Klinische Experten betonten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zu Sepiapterin, dass die Beschaffenheit dieser synthetischen Produkte zu gastrointestinalen Dysfunktionen wie Diarrhö führe. Beispielsweise wird die strenge *Phe*-restriktive Diät mit einer signifikanten Veränderung des Darmmikrobioms assoziiert. Das reduzierte Risiko für Diarrhö unter Pegvaliase-Behandlung stellt somit einen patientenrelevanten Vorteil dar, der möglicherweise mit der durch Pegvaliase ermöglichten Ernährungsliberalisierung zusammenhängt. Während andere pharmakologische Therapieoptionen wie Sapropterin oder Sepiapterin weiterhin eine *Phe*-restriktive Diät erfordern, ist Pegvaliase die einzige zugelassene Therapie, die Patienten eine diätetische Flexibilität ermöglicht: Die Patienten können die Proteinaufnahme aus natürlichen Lebensmitteln steigern und sind nicht länger nur auf die Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln angewiesen.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass Pegvaliase sowohl bei erwachsenen als auch bei pädiatrischen PKU-Patienten eine nachhaltige Ernährungsliberalisierung bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung der metabolischen Kontrolle der Blut-*Phe*-Werte ermöglichen kann. Es lässt sich somit für den Endpunkt Proteinaufnahme ein Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

PGIC und CaGIC zeigen Verbesserungen der PKU-Symptomlast und Alltagsauswirkungen unter Pegvaliase

Zur Erfassung der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands im Verlauf der Behandlung wurden in der PEGASUS-Studie sowohl patientenberichtete (PGIC und PGIS) als auch durch Eltern/Erziehungsberechtigte berichtete (CaGIC und CaGIS) Instrumente eingesetzt. Diese parallele Erhebung ermöglicht die Erfassung der PKU-Symptome (Symptoms) und die Auswirkungen auf das tägliche Leben (Impact) sowohl in Selbst- als auch Fremdbeurteilung auf einer 5-Punkte-Likert-Skala. Die Domäne Symptoms erfasst die Schwere krankheitsbedingter Symptome wie Konzentrationsschwierigkeiten, Ängstlichkeit, Stimmungsschwankungen oder Tagesmüdigkeit von 0 = „keine" bis 4 = „sehr schwer". Die Domäne Impact erfasst die Auswirkungen der Erkrankung auf das tägliche Leben, beispielsweise Verspätungen bei Terminen, Verlegen von Alltagsgegenständen oder Abhängigkeit von anderen Personen von 0 = „nicht beeinträchtigt" bis 4 = „sehr schwer

beeinträchtigt". Die Instrumente bilden damit sowohl die neuropsychiatrische Symptomlast als auch die konkreten funktionellen Einschränkungen ab, die für PKU-Patienten im Alltag von unmittelbarer Relevanz sind.

Für den PGIC-Symptoms zeigte sich zu Woche 73 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pegvaliase: 67 % der Patienten unter Pegvaliase berichteten eine Verbesserung („leicht verbessert" oder „stark verbessert") im Vergleich zu 37 % unter der *Phe*-restriktiven Diät (RR: 1,81; 95 %-KI [0,961; 3,406]; p = 0,0471). Für den PGIC-Impact zeigte sich ein numerischer Vorteil mit 69 % gegenüber 53 % (RR: 1,32; 95 %-KI [0,818; 2,129] p = 0,2500).

Für den CaGIC zeigten sich zu Woche 73 ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pegvaliase in beiden Domänen: Im CaGIC-Symptoms berichteten die Eltern/Erziehungsberechtigten bei 61 % der Patienten unter Pegvaliase eine Verbesserung („leicht verbessert" oder „stark verbessert") im Vergleich zu 21 % unter der *Phe*-restriktiven Diät (RR: 2,90; 95 %-KI [1,170; 7,203]; p = 0,0096). Ein vergleichbares Ergebnis zeigte sich für den CaGIC-Impact: 64 % der Patienten unter Pegvaliase gegenüber 16 % unter der *Phe*-restriktiven Diät wiesen eine Verbesserung auf (RR: 4,05; 95 %-KI [1,392; 11,762]; p = 0,0008).

Darüber hinaus zeigte sich für die Endpunkte PGIS und CaGIS in beiden Behandlungsarmen ein positiver Trend mit abnehmenden Score-Punkten im Verlauf der ersten Studienphase. Dies deutet darauf hin, dass eine kontrollierte *Phe*-Konzentration im Blut mit einer Verringerung der PKU-Symptomlast und einer Verbesserung der alltagsrelevanten funktionellen Einschränkungen einhergeht.

Die konsistent vorteilhaften Ergebnisse zu den Endpunkten über alle erhobenen Instrumente zum allgemeinen Gesundheitszustand hinweg belegen einen Vorteil von Pegvaliase gegenüber der *Phe*-restriktiven Diät. Sowohl die patientenberichteten Endpunkte (PGIC) als auch die durch Eltern/Erziehungsberechtigte berichteten Endpunkte (CaGIC) weisen in dieselbe Effektrichtung und belegen einen Vorteil der Pegvaliase-Therapie gegenüber der *Phe*-restriktiven Diät. Für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im CaGIC-Symptoms lässt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** und im CaGIC-Impact ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

Bekanntes und kontrollierbares Sicherheitsprofil mit abnehmender UE-Inzidenz im Behandlungsverlauf ermöglicht langfristige Anwendung von Pegvaliase

Das Sicherheitsprofil von Pegvaliase zur Behandlung von Patienten ab dem Alter von 12 Jahren mit PKU, deren Phenylalaninwerte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phenylalaninwerte im Blut von über 600 µmol/l) wurde anhand der *Safety*-Population erhoben. 36 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Pegvaliase und 19 Patienten eine *Phe*-restriktive Diät im 1. Studienabschnitt.

Hinsichtlich der Gesamtrate an Patienten mit mindestens einem UE zeigte die PEGASUS-Studie keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Pegvaliase und der *Phe*-restriktiven Diät (100 % vs. 89 %; RR: 1,13; 95 %-KI [0,951; 1,336]; p = 0,1234). Auch

für schwere UE (Grad ≥ 3; 22 % vs. 5 %; RR: 4,22; 95 %-KI [0,570; 31,298]; p = 0,1411) und schwerwiegende UE (6 % vs. 5 %; RR: 1,06; 95 %-KI [0,102; 10,906]; p = 1,0000) wurden auf Ebene der Gesamtraten sowie auf SOC- und PT-Ebene keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet. Während der Studie traten keine Todesfälle auf. Zwei Patienten (6 %) im Pegvaliase-Arm brachen die Therapie aufgrund einer anaphylaktischen Reaktion ab, während im Arm der *Phe*-restriktiven Diät keine Therapieabbrüche aufgrund von UE auftraten. Anaphylaktische Reaktionen stellen ein bekanntes Risiko bei einer Behandlung mit PEGylierten Proteinen dar, das jedoch durch die im Risikomanagementplan festgelegten Maßnahmen, wie die Verfügbarkeit von Adrenalin-Autoinjektoren und die Schulung von Patienten sowie Betreuungspersonen, als kontrollierbar gilt.

Für UE jeglichen Schweregrades zeigten sich auf SOC- und PT-Ebene klinisch signifikante Unterschiede zwischen Pegvaliase gegenüber der *Phe*-restriktiven Diät. Zuungunsten von Pegvaliase waren insbesondere Ereignisse im Zusammenhang mit der Injektionsstelle (SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (inklusive PTs Erythem, Schmerzen, Jucken und Schwellung an der Injektionsstelle) zu beobachten. Das erhöhte Risiko ist im Rahmen der unterschiedlichen Applikationsformen zu bewerten: Während Pegvaliase subkutan verabreicht wurde, treten bei der oral verabreichten *Phe*-restriktiven Diät keine Komplikationen an der Injektionsstelle auf. Die beobachteten Unterschiede in den SOCs Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (PT Arthralgie) sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Urtikaria) sind im Kontext der immunogenen Eigenschaften von Pegvaliase zu interpretieren. Diese Ereignisse sind bei Biologika zu erwarten und wurden bereits im Rahmen der Zulassung für die Erwachsenenindikation berichtet.

Der statistisch signifikante Unterschied im PT „Aminosäurespiegel erniedrigt“ deutet auf den pharmakologischen Effekt der Enzymsubstitutionstherapie hin. Pegvaliase substituiert die defiziente *PAH* und reduziert die *Phe*-Spiegel im Blut. Ein verringerter Aminosäurespiegel im Vergleich zur *Phe*-restriktiven Diät indiziert somit eine effektive Wirksamkeit und kann darüber hinaus durch Dosisanpassung oder Erhöhung der Proteinzufuhr gesteuert werden.

Zugunsten von Pegvaliase zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im PT Diarrhö (3 % vs. 21 %; RR: 0,1; 95 %-KI [0,016; 1,099] p = 0,0435). Obwohl dieser Unterschied aufgrund des breiten KI nicht als klinisch relevant eingestuft wird, liefert er im Kontext der zuvor beschriebenen Ernährungsliberalisierung ein positives Sicherheitssignal: Die *Phe*-restriktive Diät ist mit erheblichen gastrointestinalen Belastungen verbunden, die insbesondere durch die mehrmals täglich eingenommenen synthetischen Aminosäuremischungen verursacht werden. Das reduzierte Risiko für Diarrhö unter Pegvaliase stellt somit einen patientenrelevanten Vorteil dar, da Pegvaliase als einzige zugelassene Therapie eine Ernährungsliberalisierung ermöglicht und Patienten nicht länger auf die belastenden synthetischen Aminosäuremischungen angewiesen sind.

Insgesamt waren die unter Pegvaliase beobachteten UE überwiegend milder Ausprägung (Grad 1 und 2; siehe Anhang 4-G). Die Daten der Jugendlichen stehen im Einklang mit dem bei Erwachsenen bekannten Sicherheitsprofil, da Art und Häufigkeit der Ereignisse mit den Ergebnissen der PRISM-Studien bei Erwachsenen vergleichbar, jedoch insgesamt weniger

schwerwiegend ausgeprägt waren. Es zeigte sich bei Jugendlichen ein tendenziell vorteilhaftes Sicherheitsprofil als bei Erwachsenen, da sowohl schwerwiegende UE (SUE: 6 % vs. 19,9 %) als auch schwere UE (Grad ≥ 3: 22 % vs. 24,5 %) in der pädiatrischen Population seltener auftraten. Hinsichtlich anaphylaktischer Reaktionen zeigten sich bei Jugendlichen in der PEGASUS-Studie vergleichbare Raten wie bei Erwachsenen in den PRISM-Studien. Vor dem Hintergrund, dass schwere UE (Grad ≥ 3) und SUE keine signifikant erhöhte Häufigkeit unter Pegvaliase im Vergleich zur *Phe*-restriktiven Diät zeigten, ist das Sicherheitsprofil auch für Jugendliche mit PKU insgesamt als akzeptabel einzustufen. Darüber hinaus zeigte sich bei Betrachtung der UEs über den Behandlungsverlauf in der Zulassungsstudie PEGASUS, dass die Inzidenz der UEs während der Induktions-/Titrationsphase höher war und während der Erhaltungsphase deutlich abnahm. Dies spricht für eine Stabilisierung der Immunreaktion gegenüber Pegvaliase, die auch bei Dosiserhöhungen während der Erhaltungsphase bestehen bleibt. Diese Stabilisierung des Sicherheitsprofils ist von besonderer klinischer Relevanz, da PKU-Patienten lebenslang auf eine effektive Therapie angewiesen sind: die abnehmende UE-Inzidenz unterstützt somit die langfristige Anwendbarkeit von Pegvaliase im klinischen Alltag und gewährleistet eine günstige Nutzen-Risiko-Bilanz über den gesamten Behandlungszeitraum. Die berichteten UE stehen im Einklang mit dem in der SmPC beschriebenen Sicherheitsprofil und es wurden im Rahmen der Bewertung der Daten zur Indikationserweiterung keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert.

Pegvaliase als erste kausale Therapieoption für eine besonders vulnerable Patientengruppe: Hohe Wirksamkeit und handhabbares Sicherheitsprofil belegen erheblichen Zusatznutzen

Jugendliche mit PKU und unzureichender *Phe*-Kontrolle stellen eine besonders vulnerable Patientengruppe dar, da sie sich in einer kritischen Phase der Hirnentwicklung befinden. Unbehandelt führen die erhöhten *Phe*-Werte zu schweren, oft irreversiblen neurologischen Schäden wie schwerer intellektueller Beeinträchtigung, Epilepsie und psychiatrischen Störungen. Für diese Patientengruppe sind daher die neurologischen Auswirkungen erhöhter *Phe*-Spiegel besonders gravierend. Eine unzureichende Stoffwechselkontrolle in dieser sensiblen Entwicklungsphase kann zu kognitiven und exekutiven Defiziten führen, von denen insbesondere Veränderungen der weißen Substanz potenziell kumulativ und irreversibel sind.

Um diese Schäden zu vermeiden, ist eine strenge *Phe*-restriktive Diät essenziell. Diese beeinträchtigt jedoch die psychosoziale Gesundheit und Lebensqualität, besonders bei Jugendlichen. Die damit verbundenen Einschränkungen erschweren wiederum die Einhaltung des Diätregimes, was unter anderem zu Essstörungen führen kann. Die mit PKU einhergehende exekutive Dysfunktion macht es zusätzlich schwieriger, ein aufwändiges Diätregime aufrechtzuerhalten. Entsprechend nimmt der Anteil der Patienten, die die empfohlenen Blut-*Phe*-Zielkonzentrationen erreichen, mit zunehmendem Alter deutlich ab – von 88 % in der Altersgruppe von 0 bis 4 Jahren über 50 % bei Jugendlichen (13 – 17 Jahre) auf 33 % bei Erwachsenen ≥ 30 Jahren. Erschwerend kommt hinzu, dass selbst eine konsequent eingehaltene *Phe*-restriktive Diät mit Langzeitfolgen verbunden sein kann, etwa einer gestörten Darmmikrobiota mit potenziellen Auswirkungen auf kognitive Funktionen oder einem erhöhten Risiko für Komorbiditäten wie Diabetes, Adipositas und kardiovaskuläre Erkrankungen (siehe Abschnitt 3.2 in Modul 3).

Selbst bei frühzeitiger und konsequenter Behandlung mittels *Phe*-restriktiver Diät kann eine erhebliche Krankheitslast weiterbestehen. Ein internationales Expertengremium hat festgestellt, dass die Effektivität der *Phe*-restriktiven Diät über die Lebensspanne begrenzt ist und ca. 50 % der betreuten Patienten trotz Vorbehandlung keine ausreichende *Phe*-Kontrolle erreichen. Die verfügbaren *PAH*-Cofaktor-Therapien (Sapropterin, Sepiapterin) sind nur bei Patienten mit Restaktivität der *PAH* wirksam und bleiben bei einem Teil der Patienten unwirksam. Mit der Erweiterung des Anwendungsgebiets steht für die besonders vulnerablen Patientengruppe von Jugendlichen in der schwerwiegenden Indikation PKU nun erstmals eine Enzymsubstitutionstherapie zur Verfügung. Als erste ursächliche Therapie ersetzt Pegvaliase die bei PKU fehlende oder unzureichende *PAH*-Aktivität und wirkt im Gegensatz zu den bisher verfügbaren Cofaktor-Therapien unabhängig von der Restaktivität der *PAH* oder vom Ansprechen auf Tetrahydrobiopterin (BH_4).

Insgesamt belegen die Ergebnisse der Studie PEGASUS eine deutliche Überlegenheit von Pegvaliase gegenüber der *Phe*-restriktiven Diät hinsichtlich der Senkung und Kontrolle der *Phe*-Konzentration im Blut sowie der Ernährungsliberalisierung bei pädiatrischen PKU-Patienten. Der statistisch signifikante und klinisch relevante Behandlungseffekt zeigt sich konsistent über alle Responderanalysen und wird durch die hohe Stabilität der *Phe*-Kontrolle unter Pegvaliase unterstrichen. Die signifikante Reduktion der Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln bei gleichzeitiger Steigerung der natürlichen Proteinaufnahme dokumentiert die klinisch bedeutsame Ernährungsliberalisierung. Das bekannte und handhabbare Sicherheitsprofil mit abnehmender UE-Inzidenz im Behandlungsverlauf unterstützt die langfristige Anwendbarkeit von Pegvaliase.

Für diese besonders vulnerable Patientengruppe in der schwerwiegenden und potenziell fatalen Indikation PKU deckt Pegvaliase als erste kausale Behandlungsoption den therapeutischen Bedarf. Pegvaliase bietet die Möglichkeit, die *Phe*-Spiegel nachhaltig zu senken, neurologische Folgekomplikationen zu mindern und die Lebensqualität erheblich zu verbessern bei gleichzeitig erwartbarem und kontrollierbarem Sicherheitsprofil. In der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse lässt sich für Pegvaliase ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für die Behandlung von Jugendlichen mit PKU und unzureichender *Phe*-Kontrolle ableiten.

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

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

Anwendungsgebiet		**Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht[b]**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
A	Patienten ab dem Alter von 12 Jahren mit PKU, deren Phenylalaninwerte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phenylalaninwerte im Blut von über 600 µmol/l).	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Pegvaliase als erste kausale Therapieoption für eine besonders vulnerable Patientengruppe: Hohe Wirksamkeit und handhabbares Sicherheitsprofil belegen erheblichen Zusatznutzen

Jugendliche, die sich in einer kritischen Phase der Hirnentwicklung befinden, mit PKU und unzureichender *Phe*-Kontrolle stellen eine besonders vulnerable Patientengruppe dar. Unbehandelt führen die erhöhten *Phe*-Werte zu schweren, oft irreversiblen neurologischen Schäden wie schwerer intellektueller Beeinträchtigung, Mikrozephalie und Epilepsie. Für diese Patientengruppe sind daher die neurologischen Auswirkungen erhöhter *Phe*-Spiegel besonders gravierend. Eine unzureichende Stoffwechselkontrolle in dieser sensiblen Entwicklungsphase kann zu kognitiven und exekutiven Defiziten führen, von denen insbesondere Veränderungen der weißen Substanz potenziell kumulativ und irreversibel sind.

Um diese Schäden zu vermeiden, ist eine strenge *Phe*-restriktive Diät essenziell. Diese beeinträchtigt jedoch die psychosoziale Gesundheit und Lebensqualität besonders bei Jugendlichen. Die damit verbundenen Einschränkungen erschweren wiederum die Einhaltung des Diätregimes, was unter anderem zu Essstörungen führen kann. Die mit PKU einhergehende exekutive Dysfunktion macht es zusätzlich schwieriger, ein aufwändiges Diätregime aufrechtzuerhalten. Entsprechend nimmt der Anteil der Patienten, die die empfohlenen Blut-*Phe*-Zielkonzentrationen erreichen, mit zunehmendem Alter deutlich ab – von 88 % in der Altersgruppe von 0 bis 4 Jahren über 50 % bei Jugendlichen (13 – 17 Jahre) auf 33 % bei

Erwachsenen ≥ 30 Jahren. Erschwerend kommt hinzu, dass selbst eine konsequent eingehaltene *Phe*-restriktive Diät mit Langzeitfolgen verbunden sein kann, etwa einer gestörten Darmmikrobiota mit potenziellen Auswirkungen auf kognitive Funktionen oder einem erhöhten Risiko für Komorbiditäten wie Diabetes, Adipositas und kardiovaskuläre Erkrankungen (siehe Abschnitt 3.2 in Modul 3).

Selbst bei frühzeitiger und konsequenter Behandlung mittels *Phe*-restriktiver Diät kann eine erhebliche Krankheitslast weiterbestehen. Ein internationales Expertengremium hat festgestellt, dass die Effektivität der *Phe*-restriktiven Diät über die Lebensspanne begrenzt ist und ca. 50 % der betreuten Patienten trotz Vorbehandlung keine ausreichende *Phe*-Kontrolle erreichen. Die verfügbaren *PAH*-Cofaktor-Therapien (Sapropterin, Sepiapterin) sind nur bei Patienten mit Restaktivität der *PAH* wirksam und bleiben bei etwa 50 bis 75 % der Patienten unwirksam. Mit der Erweiterung des Anwendungsgebiets steht für die besonders vulnerable Patientengruppe von Jugendlichen in der schwerwiegenden Indikation PKU nun erstmals eine Enzymsubstitutionstherapie zur Verfügung. Als erste ursächliche Therapie ersetzt Pegvaliase die bei PKU fehlende oder unzureichende *PAH*-Aktivität und wirkt im Gegensatz zu den bisher verfügbaren Cofaktor-Therapien unabhängig von der Restaktivität der *PAH* oder vom Ansprechen auf BH_4.

Insgesamt belegen die Ergebnisse der Studie PEGASUS eine deutliche Überlegenheit von Pegvaliase gegenüber der *Phe*-restriktiven Diät hinsichtlich der Senkung und Kontrolle der *Phe*-Konzentration im Blut sowie der Ernährungsliberalisierung bei pädiatrischen PKU-Patienten. Der statistisch signifikante und klinisch relevante Behandlungseffekt zeigt sich konsistent über alle Responderanalysen und wird durch die hohe Stabilität der *Phe*-Kontrolle unter Pegvaliase unterstrichen. Die signifikante Reduktion der Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln bei gleichzeitiger Steigerung der natürlichen Proteinaufnahme dokumentiert die klinisch bedeutsame Ernährungsliberalisierung. Das bekannte und handhabbare Sicherheitsprofil mit abnehmender UE-Inzidenz im Behandlungsverlauf unterstützt die langfristige Anwendbarkeit von Pegvaliase.

Für diese besonders vulnerable Patientengruppe in der schwerwiegenden und potenziell fatalen Indikation PKU schließt Pegvaliase als erste kausale Behandlungsoption den therapeutischen Bedarf. Pegvaliase bietet die Möglichkeit, die *Phe*-Spiegel nachhaltig zu senken, neurologische Folgekomplikationen zu mindern und die Lebensqualität erheblich zu verbessern bei gleichzeitig erwartbarem und kontrollierbarem Sicherheitsprofil. In der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse lässt sich für Pegvaliase ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für die Behandlung von Jugendlichen mit PKU und unzureichender *Phe*-Kontrolle ableiten.

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

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

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

Die Phenylketonurie (PKU) ist eine seltene angeborene Erkrankung des Aminosäurestoffwechsels, die durch eine niedrige oder fehlende Aktivität des Enzyms Phenylalanin-Hydroxylase (PAH) charakterisiert ist. Dies führt zu einer Akkumulation von Phenylalanin (*Phe*) im Blut (Hyperphenylalaninämie), was unbehandelt zu schwerwiegenden neurologischen Beeinträchtigungen und Entwicklungsverzögerungen führen kann.

Die Zielpopulation für Pegvaliase umfasst pädiatrische Patienten ab dem Alter von 12 Jahren mit PKU, deren *Phe*-Werte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (*Phe*-Werte im Blut von über 600 µmol/l). Diese Patientengruppe ist aufgrund der in diesem Alter stattfindenden entscheidenden Hirnreifungsprozesse besonders vulnerabel. Die Pubertät ist eine kritische Phase, in der körperliche Wachstumsprozesse, neurokognitive Reifung und psychosoziale Belastungen gleichzeitig auftreten. Eine unzureichende Stoffwechselkontrolle in dieser sensiblen Entwicklungsphase kann zu kognitiven und exekutiven Defiziten führen, von denen insbesondere Veränderungen der weißen Substanz potenziell kumulativ und irreversibel sind. Jugendliche mit PKU zeigen häufig eine verringerte exekutive Funktion, insbesondere in den Bereichen Arbeitsgedächtnis, inhibitorische Kontrolle und Aufmerksamkeitssteuerung. Der Anteil der Patienten, die die empfohlenen Blut-*Phe*-Zielkonzentrationen erreichen, verringert sich mit zunehmendem Alter erheblich. Jugendliche lösen sich zunehmend von der elterlichen Kontrolle und streben nach Selbstständigkeit, was die Einhaltung der Diät erschwert. Die mit PKU einhergehende exekutive Dysfunktion verstärkt dieses Problem und kann eine Abwärtsspirale auslösen, bei der erhöhte *Phe*-Konzentrationen die Impulskontrolle weiter beeinträchtigen. Zusätzlich erschweren der Wunsch nach Zugehörigkeit und die Angst vor Ausgrenzung durch Gleichaltrige die Therapietreue. Die psychische Belastung in dieser Altersgruppe ist entsprechend hoch: 21 % der Jugendlichen weisen eine Vorgeschichte von Depressionen oder Angststörungen auf, 15 % berichten über selbstverletzendes Verhalten oder suizidale Gedanken.

Die bisherige Basistherapie erfordert eine lebenslange, äußerst restriktive Ernährung mit stark reduziertem *Phe*-Gehalt. Die europäische Leitlinie empfiehlt für Jugendliche ab 12 Jahren einen therapeutischen *Phe*-Zielbereich von 120 - 600 µmol/l. Trotz frühzeitigem Beginn und

konsequenter Durchführung einer *Phe*-restriktiven Diät können schwerwiegende neuropsychiatrische, kognitive und somatische Symptome auftreten. Weiterhin hat ein internationales Expertengremium festgestellt, dass die Effektivität der *Phe*-restriktiven Diät über die Lebensspanne begrenzt ist und mit einem hohen Behandlungsaufwand verbunden ist. Zudem können allein durch diätische Maßnahmen viele Patienten den empfohlenen *Phe*-Zielbereich nicht realisieren. Die derzeit verfügbaren pharmakologischen Therapien umfassen den synthetischen BH_4-Cofaktor Sapropterin sowie das PAH-Chaperon Sepiapterin (BH_4-Vorstufe), die jedoch nur für eine Minderheit der Patienten mit verbleibender Enzymaktivität geeignet sind.

Pegvaliase schließt als Enzymsubstitutionstherapie und erste kausale Therapie zur Behandlung der PKU diese therapeutische Lücke. Als pegylierte Form des Enzyms Phenylalanin-Ammoniak-Lyase (PAL) ersetzt Pegvaliase die fehlende oder unzureichende PAH-Aktivität und senkt so die *Phe*-Konzentration im Blut, unabhängig von der Restaktivität der PAH oder vom Ansprechen auf BH_4. Pegvaliase ist seit 2019 für Patienten ab 16 Jahren mit PKU und unzureichend eingestellten *Phe*-Werten zugelassen; die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit wurden im bislang größten und längsten klinischen Entwicklungsprogramm bei erwachsenen PKU-Patienten nachgewiesen. Mit der Erweiterung des Anwendungsgebiets durch die Zulassung am 19.06.2026 steht Pegvaliase auch für pädiatrische Patienten im Alter von 12 bis 15 Jahren zur Verfügung und bietet als erste ursächliche Behandlungsoption die Möglichkeit, die *Phe*-Spiegel dauerhaft zu senken, neurologische Folgekomplikationen zu mindern und die Lebensqualität erheblich zu verbessern. Die Ergebnisse der pivotalen Phase-3-Studie PEGASUS bestätigen die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegvaliase nun auch für die pädiatrische Population und zeigen konsistente Ergebnisse zu den Beobachtungen bei Erwachsenen. Somit steht für diese besonders vulnerable Patientengruppe in der schwerwiegenden Indikation PKU eine effektive und sichere Therapie zur Verfügung, die nicht nur eine verbesserte metabolische Kontrolle ermöglicht, sondern auch das Potenzial bietet, neurologische Folgeschäden zu mindern, Einschränkungen der exekutiven Funktion entgegenzuwirken und die Lebensqualität der betroffenen Jugendlichen zu verbessern.

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

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

Anwendungsgebiet		**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
A	Palynziq ist für die Behandlung von Patienten ab dem Alter von 12 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).	Ab 16 Jahren: 3 467 - 4 470 12 - 15-Jährige: 78 - 101
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

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

Anwendungsgebiet		**Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Anzahl der Patienten in der GKV**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**			
A	Palynziq ist für die Behandlung von Patienten ab dem Alter von 12 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).	Patienten ab dem Alter von 12 Jahren mit PKU, deren Phenylalaninwerte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phenylalaninwerte im Blut von über 600 µmol/l).	Beträchtlich	Ab 16 Jahren: 3 467 - 4 470 12 - 15-Jährige: 78 - 101
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
A	Palynziq ist für die Behandlung von Patienten ab dem Alter von 12 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. Jahr: 101.675,27 € – 203.233,06 € Folgejahre: 114.896,98 € – 344.399,49 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

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

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

Anwendungsgebiet		**Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)**	**Bezeichnung der Population/Patientengruppe**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**
Kodierung[a]	**Kurz-bezeichnung**			
A	Palynziq ist für die Behandlung von Patienten ab dem Alter von 12 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).	Pegvaliase (nicht zutreffend[b])	Patienten ab dem Alter von 12 Jahren mit PKU, deren Phenylalaninwerte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phenylalaninwerte im Blut von über 600 µmol/l).	---

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Pegvaliase wurde als Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung zugelassen. Der medizinische Zusatznutzen gilt daher gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 des SGB V als nachgewiesen. Daher sind Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erforderlich. Aus diesem Grund werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die nachfolgenden Angaben hinsichtlich der Anforderungen einer qualitätsgesicherten Anwendung wurden der SmPC entnommen (Stand: Juni 2026).

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel muss von Ärzten angeleitet werden, die Erfahrung in der Behandlung von PKU haben.

Dosierung

Vor Beginn der Behandlung muss der Phenylalaninwert im Blut bestimmt werden. Die Überwachung des Phenylalaninwerts im Blut wird in Abständen von einem Monat empfohlen. Bis die Erhaltungsdosis festgelegt ist, sollte die Aufnahme von Phenylalanin mit der Nahrung gleichbleibend gehalten werden.

Induktion

Die empfohlene Anfangsdosis von Palynziq beträgt 2,5 mg einmal pro Woche für 4 Wochen.

Titration

Die Dosis sollte abhängig von der Verträglichkeit gemäß Tabelle 1-13 allmählich auf die tägliche Erhaltungsdosis gesteigert werden, wobei das Ziel ein Blut-Phenylalaninwert zwischen 120 und 600 Mikromol/l ist.

Erhaltung

Die Erhaltungsdosis wird individuell so bemessen, dass eine gute Kontrolle des Phenylalaninwerts im Blut des Patienten (d. h. zwischen 120 und 600 Mikromol/l) erreicht wird, wobei die Verträglichkeit dieses Arzneimittels für den jeweiligen Patienten und seine tägliche Protein- und Phenylalaninaufnahme mit der Ernährung zu berücksichtigen sind (siehe Tabelle 1-13).

Tabelle 1-13: Empfohlenes Dosierungsschema

	Subkutan verabreichte Dosis[1]	**Zeit bis zur nächsten Dosiserhöhung**

Induktion	2,5 mg einmal pro Woche	4 Wochen[2]
Titration	2,5 mg zweimal pro Woche	1 Woche[2]
	10 mg einmal pro Woche	1 Woche[2]
	10 mg zweimal pro Woche	1 Woche[2]
	10 mg viermal pro Woche	1 Woche[2]
	10 mg täglich	1 Woche[2]
Erhaltung[3]	20 mg täglich	12 bis 24 Wochen[2]
	40 mg täglich (2 aufeinanderfolgende Injektionen von je einer Fertigspritze mit 20 mg)	16 Wochen[2]
	60 mg täglich (3 aufeinanderfolgende Injektionen von je einer Fertigspritze mit 20 mg)[4]	Höchste empfohlene Dosis

[1]Wenn die Phenylalaninwerte im Blut unter 30 Mikromol/l liegen, muss die Proteinaufnahme aus der Nahrung auf geeignete Mengen erhöht werden, anschließend sollte, wenn nötig, die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).
[2]Je nach Verträglichkeit für den Patienten kann eine längere Zeit bis zur nächsten Dosiseskalation erforderlich sein.
[3]Die Erhaltungsdosis wird individuell auf die Erreichung von Phenylalanin-Blutwerten zwischen 120 und 600 Mikromol/l abgestimmt.
[4]Wenn mehrere Injektionen für eine einzelne Dosis gebraucht werden, müssen die Injektionen zur selben Tageszeit erfolgen und die Injektionsstellen mindestens 5 cm voneinander entfernt sein. Die Dosen dürfen nicht über den Tag verteilt werden (siehe „Art der Anwendung“).

Dosisanpassungen

In den Titrations- und Erhaltungsphasen der Behandlung kann es vorkommen, dass der Phenylalanin-Blutwert des Patienten unter 30 Mikromol/l abfällt. Bei Hypophenylalaninämie muss die Protein- und Phenylalaninaufnahme aus der Nahrung auf geeignete Mengen erhöht werden, anschließend sollte, wenn nötig, die Palynziq-Dosis reduziert werden. Bei Patienten, bei denen trotz ausreichender Proteinaufnahme mit der Nahrung eine Hypophenylalaninämie auftritt, gilt eine Dosisreduktion als wirksamste Gegenmaßnahme (siehe Abschnitt 5.2, „Expositions-Wirkungs-Beziehung“). Die Patienten sollten im Abstand von 2 Wochen überwacht werden, bis die Phenylalaninwerte wieder im klinisch akzeptablen Bereich liegen (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn eine Hypophenylalaninämie auftritt, bevor eine tägliche Dosierungsweise erreicht ist, kann die Dosis auf die vorherige Titrationsstufe reduziert werden. Wenn eine Hypophenylalaninämie auftritt, nachdem bereits eine tägliche Dosierungsweise angewendet wird, kann die Dosis in mindestens 10-mg-Schritten reduziert werden, um Phenylalaninwerte im Blut im klinisch akzeptablen Bereich zu erzielen und zu halten. Wenn bei Dosen von

10 mg/Tag eine Hypophenylalaninämie auftritt oder die Dosis nicht vertragen wird, kann sie auf 5 mg/Tag reduziert werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen ab dem Zeitpunkt der Geburt bis 12 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Zurzeit vorliegende Daten über Patienten im Alter zwischen 12 und 18 Jahren werden in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben. Die Dosierung ist für diese Patienten dieselbe wie für Erwachsene.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung. Jede Fertigspritze ist nur für den Einmalgebrauch bestimmt. Aufgrund der Möglichkeit einer akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktion ist während der Induktionsphase und Titrationsphase (Zeitraum vor dem Erreichen von Phenylalaninwerten im Blut von unter 600 Mikromol/l bei Anwendung einer stabilen Dosis, siehe Abschnitt 4.8) eine Prämedikation vor Anwendung der jeweiligen Dosis erforderlich. Die Patienten müssen angewiesen werden, eine Prämedikation in Form eines H1-Rezeptor-Antagonisten, eines H2-Rezeptor-Antagonisten und eines Antipyretikums einzunehmen. In der Erhaltungsphase kann je nach der Verträglichkeit von Palynziq für den Patienten eine Prämedikation für die weiteren Injektionen nochmals erwogen werden.

Die erste(n) Verabreichung(en) muss/müssen unter ärztlicher Beobachtung erfolgen, wobei der Patient nach dieser/jeder Injektion mindestens 60 Minuten lang sorgfältig überwacht werden muss (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Vor der ersten Dosis Palynziq muss der Patient über die Anzeichen und Symptome einer akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktion aufgeklärt werden und angewiesen werden, sich beim Auftreten einer solchen Reaktion sofort in medizinische Behandlung zu begeben. Außerdem muss er in der richtigen Verabreichung von Adrenalin unterwiesen werden.

Patienten müssen angewiesen werden, während der Behandlung mit Palynziq ständig ein Adrenalingerät bei sich zu tragen.

Mindestens in den ersten 6 Monaten der Behandlung muss bei Selbstinjektion durch den Patienten (d. h. wenn die Verabreichung nicht unter ärztlicher Beobachtung erfolgt) während und mindestens 60 Minuten nach jeder Verabreichung ein Beobachter anwesend sein. Ein Beobachter ist eine Person, die:

• während und nach der Verabreichung von Palynziq beim Patienten bleibt,

• Anzeichen und Symptome einer akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktion erkennen kann,

• in der Lage ist, gegebenenfalls den medizinischen Notfalldienst zu verständigen und eine Adrenalininjektion zu verabreichen.

Nach den ersten 6 Monaten der Behandlung mit Palynziq kann die Notwendigkeit eines Beobachters nochmals erwogen werden.

Bevor der Patient sich das Arzneimittel unabhängig selbst injizieren kann, muss Folgendes durch eine medizinische Fachkraft erfolgt sein:

• Einweisung des Patienten in die aseptische Technik und Einschätzung von dessen Kompetenz, sich dieses Arzneimittel korrekt selbst zu verabreichen,

• Einweisung des Beobachters in die Erkennung der Anzeichen und Symptome einer akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktion und Veranlassung sofortiger medizinischer Behandlung beim Auftreten einer solchen Reaktion sowie in die richtige Verabreichung von Adrenalin.

Erneute Verabreichung nach einer leichten bis mittelschweren akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktion: Nach dem Abklingen der ersten leichten bis mittelschweren akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktion muss der verschreibende Arzt die Risiken und den Nutzen einer erneuten Verabreichung des Arzneimittels gegeneinander abwägen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Bei einer erneuten Verabreichung muss die erste Dosis unter der Aufsicht einer medizinischen Fachkraft mit der Fähigkeit zum Umgang mit akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen erfolgen.

Folgende Körperstellen werden für die Injektionen empfohlen: Die Vorderseite der Oberschenkel im mittleren Bereich und der Unterbauch mit Ausnahme eines Bereichs von 5 cm um den Nabel. Wenn die Injektion von einer Pflegeperson verabreicht wird, eignen sich auch der obere Bereich des Gesäßes und die Rückseite der Oberarme.

Palynziq sollte nicht in Leberflecken, Narben, Hautmale, Blaue Flecken, Bereiche mit Ausschlag oder Bereiche, in denen die Haut hart, empfindlich, rot, geschädigt, verbrannt, entzündet oder tätowiert ist, injiziert werden. Die Injektionsstelle sollte auf Rötung, Schwellung oder Druckschmerz überprüft werden.

Patienten oder Pflegepersonen sind anzuhalten, die Einstichstellen für die subkutanen Injektionen abzuwechseln. Wenn für eine Dosis mehr als eine Injektion gebraucht wird, müssen die einzelnen Injektionsstellen mindestens 5 cm voneinander entfernt sein.

Palynziq ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Lösung. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie verfärbt oder trüb ist oder sichtbare Partikel enthält.

Gegenanzeigen

Schwere systemische Überempfindlichkeitsreaktion oder wiederholtes Auftreten einer leichten bis mittelschweren, akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktion gegen Pegvaliase, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder ein anderes PEGyliertes Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen beinhalten eine Gruppe von Begriffen, die akute systemische Überempfindlichkeitsreaktionen, andere systemische Überempfindlichkeitsreaktionen wie Angioödem und Serumkrankheit, die sich akut oder chronisch äußern können, sowie lokale Überempfindlichkeitsreaktionen wie Reaktionen an der Injektionsstelle oder andere Hautreaktionen umfasst. In einer klinischen Prüfung der Phase II (165-205) und in den klinischen Prüfungen 165-301 und 165-302 zu Palynziq mit einem Induktions-/Titrations-/Erhaltungsdosierungsschema (nachfolgend als „klinische Prüfungen“ bezeichnet) wurden Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie von Patienten berichtet, die mit Palynziq behandelt wurden, die jederzeit während der Behandlung auftreten können. Dieses Arzneimittel kann außerdem eine Überempfindlichkeit gegen andere PEGylierte injizierbare Arzneimittel verstärken (siehe „Wirkung von Palynziq auf andere PEGylierte injizierbare Arzneimittel“). Das Risiko des Auftretens einer Überempfindlichkeitsreaktion ist in der Induktions-/Titrationsphase 2,6-mal höher als in der Erhaltungsphase.

Die Versorgung bei Überempfindlichkeitsreaktionen sollte sich am Schweregrad der Reaktion orientieren. In den klinischen Prüfungen gehörten dazu Dosisanpassungen, vorübergehende Unterbrechung der Behandlung oder vollständiger Behandlungsabbruch, sowie zusätzliche Gabe von Antihistaminika, Antipyretika, Kortikosteroiden, Adrenalin und/oder Sauerstoff (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Akute systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (Typ III)

Der zugrundeliegende Mechanismus der in diesen klinischen Prüfungen beobachteten akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen war eine nicht durch IgE vermittelte Überempfindlichkeit vom Typ III (immunkomplexvermittelt) (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Manifestationen von akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen beinhalteten eine Kombination der folgenden akuten Anzeichen und Symptome: Synkope, Hypotonie, Hypoxie, Dyspnoe, Giemen, Brustkorbbeschwerden/Brustenge, Tachykardie, Angioödem (Schwellung von Gesicht, Lippen, Augen und Zunge), Hitzegefühl, Ausschlag, Urtikaria, Pruritus und gastrointestinale Symptome (Erbrechen, Übelkeit und Diarrhoe). Akute systemische Überempfindlichkeitsreaktionen wurden aufgrund von Zyanose oder Sauerstoffsättigung (SpO2) von höchstens 92 %, Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 90 mmHg bei Erwachsenen) oder Synkope als schwer eingestuft. Bei 16 Patienten traten 25 Episoden einer akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktion auf. Insgesamt 5 Episoden, die bei 4 von 16 Patienten (1 %, 4/285) auftraten, wurden als schwerwiegend eingestuft. Das Risiko des Auftretens einer akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktion ist in der Induktions-

/Titrationsphase 6-mal höher als in der Erhaltungsphase. Akute systemische Überempfindlichkeitsreaktionen erfordern die Gabe von Adrenalin und eine sofortige medizinische Behandlung. Den Patienten, die dieses Arzneimittel erhalten, muss ein Adrenalingerät verschrieben werden. Patienten müssen angewiesen werden, während der Behandlung mit Palynziq ständig ein Adrenalingerät bei sich zu tragen. Patient und Beobachter sind in die Erkennung der Anzeichen und Symptome akuter systemischer Überempfindlichkeitsreaktionen, in die richtige notfallmäßige Anwendung des Adrenalingeräts und die Erfordernis, eine sofortige medizinische Behandlung zu veranlassen, einzuweisen. Die mit Adrenalin verbundenen Risiken sind bei der Verschreibung von Palynziq erneut zu berücksichtigen. Die vollständigen Informationen sind der Fachinformation des Adrenalingeräts zu entnehmen. Beim wiederholten Auftreten einer leichten bis mittelschweren, akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktion muss der Patient sich sofort in medizinische Behandlung begeben und Palynziq muss dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Aufgrund der Möglichkeit von akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen ist während der Induktionsphase und Titrationsphase (siehe Abschnitt 4.2) eine Prämedikation vor der jeweiligen Dosis erforderlich. Die Patienten sollten angewiesen werden, eine Prämedikation in Form eines H1-Rezeptor-Antagonisten, eines H2-Rezeptor-Antagonisten und eines Antipyretikums einzunehmen.

In der Erhaltungsphase kann je nach der Verträglichkeit von Palynziq für den Patienten eine Prämedikation für die weiteren Injektionen erwogen werden. Mindestens in den ersten 6 Monaten der Behandlung muss bei Selbstinjektion durch den Patienten (d. h. wenn die Verabreichung nicht unter ärztlicher Beobachtung erfolgt) während und mindestens 60 Minuten nach jeder Verabreichung ein Beobachter anwesend sein (siehe Abschnitt 4.2).

Andere systemische Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei anderen schweren systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie, schweres Angioödem, schwere Serumkrankheit) muss der Patient sich sofort in medizinische Behandlung begeben und Palynziq muss dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Erneute Verabreichung nach einer akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktion. Nach dem Abklingen der ersten leichten bis mittelschweren, akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktion muss der verschreibende Arzt die Risiken und den Nutzen einer erneuten Verabreichung des Arzneimittels gegeneinander abwägen. Bei einer erneuten Verabreichung muss die erste Dosis mit einer Prämedikation und unter der Aufsicht einer medizinischen Fachkraft mit der Fähigkeit zum Umgang mit akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen erfolgen.

Der verschreibende Arzt sollte die Prämedikation fortsetzen oder deren Wiederaufnahme in Erwägung ziehen.

Dosistitration und Zeit bis zum Erreichen eines Ansprechens

Die Zeit bis zum Ansprechen (Erreichen von Phenylalaninwerten ≤ 600 Mikromol/l Blut) ist von Patient zu Patient verschieden. Es wurden Zeiten zwischen 0,5 und 54 Monaten beobachtet. Die Mehrheit der Patienten (67 %) erreichte ein Ansprechen innerhalb von 18 Monaten Gesamtbehandlungszeit. Weitere 8 % der Patienten sprachen nach über 18 Monaten Behandlung auf Palynziq an. Wenn ein Patient nach 18 Monaten Behandlung keine klinisch relevante Reduktion der Phenylalaninwerte im Blut erreicht, sollte eine Fortsetzung der Behandlung nochmals überdacht werden. Der Arzt kann sich zusammen mit dem Patienten für eine Fortsetzung der Behandlung entscheiden, wenn dieser einen anderen Nutzen davon hat (z. B. die Möglichkeit, die Protein- und Phenylalaninaufnahme aus nichtmedizinischen Lebensmitteln zu erhöhen, oder eine Verbesserung der neurokognitiven Symptome).

Wirkung von Palynziq auf andere PEGylierte injizierbare Arzneimittel

PEGylierte Proteine haben das Potenzial, eine Immunreaktion hervorzurufen. Da Antikörper an den PEG-Anteil der Pegvaliase binden, besteht auch die Möglichkeit einer Bindung an andere PEGylierte Therapeutika und eine erhöhte Überempfindlichkeit gegen andere PEGylierte injizierbare Arzneimittel. In einer Studie mit einer Einzeldosis bei erwachsenen Patienten mit PKU traten bei zwei Patientinnen, die gleichzeitig Injektionen einer PEG enthaltenden Medroxyprogesteronacetat-Suspension erhielten, Überempfindlichkeitsreaktionen auf. Eine der beiden Patientinnen zeigte eine Überempfindlichkeitsreaktion an Tag 15 nach einer einzelnen Palynziq-Dosis innerhalb von 15 Minuten nach der Injektion von Medroxyprogesteronacetat und erneut eine akute systemische Überempfindlichkeitsreaktion an Tag 89 innerhalb von 30 Minuten nach der nächsten Injektion der Medroxyprogesteronacetat-Suspension. Die zweite Patientin zeigte eine Überempfindlichkeitsreaktion an Tag 40 nach einer einzelnen Dosis Pegvaliase innerhalb von 10 Minuten nach der Injektion der Medroxyprogesteronacetat-Suspension. Bei klinischen Prüfungen entwickelte die Mehrzahl der Patienten nach der Behandlung mit Palynziq IgM- und IgG-Antikörper gegen PEG (siehe Abschnitt 4.8). Die Wirkung von Anti-PEG-Antikörpern auf die klinischen Wirkungen anderer PEG-haltiger Arzneimittel ist unbekannt.

Hypophenylalaninämie

In klinischen Prüfungen trat bei 46 % der Patienten eine Hypophenylalaninämie (Phenylalanin Blutwert des Patienten unter 30 Mikromol/l bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen) auf. Das Risiko des Auftretens einer Hypophenylalaninämie ist in der Erhaltungsphase 2,1-mal höher als in der Induktions-/Titrationsphase (siehe Abschnitt 4.8).

Die Überwachung des Phenylalaninwerts im Blut wird in Abständen von einem Monat empfohlen. Im Falle einer Hypophenylalaninämie muss die Protein- und Phenylalaninaufnahme aus der Nahrung auf geeignete Mengen erhöht werden und anschließend sollte, wenn nötig, die Palynziq-Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten, bei denen trotz ausreichender Proteinaufnahme mit der Nahrung eine Hypophenylalaninämie auftritt, gilt eine Dosisreduktion als wirksamste Gegenmaßnahme. Patienten, bei denen eine Hypophenylalaninämie auftritt, sollten im Abstand von 2 Wochen überwacht werden, bis der Phenylalaninwert im Blut wieder im klinisch akzeptablen Bereich liegt. Die langfristigen klinischen Folgen chronischer Hypophenylalaninämie sind unbekannt.

Aus Tierstudien lässt sich schließen, dass Hypophenylalaninämie bei schwangeren Frauen mit PKU, die mit Palynziq behandelt werden, Schädigungen des Fetus verursachen kann (siehe Abschnitt 4.6 und 5.3). Die Phenylalaninwerte im Blut sind vor und während einer Schwangerschaft häufiger zu überprüfen.

Natrium

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Palynziq bei Schwangeren vor. In tierexperimentellen Studien zeigte sich eine maternale Reproduktionstoxizität, die mit erniedrigten Phenylalaninkonzentrationen im Blut, die unter den Normalwerten lagen, einherging (siehe Abschnitt 5.3).

Unkontrollierte Phenylalaninspiegel im Blut (Hyperphenylalaninämie) vor und während der Schwangerschaft sind mit einem erhöhten Risiko für Fehlgeburten, schweren Geburtsfehlern (einschließlich Mikrozephalus und schweren Herzenfehlbildungen), intrauteriner fetaler Wachstumsverzögerung und späterer geistiger Behinderung mit niedrigem IQ verbunden. Bei Hypophenylalaninämie während der Schwangerschaft besteht das Risiko einer intrauterinen fetalen Wachstumsverzögerung. Weitere Risiken für das Ungeborene aufgrund von Hypophenylalaninämie sind nicht erwiesen.

Die Phenylalaninspiegel im mütterlichen Blut müssen daher sowohl vor als auch während der Schwangerschaft streng eingestellt werden. Palynziq wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Zustand der Mutter erfordert eine Behandlung mit Pegvaliase und alternative Strategien zur Einstellung der Phenylalaninwerte sind ausgeschöpft. Schwangere Frauen müssen auf die potenziellen Risiken unkontrollierter Blut-Phenylalaninspiegel für den Fötus hingewiesen werden.

Stillzeit

Es liegen nur begrenzte Daten über das Vorhandensein von Pegvaliase in der Muttermilch vor. Verfügbare toxikologische Daten an Tieren zeigen eine Ausscheidung von Pegvaliase in die Milch. Bei den gesäugten Jungtieren wurde keine systemische Exposition gegenüber Pegvaliase nachgewiesen. Ein Risiko für Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund des Fehlens von Humandaten sollte Palynziq nur dann an stillende Frauen verabreicht werden, wenn nach Ansicht des Arztes der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Säugling überwiegt.

Fertilität

Es liegen keine Daten vom Menschen vor. Bei weiblichen Ratten wurden nach der Verabreichung von Palynziq verminderte Implantationsraten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Palynziq hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Überempfindlichkeitsreaktionen mit Symptomen wie Schwindelgefühl oder Synkope können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Daten umfassen gepoolte Daten aus einer klinischen Prüfung der Phase II (165-205), klinischen Prüfungen der Phase III (165-301 und 165-302) und einer klinischen Prüfung (165-306) bei Kindern und Jugendlichen. Bei der Mehrheit der Patienten traten Reaktionen an der Injektionsstelle (93 %), Arthralgie (85 %) und Überempfindlichkeitsreaktionen (71 %) auf. Zu den klinisch bedeutsamsten Überempfindlichkeitsreaktionen gehören akute systemische Überempfindlichkeitsreaktion (5 %), Angioödem (7 %) und Serumkrankheit (2 %) (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

In diesen klinischen Prüfungen waren die Häufigkeiten von Nebenwirkungen während der Induktionsphase und Titrationsphase (Zeitraum vor dem Erreichen der Erhaltungsphase, in der die Phenylalaninwerte im Blut bei Anwendung einer stabilen Dosis unter 600 Mikromol/l bleiben) am höchsten, was mit dem Zeitraum übereinstimmte, während dessen die Titer von IgM- und Anti-PEG-Antikörpern am höchsten waren. Die Häufigkeiten verringerten sich später mit zunehmender Reife der Immunreaktion (siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 1-14 sind gepoolte Daten zu Nebenwirkungen aus klinischen Prüfungen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren aufgeführt, die mit Palynziq behandelt wurden, sowie aus der Erfahrung nach der Markteinführung.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1 /10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). In jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 1-14: Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Palynziq behandelt wurden

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Induktion/Titration[1]	Erhaltung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Lymphadenopathie	Häufig	Sehr häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktion[2]	Sehr häufig	Sehr häufig
	Akute systemische [illegible]	Häufig	Häufig
	Angioödem[3]	Häufig	Häufig
	Serumkrankheit[3]	Häufig	Gelegentlich
	Anaphylaxie[4]	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Sehr häufig	Sehr häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten[2]	Sehr häufig	Sehr häufig
	Dyspnoe[2]	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz[2,5]	Sehr häufig	Sehr häufig
	Übelkeit	Sehr häufig	Sehr häufig
	Erbrechen	Sehr häufig	Sehr häufig
	Durchfall	Sehr häufig	Sehr häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Alopezie	Häufig	Sehr häufig
	Urtikaria	Sehr häufig	Sehr häufig
	Ausschlag	Sehr häufig	Sehr häufig
	Pruritus	Sehr häufig	Sehr häufig
	Erythem	Sehr häufig	Häufig
	Exfoliation der Haut	Gelegentlich	Häufig
	Makulo-papulöser Ausschlag	Häufig	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie[3]	Sehr häufig	Sehr häufig
	Myalgie	Sehr häufig	Sehr häufig
	Gelenkschwellung	Häufig	Häufig
	Muskuloskelettale Steifigkeit	Häufig	Häufig

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Induktion/Titration[1]	Erhaltung
	Gelenksteife	Häufig	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Injektionsstelle[3]	Sehr häufig	Sehr häufig
	Ermüdung	Sehr häufig	Sehr häufig
Untersuchungen	Hypophenylalaninämie	Sehr häufig	Sehr häufig
	Komplementfaktor C3 erniedrigt[6]	Sehr häufig	Sehr häufig
	Komplementfaktor C4 erniedrigt[6]	Sehr häufig	Sehr häufig
	Hs-CRP-Werte erhöht[7]	Sehr häufig	Sehr häufig

[1]Induktions- und Titrationsphase sind der Zeitraum bis zur Erreichung von Phenylalaninwerten unter 600 Mikromol/l im Blut bei Anwendung einer stabilen Dosis. Sobald Blut-Phenylalaninwerte unter 600 Mikromol/l bei Anwendung einer stabilen Dosis erreicht waren, galt dies als Beginn der Erhaltungsphase.

[2]Überempfindlichkeitsreaktionen beinhalten eine Gruppe von Begriffen einschließlich akuter systemischer Überempfindlichkeitsreaktionen und können sich in einer Reihe von Symptomen wie Angioödem, Schwindelgefühl, Dyspnoe, Ausschlag, Serumkrankheit und Urtikaria äußern.

[3]Siehe „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen".

[4]Die Häufigkeit von Anaphylaxie im Zeitraum nach der Markteinführung kann nicht bestimmt werden.

[5]Abdominalschmerzen setzen sich aus den folgenden Begriffen zusammen: Abdominalschmerz, Schmerzen Oberbauch und abdominale Beschwerden.

[6]Komplementfaktor C3/C4 erniedrigt ist definiert als Veränderung von normalen oder hohen Komplementwerten bei Baseline hin zu niedrigen Komplementwerten nach der Baseline.

[7]Definiert als *High sensitivity* CRP (hsCRP)-Werte oberhalb der oberen Normgrenze (mehr als 2,87 mg/l) über einen Zeitraum von 6 Monaten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Akute systemische Überempfindlichkeitsreaktionen

In Studie 165-306 wurde eine akute systemische Überempfindlichkeitsreaktion bei zwei von 51 (4 %) Patienten berichtet, bei denen jeweils eine Episode während der Induktions- bzw. der Titrationsphase auftrat. Eine der beiden Episoden, die als schwer eingestuft wurde, trat innerhalb von zwei Stunden nach der ersten Dosis auf.

Arthralgie und andere gelenkbedingte klinische Zeichen und Symptome

In klinischen Prüfungen kam es bei 85 % der Patienten zu Episoden, die einer Arthralgie entsprachen (einschließlich Rückenschmerzen, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Schmerz in einer Extremität und Nackenschmerzen). Arthralgien wurden bereits bei der ersten Dosis beobachtet und können jederzeit während der Behandlung auftreten. Das Risiko des Auftretens einer Arthralgie ist in der Induktions-/Titrationsphase 3,1-mal höher als in der Erhaltungsphase.

Schwere Arthralgie (schwere Schmerzen, die alltägliche Selbstversorgungsaktivitäten einschränken) wurde von 5 % der Patienten angegeben. Auf Arthralgie-Episoden wurde reagiert mit Begleitmedikation (z. B. nichtsteroidalen Antiphlogistika, Glukokortikoiden und/oder Antipyretika), Dosisreduktion, Unterbrechung der Behandlung oder Behandlungsabbruch; 97 % der Arthralgie-Episoden waren bis zum Zeitpunkt des Studienendes abgeklungen.

Persistente Arthralgie (mit einer Dauer von mindestens 6 Monaten) trat bei 7 % der Patienten auf. Bei 97 % der Episoden wurde die Dosis nicht geändert; alle Episoden von persistenter Arthralgie klangen ohne Folgeerscheinungen ab.

In Studie 165-306 wurden Arthralgie-Ereignisse bei 37 von 51 (73 %) Patienten berichtet, wobei 16 von 51 (31 %) über Arthralgie-Ereignisse berichteten, die eine Behandlung mit systemischen Steroiden erforderten. Schwere Arthralgie (bis zu zwei Tage andauernd) wurde bei zwei Patienten berichtet, und zwei Patienten (4 %) berichteten über persistierende Arthralgie (Dauer ≥ 6 Monate). Alle Patienten erholten sich.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden bei 93 % der Patienten berichtet. Die häufigsten Reaktionen an der Injektionsstelle (bei mindestens 10 % der Patienten) waren Reaktion an der Injektionsstelle, Erythem, blaue Flecken, Pruritus, Schmerz, Schwellung, Ausschlag, Induration und Urtikaria. Das Risiko des Auftretens von Reaktionen an der Injektionsstelle ist in der Induktions-/Titrationsphase 5,2-mal höher als in der Erhaltungsphase.

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden bereits bei der ersten Dosis beobachtet und können jederzeit während der Behandlung auftreten. Die mittlere Dauer von Reaktionen an der Injektionsstelle betrug 9 Tage und 99 % der Reaktionen an der Injektionsstelle klangen ab.

Insgesamt wurden fünf Reaktionen an der Injektionsstelle berichtet, die dem Bild von granulomatösen Hautläsionen entsprachen: Granulomatöse Dermatitis (trat 15 Monate nach der Behandlung mit Palynziq auf und dauerte 16 Tage), Xanthogranulom (trat 12 Monate nach der Behandlung mit Palynziq auf und dauerte 21 Monate), Pannikulitis an der Injektionsstelle (trat 7 Wochen nach der Behandlung mit Palynziq auf und dauerte 3 Monate) und zwei Fälle von Necrobiosis lipoidica diabeticorum (ein Ereignis trat 9 Monate nach der Behandlung mit Palynziq auf, dauerte 9 Monate, wurde mit Steroidinjektionen behandelt und erfuhr eine Komplikation durch eine *Pseudomonas*-Infektion). Das zweite Ereignis trat 16 Monate nach der Behandlung mit Palynziq auf und hielt noch an. Die vier anderen Reaktionen an der Injektionsstelle klangen wieder ab. Ein weiterer Patient berichtete über eine Weichteilinfektion, die mit mesenterialer Pannikulitis einherging; diese führte zum Absetzen der Behandlung.

Hautreaktionen (nicht beschränkt auf die Injektionsstelle) mit einer Dauer von ≥ 14 Tagen

In klinischen Prüfungen traten bei 43 % der mit Palynziq behandelten Patienten Hautreaktionen (nicht beschränkt auf die Injektionsstelle) mit einer Dauer von mindestens 14 Tagen auf. Das

Risiko des Auftretens von Hautreaktionen mit einer Dauer von mindestens 14 Tagen ist in der Induktions-/Titrationsphase 1,5-mal höher als in der Erhaltungsphase.

Die am häufigsten berichteten Hautreaktionen (mindestens 5 % der Patienten) waren Pruritus und Ausschlag. Darüber hinaus wurden Erythem, Urtikaria, Exfoliation der Haut, generalisierter Ausschlag, erythematöser Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag und juckender Ausschlag berichtet. Die mittlere Dauer dieser Reaktionen betrug 64 Tage (SD: 77); 86 % dieser Reaktionen waren bis zum Zeitpunkt des Studienendes abgeklungen.

Hypophenylalaninämie

In Teil 1 der Studie 165-306 wurde Hypophenylalaninämie bei 9 von 36 (25 %) Patienten berichtet, die mit Pegvaliase behandelt wurden und 9 Episoden von Hypophenylalaninämie angaben. Hypophenylalaninämie trat in der Titrationsphase und in der Erhaltungsphase zwischen 73 und 673 Tage nach Beginn der Palynziq-Behandlung auf.

Immunogenität

In den klinischen Prüfungen 165-205, 165-301 und 165-302 entwickelten alle mit Palynziq behandelten Patienten eine anhaltende Reaktion in Form von Anti-Pegvaliase-Gesamtantikörpern (TAb), die bei nahezu allen Patienten spätestens in Woche 4 nachweisbar waren. Die mittleren TAb-Titer blieben während der Langzeitbehandlung (mehr als 3 Jahre nach Beginn der Behandlung) erhöht. IgM gegen Phenylalanin-Ammoniak-Lyase (PAL) wurde bei nahezu allen Patienten spätestens 2 Monate nach Beginn der Behandlung nachgewiesen, wobei Inzidenz und mittlere Titer im Zeitverlauf allmählich zurückgingen. Anti-PAL-IgG war nach spätestens 4 Monaten bei nahezu allen Patienten nachweisbar; die mittleren Titer blieben während der Langzeitbehandlung relativ stabil.

Durch Pegvaliase induzierte Bildung von Anti-PEG-IgM und -IgG wurde bei nahezu allen Patienten nachgewiesen, wobei die mittleren Titer ihren Höchstwert 1 bis 3 Monate nach Beginn der Behandlung erreichten und bei den meisten Patienten 6 bis 9 Monate nach Beginn der Behandlung wieder auf Baseline-Werte zurückkehrten. Neutralisierende Antikörper (NAb), die in der Lage sind, die Aktivität des Enzyms PAL zu hemmen, wurden spätestens 1 Jahr nach Beginn der Behandlung bei einer Mehrzahl der Patienten nachgewiesen; die mittleren Titer blieben im Verlauf der Langzeitbehandlung relativ stabil.
Bei allen 16 Patienten, bei denen akute systemische Überempfindlichkeitsreaktionen auftraten, war der Test auf Pegvaliase-spezifisches IgE zum Zeitpunkt oder in zeitlicher Nähe der akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen negativ.

Diese Reaktionen entsprachen einer immunkomplexvermittelten Überempfindlichkeit vom Typ III und kamen in den Frühphasen der Behandlung (Induktionsphase und Titrationsphase) am häufigsten vor. Die frühe Immunreaktion war dabei von PEG-IgM, PEG-IgG und PAL-IgM dominiert und die C3/C4-Werte waren auf ihrem niedrigsten Stand. Die Überempfindlichkeitsreaktionen nahmen im Zeitverlauf während der Erhaltungsphase mit sinkender Inzidenz dieser Antikörper ab und die C3/C4-Werte kehrten auf den Baseline-Stand

zurück. Das Vorhandensein von Antikörpertitern war nicht prädiktiv für Überempfindlichkeitsreaktionen.

In diesen klinischen Prüfungen wurde ein direkter Zusammenhang zwischen Pegvaliase-Plasmaexposition und Reduktion von Phenylalanin im Blut beobachtet. Die Pegvaliase-Plasmaexposition wurde primär durch die Immunreaktion auf Pegvaliase bestimmt.

Patienten mit niedrigeren Antikörpertitern aller untersuchten Antikörper einschließlich NAb wiesen aufgrund einer geringeren immunvermittelten Pegvaliase-Clearance höhere Pegvaliasekonzentrationen auf. Bei diesen Patienten bestand daher eine höhere Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von Hypophenylalaninämie. Patienten mit höheren Antikörpertitern benötigten höhere Dosen, um der Clearance entgegenzuwirken und eine Senkung der Phenylalaninwerte im Blut zu erreichen. Aufgrund der erheblichen Variabilität der Antikörpertiter von Patient zu Patient konnte jedoch kein bestimmter Antikörpertiter ermittelt werden, anhand dessen die für eine deutliche Phenylalaninreduktion im Blut erforderliche Pegvaliasedosis oder die Entwicklung einer Hypophenylalaninämie vorhergesagt werden könnte. Zu Beginn der Behandlung (weniger als 6 Monate nach der ersten Verabreichung von Palynziq), also im Stadium mit hoher immunvermittelter Clearance und niedrigen Dosen, erzielten Patienten mit höheren Antikörpertitern eine schwächere Reduktion der Blut-Phenylalaninwerte. Nach der Reifung der frühen Immunreaktion (mehr als 6 Monate nach der ersten Verabreichung von Palynziq) und nach Dosisanpassung zum Zweck der Einstellung der Phenylalanin-Blutwerte in der Langzeitbehandlung sanken die mittleren Phenylalaninwerte im Blut der Patienten unter Fortsetzung der Behandlung weiter ab (siehe Abschnitt 5.1). Die Antikörpertiter waren in der Langzeitbehandlung stabil und Dosissteigerungen gingen nicht mit Anstiegen der Antikörpertiter einher. Die mittleren Dosen stabilisierten sich also ebenfalls im Verlauf der Langzeitbehandlung, und es ergab sich eine anhaltende therapeutische Wirkung.

Patienten in der Studie 165-306 bei Jugendlichen entwickelten vergleichbare Anti-Wirkstoff-Antikörper-Reaktionen. Alle Patienten bildeten TAb, Anti-PAL-IgG und -IgM, Anti-PEG-IgG und -IgM sowie NAb. Die TAb-Titer erreichten nach 3 Wochen ihren Spitzenwert und blieben während der gesamten Behandlung erhalten. Die Anti-PAL-IgM und -IgG-Titer erreichten nach 3 und 6 Monaten ihren Spitzenwert und blieben während der gesamten Behandlung erhalten. Die Anti-PEG-IgM und -IgG-Antikörper erreichten nach 1 bis 2 Monaten ihren Spitzenwert und kehrten nach 6 Monaten wieder auf nahezu Baseline-Werte zurück. Die NAb-Titer erreichten nach 3 Monaten ihren Spitzenwert und blieben während der gesamten Behandlung erhalten. In Studie 165-306 war bei den 2 jugendlichen Patienten, bei denen akute systemische Überempfindlichkeitsreaktionen auftraten, der Test auf Pegvaliase-spezifisches IgE zum Zeitpunkt oder in zeitlicher Nähe der akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen negativ.

Kinder und Jugendliche

Es sind keine Daten aus klinischen Prüfungen über Kinder und Jugendliche im Alter unter 12 Jahren verfügbar. Insgesamt 64 pädiatrische Patienten, 11 aus Studie 165-301 und 1 aus Studie 165-205, alle im Alter von 16 bis 18 Jahren, und 52 aus Studie 165-306 im Alter von 12

bis < 18 Jahren erhielten in klinischen Prüfungen eine Behandlung mit Palynziq. Die Nebenwirkungen waren in Art und Häufigkeit ähnlich wie bei erwachsenen Patienten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Überdosierung

In klinischen Prüfungen wurden Dosen von bis zu 150 mg/Tag untersucht und es wurden keine spezifischen Anzeichen oder Symptome infolge dieser höheren Dosen identifiziert. Es wurden keine Unterschiede im Sicherheitsprofil beobachtet. Zum Umgang mit Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.4 und 4.8.