Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pegvaliase (Palynziq®)

BioMarin International Limited

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 16.07.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **2**
Abbildungsverzeichnis **3**
Abkürzungsverzeichnis **4**
2 Modul 2 – allgemeine Informationen **6**
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel 7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel 7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels 8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete 16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht 16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete 17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 18
2.4 Referenzliste für Modul 2 18

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel 7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel 8
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht 17
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels 18

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Physiologischer Hydroxylierungsweg von *Phe* 10
Abbildung 2-2: Zusammenfassung der möglichen Mechanismen neurokognitiver Beeinträchtigungen durch hohe *Phe*-Werte 12
Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von PAL 14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BH_4	Tetrahydrobiopterin
DOPA	Dihydroxyphenylalanin
EPAR	*European Public Assessment Report*
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.
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
HPA	Hyperphenylalaninämie
LAT1	L-Typ Aminosäuretransporter 1
LNAA	*Large neutral amino acids* (große neutrale Aminosäuren)
PAH	*Phe*-Hydroxylase
PAL	Phenylalanin-Ammoniak-Lyase
PEG	Polyethylenglycol
Phe	Phenylalanin
PKU	Phenylketonurie
PPA	Phenylpyruvat
PZN	Pharmazentralnummer
qBH_2	Quinonoid-Dihydrobiopterin
rAvPAL	Rekombinantes PAL-Enzym aus *Anabaena variabilis*
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	*Summary of Product Characteristics* (Zusammenfassung der

	Merkmale des Arzneimittels)
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
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
ZNS	Zentralnervensystem

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

– Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)

– Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (zum Beispiel Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 2 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die in Abschnitt 2.1.1 und 2.2 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Abschnitte sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des

Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 2 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

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.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Pegvaliase
Handelsname:	Palynziq®
ATC-Code:	A16AB19

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche PZN und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede PZN eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

PZN	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
15270099	EU/1/19/1362/001	2,5 mg	Palynziq® 2,5 mg Injektionslösung in Fertigspritze – 1 Stück
15270113	EU/1/19/1362/002	10 mg	Palynziq® 10 mg Injektionslösung in Fertigspritze – 1 Stück
15270107	EU/1/19/1362/003	20 mg	Palynziq® 20 mg Injektionslösung in Fertigspritze – 1 Stück
15270136	EU/1/19/1362/004	20 mg	Palynziq® 20 mg Injektionslösung in Fertigspritze – 10 Stück

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Sofern Informationen zum Wirkmechanismus des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

PAH-Mangel bei Phenylketonurie blockiert den Phenylalaninabbau und führt zu systemischer Phenylalanin-Akkumulation

Phenylketonurie (PKU) ist eine seltene angeborene Stoffwechselstörung des Aminosäurestoffwechsels, die durch eine verminderte oder fehlende Aktivität der Phenylalanin-Hydroxylase (PAH) gekennzeichnet ist. Es handelt sich um eine chronische Stoffwechselerkrankung, die unbehandelt zu einer Akkumulation von Phenylalanin *(Phe)* im Blut und im Zentralnervensystem (ZNS) führt und mit schweren neurologischen Beeinträchtigungen einhergehen kann. PKU ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die überwiegend auf *Missense*-Mutationen im *PAH*-Gen zurückzuführen ist [1; 2]. Das *PAH*-Gen kodiert für das Enzym PAH, das hauptsächlich in der Leber, aber auch in der Niere exprimiert wird [2]. Durch die Mutation in diesem Gen kommt es zu einer Fehlfaltung des exprimierten Enzyms und einer beeinträchtigten katalytischen Funktion der PAH [1; 3]. Dabei variiert die verbleibende enzymatische Restaktivität der PAH zwischen den Patienten. Deshalb sprechen nur etwa 20 bis 56 % von ihnen auf Therapien an, die auf eine Verstärkung der vorhandenen Enzymfunktion abzielen [4-6]. Klinisch ist die Erkrankung durch eine Vielzahl neurologischer und neurokognitiver Symptome gekennzeichnet, darunter Entwicklungsverzögerungen, Intelligenzminderungen, Verhaltensauffälligkeiten sowie Aufmerksamkeitsstörungen. Trotz frühzeitiger Diagnose und Therapie können insbesondere bei Jugendlichen neuropsychologische Beeinträchtigungen, Probleme der Exekutivfunktionen sowie psychosoziale Belastungen auftreten [7].

Unter physiologischen Bedingungen katalysiert das Enzym PAH die Hydroxylierung der essenziellen α-Aminosäure *Phe* zu Tyrosin, was den Hauptstoffwechselweg von *Phe* darstellt. Der größte Teil des *Phe* aus der Nahrung oder aus endogener Proteolyse, also aus dem physiologischen Abbau körpereigener Proteine, wird über diesen Weg umgesetzt [2]. Die PAH-vermittelte Hydroxylierung stellt den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt im *Phe*-Stoffwechsel dar. Schätzungen zufolge werden lediglich etwa 10-20 % des aufgenommenen *Phe* für den Proteinstoffwechsel genutzt, während der überwiegende Anteil durch PAH zu Tyrosin umgewandelt wird [1].

Phe besitzt eine unpolare Seitenkette, die hydrophobe Wechselwirkungen ermöglicht, und kommt als proteinogener Baustein über die Nahrung in den Organismus. Für die PAH-vermittelte Reaktion in der Leber oder im proximalen Nierentubulus sind molekularer Sauerstoff, Eisen sowie der Cofaktor Tetrahydrobiopterin (BH_4) erforderlich [1; 8]. Während der Hydroxylierungsreaktion wird BH_4 zu Quinonoid-Dihydrobiopterin (qBH_2) oxidiert und anschließend enzymatisch wieder zu BH_4 regeneriert, um eine kontinuierliche *Phe*-Hydroxylierung zu ermöglichen [1].

Da Tyrosin Ausgangsstoff für die Synthese wichtiger Moleküle wie Neurotransmitter und Hormone ist, spielt die Umwandlung von *Phe* zu Tyrosin eine zentrale Rolle im Stoffwechsel [3; 8; 9]. Zu den Stoffwechselwegen von Tyrosin zählen unter anderem seine vollständige Oxidation zu Acetoacetat und Fumarat, die in den Energiestoffwechsel eingespeist werden. Ein Mangel an Tyrosin infolge der gestörten PAH-Aktivität trägt zur Pathophysiologie der neurologischen Symptome bei PKU bei [1].

Neben diesem Hauptweg existieren alternative Stoffwechselwege von *Phe*, die unter normalen Bedingungen weniger bedeutend sind, jedoch bei erhöhten *Phe*-Spiegeln eine größere Rolle spielen. Hierzu zählt die Transaminierung von *Phe* zu Phenylpyruvat (PPA) durch die *Phe*-(Histidin)-Transaminase, die vor allem in der Leber vorkommt. Zudem kann *Phe* in geringem Maß durch *Phe*-Decarboxylase zu Phenylethylamin decarboxyliert werden [2]. PPA sowie weitere entstehende Phenylketone werden renal ausgeschieden und sind namensgebend für die Erkrankung PKU [1]. Abbildung 2-1 stellt den physiologischen *Phe*-stoffwechsel grafisch dar.

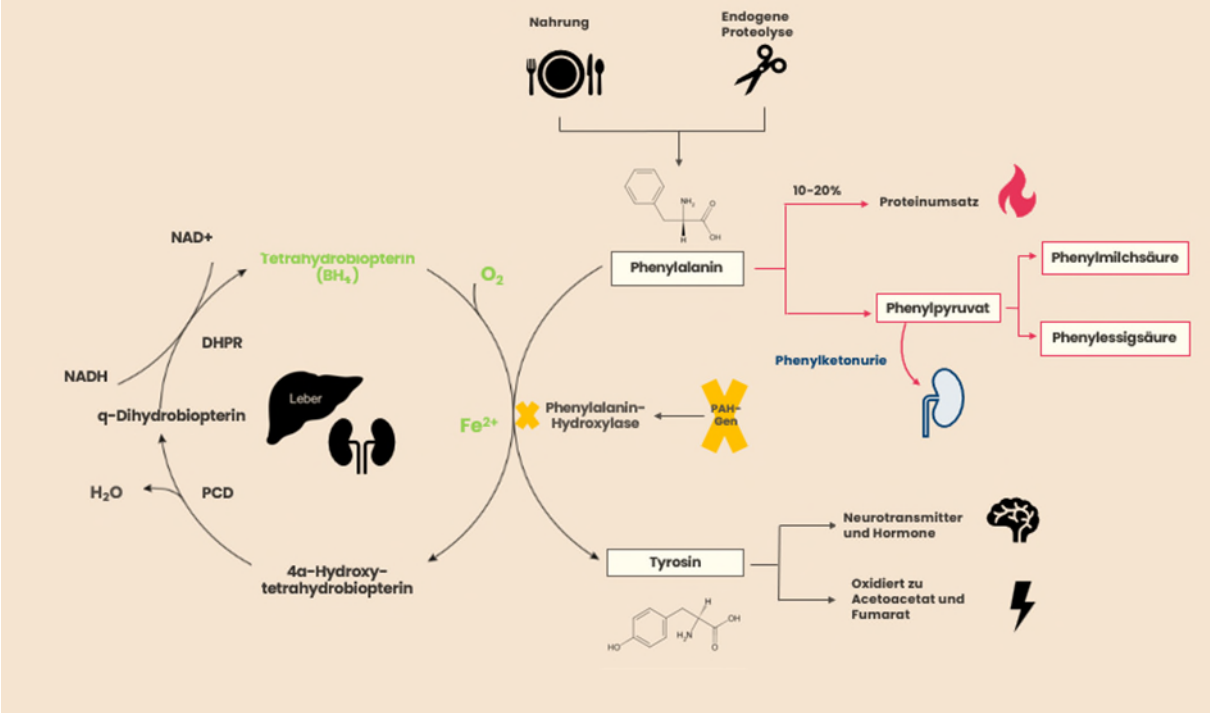


Abbildung 2-1: Physiologischer Hydroxylierungsweg von *Phe*
Modifiziert nach Blau (2010), van Spronsen (2021) und van Wegberg (2017) [4; 9; 10]

Abbildung 2-1 zeigt die Hydroxylierung von *Phe* zu Tyrosin, eine Reaktion, die überwiegend in der Leber, aber auch in den proximalen Nierentubuli abläuft. Für die Hydroxylierung werden BH_4, Eisen (Fe^{2+}) und Sauerstoff (O_2) als Cofaktoren benötigt. Während der Reaktion wird BH_4 zu 4a-Hydroxy-tetrahydrobiopterin oxidiert. Dieses wird durch die Phenylalanin-Carbinolamin-4a-Dehydratase (PCD) zu qBH_2 umgewandelt, wobei H_2O als Nebenprodukt entsteht. qBH_2 wird anschließend enzymatisch durch die Dihydropteridin-Reduktase (DHPR) unter Mitwirkung des Coenzyms Nicotinamidadenindinukleotid in reduzierter Form (NADH) wieder zu BH_4 recycelt, wobei NADH zu NAD^+ oxidiert wird, um die kontinuierliche Hydroxylierung von *Phe* zu ermöglichen. Physiologisch wird *Phe* zu Tyrosin umgewandelt, das eine wichtige Vorstufe für Neurotransmitter darstellt. Tyrosin wird außerdem im Energiestoffwechsel zu Acetoacetat und Fumarat abgebaut. Überschüssiges *Phe* wird teilweise zu PPA metabolisiert, das über die Nieren ausgeschieden wird, und kann außerdem zu Phenylmilchsäure und Phenylessigsäure weiter verstoffwechselt werden.

Erhöhte *Phe*-Konzentrationen beeinträchtigen die Neurotransmittersynthese, Myelinisierung und synaptische Plastizität und lösen oxidativen Stress aus

Bei der PKU führen Mutationen im *PAH*-Gen zu einer verminderten oder fehlenden Enzymaktivität, sodass *Phe* unzureichend oder gar nicht zu Tyrosin metabolisiert werden kann. Da die PAH-vermittelte Hydroxylierung den zentralen Abbauweg für *Phe* darstellt und etwa 90 % des täglich aufgenommenen *Phe* über diesen Weg metabolisiert werden müssen, führt ein PAH-Mangel zu einer stark eingeschränkten *Phe*-Elimination [1]. Infolgedessen kommt es zu einer pathologischen Akkumulation von *Phe* in Blut, Körperflüssigkeiten und Geweben [2; 3; 11]. Diese Akkumulation manifestiert sich klinisch als Hyperphenylalaninämie (HPA) [1].

Die erhöhten *Phe*-Spiegel führen zu einem verstärkten Transport über den L-Typ-Aminosäuretransporter 1 (LAT1) an der Blut-Hirn-Schranke. Aufgrund kompetitiver Mechanismen beeinträchtigt dies die Aufnahme anderer großer neutraler Aminosäuren (*large*

neutral amino acids [LNAA]) in das Gehirn, wodurch die zerebrale Aminosäurehomöostase gestört und die Synthese essenzieller Neurotransmitter reduziert wird. Diese Mechanismen tragen wesentlich zu den neurotoxischen Effekten der HPA bei. Die fehlende Enzymaktivität von PAH führt also dazu, dass nicht nur die *Phe*-Konzentration in Blut, Körperflüssigkeiten und Geweben erhöht ist, sondern auch, dass weniger Tyrosin als Neurotransmittervorstufe im ZNS zur Verfügung steht [6; 12-14].

Zum einen konkurriert *Phe* an der Blut-Hirn-Schranke mit den LNAA Tyrosin und Tryptophan, die als Vorläufer für die Neurotransmitter Dopamin und Serotonin dienen. Alle drei Aminosäuren passieren die Blut-Hirn-Schranke über den Aminosäuretransporter LAT1, wobei dieser eine höhere Affinität zu *Phe* aufweist. Dadurch gelangen bei erhöhten *Phe*-Spiegeln weniger Tyrosin und Tryptophan ins Gehirn, was die Verfügbarkeit für die Monoamin-Synthese reduziert [15-17]. Im Gehirn ist Tyrosin insbesondere an der Biosynthese von Dihydroxy-*Phe* (DOPA) beteiligt, das enzymatisch zu Dopamin umgewandelt wird und anschließend zu Noradrenalin und Adrenalin weiterverarbeitet werden kann. Darüber hinaus dient Tyrosin als Ausgangsstoff für die Bildung von Melanin sowie der Schilddrüsenhormone Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3), die Stoffwechsel, Wachstum und Entwicklung regulieren [2; 3].

Zum anderen wirkt *Phe* als kompetitiver Inhibitor der Enzyme Tyrosin-Hydroxylase und Tryptophan-Hydroxylase, die für die Bildung von Dopamin und Serotonin erforderlich sind. Darüber hinaus hemmen *Phe*-Metabolite die 5-Hydroxytryptophan-Decarboxylase/DOPA-Decarboxylase, ein weiteres Enzym des Neurotransmitterstoffwechsels [2]. Bei stark erhöhten *Phe*-Spiegeln kommt es zudem vermehrt zur spontanen Desaminierung von *Phe* zu PPA, wodurch zusätzliche neuroaktive Metabolite entstehen [1]. Diese Neurotransmitter sind zentral für die Regulation von Stimmung, Emotionen, kognitiven Fähigkeiten und exekutiven Funktionen. Ihre Reduktion stört die neuronale Signalübertragung bereits auf zellulärer Ebene [18].

Des Weiteren beeinflussen hohe *Phe*-Spiegel die Myelinsynthese in Oligodendrozyten. Niedrige Dopamin- und Serotoninspiegel führen zu einer verminderten Aktivität der HMG-CoA-Reduktase, die für die Cholesterinproduktion notwendig ist. Die Cholesterinsynthese ist ein zentraler Bestandteil der Myelinbildung. Eine reduzierte Myelinisierung beeinflusst die elektrische Isolation von Axonen und verlangsamt die Weiterleitung von Aktionspotenzialen, wodurch zeitliche Koordination und Effizienz neuronaler Netzwerke beeinträchtigt werden. Diese Mechanismen betreffen grundlegende neurophysiologische Prozesse, die für höhere kognitive Funktionen erforderlich sind [19; 20]. Neben der Myelinisierung beeinflussen erhöhte *Phe*-Konzentrationen auch die synaptische Plastizität. Die Verfügbarkeit von Neurotransmittern sowie die Integrität der weißen Substanz sind entscheidend für die Modulation synaptischer Stärke, für Lernprozesse und die flexible Anpassung neuronaler Netzwerke. Störungen dieser Prozesse beeinträchtigen die Fähigkeit des Gehirns, Informationen effizient zu integrieren und zu verarbeiten [7].

Zusätzlich induziert erhöhtes *Phe* oxidativen Stress, der das Gleichgewicht zwischen reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffspezies und den antioxidativen Schutzmechanismen stört. Dieser

Stress kann Proteine, Lipide und DNA schädigen und wird mit der Pathophysiologie verschiedener neurodegenerativer Erkrankungen in Verbindung gebracht, darunter Parkinson, Alzheimer, Epilepsie und Demyelinisierung. Im Kontext von PKU führt oxidativer Stress zu einer Zunahme oxidativer Biomarker wie der Sulfhydryl-Oxidation, Malondialdehyd und Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen und ist zudem mit DNA-Schäden in Blutzellen und Gehirngewebe assoziiert. Gleichzeitig werden antioxidative Abwehrmechanismen beeinträchtigt. Dazu gehören enzymatische Systeme wie Katalase, Superoxiddismutase und Glutathionperoxidase. Auch nicht-enzymatische Antioxidantien sind betroffen, darunter Glutathion, L-Carnitin, Coenzym Q10 und Beta-Carotin. Die Schwächung dieser Schutzmechanismen erhöht die Anfälligkeit neuronaler Strukturen gegenüber oxidativem Stress. Oxidativer Stress kann somit die neuronale Energieversorgung stören, die Integrität zellulärer Strukturen beeinträchtigen und die Funktion neuronaler Netzwerke negativ beeinflussen [2]. Die Abbildung 2-2 stellt die möglichen Mechanismen neurokognitiver Beeinträchtigungen durch hohe *Phe*-Werte schematisch dar.

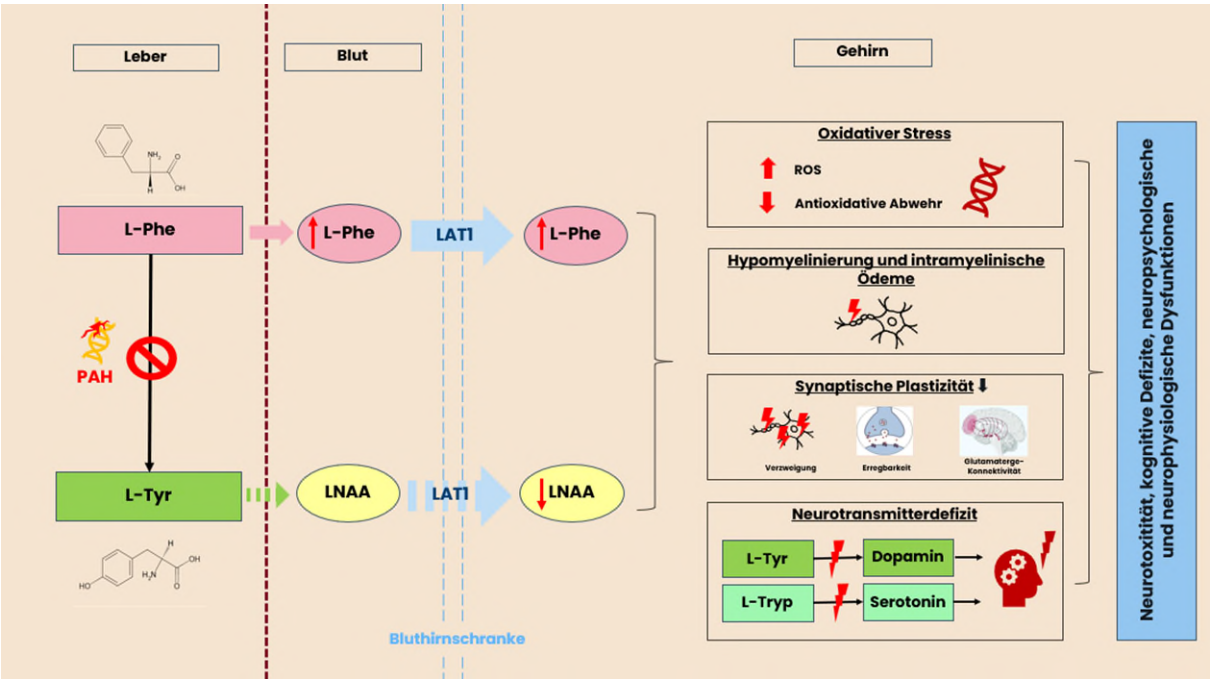


Abbildung 2-2: Zusammenfassung der möglichen Mechanismen neurokognitiver Beeinträchtigungen durch hohe *Phe*-Werte

Modifiziert nach Borges (2022) und van Wegberg (2017) [9; 21]

Die Abbildung 2-2 zeigt wie ein Defekt im PAH-Enzym die Umwandlung von *Phe* zu L-Tyrosin (L-Tyr) verhindert, was zu einer Hyperphenylalaninämie und zu verminderten Verfügbarkeit von LNAA im Gehirn führt. An der Blut-Hirn-Schranke konkurriert *Phe* mit anderen LNAA um den LAT1-Transporter, wobei *Phe* aufgrund seiner höheren Affinität bevorzugt ins Gehirn transportiert wird. Das durch die erhöhte *Phe*-Konzentration verursachte Ungleichgewicht der LNAA trägt zur Neurotoxizität bei, darunter Hypomyelinisierung, oxidativer Stress durch erhöhte reaktive Sauerstoffspezies (ROS), synaptische Dysfunktion und Neurotransmitterdefizite. Betroffen sind insbesondere Dopamin und Serotonin infolge eines Mangels an Tyrosin und Tryptophan (L-Tryp). Diese Mechanismen tragen zu den neurokognitiven Beeinträchtigungen bei PKU bei.

Pegvaliase ist eine Enzymsubstitutionstherapie, die den PAH-unabhängigen Abbau von *Phe* ermöglicht und dadurch die neuronale Belastung reduziert

Pegvaliase (Palynziq®) ist ein rekombinantes Enzympräparat, das die Phenylalanin-Ammoniak-Lyase (PAL) enthält und einen alternativen katabolischen Abbauweg für *Phe* eröffnet. Dieser Stoffwechselweg ist im menschlichen Körper normalerweise nicht vorhanden, sondern kommt in Bakterien, Pflanzen und Hefen vor [22; 23]. Durch den PAH-unabhängigen Mechanismus von Pegvaliase kann *Phe* extrazellulär im Blut abgebaut werden, wodurch die systemische *Phe*-Konzentration reduziert wird und die Belastung des ZNS indirekt verringert wird.

Das enthaltende PAL-Enzym rAvPAL wurde aus dem Cyanobakterium *Anabaena variabilis* isoliert. Es liegt als Homotetramer vor, mit jeweils 567 Aminosäureresten pro Monomer und einem Molekulargewicht von ca. 62 kDa. Zwei Punktmutationen, die Cysteinreste in Serinreste umwandeln, wurden in die native AvPAL-Sequenz eingeführt, um Aggregation über intramolekulare Disulfidbrücken zu verhindern. Nach der Translation durchlaufen die Reste Ala167, Ser168 und Gly169 eine autokatalytische Dehydratisierung und Cyclisierung, wodurch eine elektrophile prosthetische 4-Methylideneimidazol-5-on-Gruppe entsteht, die für die enzymatische Aktivität von rAvPAL essentiell ist. Das rekombinante Protein wird anschließend in *E.coli* produziert, aufgereinigt und anschließend mit einem 20 kDa linearen Polyethylenglycol (PEG) konjugiert, wodurch das Molekulargewicht des fertigen Wirkstoffs auf ca. 1000 kDa ansteigt [8].

Die PEGylierung erfolgt über die ε-Aminogruppen der exponierten Lysinreste des rAvPAL-Proteins (von 72 Lysinresten im Homotetramer, ca. 48 sind oberflächenexponiert), wodurch pro Monomer etwa 8–9 PEG-Ketten konjugiert werden [8]. Die PEG-Schicht erzeugt ein hochviskoses Medium, das die Enzymoberfläche umgibt und somit die Enzymstruktur gegenüber physikalischen und chemischen Denaturierungsprozessen stabilisiert. Außerdem wird durch die PEGylierung die Immunogenität reduziert und die Plasmahalbwertszeit verlängert, sodass das Enzym effizient wirken kann [24-27].

Durch die Substitution des Mechanismus der PAH durch PAL ergibt sich ein alternativer Weg zum Abbau von *Phe*. PAL katalysiert die nicht-oxidative Desaminierung von *Phe* zu Trans-Zimtsäure unter Freisetzung von Ammoniak (NH_3). Die gebildete Trans-Zimtsäure wird in der Leber weiter zu Benzoesäure metabolisiert, anschließend mit Glycin zu Hippursäure (Benzoylglycin) konjugiert und über den Urin ausgeschieden. Das freigesetzte Ammoniak wird über den Harnstoffzyklus verstoffwechselt und überwiegend als Harnstoff eliminiert [8]. Auf diese Weise entsteht ein alternativer Abbauweg für *Phe*, der unabhängig von der endogenen PAH-Aktivität funktioniert. Anders als PAH benötigt PAL keine Cofaktoren wie BH_4. Außerdem sind die entstehenden Metabolite nur gering toxisch [28]. Durch die extrazelluläre Wirkung im Blut wird die systemische *Phe*-Konzentration gesenkt, wodurch die Menge an *Phe*, die über den LAT1-Transporter die Blut-Hirn-Schranke passieren kann, reduziert wird. Auf zellulärer Ebene stabilisiert dieser Mechanismus die neuronale Aminosäure-Homöostase, ohne

dass Tyrosin als Substrat für PAL benötigt wird, und bietet damit einen enzymatischen Ausgleich für den PAH-Defekt [8]. Die Abbildung 2-3 stellt diesen Wirkmechanismus dar.

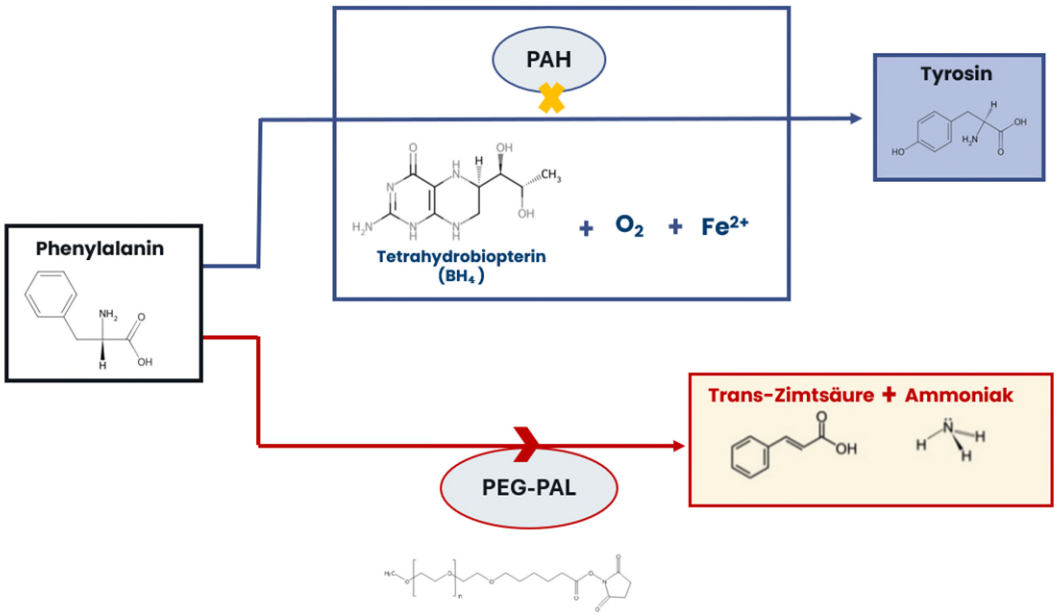


Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von PAL
Modifiziert nach van Wegberg (2017) und Al Hafid [9; 28]

Die Abbildung 2-3 zeigt den Abbau von *Phe* durch PAL. Während die physiologische Hydroxylierung von *Phe* zu Tyrosin durch PAH mit Hilfe der Cofaktoren BH_4, Eisen (Fe^{2+}) und Sauerstoff (O_2) katalysiert wird, wandelt PAL *Phe* direkt in Trans-Zimtsäure und Ammoniak um.

Die Entwicklung von Pegvaliase war notwendig, da frühe Versuche einer oralen PAL-Gabe in magensaftresistenten Kapseln nur eine geringe enzymatische Aktivität in Magensekreten aufwiesen und dadurch nur begrenzte *Phe*-Senkungen erzielten (bis 23 %) [29]. Für eine therapeutisch relevante Wirkung war die Auswahl eines Enzyms mit hohem pharmakologischen Potenzial, die Optimierung der PEGylierung zur Verlängerung der Halbwertszeit und Reduktion der Immunogenität sowie eine geeignete Verabreichungsform erforderlich [30; 31]. Das bakterielle rAvPAL-Enzym wurde ausgewählt, da es im Vergleich zu PAL aus Hefe eine bessere Stabilität, Aktivität und Pharmakokinetik aufweist, wodurch ein effektiver extrazellulärer Abbau von *Phe* ermöglicht wird [8; 31].

Eine systemische *Phe*-Senkung begünstigt die Entwicklung exekutiver Funktionen im Jugendalter

Die Adoleszenz stellt eine neuroentwicklungsbiologisch hochsensible Phase dar, die durch tiefgreifende strukturelle und funktionelle Reifungsprozesse des ZNS gekennzeichnet ist. Ab etwa dem 12. Lebensjahr kommt es zu einer verstärkten Reorganisation neuronaler Netzwerke,

die für höhere kognitive Funktionen, Verhaltensregulation und emotionale Kontrolle von zentraler Bedeutung sind [7; 32].

Insbesondere der Präfrontalkortex, der als neuroanatomische Grundlage exekutiver Funktionen gilt, durchläuft in dieser Phase eine fortschreitende Reifung. Diese strukturellen Veränderungen unterstützen die Ausbildung komplexer kognitiver Kontrollsysteme, die nicht nur der Regulation von Gedanken, sondern auch von Emotionen und Verhalten dienen. Sie ermöglichen die Planung, Ausführung und Überwachung komplexer Handlungsabläufe, insbesondere in neuartigen oder ungewohnten Situationen, und tragen wesentlich zur Bewältigung des Alltags bei. Zu den zentralen Komponenten zählen Inhibition, Arbeitsgedächtnis und flexibler Aufgabenwechsel. Außerdem fördern die Reifungsprozesse des Präfrontalkortex die Fähigkeit, Handlungssequenzen zu planen, das eigene Verhalten zu überwachen und die Aufmerksamkeit gezielt auf relevante Reize zu lenken. Diese Funktionen reifen schrittweise über die Adoleszenz hinweg und bleiben bis ins junge Erwachsenenalter plastisch. Störungen dieser Funktionen treten nicht nur bei PKU, sondern auch bei Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung oder Autismus auf [14; 33-35]. Gleichzeitig nimmt die Myelinisierung, insbesondere in frontalen und frontal-subkortikalen Verbindungen, deutlich zu, wodurch die Geschwindigkeit und Synchronisation neuronaler Signalweiterleitung verbessert und die funktionelle Integration verteilter Hirnnetzwerke gestärkt wird [1; 32].

Ihre Ausbildung erfordert eine fein abgestimmte Interaktion zwischen Neurotransmitterbalance, intakter Myelinisierung und funktionierender synaptischer Plastizität [1; 7; 33]. Erhöhte systemische *Phe*-Konzentrationen beeinflussen genau diese zentralen Mechanismen der neuronalen Funktion. Hohe *Phe*-Spiegel wirken auf die Synthese von Monoamin-Neurotransmittern, auf die Myelinsynthese, auf die synaptische Plastizität und auf die neuronale Energieversorgung. Dies sind Prozesse, die nicht nur für die Aufrechterhaltung neuronaler Aktivität, sondern auch für die Reifung und Stabilisierung neuronaler Netzwerke relevant sind [1]. In der Adoleszenz können gestörte Myelinisierung oder reduzierte Verfügbarkeit von Neurotransmittern die zeitliche Koordination neuronaler Signale beeinträchtigen und dadurch die Effizienz präfrontaler Netzwerke, die exekutive Funktionen tragen, beeinflussen [7; 32; 36].

Pegvaliase senkt die *Phe*-Konzentration unabhängig vom Ausmaß der residualen PAH-Aktivität

Die pharmakologische Behandlung von PKU zielt darauf ab, eine erhöhte systemische *Phe*-Konzentration zu reduzieren. Die bisher verfügbaren Therapien - Sapropterin-Dihydrochlorid (Kuvan) und Sepiapterin (Sephience™) - unterscheiden sich hinsichtlich ihres Wirkprinzips auf molekularer und zellulärer Ebene grundsätzlich von Pegvaliase. Während Sapropterin und Sepiapterin auf eine PAH-Restaktivität angewiesen sind, wirkt Pegvaliase unabhängig davon.

Sapropterin-Dihydrochlorid wird eingesetzt zur Behandlung der HPA bei Patienten mit PKU und ist zugelassen bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten jeden Alters mit PKU, die nachweislich auf eine solche Behandlung ansprechen. Sapropterin wird auch angewendet zur Behandlung einer HPA bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten jeden Alters mit BH_4-

Mangel, die nachweislich auf eine solche Therapie ansprechen [37]. Sapropterin ist die synthetische Form des natürlichen Cofaktors BH_4 und fungiert somit als Aktivator sowie pharmakologisches Chaperon der PAH [6; 38; 39]. Somit ist dieser Ansatz direkt an die genetisch determinierte Funktion der PAH gekoppelt, weshalb nur eine Minderheit der PKU-Patienten therapieresponsiv ist [4-6]. Das Ansprechen ist dabei vom individuellen *PAH*-Genotyp abhängig [18; 40]. Auf pathomechanischer Ebene wirkt Sapropterin innerhalb des gestörten endogenen Stoffwechselwegs, da die Restfunktion der PAH lediglich stabilisiert und verstärkt wird. Im Gegensatz dazu verfolgt Pegvaliase einen kausalen, dem Erkrankungsmechanismus zugrunde liegenden, PAH-unabhängigen Therapieansatz [18].

Sepiapterin (Sephience™) wird bisher zur Behandlung von HPA bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit PKU eingesetzt. Sepiapterin ist seit dem 19.06.2025 zugelassen und ist ein natürlicher Vorläufer von BH_4 und somit ebenfalls an eine PAH-Restaktivität gebunden. Bei Sepiapterin wird die PAH-Aktivität über einen dualen Wirkmechanismus gesteigert [41]. Nach Zellaufnahme wird Sepiapterin über den Pterin-Salvage-Weg zu BH_4 umgewandelt, was die PAH-abhängige Umwandlung von *Phe* zu Tyrosin unterstützt und zusätzlich fehlgefaltete PAH-Enzyme stabilisiert und deren Aktivität erhöht [42].

Der Wirkmechanismus von Sepiapterin ist analog zu dem von Sapropterin. Daraus ergibt sich, dass beide Substanzen nicht für alle Patienten geeignet sind, da bei einem Teil der Population keine ausreichende PAH-Restaktivität vorliegt. Im Gegensatz dazu wirkt Pegvaliase unabhängig von der PAH-Aktivität, da der Abbau von *Phe* extrazellulär im Blut erfolgt. Somit ist Pegvaliase unabhängig vom individuellen *PAH*-Genotyp wirksam [8].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	**orphan (ja / nein)**	**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]	ja	19.06.2026[c]	A
a: Fortlaufende 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. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet in Tabelle 2-3 wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) aus dem *European Public Assessment Report* (EPAR) Anhang I entnommen [43]. Am 28. Januar 2010 wurde Pegvaliase durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) für die Indikation PKU der Status eines Arzneimittels zur Behandlung seltener Erkrankungen (*Orphan Drug***)** zugewiesen [44].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	**Datum der Zulassungserteilung**
Palynziq 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.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Informationen zum Anwendungsgebiet von Pegvaliase (Palynziq®) wurden entsprechend den Angaben in der Fachinformation (SmPC aus dem EPAR Anhang I) entnommen [45].

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für Modul 2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Beschreibung des Wirkmechanismus erfolgte unter Heranziehung von Sekundärliteratur, Übersichtsarbeiten zur Enzymsubstitutionstherapie und zu den Therapieoptionen der PKU sowie präklinischer Studien. Ergänzend wurden die Zulassungsunterlagen der EMA berücksichtigt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. van Spronsen, F. J., Blau, N., Harding, C., Burlina, A., Longo, N. & Bosch, A. M. 2021. Phenylketonuria. *Nat Rev Dis Primers,* 7**,** 36.

2. Schuck, P. F., Malgarin, F., Cararo, J. H., Cardoso, F., Streck, E. L. & Ferreira, G. C. 2015. Phenylketonuria pathophysiology: on the role of metabolic alterations. *Aging and disease,* 6**,** 390.

3. Thiele, A., Mütze, U., Rohde, C., Arelin, M., Kirmse, S., Ceglarek, U., Baerwald, C. & Beblo, S. 2016. Transfer, Transition und kontinuierliche Erwachsenenbetreuung von Patienten mit Phenylketonurie (PKU). *Kinder-und Jugendmedizin,* 16**,** 418–26.

4. Blau, N. 2010. Sapropterin dihydrochloride for phenylketonuria and tetrahydrobiopterin deficiency. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism,* 5**,** 483–94.

5. Burton, B., Grant, M., Feigenbaum, A., Singh, R., Hendren, R., Siriwardena, K., Phillips III, J., Sanchez-Valle, A., Waisbren, S. & Gillis, J. 2015. A randomized, placebo-controlled, double-blind study of sapropterin to treat ADHD symptoms and executive function impairment in children and adults with sapropterin-responsive phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism,* 114**,** 415–24.

6. Vockley, J., Andersson, H. C., Antshel, K. M., Braverman, N. E., Burton, B. K., Frazier, D. M., Mitchell, J., Smith, W. E., Thompson, B. H. & Berry, S. A. 2014. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genetics in medicine,* 16**,** 188–200.

7. Câmara, B., Florindo, C., De Lima, C. B., Correia, N., Fernandes, I., Batista, M., Gaspar, A. & Janeiro, P. 2025. Rethinking phenylalanine levels in phenylketonuria for optimal neurocognitive development beyond childhood. *Frontiers in Pediatrics,* 13**,** 1488809.

8. European Medicines Agency (EMA) 2019. Palynziq (Pegvaliase): EPAR.

9. Van Wegberg, A., MacDonald, A., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A., Burlina, A., Campistol, J., Feillet, F. & Giżewska, M. 2017. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet journal of rare diseases,* 12**,** 162.

10. Van Spronsen, F. J., van Wegberg, A. M., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. M., Burlina, A., Campistol, J., Feillet, F. & Giżewska, M. 2017. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *The lancet Diabetes & endocrinology,* 5**,** 743–56.

11. van Wegberg, A. M. J., MacDonald, A., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Beblo, S., Blau, N., Bosch, A. M., Burlina, A., Campistol, J., Coşkun, T., Feillet, F., Giżewska, M., Huijbregts, S. C., Leuzzi, V., Maillot, F., Muntau, A. C., Rocha, J. C., Romani, C., Trefz, F. & van Spronsen, F. J. 2025. European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria: First revision. *Mol Genet Metab,* 145**,** 109125.

12. Choi, T. B. & Pardridge, W. M. 1986. Phenylalanine transport at the human blood-brain barrier. Studies with isolated human brain capillaries. *Journal of Biological Chemistry,* 261**,** 6536–41.

13. Krause, W., Halminski, M., McDonald, L., Dembure, P., Salvo, R., Freides, D. & Elsas, L. 1985. Biochemical and neuropsychological effects of elevated plasma phenylalanine in patients with treated phenylketonuria. A model for the study of phenylalanine and brain function in man. *The Journal of clinical investigation,* 75**,** 40–8.

14. Bilder, D. A., Noel, J. K., Baker, E. R., Irish, W., Chen, Y., Merilainen, M. J., Prasad, S. & Winslow, B. J. 2016. Systematic review and meta-analysis of neuropsychiatric symptoms and executive functioning in adults with phenylketonuria. *Developmental Neuropsychology,* 41**,** 245–60.

15. De Groot, M. J., Sijens, P. E., Reijngoud, D.-J., Paans, A. M. & Van Spronsen, F. J. 2015. Phenylketonuria: brain phenylalanine concentrations relate inversely to cerebral protein synthesis. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism,* 35**,** 200–5.

16. Knudsen, G., Hasselbalch, S., Toft, P., Christensen, E., Paulson, O. & Lou, H. 1995. Blood-brain barrier transport of amino acids in healthy controls and in patients with phenylketonuria. *Journal of inherited metabolic disease,* 18**,** 653–64.

17. van Vliet, D., Bruinenberg, V. M., Mazzola, P. N., van Faassen, M. H., de Blaauw, P., Kema, I. P., Heiner-Fokkema, M. R., van Anholt, R. D., van der Zee, E. A. & van Spronsen, F. J. 2015. Large neutral amino acid supplementation exerts its effect through three synergistic mechanisms: proof of principle in phenylketonuria mice. *PLoS One,* 10**,** e0143833.

18. Leuzzi, V., Carducci, C., Carducci, C., Chiarotti, F., Artiola, C., Giovanniello, T. & Antonozzi, I. 2006. The spectrum of phenylalanine variations under tetrahydrobiopterin load in subjects affected by phenylalanine hydroxylase deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism,* 29**,** 38–46.

19. Mathews, E. S., Mawdsley, D. J., Walker, M., Hines, J. H., Pozzoli, M. & Appel, B. 2014. Mutation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA synthase I reveals requirements for isoprenoid and cholesterol synthesis in oligodendrocyte migration arrest, axon wrapping, and myelin gene expression. *Journal of Neuroscience,* 34**,** 3402–12.

20. Scarabino, T., Popolizio, T., Tosetti, M., Montanaro, D., Giannatempo, G., Terlizzi, R., Pollice, S., Maiorana, A., Maggialetti, N. & Carriero, A. 2009. Phenylketonuria: white-matter changes assessed by 3.0-T magnetic resonance (MR) imaging, MR spectroscopy and MR diffusion Fenilchetonuria: studio RM a 3, 0 T delle alterazioni della sostanza bianca con imaging di base, di spettroscopia e di diffusione.

21. Borges, A. C., Broersen, K., Leandro, P. & Fernandes, T. G. 2022. Engineering Organoids for in vitro Modeling of Phenylketonuria. *Frontiers in Molecular Neuroscience,* 14**,** 787242.

22. Fritz, R. R., Hodgins, D. & Abell, C. 1976. Phenylalanine ammonia-lyase. Induction and purification from yeast and clearance in mammals. *Journal of Biological Chemistry,* 251**,** 4646–50.

23. Koukol, J. & Conn, E. E. 1961. The metabolism of aromatic compounds in higher plants: IV. Purification and properties of the phenylalanine deaminase of Hordeum vulgare. *Journal of Biological Chemistry,* 236**,** 2692–8.

24. Gámez, A., Sarkissian, C. N., Wang, L., Kim, W., Straub, M., Patch, M. G., Chen, L., Striepeke, S., Fitzpatrick, P. & Lemontt, J. F. 2005. Development of pegylated forms of recombinant Rhodosporidium toruloides phenylalanine ammonia-lyase for the treatment of classical phenylketonuria. *Molecular Therapy,* 11**,** 986–9.

25. Ikeda, K., Schiltz, E., Fujii, T., Takahashi, M., Mitsui, K., Kodera, Y., Matsushima, A., Inada, Y., Schulz, G. & Nishimura, H. 2005. Phenylalanine ammonia-lyase modified with polyethylene glycol: potential therapeutic agent for phenylketonuria. *Amino acids,* 29**,** 283–7.

26. Longo, N., Harding, C. O., Burton, B. K., Grange, D. K., Vockley, J., Wasserstein, M., Rice, G. M., Dorenbaum, A., Neuenburg, J. K. & Musson, D. G. 2014. Single-dose, subcutaneous recombinant phenylalanine ammonia lyase conjugated with polyethylene glycol in adult patients with phenylketonuria: an open-label, multicentre, phase 1 dose-escalation trial. *The Lancet,* 384**,** 37–44.

27. Wang, L., Gamez, A., Sarkissian, C. N., Straub, M., Patch, M. G., Han, G. W., Striepeke, S., Fitzpatrick, P., Scriver, C. R. & Stevens, R. C. 2005. Structure-based chemical modification strategy for enzyme replacement treatment of phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism,* 86**,** 134–40.

28. Al Hafid, N. & Christodoulou, J. 2015. Phenylketonuria: a review of current and future treatments. *Translational pediatrics,* 4**,** 304.

29. Sarkissian, C. N., Shao, Z., Blain, F., Peevers, R., Su, H., Heft, R., Chang, T. M. & Scriver, C. R. 1999. A different approach to treatment of phenylketonuria: phenylalanine degradation with recombinant phenylalanine ammonia lyase. *Proceedings of the National Academy of Sciences,* 96**,** 2339–44.

30. Longo, N., Zori, R., Wasserstein, M. P., Vockley, J., Burton, B. K., Decker, C., Li, M., Lau, K., Jiang, J. & Larimore, K. 2018. Long-term safety and efficacy of pegvaliase for the treatment of phenylketonuria in adults: combined phase 2 outcomes through PAL-003 extension study. *Orphanet journal of rare diseases,* 13**,** 108.

31. Sarkissian, C. N., Gámez, A., Wang, L., Charbonneau, M., Fitzpatrick, P., Lemontt, J. F., Zhao, B., Vellard, M., Bell, S. M. & Henschell, C. 2008. Preclinical evaluation of multiple species of PEGylated recombinant phenylalanine ammonia lyase for the treatment of phenylketonuria. *Proceedings of the National Academy of Sciences,* 105**,** 20894–9.

32. Pinto, A., Daly, A., Evans, S., Ashmore, C. & MacDonald, A. 2025. Navigating Adolescence with PKU: Adherence, Metabolic Control, and Wellbeing in a UK Clinical Centre. *Nutrients,* 17.

33. Rauch, W. A. 2022. Exekutive Funktionen. *In:* Gebhardt, M., Scheer, D. & Schurig, M. (eds.) *Handbuch der sonderpädagogischen Diagnostik. Grundlagen und Konzepte der Statusdiagnostik, Prozessdiagnostik und Förderplanung.* Regensburg: Universitätsbibliothek.

34. Beckhauser, M. T., Vieira, M. B. M., Iser, B. M., de Luca, G. R., Masruha, M. R., Lin, J. & Streck, E. L. 2020. Attention deficit disorder with hyperactivity symptoms in early-treated phenylketonuria patients. *Iranian Journal of Child Neurology,* 14**,** 93.

35. Casey, B. J. & Jones, R. M. 2010. Neurobiology of the adolescent brain and behavior: implications for substance use disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry,* 49**,** 1189–201.

36. Antenor-Dorsey, J. A. V., Hershey, T., Rutlin, J., Shimony, J. S., McKinstry, R. C., Grange, D. K., Christ, S. E. & White, D. A. 2013. White matter integrity and executive abilities in individuals with phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism,* 109**,** 125–31.

37. European Medicines Agency (EMA) 2009. Kuvan (Sapropterin): EPAR - Anhang I - Summary of Product Characteristics (DE).

38. Burton, B., Grange, D., Milanowski, A., Vockley, G., Feillet, F., Crombez, E., Abadie, V., Harding, C., Cederbaum, S. & Dobbelaere, D. 2007. The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label, screening study. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism,* 30**,** 700–7.

39. Levy, H. L., Milanowski, A., Chakrapani, A., Cleary, M., Lee, P., Trefz, F. K., Whitley, C. B., Feillet, F., Feigenbaum, A. S. & Bebchuk, J. D. 2007. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *The Lancet,* 370**,** 504–10.

40. Muntau, A. C., Röschinger, W., Habich, M., Demmelmair, H., Hoffmann, B., Sommerhoff, C. P. & Roscher, A. A. 2002. Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *New England Journal of Medicine,* 347**,** 2122–32.

41. European Medicines Agency (EMA) 2025. Sephience (Sepiapterin): EPAR - Anhang I - Summary of Product Characteristics (DE).

42. Smith, N., Longo, N., Levert, K., Hyland, K. & Blau, N. 2019. Exploratory study of the effect of one week of orally administered CNSA-001 (sepiapterin) on CNS levels of tetrahydrobiopterin, dihydrobiopterin and monoamine neurotransmitter metabolites in healthy volunteers. *Molecular genetics and metabolism reports,* 21**,** 100500.

43. European Medicines Agency (EMA) 2026. Palynziq (Pegvaliase): EPAR - Anhang I - Summary of Product Characteristics (DE).

44. European Medicines Agency (EMA) 2010. Public summary of opinion on orphan designation - Pegylated recombinant phenylalanine ammonia lyase for the treatment of hyperphenylalaninaemia. 24 February 2010 - EMA/COMP/748610/2009 - Committee for Orphan Medicinal Products.

45. European Medicines Agency (EMA) 2019. Palynziq (Pegvaliase): EPAR - Anhang I - Summary of Product Characteristics (DE).