Dokumentvorlage, Version vom 08.04.2026

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pegvaliase (Palynziq®)

BioMarin International Limited

Modul 3 A

Behandlung von Patienten ab dem Alter von 12 Jahren mit Phenylketonurie (PKU), deren Phenylalaninwerte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phenylalaninwerte im Blut von über 600 Mikromol/l).

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V

Stand: 16.07.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 3
Abbildungsverzeichnis ... 4
Abkürzungsverzeichnis ... 5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen ... 7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 ... 11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 ... 11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ... 13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung ... 24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland ... 30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ... 32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 38
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 ... 39
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 ... 40
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ... 51
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer ... 51
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie ... 53
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 55
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ... 57
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten ... 60
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen ... 61
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 ... 62
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 ... 63
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 64
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation ... 64
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen ... 78
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels ... 79
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan ... 79
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 86
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 ... 87
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 ... 87
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V ... 88
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 ... 89

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben 90
3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6 92

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Daten zur Prävalenz und Inzidenz von PKU in Deutschland aus dem nationalen NBS 31
Tabelle 3-2: Herleitung der Geburtsprävalenz für PKU in Deutschland 32
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 33
Tabelle 3-4: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 34
Tabelle 3-5: Anteile der HPA und PKU-Patienten, die durch Vorbehandlung (Diät und/oder Sapropterin) eine Kontrolle der *Phe*-Spiegel (*Phe* < 600 µmol/l) erreichen können, gemäß [96] 36
Tabelle 3-6: Prognose für die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 38
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 39
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 52
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 53
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 56
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 57
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 59
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) 60
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) 61
Tabelle 3-15: Empfohlenes Dosierungsschema 65
Tabelle 3-16: Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Palynziq behandelt wurden 73
Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 88
Tabelle 3-18: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet 91

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: *Phe*-Stoffwechsel 15
Abbildung 3-2: Pathomechanismus der PKU 18
Abbildung 3-3: Symptomspektrum der PKU (A) und Prävalenz von Komorbiditäten (B) 23
Abbildung 3-4: *Phe*-Teufelskreis 28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BBB	*Blood brain barrier*
BH_4	Tetrahydrobiopterin
CI	*Confidence interval*
DGNS	Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenscreening
DNAJC12	DnaJ *Heat Shock Protein Family* (Hsp40) *Member* C12
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency*)
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.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
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
HCP	*Healthcare Professional* (Angehöriger der Gesundheitsberufe)
HPA	Hyperphenylalaninämie
IQ	Intelligenzquotient
IU	*International Unit*
LAT1	*Large neutral amino acid transporter 1*
LNAA	*large neutral amino acids*
L-Phe	L-Phenylalanin

Abkürzung	Bedeutung
L-Tyr	L-Tyrosin
MAH	*Marketing Authorisation Holder* (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
NBS	Neugeborenen-Screening
PAH	Phenylalanin-Hydroxylase
PAL	Phenylalanin-Ammoniak-Lyase
PEG	Polyethylenglykol
Phe	Phenylalanin
PKU	Phenylketonurie
PL	*Package Leaflet* (Packungsbeilage)
PR	*Prevalence Ratio*
PSUR	*Periodic Safety Update Report* (Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht)
RMP	*Risk-Management-Plan*
ROS	*Reactive oxygen species*
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	*Summary of Product Characteristics* (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
TyrH	Tyrosinhydroxylase
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
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die 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.

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.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene 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 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

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 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

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.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Pegvaliase (Palynziq®) ist indiziert zur 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].

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 [2]. Am 3. Mai 2019 erfolgte die europäische Zulassung zur Behandlung von Patienten ab dem Alter von 16 Jahren mit PKU, deren Phenylalaninwerte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phenylalaninwerte im Blut von über 600 µmol/l) [3].

Die europäische Zulassung für die Erweiterung des Anwendungsgebiets um pädiatrische Patienten im Alter von 12 bis 15 Jahren erfolgte am 19.06.2026. Die Population der Patienten ab 16 Jahren war bereits im Jahr 2019 Gegenstand einer Nutzenbewertung (Vorgangsnummer: 2019-07-01-D-467) mit Beschlussfassung am 19. Dezember 2019 [4].

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch V (SGB V) und § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gilt der Zusatznutzen von Pegvaliase 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. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der für die Zulassung relevanten Studien festgestellt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Es fanden zwei Beratungsgespräche zur Anwendung von Pegvaliase statt:

- am 15. März 2019, Vorgangsnummer: 2019-B-011 [5]
- am 27. März 2026, Vorgangsnummer: 2026-B-009 [6]

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 zVT sind nicht zu erbringen.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Fachinformation und weitere Quellen zum Zulassungsstatus und Anwendungsgebiet von Pegvaliase wurden über die Homepage der EMA abgerufen [1; 7]. Weiterhin wurden die vom G-BA übermittelten Niederschriften zu den oben aufgeführten Beratungsgesprächen herangezogen [5; 6].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 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.

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

2. 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.

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

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pegvaliase vom 19. Dezember 2019.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2019-B-011.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2026. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2026-B-009.

7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) 2025. S2k-Leitlinie Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien, schwere kombinierte Immundefekte (SCID), Sichelzellkrankheit, 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) und Mukoviszidose - AWMF-Register Nr. 024-012 - Version 5.1.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation" genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 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 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, HPA), was unbehandelt zu schwerwiegenden neurologischen Beeinträchtigungen und Entwicklungsverzögerungen führen kann. Unbehandelt entwickelt sich das Vollbild der PKU mit einer graduellen Entwicklungsverzögerung, einem verlangsamten Wachstum, Mikrozephalie, Verhaltensauffälligkeiten sowie neurologischen, kognitiven und motorischen Beeinträchtigungen. Aufgrund der Schwere der Erkrankung ist die PKU seit 1969 in Deutschland Teil des Neugeborenen-Screenings (NBS), sodass unmittelbar nach der Geburt eine Behandlung eingeleitet werden kann. Die bisher übliche Basistherapie erfordert eine lebenslange, äußerst restriktive Ernährung mit stark reduziertem *Phe*-Gehalt. Da *Phe* als Bestandteil von Proteinen über die Nahrung aufgenommen wird, geht die Therapie mit einer erheblichen Einschränkung natürlicher proteinreicher Lebensmittel einher. Trotz frühzeitigem Beginn und konsequenter Durchführung einer *Phe*-restriktiven Diät können schwerwiegende neuropsychiatrische, kognitive und somatische Symptome auftreten, die die Lebensqualität in mehreren Dimensionen einschließlich körperlicher, emotionaler, sozialer und exekutiver Funktionen erheblich beeinträchtigen. Diese neuropsychiatrischen und kognitiven Folgen sind teilweise irreversibel und können die selbstbestimmte Lebensführung dauerhaft einschränken [1-3]. Die Altersgruppe der 12- bis 15-Jährigen, die von der Indikationserweiterung von Pegvaliase umfasst wird, profitiert besonders von dieser neuen, kausalen Therapieoption, da in diesem Entwicklungsstadium entscheidende Reifeprozesse im Gehirn stattfinden. Eine unzureichende Stoffwechselkontrolle in dieser sensiblen Entwicklungsphase kann nachhaltige Auswirkungen auf kognitive und psychosoziale Funktionen haben, was die Notwendigkeit einer effektiven metabolischen Kontrolle in diesem Alter verdeutlicht [4; 5].

Vererbte Genmutationen führen zu einem Anstieg der *Phe*-Konzentration im Blut

Das Phenylalanin-Hydroxylase (*PAH*)-Gen kodiert für das Enzym PAH, das in der Leber und den Nieren exprimiert wird und die Umwandlung von *Phe* zu Tyrosin katalysiert (Abbildung 3-1). Etwa 90 % der über die Ernährung aufgenommenen *Phe*-Menge wird über diesen Weg verstoffwechselt. Die Hydroxylierung von *Phe* durch PAH ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt im *Phe*-Stoffwechsel und erfordert neben Eisen und molekularem Sauerstoff Tetrahydrobiopterin (BH_4) als Cofaktor. Das Protein DnaJ *Heat Shock Protein Family* (Hsp40) *Member* C12 (DNAJC12) gewährleistet dabei als Co-Chaperon eine korrekte Proteinfaltung.

Die Ursache für die PKU liegt in autosomal-rezessiv vererbten Mutationen im *PAH*-Gen. Es handelt sich größtenteils um *Missense*-Mutationen, durch die andere Aminosäuresequenzen im Protein entstehen. Patienten zeigen häufig eine kombinierte Heterozygotie, d. h. sie tragen zwei unterschiedliche *PAH*-Varianten, was zu mehr als 2.600 bekannten PKU-verursachenden Genotypen führt. Während Mutationen im *PAH*-Gen die Hauptursache der PKU darstellen und für den überwiegenden Anteil der Fälle verantwortlich sind, machen andere genetische Ursachen nur einen kleinen Teil der HPA aus. Hierzu zählen Mutationen, die Defekte im BH-Stoffwechsel verursachen, sowie Mutationen im *DNAJC12*-Gen. Zusammen entfallen auf diese Formen etwa 1 – 2 % der Fälle, während rund 98 % auf PAH-Mutationen zurückzuführen sind. Bei Patienten mit PKU ist aufgrund dieser Mutationen eine stark verringerte oder nicht vorhandene Enzymaktivität zu beobachten oder das Enzym PAH fehlt vollständig [2; 6].

Als Folge steigt abhängig von der PAH-Restaktivität die Konzentration von *Phe* im Blut bei einer gleichzeitig verringerten Tyrosin-Konzentration. Als Reaktionsprodukt der *Phe*-Umwandlung durch PAH spielt Tyrosin u. a. eine wichtige Rolle als Substrat bei der Synthese von Melanin und den Neurotransmittern Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin. Die erhöhte *Phe*-Konzentration im Blut führt daher zu einer verminderten Verfügbarkeit von Neurotransmittern – insbesondere Dopamin und Serotonin – und somit zu einer Beeinträchtigungen der kognitiven Funktionen, der Aufmerksamkeit und der Stimmungslage, da ihre Synthese durch erhöhte Phenylalaninspiegel im Gehirn gehemmt wird. Bei einer unbehandelten PKU werden außerdem Phenylpyruvat und andere Phenylketone gebildet, die mit dem Urin ausgeschieden werden und so der Erkrankung ihren Namen gaben [2].

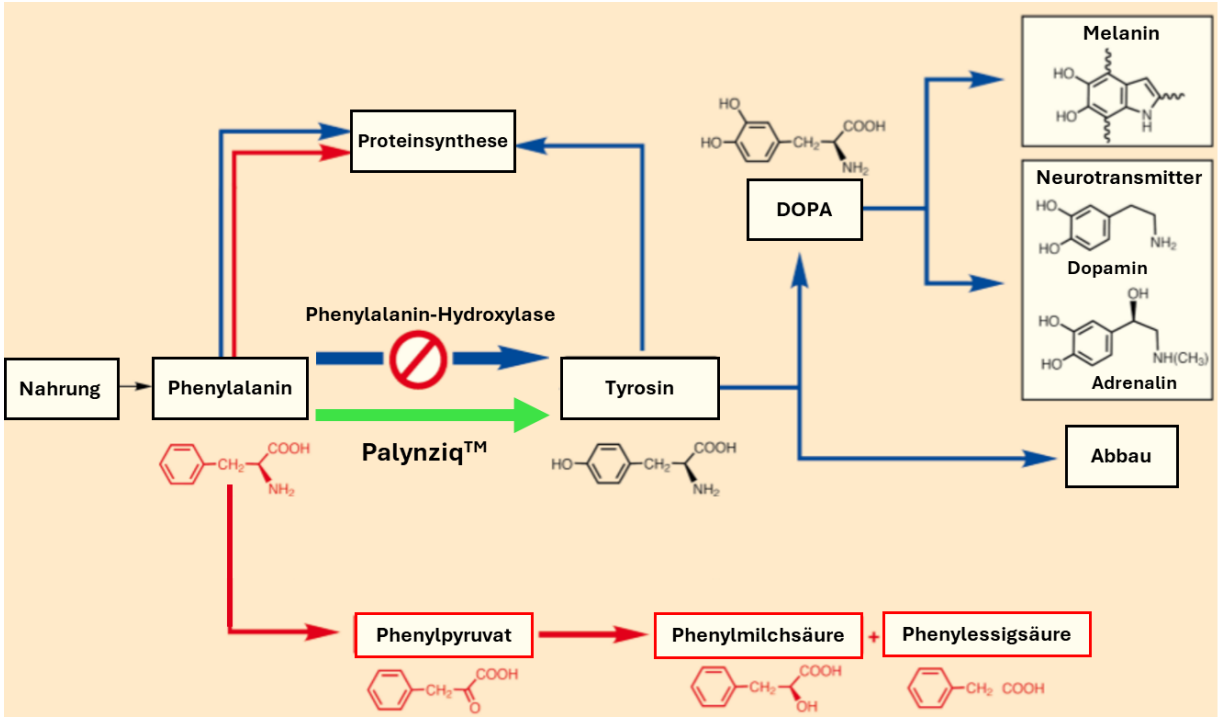


Abbildung 3-1: *Phe*-Stoffwechsel
Entnommen aus Roth (2018) [7]
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

PKU wird in Deutschland im Rahmen des NBS diagnostiziert

Bei einer unbehandelten PKU kommt es zu schwerster psychomotorischer Retardierung infolge von irreversiblen neurologischen Schäden und ausgeprägten intellektuellen Beeinträchtigungen. Demgegenüber stehen mit der diätetischen Therapie, Sapropterin (Kuvan) sowie Sepiapterin (Sephience™) wirksame Behandlungsoptionen zur Verfügung, die bei rechtzeitigem Beginn eine altersentsprechende kognitive Entwicklung ermöglichen und schwere Folgeschäden verhindern. Dies unterstreicht die zentrale Bedeutung einer frühzeitigen Diagnose und Behandlung der PKU im Rahmen des NBS [1-3].

In Deutschland erfolgt die Diagnostik der PKU seit 1969 flächendeckend im Rahmen des NBS [8]. Dem Säugling wird in der Regel im Alter von 36 bis 72 Lebensstunden Blut abgenommen und das Blut auf einer standardisierten Testkarte an eines der Screening-Labore geschickt. Die derzeit im NBS eingesetzten Analysemethoden erlauben einen ersten Krankheitsverdacht. Ergibt sich im Rahmen des Screenings eine erhöhte Konzentration für *Phe*, so erfolgt in einem pädiatrischen Stoffwechselzentrum die Konfirmationsdiagnostik [3].

Bei Vorliegen einer HPA (*Phe* > 120 µmol/l) erfolgt außerdem eine Differentialdiagnostik, um einen BH_4- oder DNAJC12-Mangel sowie mögliche Lebererkrankungen als Ursache auszuschließen, da hier andere Behandlungsansätze erforderlich sind als bei einer PKU [1; 3].

PKU gilt international als Modellbeispiel für die Effektivität eines strukturierten NBS [9]. Durch die präsymptomatische Identifikation betroffener Neugeborener mittels eines sensitiven

und spezifischen Screeningverfahrens kann die Therapie unmittelbar eingeleitet und das Auftreten irreversibler Schäden zuverlässig verhindert werden. Damit überwiegt der Nutzen einer frühen Diagnose deutlich die potenziellen Belastungen durch das Screening.

Die Klassifikation der PKU erfolgt unter Berücksichtigung der BH_4-Responsivität

Die Klassifikation der PKU erfolgte lange Zeit über die maximale *Phe*-Konzentration vor Therapiebeginn. Historisch wurde zwischen der klassischen und milden PKU und der HPA unterschieden [10]. Da die Diagnose mittlerweile kurz nach der Geburt im Rahmen des NBS gestellt und die Behandlung mit *Phe*-restriktiver Diät sowie bei BH_4-responsiven Patienten mit PAH-Chaperonen sehr früh begonnen wird, ist diese Herangehensweise nicht mehr anwendbar. Deshalb empfiehlt die aktuelle europäische Leitlinie die folgende Einteilung unter Berücksichtigung der BH_4-Responsivität [1]:

- Keine Behandlung erforderlich (*Phe* < 360 µmol/l)
- Behandlung erforderlich, mit Cofaktor-Responsivität
- Behandlung erforderlich, ohne Cofaktor-Responsivität

Hohe *Phe*-Konzentrationen beeinträchtigen die Neurotransmittersynthese und führen zu Veränderungen in der weißen Substanz und zu oxidativem Stress

Die Folgen von PKU zeigen sich vorrangig im Gehirn (Abbildung 3-2); der genaue Pathomechanismus hierfür ist jedoch bis heute nur unvollständig aufgeklärt. Gesichert ist hingegen, dass *Phe* das primäre Neurotoxin bei PKU darstellt und mehrere Mechanismen eine Rolle spielen [2].

Zum einen beeinträchtigt eine HPA indirekt die Neurotransmittersynthese, indem der Spiegel des Substrates Tyrosin im Gehirn reduziert wird. Neurotransmitter sind chemische Botenstoffe, die die Signalübertragung zwischen Neuronen sowie zwischen Neuronen und anderen Zellen des Körpers vermitteln, modulieren und regulieren. Sie spielen eine zentrale Rolle für die Aufrechterhaltung neuronaler Funktion, die Informationsverarbeitung im zentralen Nervensystem sowie für kognitive Prozesse wie Lernen, Gedächtnisbildung und Aufmerksamkeit. Mehrere Studien haben gezeigt, dass hohe *Phe*-Konzentrationen mit einem Mangel insbesondere von Serotonin sowie von Dopamin und Noradrenalin verbunden sind [2; 11-15]. Die großen neutralen Aminosäuren (*large neutral amino acids*, LNAA) Tyrosin und Tryptophan, die Substrate für die Dopamin- bzw. Serotoninsynthese sind, konkurrieren mit *Phe* um den gemeinsamen großen neutralen Aminosäuren Transporter 1 (*large neutral amino acids transporter 1*, LAT1) an der Blut-Hirn-Schranke. Da dieser eine höhere Affinität zu *Phe* besitzt als zu Tyrosin oder Tryptophan, führen erhöhte *Phe*-Konzentrationen im Blut zu einer verstärkten Aufnahme von *Phe* in das Gehirn. Dadurch wird der Transport von Tyrosin und Tryptophan ins Gehirn reduziert, was die für die Neurotransmittersynthese verfügbare Menge dieser Substrate verringert [16]. Außerdem wirkt *Phe* als kompetitiver Inhibitor der Tyrosinhydroxylase und der Tryptophanhydroxylase, welche die Synthese der Neurotransmitter Dopamin und Serotonin im Gehirn katalysieren [15]. Ein Serotoninmangel kann das erhöhte Auftreten von Angst- und Depressionsstörungen bei Patienten mit PKU erklären [2]. Ein Dopaminmangel wird als mögliche Ursache für Symptome wie exekutive

Dysfunktion und Verhaltensveränderungen diskutiert. Diese ähneln Symptomen einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) und treten auch bei frühzeitig behandelten Patienten mit PKU häufig auf [17; 18].

Zum anderen ist eine HPA mit charakteristischen Veränderungen der weißen Substanz des Gehirns assoziiert. Auf zellulärer Ebene führen erhöhte *Phe*-Konzentrationen zu einer verminderten dendritischen Verzweigung sowie zu einer Reduktion der synaptischen Dichte, Plastizität und neuronalen Erregbarkeit [19]. Es wurde zudem gezeigt, dass sich Phe bei erhöhten Konzentrationen in fibrillenähnlichen Strukturen ablagern kann [20]. Außerdem beeinträchtigen erhöhte *Phe*-Konzentrationen die Myelinsynthese und führen zu einer Hypomyelinisierung und intramyelinischen Ödemen [2]. Dabei scheint es eine Korrelation zwischen dem Ausmaß und der Schwere der Hypomyelinisierung und der *Phe*-Konzentration zu geben. White *et al.* haben gezeigt, dass die pathologischen Veränderungen der weißen Substanz in Zusammenhang mit einer schlechten Stoffwechselkontrolle stehen und dass einige dieser Veränderungen durch die Senkung der *Phe*-Konzentration wieder rückgängig gemacht werden können [21]. Weitere Studien deuten darauf hin, dass die Veränderungen der weißen Substanz zu einer Beeinträchtigung der Kognition, der exekutiven Funktion, des Arbeitsgedächtnisses und der strategischen Verarbeitung führen. So konnten beispielsweise Antenor-Dorsey *et al.* einen direkten Zusammenhang zwischen mikrostruktureller Integrität der weißen Substanz, exekutiver Funktion und *Phe*-Kontrolle bei Patienten mit PKU zeigen. Die bei Patienten mit PKU beobachtete reduzierte mittlere Diffusionsfähigkeit in der weißen Substanz, wie man sie auch bei anderen demyelinisierenden Erkrankungen findet, war mit höheren *Phe*-Konzentrationen im Blut und schlechterer exekutiver Funktion assoziiert [22].

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass hohe *Phe*-Konzentrationen oxidativen Stress induzieren. Dieser ist definiert als gestörtes Gleichgewicht zwischen der Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (freie Radikale) und antioxidativer Abwehr [23]. Dabei weisen Studiendaten auf einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten oxidativem Stress und einer schlechten Stoffwechselkontrolle hin [1]. So konnten Sirtori *et al.* und andere zeigen, dass oxidativer Stress an der Pathophysiologie der in der PKU nachgewiesenen Gewebeschäden beteiligt ist [24-26].

Die Pathologie der PKU ist besonders kritisch bei Heranwachsenden, da in dieser Zeit neben der zunehmenden Myelinisierung und der fortschreitenden Reifung der weißen Substanz auch die Synapseneliminierung sowie dynamische Veränderungen in den Neurotransmittersystemen stattfinden [5; 27]. Bei unbehandelter oder schlecht kontrollierter PKU im Säuglingsalter und frühen Kindesalter entstehen irreversible Schäden, die die Neurogenese, neuronale Migration und initiale Myelinisierung stören und zu permanenten strukturellen Defekten im Gehirn führen. Dies resultiert in schwerer intellektueller Beeinträchtigung (historisch Intelligenzquotient[IQ]-Werte < 40 bei unbehandelten Fällen), Mikrozephalie und Epilepsie. Diese Schäden sind irreversibel, da einmal fehlgebildete neuronale Schaltkreise nicht wiederhergestellt werden können. Studien an historischen Kohorten vor Einführung des NBS oder spätbehandelten Patienten belegen diese bleibenden kognitiven Defizite als Basiswissen für die Notwendigkeit früher Intervention [28-30].

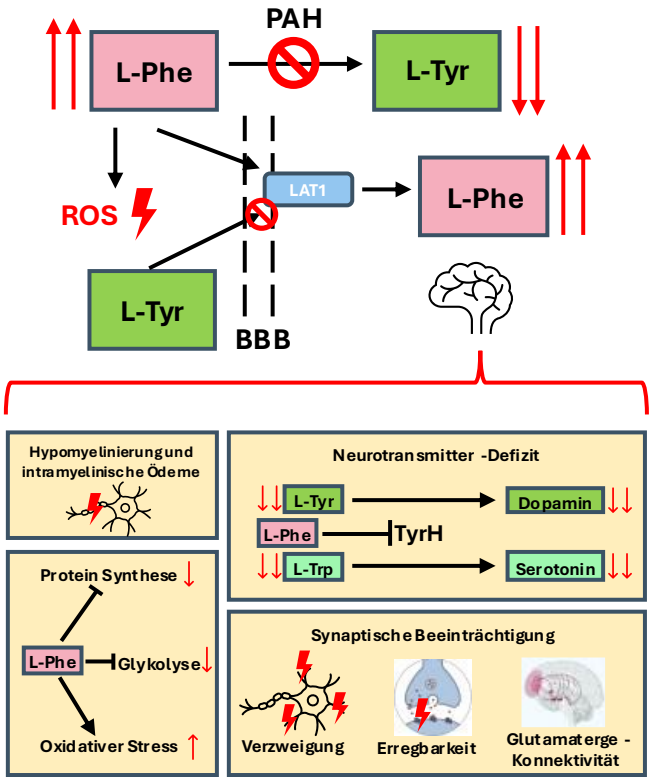


Abbildung 3-2: Pathomechanismus der PKU
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die neurotoxische Wirkung der erhöhten *Phe*-Konzentration führt zu einer beeinträchtigten exekutiven Funktion

Patienten mit PKU zeigen häufig eine verringerte exekutive Funktion im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung, insbesondere in den Bereichen Arbeitsgedächtnis, inhibitorische Kontrolle und Aufmerksamkeitssteuerung. Studien zeigen beispielsweise, dass Patienten mit PKU eine längere Zeit für die Planung komplexer Handlungen benötigen als eine Vergleichsgruppe ohne PKU; in einer Untersuchung von Tomm *et al.* wurden exekutive Funktionen bei 28 früh erkannten und kontinuierlich behandelten Patienten mit PKU im Alter von 8 – 17 Jahren getestet, wobei Korrelationen zu aktueller und Langzeit-Stoffwechselkontrolle analysiert wurden – mit signifikant längeren Reaktionszeiten und Beeinträchtigungen in Planungsfähigkeit bei höheren Phe-Spiegeln [31]. Dies ist primär auf die neurotoxischen Effekte von erhöhten *Phe*-Werten und deren Auswirkungen auf die weiße Substanz zurückzuführen (siehe oben). Studien zeigen eine deutliche Korrelation zwischen der exekutiven Funktion und sowohl der aktuellen *Phe*-Konzentration als auch der langfristigen Kontrolle des *Phe*-Stoffwechsels. Mit einer sich verschlechternden Stoffwechselkontrolle nimmt die exekutive Funktion ab [31].

Exekutive Funktionen dienen neben der Kontrolle von kognitiven Prozessen auch der Regulation von Emotionen und Verhalten. Sie sind essenziell für die Planung, Ausführung und Überwachung komplexer Handlungsabläufe, insbesondere in neuartigen oder ungewohnten

Situationen, und spielen eine unverzichtbare Rolle bei der Bewältigung des Alltags. Zu den zentralen Komponenten gehören Inhibition, Arbeitsgedächtnis und flexibler Aufgabenwechsel. Weiterhin gehören das Planen von Handlungssequenzen, die Überwachung des eigenen Verhaltens sowie die Aufmerksamkeitssteuerung, d. h. die Unterscheidung von relevanten und irrelevanten Reizen, zu den exekutiven Funktionen. Eine Beeinträchtigung der exekutiven Funktion tritt nicht nur bei PKU, sondern beispielsweise auch im Zusammenhang mit ADHS und Autismus auf [32].

Patienten mit PKU berichten, dass die exekutive Dysfunktion die Organisation des täglichen Lebens und das Krankheitsmanagement zu einer Herausforderung werden lässt. Sie erschwert die Organisation von Aufgaben, die Strukturierung des Tagesablaufs und die Anpassung an Veränderungen. Die erforderliche Einhaltung der restriktiven Diät und die Organisation der Klinikbesuche wird dadurch zu einer enormen Belastung. Zudem können Defizite in der inhibitorischen Kontrolle und der Aufmerksamkeitssteuerung soziale Interaktionen und die schulischen und beruflichen Leistungen negativ beeinflussen. Dies kann sich wiederum negativ auf die psychische Gesundheit und das Verhalten der Patienten auswirken und zu einem Rückzug aus dem sozialen Umfeld führen. So berichten Patienten häufig von Ängsten, Depressionen, (auto)aggressivem Verhalten und Schwierigkeiten in der Partnerschaft, der Familie oder im Freundeskreis [33].

Ganz konkret zeigt sich eine exekutive Dysfunktion bei Kindern und Jugendlichen mit PKU in einer Vielzahl von Beeinträchtigungen der Selbstregulation und der kognitiven Steuerungsprozesse. Neben Schwierigkeiten, über längere Zeit aufmerksam zu bleiben und Impulse zu kontrollieren, fällt es ihnen oft schwer, Informationen im Arbeitsgedächtnis zu speichern und zu verarbeiten, Handlungen zu planen und zu organisieren sowie Aufgaben strukturiert und zielgerichtet auszuführen. Auch die kognitive Flexibilität kann eingeschränkt sein, sodass das Anpassen an neue Situationen oder das Wechseln zwischen unterschiedlichen Anforderungen erschwert wird. Betroffene beschreiben die Schwierigkeiten, Informationen aufzunehmen, zu behalten und klare Gedanken zu fassen, häufig als *brain fog*. Vergesslichkeit führt zu Schwierigkeiten in Planung und Organisation, was sich unter anderem in wiederholtem Zuspätkommen zu Terminen und Verabredungen äußert. Hinzu kommen häufig Probleme beim Zeitmanagement sowie Schwierigkeiten, Prioritäten zu setzen und alltägliche Aufgaben zu koordinieren. Diese Einschränkungen können dazu führen, dass Anforderungen in Schule, Ausbildung und Alltag nur mit erheblichem zusätzlichen Aufwand bewältigt werden können [34; 35].

Die Ausprägung kognitiver Beeinträchtigungen bei PKU wird maßgeblich durch den Zeitpunkt der Diagnosestellung und des Therapiebeginns beeinflusst. Zahlreiche Studien zeigen, dass eine frühzeitige Diagnose und Behandlung mit günstigeren neurokognitiven Ergebnissen verbunden sind. Gleichzeitig deuten aktuelle Untersuchungen darauf hin, dass selbst bei Personen, die durch das Neugeborenenscreening früh erkannt und behandelt wurden, weiterhin subtile Einschränkungen bestehen können. Diese betreffen insbesondere exekutive Funktionen, die Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit sowie neuropsychiatrische Symptome [36]. Die verfügbaren Daten legen somit nahe, dass eine frühe Intervention die kognitive Belastung

deutlich reduzieren kann, das Risiko für Beeinträchtigungen jedoch nicht vollständig beseitigt. Vor diesem Hintergrund erscheint es plausibel, dass auch innerhalb späterer Altersgruppen ein früherer Therapiebeginn – beispielsweise bereits im Jugendalter statt erst im Erwachsenenalter – mit besseren kognitiven und funktionellen Ergebnissen verbunden sein könnte, da die Dauer der Exposition gegenüber erhöhten *Phe*-Spiegeln verkürzt wird [30; 36; 37].

Neben dem Alter bei Behandlungsbeginn spielt auch die Dauer und Qualität der metabolischen Kontrolle eine zentrale Rolle. Hohe Schwankungen und wiederholt pathologische Anstiege der *Phe*-Konzentration im Blut stehen in engem Zusammenhang mit Einschränkungen exekutiver Funktionen, insbesondere in den Bereichen Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und kognitive Flexibilität, selbst bei Patienten mit insgesamt moderaten Durchschnittswerten [38]. Die Zeitspanne mit unzureichend kontrollierten *Phe*-Werten ist eng mit dem Ausmaß der neurologischen und kognitiven Beeinträchtigungen assoziiert. Meta-Analysen und longitudinale Studien zeigen einen klaren dosisabhängigen Zusammenhang zwischen Blut-*Phe*-Konzentrationen und Intelligenz: Während der sensiblen Entwicklungsphase von der Geburt bis zum zwölften Lebensjahr ist jede Erhöhung der Blut-*Phe*-Konzentration um 100 µmol/L mit einem Rückgang des IQ um etwa 1,3 bis 3,9 Punkte assoziiert. Betrachtet man den lebenslangen Durchschnitt der *Phe*-Belastung, ergibt sich pro 100 µmol/l ein IQ-Verlust von etwa 1,9 bis 4,1 Punkten [39]. Diese Befunde unterstreichen, dass für günstige neurokognitive Langzeitergebnisse nicht allein eine kurzfristige Senkung der *Phe*-Konzentration entscheidend ist, sondern vor allem eine nachhaltige und stabile metabolische Kontrolle über längere Zeiträume. Entsprechend ist bei der Bewertung therapeutischer Interventionen neben dem Ausmaß der *Phe*-Reduktion auch die Dauerhaftigkeit des Therapieansprechens von besonderer Bedeutung.

Bei Kindern und Jugendlichen führen diese kognitiven und exekutiven Beeinträchtigungen zu erheblichen Problemen in Schule und Ausbildung, da sie den Anforderungen häufig nicht ohne Weiteres gerecht werden können und schulische Leistungen nachlassen. Dies kann langfristige Konsequenzen für die beruflichen Möglichkeiten haben, wenn erforderliche Abschlüsse und Qualifikationen nicht erreicht werden. Darüber hinaus sind viele Patienten mit PKU auch in ihrer Alltagsgestaltung eingeschränkt, etwa bei sozialen Aktivitäten, Reisen, Sport oder anderen Freizeitbeschäftigungen. Insbesondere Jugendliche, die sich zunehmend von den Eltern lösen und ein selbstständigeres Leben führen möchten, erleben dadurch erhebliche Einschränkungen in ihrer Autonomie und Lebensgestaltung [34; 35].

Jugendliche mit PKU stehen vor besonderen Herausforderungen

Bei Jugendlichen mit PKU im Alter von 12 bis 15 Jahren stellt die Pubertät eine besonders kritische Phase dar, da körperliche Wachstumsprozesse, neurokognitive Reifung und psychosoziale Belastungen gleichzeitig auftreten und die Stoffwechselkontrolle erheblich erschweren können. Während des pubertären Wachstumsschubs mit Zuwachsraten von bis zu 8 – 12 cm pro Jahr – früher bei Mädchen, länger anhaltend bei Jungen – steigt der Bedarf an Energie und Protein deutlich an. Parallel dazu schreitet die Hirnentwicklung fort, insbesondere durch die Myelinisierung der weißen Substanz sowie die Reifung exekutiver Funktionen wie

Planung, Arbeitsgedächtnis und Impulskontrolle, die besonders empfindlich auf neurotoxisch erhöhte *Phe*-Spiegel reagieren [5].

Zeitgleich beginnt häufig bereits ab dem frühen Jugendalter die Transition in die Erwachsenenversorgung. In diesem Prozess sollen Jugendliche schrittweise Verantwortung für ihre *Phe*-restriktive Diät übernehmen, einschließlich der eigenständigen Zubereitung von Mahlzeiten und der konsequenten Kontrolle der Proteinaufnahme. Diese erhöhte Eigenverantwortung fällt jedoch in eine Phase, die durch Ablösung von den Eltern, Infragestellen von Autoritäten und einen starken Wunsch nach sozialer Anpassung geprägt ist. Der Vergleich mit Gleichaltrigen ohne restriktive Diät verstärkt dabei den emotionalen Druck und führt nicht selten zu familiären Konflikten sowie einer nachlassenden Diätadhärenz [5; 40].

Aus Patientensicht verdeutlichen zahlreiche Berichte die psychosoziale Belastung dieser Lebensphase: Jugendliche schildern Gefühle von Ausgrenzung und Wertlosigkeit, wiederkehrende Konflikte mit den Eltern sowie Schwierigkeiten, der Diät unter sozialem Druck treu zu bleiben. Diese Erfahrungen gehen häufig mit Konzentrationsstörungen, Leistungsabfall in der Schule und Gewichtsschwankungen einher. Entsprechend hoch ist die Prävalenz psychischer Erkrankungen: In der Studie von Pinto *et al.* wiesen 21 % der Jugendlichen eine Vorgeschichte von Depressionen oder Angststörungen auf, während 15 % über selbstverletzendes Verhalten oder suizidale Gedanken berichteten – deutlich höhere Raten als in der Allgemeinbevölkerung gleichaltriger Jugendlicher [5; 34; 41; 42].

Mehrere Studien zeigen zudem einen klaren Zusammenhang zwischen steigendem Alter und abnehmender Therapieadhärenz. So 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 [43; 44]. 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 (Abschnitt 3.2.2).

Zusammenfassend stellen Jugendliche mit PKU im Alter von 12 bis 15 Jahren eine besonders vulnerable Patientengruppe dar, bei der erhöhte metabolische Anforderungen, neurobiologische Reifungsprozesse und psychosoziale Herausforderungen in einzigartiger Weise zusammenwirken. Die daraus resultierende Gefährdung der Diätadhärenz und Stoffwechselkontrolle unterstreicht die Notwendigkeit einer engmaschigen, multidisziplinären Betreuung mit besonderem Fokus auf psychische Gesundheit, familiäre Unterstützung und eine altersgerechte, strukturierte Transition, um langfristige neurokognitive Schäden zu vermeiden und die Lebensqualität nachhaltig zu sichern [5; 33; 45; 46].

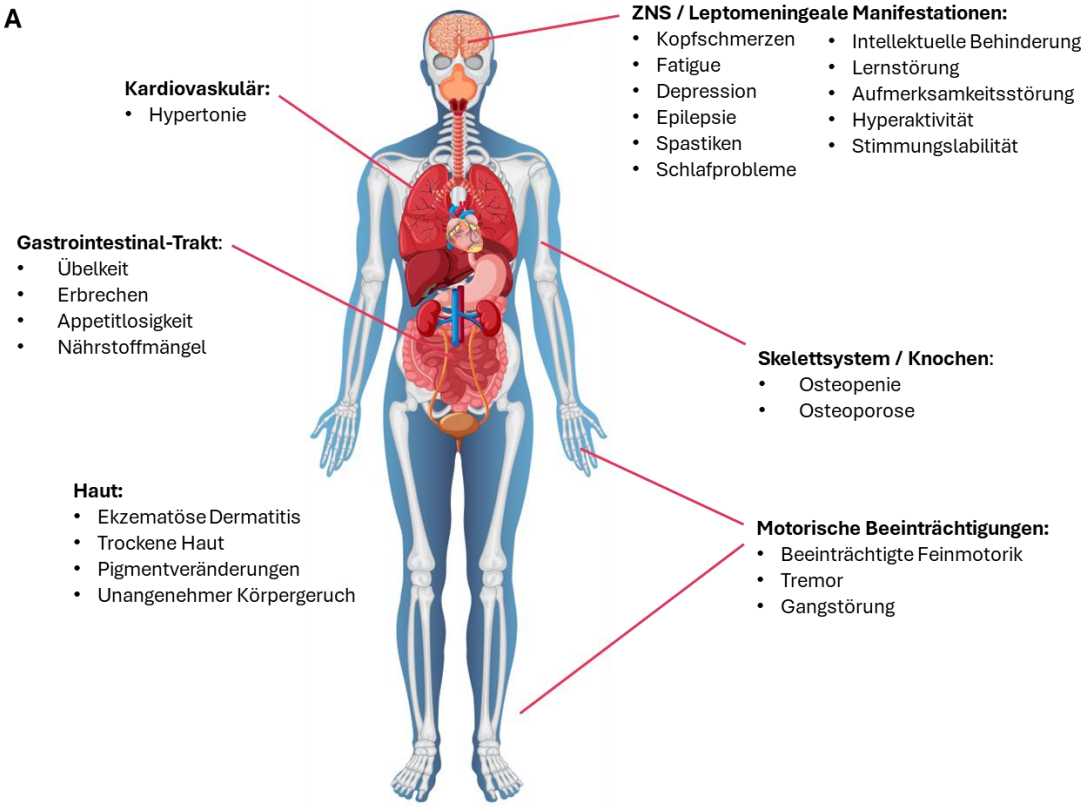
PKU geht mit einer Vielzahl weiterer neuropsychiatrischer und somatischer Symptome und Komorbiditäten einher

Die PKU zeigt sich außerdem in einer Reihe weiterer neuropsychiatrischer und somatischer Symptome und Komorbiditäten (Abbildung 3-3). Dazu gehören u. a. Fatigue, Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden, Übergewicht, Herzerkrankungen, Osteopenie, Osteoporose,

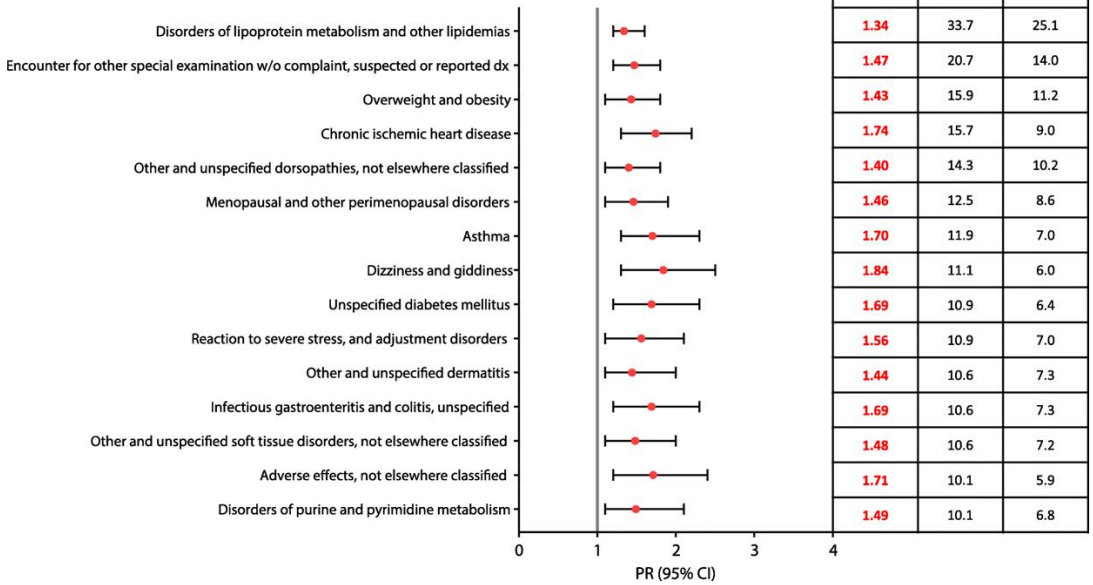
Hautprobleme, Schlafprobleme und ein unangenehmer Körpergeruch, der als muffig beschrieben wird [1; 34; 47]. Insbesondere Patienten, die eine *Phe*-arme Diät beibehalten entwickeln mit der Zeit Magen-Darm-Probleme, Nährstoffmängel und Bluthochdruck [48; 49].

Außerdem sind neurologische Symptome wie Tremor, Spastiken, Epilepsie und motorische Defizite weit verbreitet. Sie sind die direkte Konsequenz der durch hohe *Phe*-Konzentrationen hervorgerufenen verminderten Myelinisierung, synaptischen Dysfunktion und des oxidativen Stresses [2; 46].

A



B



	PKU n=377	Control n=3,770
Prevalence ratio	Prevalence (%)	Prevalence (%)
1.34	33.7	25.1
1.47	20.7	14.0
1.43	15.9	11.2
1.74	15.7	9.0
1.40	14.3	10.2
1.46	12.5	8.6
1.70	11.9	7.0
1.84	11.1	6.0
1.69	10.9	6.4
1.56	10.9	7.0
1.44	10.6	7.3
1.69	10.6	7.3
1.48	10.6	7.2
1.71	10.1	5.9
1.49	10.1	6.8

Abbildung 3-3: Symptomspektrum der PKU (A) und Prävalenz von Komorbiditäten (B)
(B) entnommen aus Trefz (2019) [50]
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung 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.

Für die Therapie der PKU für die Altersgruppe 12 bis 15 Jahre standen bislang nur eingeschränkte Optionen zur Verfügung. Die Basistherapie der PKU besteht lebenslang in einer strikt phenylalaninkontrollierten Diät; bei einem Teil der Patienten kann diese je nach individueller Responsivität durch eine klassische BH_4-basierte Therapie (Sapropterin) oder den neueren Ansatz mit Sepiapterin ergänzt werden, das intrazellulär über die BH2-Zwischenstufe in aktives BH4 umgewandelt wird. Seit der Erweiterung des Anwendungsgebiets von Pegvaliase am 19.06.2026 steht nun auch für diese Altersgruppe eine erste kausale Behandlungsoption zur Verfügung mit der Möglichkeit, die *Phe*-Spiegel zu senken, neurologische Folgekomplikationen zu mindern und die Lebensqualität erheblich zu verbessern.

Primäres Behandlungsziel ist die Senkung der *Phe*-Konzentration im Blut auf den empfohlenen Zielbereich

Das primäre Behandlungsziel bei PKU ist die Senkung des *Phe*-Spiegels im Blut, um schwerwiegende neurologische, kognitive und psychiatrische Folgen zu verhindern. Entscheidend sind daher eine lebenslange Stoffwechselkontrolle und ein frühzeitiger Behandlungsbeginn [1; 51].

Bei gesunden Menschen liegt der *Phe*-Wert im physiologischen Bereich unter ca. 137 µmol/l [52; 53]. Für Jugendliche ab 12 Jahren mit PKU empfiehlt die europäische Leitlinie einen therapeutischen *Phe*-Zielbereich von 120 – 600 µmol/l [1], während die US-amerikanische Leitlinie einen lebenslangen Zielwert von unter 360 µmol/l vorsieht [51]. Die aktuelle Studienlage zeigt wie oben dargelegt, dass eine Absenkung der *Phe*-Konzentration auf unter 600 µmol/l zu klinisch relevanten Verbesserungen der neurokognitiven Symptome führt [1]. In einigen Studien wurden weitere Symptomverbesserungen bei noch stärkerer Absenkung der *Phe*-Konzentration auf unter 360 µmol/l erreicht [51]. Insbesondere in der europäischen Leitlinie wird jedoch darauf hingewiesen, dass eine individuelle Abwägung erfolgen muss zwischen der jeweiligen Symptomatik und der Belastung insbesondere durch die strenge *Phe*-restriktive Diät. Für die Studie PEGASUS wurde daher die Anzahl der Studienteilnehmenden mit einer *Phe*-Zielkonzentration von < 600 µmol/l, < 360 µmol/l und ≤ 120 µmol/l zu

Woche 73 gegenüber Baseline als zusätzlicher, explorativer Endpunkt erhoben (siehe hierzu die Ausführungen in Modul 4).

Der aktuelle Therapieschwerpunkt liegt auf der strikten Einhaltung einer phenylalaninreduzierten Diät

Die aktuell übliche Basistherapie zur Senkung der *Phe*-Werte beruht auf einer stark reglementierten phenylalaninarmen Diät, welche die Aufnahme von essenziellen Nährstoffen erheblich eingeschränkt oder teilweise vollständig ausschließt. Die Leitlinie empfiehlt nach Bestätigung einer behandlungsbedürftigen PKU möglichst innerhalb der ersten 10 Lebenstage auf eine *Phe*-restriktive Diät umzustellen. Diese ist abhängig von den jeweiligen *Phe*-Blutspiegeln und der individuellen *Phe*-Toleranz [1; 3]. Als *Phe*-Toleranz wird die Menge an *Phe* bezeichnet, die über die Ernährung aufgenommen werden kann, ohne dass die *Phe*-Konzentration im Blut die empfohlenen Zielbereiche übersteigt [54]. Für Patienten mit PKU bzw. deren Bezugspersonen ist gemäß Heilmittel-Richtlinie eine *Phe*-restriktive Diät als verordnungsfähiges Heilmittel möglich, um bei der Umsetzung der Ernährungsvorschriften anzuleiten und zu unterstützen.

Die bei PKU empfohlene Ernährungsweise besteht aus einer Basiskost mit *Phe*-armen natürlichen Nahrungsmitteln wie eiweißarmem Obst und Gemüse, Zucker und Speisefetten. Da die Auswahl an *Phe*-armen natürlichen Lebensmitteln sehr begrenzt ist, besteht der größte Teil der Ernährung aus Spezial- und Ergänzungsprodukten. Dies sind zum einen eiweißarme Produkte wie Spezialbrot, -nudeln, -reis, Ei- und Käseersatz. Zum anderen wird die Kost mehrmals täglich ergänzt um Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke, die speziell für diese Patientengruppe entwickelt werden und nur unter ärztlicher Aufsicht angewendet werden dürfen. Dazu gehören z. B. synthetisch hergestellte *Phe*-freie Aminosäuremischungen, die zwar in verschiedenen Geschmacks- und Darreichungsformen angeboten werden, deren charakteristischer Geschmack jedoch von den Patienten oft als sehr störend empfunden wird. Erschwerend kommt hinzu, dass der Nährstoffbedarf von Heranwachsenden steigt, während die *Phe*-Toleranz nahezu unverändert bleibt. Die Menge an eiweißarmen Lebensmitteln und Ersatzprodukten muss entsprechend erhöht werden, um einem Nährstoffmangel vorzubeugen. Zusätzlich ist eine Supplementierung von Vitaminen und Mineralstoffen erforderlich [1; 10; 54].

Die strenge *Phe*-restriktive Diät ist mit zahlreichen Risiken verbunden

Die strenge *Phe*-arme Diät ist nicht nur mit Risiken wie einem Nährstoffmangel verbunden, sondern wird auch mit einer gestörten Darmflora in Verbindung gebracht. Neue Untersuchungen zeigen, dass Veränderungen der Darmmikrobiota bei Patienten mit PKU über die Darm-Hirn-Achse Auswirkungen auf kognitive und Verhaltensfunktionen haben können. So wurden durch die *Phe*-restriktive Diät bei Patienten mit PKU signifikante Veränderungen der Darmmikrobiota beobachtet, die möglicherweise mit einer Funktionsstörung des Zentralnervensystems in Verbindung stehen [55].

Darüber hinaus sind die wenigen Lebensmittel, die im Rahmen der Diät für die PKU-betroffenen Patienten infrage kommen oft hochkalorisch, fettreich und enthalten viel Zucker,

welches das Risiko für viele Komorbiditäten wie Diabetes und Adipositas mit allen Sekundärproblemen erhöhen. Ebenso zählen kardiovaskuläre Erkrankungen wie Hypertonie zu den wesentlichen Komorbiditäten, die durch diese Art der Ernährung entstehen können. Zusätzlich erhalten die mehrmals täglich eingenommenen synthetischen Aminosäuremischungen wiederum viel Zucker und können durch den hohen Säuregehalt Bauchschmerzen, Reflux, Ösophagitis, Karies sowie gastrointestinale Störungen verursachen [1; 56]. Bei Patienten, die lebenslang eine Diättherapie befolgten, wurde außerdem eine beeinträchtigte Nierenfunktion und Proteinurie festgestellt, die zu chronischen Nierenerkrankungen führen können [1; 57].

Neben den bereits beschriebenen Risiken einer stark *Phe*-armen Diät zeigt die aktuelle Fachliteratur, dass die langfristige Abhängigkeit von dieser Therapie erhebliche Einschränkungen haben kann. Ein internationales Expertengremium aus Stoffwechselärzten, Ernährungswissenschaftlern und anderen Spezialisten hat im Rahmen eines Konsensusprozesses festgestellt, dass die Effektivität der *Phe*-restriktiven Diät über die Lebensspanne begrenzt ist und mit einem hohen Behandlungsaufwand verbunden ist. Zudem können allein durch diätetische Maßnahmen viele Patienten den empfohlenen Phe-Zielbereich nicht realisieren. Das Expertengremium betont daher, dass der alleinige restriktiv diätetische Ansatz nicht alle Bedürfnisse der PKU-Population abdeckt und einen ungedeckten Bedarf an ergänzenden oder kausalen Therapieoptionen hinterlässt, um gesundheitliche Risiken und Lebensqualität besser zu adressieren [49].

Unzureichende neurokognitive und psychosoziale Behandlungserfolge trotz frühzeitiger diätetischer Basistherapie

Die verfügbare Basistherapie einer *Phe*-restriktiven Diät führt nicht bei allen PKU-Patienten zu einem Erreichen der empfohlenen *Phe*-Zielwerte. Dies hat kognitive und neurologische Beeinträchtigungen zur Folge. So zeigen PKU-Patienten trotz frühzeitiger *Phe*-restriktiver Diät häufig Defizite in der exekutiven Funktion, darunter Schwierigkeiten bei Planung, Organisation und Arbeitsgedächtnis [58]. Zudem beeinträchtigen kontinuierliche Schwankungen des *Phe*-Spiegels während der *Phe*-restriktiven Diät ebenfalls die kognitive Entwicklung, wobei geringere Variationen mit besseren kognitiven Leistungen assoziiert sind [59].

Frühzeitig behandelte Kinder und Jugendliche mit PKU zeigen trotz normalem IQ eine erhöhte Häufigkeit von ADHS, verminderter Autonomie und schulischen Schwierigkeiten im Vergleich zu Altersgenossen ohne PKU. Psychische Probleme sind bei PKU-Patienten trotz frühzeitig eingeleiteter *Phe*-restriktiver Diät ebenfalls häufiger als bei Kindern ohne PKU. Zusätzlich zu den neurokognitiven und psychosozialen Herausforderungen können bei PKU-Patienten trotz frühzeitiger diätetischer Basistherapie ungünstige Ergebnisse in den Bereichen Lebensqualität, Wachstum, Ernährung und Knochenpathologie auftreten. Die metabolische Kontrolle im Kindesalter korreliert dabei stark mit der Entwicklung dieser Probleme [58; 59].

Die strenge Diättherapie ist aus Patientensicht langfristig nicht nachhaltig

Die *Phe*-restriktive Diät stellt im Alltag eine dauerhafte Herausforderung für Patienten mit PKU und deren Eltern/Angehörige dar, die neben den beschriebenen körperlichen Aspekten auch

Auswirkungen auf das psychosoziale Wohlbefinden, die gesellschaftliche Teilhabe und Lebensqualität hat. Das lebenslange Befolgen der *Phe*-restriktiven Diät prägt das Alltagsleben der Patienten nachhaltig. Eine wirksame Kontrolle der *Phe*-Zufuhr erfordert umfangreiche Kenntnisse über die Zusammensetzung der Nahrungsmittel, die frühzeitig erlernt werden müssen. Jede Mahlzeit muss geplant, berechnet, nach speziellen Vorgaben zubereitet und protokolliert werden, was mit einem erheblichen zeitlichen Aufwand verbunden ist. Eine unbeschwerte und genussvolle Ernährung ist nicht möglich [10; 33; 54; 60].

Die erforderlichen Spezialprodukte können zudem nicht wie normale Lebensmittel in den üblichen Geschäften erworben werden, sondern müssen aufwändig über Apotheken oder direkt bei den Herstellern bestellt werden. Die monatlichen Mehrkosten betragen 60 - 85 % gegenüber einer herkömmlichen Ernährung und müssen von den Familien größtenteils selbst getragen werden [10]. Patienten und ihre Familien berichten von Stress, der durch die aufwändige Ernährungsweise verursacht wird, von sozialer Isolation sowie Einschränkungen im Schul-, Berufs- und Sozialleben [10; 33; 54; 60].

Die strenge *Phe*-kontrollierte Diät beeinträchtigt die psychosoziale Gesundheit und Lebensqualität – besonders bei Jugendlichen

Patienten mit PKU müssen frühzeitig zu einem selbstständigen Krankheitsmanagement angeleitet werden, um die begrenzte Wirksamkeit der Basistherapie im Langzeitverlauf zu kompensieren. Die selbstständige Umsetzung der strengen Ernährungsvorschriften wird durch bestehende kognitive und psychische Beeinträchtigungen zusätzlich erschwert und muss aufwändig eingeübt werden. Aufkommende Frustration, Wut und Scham gegenüber Gleichaltrigen machen es schwer, die Erkrankung zu akzeptieren und insbesondere die *Phe*-restriktive Diät konsequent aufrechtzuerhalten. Besonders für Heranwachsende ist es belastend, wenn sie von Gleichaltrigen als anders wahrgenommen werden und nicht uneingeschränkt am sozialen Leben teilhaben können, weil sie aufgrund ihrer eingeschränkten Ernährung von sozialen Ereignissen ausgeschlossen werden [10; 33; 60]. Aus diesen Gründen nimmt die Diät-Adhärenz ab, was zu einer schlechteren Stoffwechselkontrolle im Vergleich zu jüngeren Kindern führt [5; 33; 55].

Aus Wunsch dazuzugehören und der Angst vor Ausgrenzung wegen der speziellen Nahrungsmittel werden eigentlich verbotene Nahrungsmittel verzehrt oder ganz auf die Nahrungsaufnahme verzichtet. Essstörungen sind häufig die Folge, bleiben jedoch oft unerkannt, da geeignete Diagnoseinstrumente für PKU-Patienten fehlen [5; 45].

Die mit einer PKU einhergehende exekutive Dysfunktion, die sich u. a. in Schwierigkeiten bei der Planung und Initiierung auch von alltäglichen Aufgaben zeigt, macht es noch einmal mühsamer ein aufwändiges Diätregime aufrechtzuerhalten [2; 61]. Es entsteht eine Abwärtsspirale: Die erhöhten *Phe*-Konzentrationen wirken sich negativ auf die exekutive Funktion und Impulskontrolle aus. Dies wiederum erschwert die Einhaltung der Ernährungsvorschriften und führt zu einer geringeren Diät-Adhärenz (Abbildung 3-4) [61].

Jugendliche mit PKU und einer unzureichenden *Phe*-Kontrolle stellen somit eine besonders vulnerable Patientengruppe dar, bei der es von zentraler Bedeutung ist, frühzeitig zusätzliche

Therapieoptionen einzuführen, die eine Lockerung der *Phe*-restriktiven Diät ermöglichen, um die metabolische Kontrolle zu verbessern, die Therapieadhärenz zu erhöhen und langfristige neurokognitive sowie psychosoziale Beeinträchtigungen zu vermeiden.

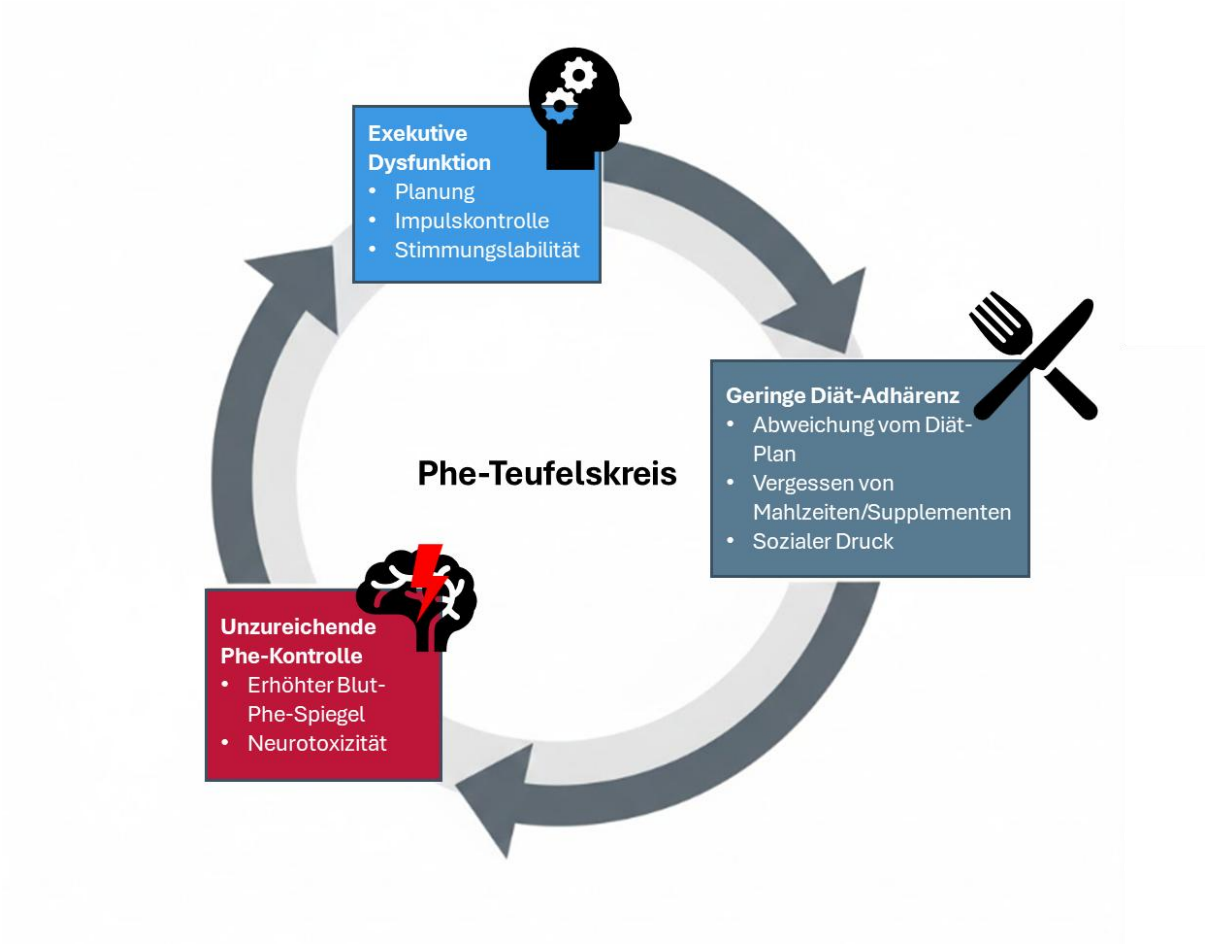


Abbildung 3-4: *Phe*-Teufelskreis
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die derzeit verfügbaren pharmakologischen Therapien für PKU umfassen PAH-Chaperone, die jedoch nur für eine Minderheit der Patienten mit verbleibender Enzymaktivität geeignet sind

Zu den derzeit verfügbaren pharmakologischen Behandlungsoptionen der PKU zählen Sapropterin, Sepiapterin und Pegvaliase. Sapropterin und Sepiapterin kommen als PAH-Chaperone nur bei einem Teil der Patienten mit ausreichender residualer PAH-Aktivität beziehungsweise therapieresponsiven PAH-Varianten infrage [62-64]. Das steht im Kontrast zu Pegvaliase, eine Enzymsubstitutionstherapie, die die *Phe*-Konzentration unabhängig vom Ausmaß der residualen PAH-Aktivität senkt [65; 66]

Sapropterin ist eine synthetische Form von BH_4, die eine vorhandene Restaktivität der PAH verstärkt. Diese Behandlung erhöht die diätetische *Phe*-Toleranz und verbessert die Stoffwechselkontrolle. Sie ist jedoch nur bei einer Minderheit der Patienten wirksam und muss

in Kombination mit einer *Phe*-restriktiven Diät angewendet werden. In der Regel wirkt Sapropterin nur bei Patienten mit weniger stark ausgeprägter PKU, da die Anwendung eine Restaktivität der PAH erfordert [2; 34; 65]. Sapropterin wird bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten jeden Alters mit PKU zur Behandlung der HPA angewendet, die nachweislich auf eine solche Therapie ansprechen sowie zur Behandlung einer HPA bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten jeden Alters mit BH_4-Mangel, die nachweislich auf eine solche Therapie ansprechen.

Sepiapterin ist eine natürliche Vorstufe von BH_4 und hat zwei sich ergänzende Wirkmechanismen. Einerseits fungiert Sepiapterin als pharmakologisches Chaperon, indem es spezifisch an mutierte, fehlgefaltete PAH-Varianten bindet, wie sie bei Patienten mit PKU vorkommen, einschließlich Varianten ohne Ansprechen auf BH_4-Monotherapie. Dadurch wird die Stabilität und Aktivität des Enzyms verbessert. Andererseits steigert Sepiapterin die intrazellulären BH_4-Spiegel, da es aktiv in die Zelle transportiert und erst dort in BH_4 umgewandelt wird. In der Zelle kann Sepiapterin durch Stabilisierung der PAH den *Phe*-Spiegel im Blut senken [66]. Sepiapterin wird angewendet für die Behandlung von HPA bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit PKU.

Insgesamt haben die derzeitigen Behandlungsoptionen Sapropterin und Sepiapterin die Senkung der *Phe*-Spiegel zum Ziel, sie adressieren jedoch nur bedingt die eigentliche Ursache der Erkrankung und nur bei Patienten mit residualer PAH-Aktivität. Beide Therapien sind als pharmakologische Zusatzmaßnahmen konzipiert und erfordern auch bei nachgewiesener Wirksamkeit weiterhin eine engmaschige Kontrolle der Blut-*Phe*-Konzentrationen sowie die konsequente Fortführung einer *Phe*-restriktiven Diät.

Eine ideale Behandlung normalisiert den *Phe*-Spiegel und kommt ohne belastende Diätvorschriften aus, welche ständige Anpassungen basierend auf dem *Phe*-Spiegel erfordern und die Lebensqualität von Patienten mit PKU sowie ihren Familien beeinträchtigen [2]. In einer groß angelegten Befragung von Patienten und Eltern von Kindern mit PKU waren die am häufigsten genannten Erwartungen an eine Behandlung die Senkung der *Phe*-Blutkonzentration bei gleichzeitig verbesserter Konzentrationsfähigkeit und exekutiver Funktion. Die am häufigsten gewünschte Verbesserung in der Lebensgestaltung war eine Lockerung der strengen Ernährungsvorschriften und eine freie Lebensmittelauswahl, ohne eine Symptomverschlechterung befürchten zu müssen [67].

Mit Pegvaliase steht für Jugendliche zwischen 12 und 15 Jahren mit PKU erstmals eine Enzymsubstitutionstherapie zur Verfügung, deren Wirkung unabhängig von residualer PAH-Aktivität ist

Pegvaliase schließt diese Lücke als Enzymsubstitutionstherapie und erste ursächliche Therapie zur Behandlung der PKU. Pegvaliase ist seit 2019 für Patienten ab 16 Jahren mit PKU und Phe-Werten ≥ 600 µmol/l trotz vorheriger Behandlung mit verfügbaren Behandlungsoptionen etabliert. Es handelt sich um die pegylierte Form des Enzyms Phenylalanin-Ammoniak-Lyase (PAL), das die bei PKU fehlende oder unzureichende PAH-Aktivität ersetzt und so die *Phe*-Konzentration im Blut senkt. Die Wirkung ist unabhängig von der Restaktivität der PAH oder

vom Ansprechen auf BH_4 und kann daher auch bei BH_4-unempfindlichen Patienten eingesetzt werden. Die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Pegvaliase wurden im bislang größten und längsten klinischen Entwicklungsprogramm bei erwachsenen PKU-Patienten nachgewiesen. Pegvaliase ermöglicht eine wirksame Kontrolle des *Phe*-Spiegels im Blut und gleichzeitig eine Lockerung der *Phe*-restriktiven Diät. Dies betrifft insbesondere die Reduktion der Proteinaufnahme aus diätetischen Nahrungsmitteln sowie die gesteigerte Aufnahme von Protein aus natürlichen Lebensmitteln. Eine solche Anpassung kann das Risiko für diätbedingte Komorbiditäten und Nebenwirkungen verringern. Gleichzeitig wird der Alltag der Patienten erleichtert, und eine normale Teilnahme am täglichen Leben wird ermöglicht, was sich positiv auf die psychische Gesundheit und die Lebensqualität der Patienten auswirkt [68].

Unbehandelt führen die bei PKU-Patienten erhöhten *Phe*-Werte zu schweren, oft irreversiblen neurologischen und psychiatrischen Schäden. Selbst bei frühzeitiger und konsequenter Behandlung mittels einer *Phe*-restriktiven Diät und den momentan für Jugendliche verfügbaren pharmakologischen Therapieoptionen kann eine erhebliche Krankheitslast weiterbestehen. Mit der Erweiterung des Anwendungsgebiets am 19.06.2026 steht Pegvaliase auch für pädiatrische Patienten im Alter von 12 bis 15 Jahren zur Verfügung und bietet für diese Altersgruppe als erste kausale Behandlungsoption die Möglichkeit, die *Phe*-Spiegel zu senken, neurologische Folgekomplikationen zu mindern und die Lebensqualität erheblich zu verbessern.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die Häufigkeit von PKU zeigt große geografische Unterschiede. Für Europa wird die Geburtsprävalenz auf etwa 1 : 10 000 Lebendgeburten geschätzt, mit einer sehr niedrigen Prävalenz beispielsweise in Finnland und einer besonders hohen Prävalenz in der Türkei [69]. Orphanet gibt eine europäische Geburtsprävalenz von 11,4 pro 100 000 an, die laut Definition (Stand 2020) ausschließlich PKU-Fälle mit unzureichender *Phe*-Kontrolle > 600 µmol/l beschreibt [70; 71]. In Deutschland erfolgt die Diagnostik der PKU seit 1969 flächendeckend im Rahmen des NBS [8]. Mit einem Screening-Anteil von über 99 % der Lebendgeborenen wird eine nahezu vollständige Erfassung erreicht [72-86]. Die 2005 durch den G-BA festgelegte Standardmethode der Tandem-Massenspektrometrie weist bei der Identifizierung der PKU eine Sensitivität von 99 % und eine Spezifität von 99,995 % auf [87]. Die folgende Darstellung der Inzidenz bzw. Prävalenz sowie der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation beruht daher u. a.

auf den veröffentlichten nationalen Screening-Berichten der Deutschen Gesellschaft für Neugeborenenscreening (DGNS) [72-86].

Verfügbare Daten aus den nationalen Screening-Berichten

In Tabelle 3-1 sind die publizierten Daten aus dem nationalen NBS zusammengefasst. Zur Ermittlung der Geburtsprävalenzen werden die verfügbaren Daten der letzten 15 Jahre (Geburtenjahrgänge 2009 - 2023) herangezogen.

Tabelle 3-1: Daten zur Prävalenz und Inzidenz von PKU in Deutschland aus dem nationalen NBS

Jahr	Anzahl der Erstscreenings	Berichtete Prävalenz	Bestätigte Fälle mit HPA	davon mit PKU (*Phe* > 10 mg/dl)	Quelle
2023	687 424	1 : 13 479	146	51	[86], S. 9
2022	732 791	1 : 12 856	148	57	[73], S. 8
2021	789 599	1 : 16 235	120	49	[72], S. 8
2020	769 320	1 : 9 787	149	77	[74], S. 8
2019	777 922	1 : 13 188	151	59	[75], S. 8
2018	784 421	1 : 5 016[a]	157	73	[76], S. 8
2017	786 579	1 : 4 999[a]	157	71	[77], S. 8
2016	783 873	1 : 5 352[a]	148	70	[78], S. 8 - 9
2015	783 864	1 : 4 950[a]	149	65	[79], S. 8
2014	716 496	1 : 5 218[a]	137	70	[80], S. 8
2013	683 713	1 : 5 287[a]	129	66	[81], S. 8
2012	674 926	1 : 5 388[a]	126	63	[82], S. 8
2011	666 145	1 : 5 762[a]	115	58	[83], S. 8
2010	678 362	1 : 5 022[a]	135	73	[84], S. 8
2009	665 495	1 : 5 408[a]	123	60	[85], S. 8

a: Gepoolte Prävalenz (HPA und PKU)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Berechnung der Geburtsprävalenzen

Für die relevanten Geburtsjahrgänge der Zielpopulation wurden die aus den nationalen Screening-Berichten entnommenen Daten der Anzahl der Lebendgeburten der Geburtsstatistik des Statistischen Bundesamtes gegenübergestellt [88; 89]. Für das Berichtsjahr 2023 wurden 51 bestätigte PKU-Diagnosen gemeldet. Dies entspricht einer Prävalenz von 1 : 13 479 bezogen auf die durchgeführten Erstscreenings bzw. 7,36 pro 100 000 Lebendgeburten (Tabelle 3-2; Tabelle 3-3) [73; 86]. Damit liegt die Prävalenz leicht unter dem Mittelwert der Prävalenz der letzten 15 Jahre (8,81 pro 100 000). Tabelle 3-2 zeigt aber, dass die Zahl der jährlich gestellten Diagnosen kaum Schwankungen unterliegt. Seit 2022 werden im NBS PKU-Fälle

ausschließlich als Fälle mit *Phe* > 10 mg/dl (> 605 µmol/l) ausgewiesen, was somit milde (600 - 1 200 µmol/l) und klassische (> 1 200 µmol/l) PKU-Fälle (gemäß der historischen Klassifikation der PKU) von HPA-Fällen mit < 600 µmol/l getrennt aufführt. Vor 2022 wurden PKU-Fälle nicht als Fälle mit *Phe* > 10 mg/dl ausgewiesen, es ist aber davon auszugehen, dass die gleichen Kriterien für die Bestimmung der PKU-Fälle angewandt wurden. Hierfür spricht, dass die Fallzahlen aus den vorherigen 15 Jahren im ähnlichen Bereich zwischen 51 - 77 pro Jahr liegen (Tabelle 3-2) und laut aktuellen Leitlinien PKU-Fälle in der EU als Fälle mit *Phe* > 600 µmol/l beschrieben werden [1; 71]. Daher sind die angegebenen Geburtsprävalenzen direkt anwendbar für die Herleitung der Patienten in der Zielpopulation im Indikationsgebiet von Pegvaliase.

Tabelle 3-2: Herleitung der Geburtsprävalenz für PKU in Deutschland

Jahr	Anzahl der Lebendgeburten[a]	Anzahl der Erstscreenings[b]	davon mit PKU (*Phe* > 10 mg/dl)[b]	pro 100 000 Lebendgeburten[c]
2023	692 989	687 424	51	7,36
2022	738 819	732 791	57	7,72
2021	795 492	789 599	49	6,16
2020	773 144	769 320	77	9,96
2019	778 090	777 922	59	7,58
2018	787 523	784 421	73	9,27
2017	784 901	786 579	71	9,05
2016	792 141	783 873	70	8,84
2015	737 575	783 864	65	8,81
2014	714 927	716 496	70	9,79
2013	682 069	683 713	66	9,68
2012	673 544	674 926	63	9,35
2011	662 685	666 145	58	8,75
2010	677 947	678 362	73	10,77
2009	665 126	665 495	60	9,02
Mittelwert[c]	730 465	732 062	65	8,81

a: Daten entnommen aus [88]
b: Daten entnommen aus [70; 72-86; 90], siehe auch Tabelle 3-1
c: Berechnungen siehe [91]
Hinweis: Patientenzahlen wurden auf die nächste volle Zahl aufgerundet.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich

das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Die Zielpopulation im vorliegenden Dossier für die pädiatrische Indikationserweiterung von Pegvaliase umfasst 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).

Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**	**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**
Pegvaliase (ab 16 Jahren)	3 846 - 4 966	3 467 - 4 470
Pegvaliase (12 – 15-Jährige)	86 - 110	78 - 101
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ist in Tabelle 3-4 zusammengefasst. Für Patienten mit PKU ab 16 Jahren mit unzureichender *Phe*-Kontrolle (> 600 µmol/l) liegt bereits der Beschluss vom 19. Dezember 2019 (Vorgangsnummer: 2019-07-01-D-467) vor. Die Anzahl der gesetzlich versicherten Patienten in dieser Population wurde für das Bezugsjahr 2019 mit 435 Personen beziffert [92]. Die Bewertung der Therapie

und Patientenzahlen des IQWiG als Teil der Nutzenbewertung ging in diesem Verfahren von einer deutlichen Unterschätzung der Patientenzahlen aus, da insbesondere Patienten, die vor dem Start des NBS 1969 geboren wurden als therapie-naive Patienten ausgeschlossen wurden. Gleichzeitig liegt eine Nutzenbewertung für den Wirkstoff Sepiapterin (Vorgangsnummer: 2025-07-15-D-1224) in einem ähnlichen Indikationsgebiet vor, wobei ebenfalls von deutlich höheren Patientenzahlen für das Bezugsjahr 2023 ausgegangen wird (5 280 - 7 627 Personen). Dahingehend wurde die Herleitung der Patientenzahlen grundsätzlich angepasst und im Folgenden werden, die von der Indikationserweiterung umfassten, 12 – 15-jährigen PKU-Patienten getrennt aufgeführt (Tabelle 3-4).

Zur Bestimmung der Patientenzahlen in der Zielpopulation wird die historische Klassifikation der PKU herangezogen, welche anhand der *Phe*-Blutspiegel zwischen klassischer PKU, milder PKU und HPA unterscheidet. Da diese Klassifikation in der Mehrheit der eingeschlossenen Studien Anwendung findet, gewährleistet sie eine valide und konsistente Herleitung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Tabelle 3-4: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Schritt	Beschreibung	Anzahl Patienten Untergrenze (12 – 15 Jahre)	Anzahl Patienten Obergrenze (12 – 15 Jahre)	Anzahl Patienten Untergrenze (16 – 80 Jahre)	Anzahl Patienten Obergrenze (16 – 80 Jahre)	Referenz
1	Anzahl der diagnostizierten Patienten im Alter von 12 - 80 Jahren mit PKU und *Phe* > 600 µmol/l	275	355	5 777	7 470	[70; 72-85]
2	PKU-Patienten, die trotz Vorbehandlung mit Diät und/oder Sapropterin keine Kontrolle (*Phe* < 600 µmol/l) erreichen (Altersabhängige Herleitung)	86	110	3 846	4 966	[50]
3	davon in der GKV (89,31 %)	78	101	3 465	4 465	[89; 93]
Für die Berechnungen wird auf den Anhang verwiesen [91] Hinweis: Patientenzahlen wurden auf die nächste volle Zahl aufgerundet. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Schritt 1: Patienten mit PKU im Alter 12 – 80 Jahren in Deutschland

Ausgangspunkt für die Berechnung ist die Bevölkerung in Deutschland 2025. Das Statistische Bundesamt geht für 2025 in Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit,

Lebenserwartung und Wanderungssaldo (G2L2W2) von einer Bevölkerung von 83 431 200 Einwohnern aus [89]. Für die Bestimmung der PKU-Fallzahlen mit *Phe* > 600 µmol/l wurde für die Untergrenze ein gemittelter Prävalenzwert von 8,81/100 000 aus den Zahlen der NBS aus den letzten 15 Jahren ermittelt (Tabelle 3-2, [72-86]). Es wird davon ausgegangen, dass im Rahmen des NBS nahezu alle Fälle von PKU erfasst werden. Die Leitlinie empfiehlt bei eingewanderten Personen aus Ländern ohne etabliertes NBS dieses nachzuholen [1]. Für die Obergrenze wurde die EU-Geburtsprävalenz von 11,40/100 000 angesetzt [70]. Mit Hilfe der Prävalenz Ober- und Untergrenze wurden für jeden Jahrgang von 1945 - 2013 (12 – 80-Jährige) einzeln die Fallzahlen bestimmt und dann aufsummiert. Für 12 – 15-Jährige ergeben sich damit eine Fallzahl von 275 - 355 bzw. für 16 – 80-Jährige 5 777 - 7 470 Personen [91].

Aufgrund des erhöhten Risikos PKU-assoziierter Komorbiditäten ist davon auszugehen, dass ein Teil der Patienten kein hohes Lebensalter erreicht – insbesondere jene, die vor Einführung des NBS (1969) geboren wurden und keine frühzeitige und nachträgliche Behandlung erhielten. Dieser Anteil ist jedoch schwer zu quantifizieren und generell wird davon ausgegangen, dass Patienten mit PKU in Behandlung eine ähnliche hohe Lebenserwartung wie die Gesamtbevölkerung aufweisen [1]. Daher wurde vereinfachend angenommen, dass PKU-Patienten grundsätzlich die durchschnittliche Lebenserwartung von ca. 80 Jahren in Deutschland nicht überschreiten, sodass für die Berechnung der Fallzahlen die Geburtsjahrgänge vor 1945 ausgeschlossen wurden [94].

Schritt 2: Anteil der Patienten, die trotz Vorbehandlung mit Diät und/oder Sapropterin keine *Phe*-Kontrolle (*Phe* < 600 µmol/l) erreichen

Bei behandlungsbedürftiger PKU ist eine lebenslange Therapie indiziert, die primär aus einer phenylalaninarmen Diät besteht und bei Bedarf durch Sapropterin ergänzt werden kann [1; 3; 50; 65]. Nach aktuellen europäischen Leitlinien gilt eine PKU mit *Phe*-Werten im Blut von > 600 µmol/l als behandlungspflichtig [1]. Eine aktuelle Studie aus 2024 mit 136 portugiesischen HPA- und PKU-Patienten bestätigt, dass Patienten mit persistierend erhöhten *Phe*-Werten > 600 µmol/l regelhaft eine Vorbehandlung erhalten oder empfohlen bekommen [95]. Auf dieser Grundlage wird davon ausgegangen, dass sämtliche PKU-Patienten mit Blut-*Phe* > 600 µmol/l eine Vorbehandlung erhalten haben und folglich die Indikationskriterien für Pegvaliase erfüllen.

Studien haben gezeigt, dass Patienten mit HPA (*Phe* < 600 µmol/l) und milder PKU (*Phe* 600 - 1200 µmol/l) durch die Einhaltung einer phenylalaninarmen Diät in der Lage sind, ihre Blut-*Phe*-Werte dauerhaft innerhalb der empfohlenen Zielbereiche zu halten. In der oben genannten portugiesischen Studie sowie in einer europäischen Multicenterstudie mit 1 323 Patienten lag der Anteil der Blut-*Phe*-Werte im Zielbereich bei HPA-Patienten bei nahezu 100 %, während Patienten mit milder PKU eine metabolische Kontrolle abhängig vom Alter zwar aufrechterhalten können, jedoch z. T. nur in mäßigem Ausmaß [95]. Bei ca. 50 % der Patienten über 40 Jahren wird bereits keine ausreichende Kontrolle trotz Vorbehandlung erreicht, während dies bei pädiatrischen Patienten und jungen Erwachsenen unter 30 Jahren bei mehr als 70 % der Patienten der Fall ist. Noch niedriger werden diese Anteile bei Patienten mit klassischer PKU (*Phe* > 1200 µmol/l), wobei nur noch 15 % der Patienten über 40 Jahre und

ca. 40 % der 12 - 18-Jährigen Blutwerte von *Phe* < 600 µmol/l erreichen können [96]. Tabelle 3-5 zeigt dazu eine Auflistung der Patientenanteile pro Altersklasse, die *Phe*-Werte von < 600 µmol/l erreichen können [96]. Diese Werte schließen sich an Ergebnisse anderer Studien an, die ohne Altersstratifikation angeben, dass ca. 50 % der betreuten Patienten trotz Vorbehandlung keine ausreichende *Phe*-Kontrolle mit Blutspiegeln von maximal 600 µmol/l erreichen [97].

Hinzu kommt, dass Patienten mit klassischer PKU eine besonders geringe *Phe*-Toleranz aufweisen, wodurch selbst minimale Abweichungen von der Diät zu chronisch erhöhten *Phe*-Werten führen können [96; 98]. Dies stellt insbesondere im Hinblick auf die langfristige Diätadhärenz eine Herausforderung dar, da diese bei PKU-Patienten mit zunehmendem Alter abnimmt und sich häufig in einer Verschlechterung der metabolischen Kontrolle widerspiegelt [46; 96].

Die Ansprechraten auf die Vorbehandlung unterscheiden sich laut Tabelle 3-5 erheblich zwischen Patienten mit milder PKU (*Phe* 600 - 1200 µmol/l) und klassischer PKU (*Phe* > 1200 µmol/l). Um diesem Unterschied Rechnung zu tragen, wurde das Verhältnis von milder und klassischer PKU im Anwendungsgebiet der Pegvaliase geschätzt und ein gewichteter Mittelwert der Ansprechraten pro Altersklasse ermittelt. Das in der Literatur berichtete Verhältnis von milder zu klassischer PKU schwankt studienabhängig zwischen 1 : 1 und 1 : 3 [50; 96; 98]. Für die vorliegende Analyse wurde konservativ ein Verhältnis von 1 : 3 angenommen. Die vollständigen Berechnungen befinden sich im Anhang [91]. Daraus ergeben sich noch 86 - 110 Personen im Alter von 12 – 15 Jahren und 3 846 - 4 966 Personen ab 16 bis einschließlich 80 Jahre, die nach Vorbehandlung noch eine unzureichende *Phe*-Kontrolle (*Phe* < 600 µmol/l) aufweisen.

Tabelle 3-5: Anteile der HPA und PKU-Patienten, die durch Vorbehandlung (Diät und/oder Sapropterin) eine Kontrolle der *Phe*-Spiegel (*Phe* < 600 µmol/l) erreichen können, gemäß [96]

Altersgruppe (Jahre)	**Patienten (HPA, %)[a]**	**Patienten (Milde PKU (*Phe* > 600 µmol/l), %)**	**Patienten (klassische PKU (*Phe* 600 - 1200 µmol/l), %)**
6 – 12	92	68	59
13 – 18	99	91	66
19 – 30	99	78	36
31–40	95	75	43
> 41	100	50	15

a: Vorbehandlung nicht zwangsläufig nötig/vorgeschrieben [1; 95]
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Schritt 3: Anteil der Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)

Für die Ermittlung des Anteils der gesetzlich versicherten Patienten wurden die Daten des Statistischen Bundesamtes zur Gesamtbevölkerung und zum durchschnittlichen Anteil der GKV-Versicherten herangezogen. Aus den aktuellen Versichertenzahlen der GKV und der aktuellen Bevölkerungszahl wurde ein Anteil an versicherten Personen in der GKV von 89,31 % berechnet [89; 93]. Bezogen auf die Zielpopulation ergibt sich daraus eine Anzahl von 78 - 101 gesetzlich versicherten Patienten mit PKU im Alter von 12 bis 15 Jahren und 3 467 - 4 470 gesetzlich versicherten Patienten mit PKU im Alter von 16 bis 80 Jahren mit einer unzureichenden *Phe*-Kontrolle trotz Vorbehandlung mit den verfügbaren Therapieoptionen.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Geburtsprävalenz für die relevanten Jahrgänge weist nur geringe Schwankungen ohne erkennbaren Trend auf (Tabelle 3-2). Es wird daher davon ausgegangen, dass sich auch in den nächsten fünf Jahren keine wesentlichen Änderungen in der Größe der Zielpopulation ergeben. Die Berechnung der Anzahl der GKV-Versicherten innerhalb der Zielpopulation für die Jahre 2026 bis 2030 erfolgt analog zu der oben beschriebenen Herangehensweise.

Tabelle 3-6: Prognose für die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Jahr	**2025**	**2026**	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**
Population in Deutschland[a]	83 431 200	83 284 000	83 136 100	82 985 400	82 838 200	82 695 700
Gemittelte Geburts-prävalenz[b]	8,81 - 11,40	8,81 - 11,4	8,81 - 11,40	8,81 - 11,40	8,81 - 11,40	8,81 - 11,40
Anzahl der diagnostizierten Patienten mit PKU (12 – 80 Jahre)[c]	6 052 - 7 825	6 059 - 7 831	6 062 - 7 836	6 057 - 7 834	6 055 - 7 827	6 046 - 7 818
davon mit unzureichender *Phe*-Kontrolle (> 600 µmol/l) nach Vorbehandlung - alterstratifiziert[d]	3 932 - 5 076	3 944 - 5 085	3 953 - 5 093	3 948 - 5 093	3 947 - 5 092	3 946 - 5 084
davon in der GKV[e]	3 545 - 4 571	3 523 - 4 542	3 531 - 4 549	3 526 - 4 549	3 526 - 4 548	3 525 - 4 541
davon 12 – 15-Jährige	**78 - 101**	**79 - 102**	**80 - 104**	**80 - 105**	**81 - 107**	**82 - 108**

a: [89]
b: Daten berechnet und entnommen aus [70; 72-86; 90];
c: [94]; d: [95; 96]
e: [93]
Hinweis: Patientenzahlen wurden auf die nächste volle Zahl aufgerundet.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Anzahl der Patienten in der GKV**
Pegvaliase	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).	Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**	78 - 101
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen entspricht vollständig der Zielpopulation.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die

Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 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.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Für die Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.5 wurde eine Handrecherche in verschiedenen Datenbanken (z. B. MEDLINE via PubMed, Google Scholar) nach relevanten Publikationen durchgeführt. Über einer Schneeball-Recherche wurden weitere relevante Quellen identifiziert. Für die Herleitung der Patientenzahlen wurden öffentliche Berichte des Bundesministeriums für Gesundheit und des Bundesamtes für Statistik verwendet sowie Daten der nationalen NBS auf der Homepage der DGNS abgerufen und Fachliteratur der Handrecherche verwendet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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 Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 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 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.

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

3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) e. V. 2025. S2k-Leitlinie Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien, schwere kombinierte Immundefekte (SCID), Sichelzellkrankheit, 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) und Mukoviszidose - Registernummer 024-012 - Version 5.1 - Stand der Information: 15.01.2025.

4. Casey, B. J., Jones, R. M. & Hare, T. A. 2008. The adolescent brain. *Ann N Y Acad Sci,* 1124**,** 111–26.

5. 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.

6. Wong, R. S. H., Mohammad, S., Sankaran, B. P., Junek, R., Kim, W.-T., Wotton, T., Devanapalli, B., Bandodkar, S. & Balasubramaniam, S. 2023. Developmental delay and non-phenylketonuria (PKU) hyperphenylalaninemia in DNAJC12 deficiency: case and approach. *Brain and Development,* 45**,** 523–31.

7. Roth, K. 2018. „Enthält eine Phenylalaninquelle " Von Dag, Sheila, Margaret und einer essentiellen Aminosäure. *Chemie in unserer Zeit,* 52**,** 260–9.

8. Spiekerkoetter, U. & Krude, H. 2022. Target Diseases for Neonatal Screening in Germany. *Dtsch Arztebl Int,* 119**,** 306–16.

9. Wilcken, B. & Wiley, V. 2008. Newborn screening. *Pathology,* 40**,** 104–15.

10. Schiergens, K. A., Weiß, K. J., Dokoupil, K., Fleissner, S. & Maier, E. M. 2020. Ernährung bei angeborenen Stoffwechselerkrankungen – ein Spagat zwischen Genuss und Therapie. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz,* 63**,** 864–71.

11. Harding, C. O., Winn, S. R., Gibson, K. M., Arning, E., Bottiglieri, T. & Grompe, M. 2014. Pharmacologic inhibition of L-tyrosine degradation ameliorates cerebral dopamine deficiency in murine phenylketonuria (PKU). *J Inherit Metab Dis,* 37**,** 735–43.

12. Justice, P. & Hsia, D. Y. 1965. Studies on Inhibition of Brain 5-Hydroxytryptophan Decarboxylase by Phenylalanine Metabolites. *Proc Soc Exp Biol Med,* 118**,** 326–8.

13. Sawin, E. A., Murali, S. G. & Ney, D. M. 2014. Differential effects of low-phenylalanine protein sources on brain neurotransmitters and behavior in C57Bl/6-Pah(enu2) mice. *Mol Genet Metab,* 111**,** 452–61.

14. Yano, S., Moseley, K. & Azen, C. 2013. Large neutral amino acid supplementation increases melatonin synthesis in phenylketonuria: a new biomarker. *J Pediatr,* 162**,** 999–1003.

15. Winn, S. R., Scherer, T., Thöny, B. & Harding, C. O. 2016. High dose sapropterin dihydrochloride therapy improves monoamine neurotransmitter turnover in murine phenylketonuria (PKU). *Mol Genet Metab,* 117**,** 5–11.

16. 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.

17. Beckhauser, M. T., Beghini Mendes Vieira, M., Moehlecke Iser, B., Rozone, D. E. L. G., Rodrigues Masruha, M., Lin, J. & Luiz Streck, E. 2020. Attention Deficit Disorder with Hyperactivity Symptoms in Early-Treated Phenylketonuria Patients. *Iran J Child Neurol,* 14**,** 93–103.

18. Cannon Homaei, S., Barone, H., Kleppe, R., Betari, N., Reif, A. & Haavik, J. 2022. ADHD symptoms in neurometabolic diseases: Underlying mechanisms and clinical implications. *Neurosci Biobehav Rev,* 132**,** 838–56.

19. Borges, A. C., Broersen, K., Leandro, P. & Fernandes, T. G. 2022. Engineering Organoids for in vitro Modeling of Phenylketonuria. *Frontiers in Molecular Neuroscience,* Volume 14 - 2021.

20. Adler-Abramovich, L., Vaks, L., Carny, O., Trudler, D., Magno, A., Caflisch, A., Frenkel, D. & Gazit, E. 2012. Phenylalanine assembly into toxic fibrils suggests amyloid etiology in phenylketonuria. *Nature chemical biology,* 8**,** 701–6.

21. White, D. A., Antenor-Dorsey, J. A., Grange, D. K., Hershey, T., Rutlin, J., Shimony, J. S., McKinstry, R. C. & Christ, S. E. 2013. White matter integrity and executive abilities following treatment with tetrahydrobiopterin (BH4) in individuals with phenylketonuria. *Mol Genet Metab,* 110**,** 213–7.

22. Antenor-Dorsey, J. A., 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. *Mol Genet Metab,* 109**,** 125–31.

23. 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 Dis,* 6**,** 390–9.

24. Sirtori, L. R., Dutra-Filho, C. S., Fitarelli, D., Sitta, A., Haeser, A., Barschak, A. G., Wajner, M., Coelho, D. M., Llesuy, S., Belló-Klein, A., Giugliani, R., Deon, M. & Vargas, C. R. 2005. Oxidative stress in patients with phenylketonuria. *Biochim Biophys Acta,* 1740**,** 68–73.

25. Ribas, G. S., Sitta, A., Wajner, M. & Vargas, C. R. 2011. Oxidative stress in phenylketonuria: what is the evidence? *Cellular and molecular neurobiology,* 31**,** 653–62.

26. Sitta, A., Barschak, A. G., Deon, M., Barden, A. T., Biancini, G. B., Vargas, P. R., de Souza, C. F., Netto, C., Wajner, M. & Vargas, C. R. 2009. Effect of short-and long-term exposition to high phenylalanine blood levels on oxidative damage in phenylketonuric patients. *International Journal of Developmental Neuroscience,* 27**,** 243–7.

27. Murrin, L. C., Sanders, J. D. & Bylund, D. B. 2007. Comparison of the maturation of the adrenergic and serotonergic neurotransmitter systems in the brain: implications for differential drug effects on juveniles and adults. *Biochemical pharmacology,* 73**,** 1225–36.

28. Gupta, K., Jain, A., Sawant, V. D. & Save, S. 2023. Irreversible neurological effects of late diagnosis phenylketonuria: A case presentation.

29. Mazlum, B., Anlar, B., Kalkanoğlu-Sivri, H. S., Karlı-Oğuz, K., Özusta, Ş. & Ünal, F. 2016. A late-diagnosed phenylketonuria case presenting with autism spectrum disorder in early childhood. *The Turkish journal of pediatrics,* 58**,** 318–22.

30. van Vliet, D., van Wegberg, A. M. J., Ahring, K., Bik-Multanowski, M., Blau, N., Bulut, F. D., Casas, K., Didycz, B., Djordjevic, M., Federico, A., Feillet, F., Gizewska, M., Gramer, G., Hertecant, J. L., Hollak, C. E. M., Jørgensen, J. V., Karall, D., Landau, Y., Leuzzi, V., Mathisen, P., Moseley, K., Mungan, N., Nardecchia, F., Õunap, K., Powell, K. K., Ramachandran, R., Rutsch, F., Setoodeh, A., Stojiljkovic, M., Trefz, F. K., Usurelu, N., Wilson, C., van Karnebeek, C. D., Hanley, W. B. & van Spronsen, F. J. 2018. Can untreated PKU patients escape from intellectual disability? A systematic review. *Orphanet J Rare Dis,* 13**,** 149.

31. Tomm, A., Thiele, A. G., Rohde, C., Kirmse, S., Kiess, W. & Beblo, S. 2024. Executive functions & metabolic control in phenylketonuria (PKU) and mild hyperphenylalaninemia (mHPA). *Mol Genet Metab,* 143**,** 108544.

32. 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.

33. Lange, K., Böhmer, J., Deich, Y., Dickneite, D., Fuchs, P., Naunheim, V., Scholz, A. & Heimbold, C. 2025. Our lives with PKU: German patient voices - "Nothing about us without us". *Mol Genet Metab Rep,* 43**,** 101201.

34. Quinn, J., Georgiadis, A., Lewis, H. B. & Jurecki, E. 2021. Measuring Burden of Illness in Phenylketonuria (PKU): Development of the PKU Symptom Severity and Impacts Scale as a Robust Patient-Reported Outcome. *Adv Ther,* 39**,** 971–91.

35. Ford, S., O'Driscoll, M. & MacDonald, A. 2018. Living with Phenylketonuria: Lessons from the PKU community. *Mol Genet Metab Rep,* 17**,** 57–63.

36. 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. *Dev Neuropsychol,* 41**,** 245–60.

37. Koch, R., Moseley, K., Ning, J., Romstad, A., Guldberg, P. & Guttler, F. 1999. Long-term beneficial effects of the phenylalanine-restricted diet in late-diagnosed individuals with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism,* 67**,** 148–55.

38. Romani, C., Manti, F., Nardecchia, F., Valentini, F., Fallarino, N., Carducci, C., De Leo, S., MacDonald, A., Palermo, L. & Leuzzi, V. 2019. Adult cognitive outcomes in phenylketonuria: explaining causes of variability beyond average Phe levels. *Orphanet J Rare Dis,* 14**,** 273.

39. Waisbren, S. E., Noel, K., Fahrbach, K., Cella, C., Frame, D., Dorenbaum, A. & Levy, H. 2007. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab,* 92**,** 63–70.

40. Beghini, M., Pichler, M., Tinnefeld, F. C., Metz, M., Möslinger, D., Konstantopoulou, V., Spenger, J., Kautzky-Willer, A., Frommlet, F. & Scherer, T. 2024. Poor adherence during adolescence is a risk factor for becoming lost-to-follow-up in patients with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism Reports,* 39**,** 101087.

41. Bilder, D. A., Kobori, J. A., Cohen-Pfeffer, J. L., Johnson, E. M., Jurecki, E. R. & Grant, M. L. 2017. Neuropsychiatric comorbidities in adults with phenylketonuria: a retrospective cohort study. *Molecular genetics and metabolism,* 121**,** 1–8.

42. Kenneson, A. & Singh, R. H. 2021. Natural history of children and adults with phenylketonuria in the NBS-PKU Connect registry. *Molecular Genetics and Metabolism,* 134**,** 243–9.

43. Jurecki, E., Cederbaum, S., Kopesky, J., Perry, K., Rohr, F., Sanchez-Valle, A., Viau, K., Sheinin, M. & Cohen-Pfeffer, J. 2017. Adherence to clinic recommendations among patients with phenylketonuria in the United States. *Molecular Genetics and Metabolism,* 120**,** 190–7.

44. Walter, J., White, F., Hall, S., MacDonald, A., Rylance, G., Boneh, A., Francis, D., Shortland, G., Schmidt, M. & Vail, A. 2002. How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *The Lancet,* 360**,** 55–7.

45. Hagedorn, T. S., van Berkel, P., Hammerschmidt, G., Lhotáková, M. & Saludes, R. P. 2013. Requirements for a minimum standard of care for phenylketonuria: the patients' perspective. *Orphanet J Rare Dis,* 8**,** 191.

46. Burton, B. K., Hermida, Á., Bélanger-Quintana, A., Bell, H., Bjoraker, K. J., Christ, S. E., Grant, M. L., Harding, C. O., Huijbregts, S. C. J., Longo, N., McNutt, M. C., 2nd, Nguyen-Driver, M. D., Santos Pessoa, A. L., Rocha, J. C., Sacharow, S., Sanchez-Valle, A., Sivri, H. S., Vockley, J., Walterfang, M., Whittle, S. & Muntau, A. C. 2022. Management of early treated adolescents and young adults with phenylketonuria: Development of international consensus recommendations using a modified Delphi approach. *Mol Genet Metab,* 137**,** 114–26.

47. Jurecki, E., Georgiadis, A., Lewis, H. B. & Quinn, J. 2021. Measuring phenylketonuria burden of illness: Development of the Phenylketonuria Symptom Severity and Impacts Scale as a robust patient reported outcome. Presented at the ACMG Annual Clinical Genetics Meeting April 13-16, 2021.

48. Whitehall, K. B., Rose, S., Clague, G. E., Ahring, K. K., Bilder, D. A., Harding, C. O., Hermida, Á., Inwood, A., Longo, N., Maillot, F., Muntau, A. C., Pessoa, A. L. S., Rocha, J. C., Rohr, F., Sivri, S., Said, J., Oshinbolu, S. & Sibbring, G. C. 2024. Systematic literature review of the somatic comorbidities experienced by adults with phenylketonuria. *Orphanet J Rare Dis,* 19**,** 293.

49. Rocha, J. C., Ahring, K. K., Bausell, H., Bilder, D. A., Harding, C. O., Inwood, A., Longo, N., Muntau, A. C., Pessoa, A. L. S., Rohr, F., Sivri, S. & Hermida, Á. 2023. Expert Consensus on the Long-Term Effectiveness of Medical Nutrition Therapy and Its Impact on the Outcomes of Adults with Phenylketonuria. *Nutrients,* 15.

50. Trefz, K. F., Muntau, A. C., Kohlscheen, K. M., Altevers, J., Jacob, C., Braun, S., Greiner, W., Jha, A., Jain, M., Alvarez, I., Lane, P., Schröder, C. & Rutsch, F. 2019. Clinical burden of illness in patients with phenylketonuria (PKU) and associated comorbidities - a retrospective study of German health insurance claims data. *Orphanet Journal of Rare Diseases,* 14**,** 181.

51. Smith, W. E., Berry, S. A., Bloom, K., Brown, C., Burton, B. K., Demarest, O. M., Jenkins, G. P., Malinowski, J., McBride, K. L., Mroczkowski, H. J., Scharfe, C. & Vockley, J. 2025. Phenylalanine hydroxylase deficiency diagnosis and management: A 2023 evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med,* 27**,** 101289.

52. Cleary, M., Trefz, F., Muntau, A. C., Feillet, F., van Spronsen, F. J., Burlina, A., Bélanger-Quintana, A., Giżewska, M., Gasteyger, C., Bettiol, E., Blau, N. & MacDonald, A. 2013. Fluctuations in phenylalanine concentrations in phenylketonuria: A review of possible relationships with outcomes. *Molecular Genetics and Metabolism,* 110**,** 418–23.

53. Virginia Department of Health 2005. Phenylketonuria (PKU) Fact Sheet.

54. MacDonald, A., van Wegberg, A. M. J., Ahring, K., Beblo, S., Bélanger-Quintana, A., 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. 2020. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet J Rare Dis,* 15**,** 171.

55. Anton-Păduraru, D. T., Trofin, F., Chis, A., Sur, L. M., Streangă, V., Mîndru, D. E., Dorneanu, O. S., Păduraru, D., Nastase, E. V. & Vulturar, R. 2025. Current Insights into Nutritional Management of Phenylketonuria: An Update for Children and Adolescents. *Children (Basel),* 12.

56. Nulmans, I., Lequeue, S., Desmet, L., Neuckermans, J. & De Kock, J. 2025. Current state of the treatment landscape of phenylketonuria. *Orphanet J Rare Dis,* 20**,** 281.

57. Hennermann, J. B., Roloff, S., Gellermann, J., Vollmer, I., Windt, E., Vetter, B., Plöckinger, U., Mönch, E. & Querfeld, U. 2013. Chronic kidney disease in adolescent and adult patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis,* 36**,** 747–56.

58. Enns, G. M., Koch, R., Brumm, V., Blakely, E., Suter, R. & Jurecki, E. 2010. Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: revisiting the evidence. *Mol Genet Metab,* 101**,** 99–109.

59. Mitchell, J. J., Trakadis, Y. J. & Scriver, C. R. 2011. Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genetics in Medicine,* 13**,** 607–17.

60. Jahangiri, Z., Rostampour, N., Hovsepian, S., Chegini, R. & Hashemipour, M. 2024. Quality of Life in Patients with Phenylketonuria: A Systematic Review. *Adv Biomed Res,* 13**,** 15.

61. Reach, G. 2025. Phenylketonuria as an Adherence Disease. *Patient Prefer Adherence,* 19**,** 1059–73.

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

63. 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.

64. 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.

65. European Medicines Agency (EMA) 2021. Kuvan (Sapropterin): EPAR - Anhang I - Summary of Product Characteristics (DE).

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

67. Brown, C. S. & Lichter-Konecki, U. 2016. Phenylketonuria (PKU): A problem solved? *Mol Genet Metab Rep,* 6**,** 8–12.

68. Thomas, L., Olson, A. & Romani, C. 2023. The impact of metabolic control on cognition, neurophysiology, and well-being in PKU: A systematic review and meta-analysis of the within-participant literature. *Mol Genet Metab,* 138**,** 106969.

69. Foreman, P. K., Margulis, A. V., Alexander, K., Shediac, R., Calingaert, B., Harding, A., Pladevall-Vila, M. & Landis, S. 2021. Birth prevalence of phenylalanine hydroxylase deficiency: a systematic literature review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis,* 16**,** 253.

70. Orphanet 2025. *Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten : Bibliographische Angaben Prävalenzen, Inzidenzen oder Anzahl publizierter Fälle sortiert nach Krankheiten (Alphabetische Liste)* [Online]. Verfügbar unter: https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/DE/Praevalenzen_seltener_Krankheiten_Alphabetische_Liste.pdf.

71. Orphanet 2026. *Maternal phenylketonuria syndrome* [Online]. Verfügbar unter: https://www.orpha.net/en/disease/detail/2209?name=PKU&mode=name.

72. Brockow, I., Blankenstein, O., Ceglarek, U., Ensenauer, R., Fingerhut, R., Gramer, G., Hörster, F., Janzen, N., Klein, J., Lankes, E., Lindner, M., Murko, S., Nauck, M., Rödel, M., Rönicke, S., Röschinger, W., Sommerburg, O., Speckmann, C. & Nennstiel, U. 2024. Nationaler Screeningreport Deutschland 2021 - Stand der Information: April 2024.

73. Brockow, I., Blankenstein, O., Ceglarek, U., Ensenauer, R., Fingerhut, R., Gramer, G., Hörster, F., Holtkamp, U., Janzen, N., Klein, J., Lankes, E., Lindner, M., Murko, S., Nauck, M., Odenwald, B., Okun, J., Rödel, M., Sinemus, N., Röschinger, W., Sommerburg, O., Speckmann, C., Winter, T. & Nennstiel, U. 2024. Nationaler Screeningreport Deutschland 2022 - Stand der Information: Dezember 2024.

74. Brockow, I., Blankenstein, O., Ceglarek, U., Ensenauer, R., Fingerhut, R., Gramer, G., Hörster, F., Janzen, N., Klein, J., Lankes, E., Lindner, M., Mirtschink, P., Murko, S., Rönicke, S., Röschinger, W., Sommerburg, O., Speckmann, C., Winter, T. & Nennstiel, U. 2022. Nationaler Screeningreport Deutschland 2020 - Stand der Information: November 2022.

75. Brockow, I., Blankenstein, O., Breuer, S., Ceglarek, U., Ensenauer, R., Gramer, G., Janzen, N., Klein, J., Lankes, E., Lindner, M., Mirtschink, P., Müller, C., Murko, S., Rönicke, S., Röschinger, W., Sommerburg, O., Speckmann, C. & Nennstiel, U. 2021. Nationaler Screeningreport Deutschland 2019 - Stand der Information: September 2021.

76. Brockow, I., Blankenstein, O., Ceglarek, U., Ensenauer, R., Gramer, G., Janzen, N., Klein, J., Lankes, E., Maier, E., Mauerer, R., Mirtschink, P., Müller, C., Murko, S., Rönicke, S., Röschinger, W., Sommerburg, O. & Nennstiel, U. 2021. Nationaler Screeningreport Deutschland 2018 - Stand der Information: Februar 2021.

77. Nennstiel, U., Lüders, A., Blankenstein, O., Ensenauer, R., Fingerhut, R., Gramer, G., Janzen, N., Klein, J., Lankes, E., Lindner, M., Lukascs, Z., Maier, E., Mauerer, R., Müller, C., Rönicke, S., Röschinger, W., Sommerburg, O., Stopsack, M., Zeyda, M. & Ceglarek, U. 2019. Nationaler Screeningreport Deutschland 2017 - Stand der Information: Juli 2019.

78. Nennstiel, U., Lüders, A., Blankenstein, O., Ceglarek, U., Ensenauer, R., Gramer, G., Janzen, N., Klein, J., Lindner, M., Lukascs, Z., Mauerer, R., Mohnike, K., Müller, C., Rönicke, S., Röschinger, W. & Stopsack, M. 2018. Nationaler Screeningreport Deutschland 2016 - Stand der Information: Juli 2018.

79. Nennstiel-Ratzel, U., Lüders, A., Blankenstein, O., Ceglarek, U., Ensenauer, R., Gramer, G., Janzen, N., Klein, J., Lindner, M., Lukascs, Z., Müller, C., Rönicke, S., Röschinger, W., Schultis, W., Schulze, A., Stopsack, M. & Mohnike, K. 2017. Nationaler Screeningreport Deutschland 2015 - Stand der Information: Juli 2017.

80. Nennstiel-Ratzel, U., Lüders, A., Blankenstein, O., Ceglarek, U., Ensenauer, R., Gramer, G., Klein, J., Lindner, M., Müller, C., Peter, M., Kreuder, J. G., Röschinger, W., Schultis, W., Schulze, A., Rönicke, S., Lukacs, Z., Stopsack, M. & Mohnike, K. 2016. Nationaler Screeningreport Deutschland 2014 - Stand der Information: Juli 2016.

81. Nennstiel-Ratzel, U., Lüders, A., Blankenstein, O., Ceglarek, U., Ensenauer, R., Gramer, G., Klein, J., Lindner, M., Müller, C., Peter, M., Kreuder, J. G., Röschinger, W., Schultis, W., Schulze, A., Rönicke, S., Lukacs, Z., Stopsack, M. & Mohnike, K. 2015. Nationaler Screeningreport Deutschland 2013 - Stand der Information: September 2015.

82. Nennstiel-Ratzel, U., Lüders, A., Blankenstein, O., Ceglarek, U., Ensenauer, R., Fusch, C., Klein, J., Lindner, M., Müller, C., Peter, M., Kreuder, J. G., Röschinger, W., Schultis, W., Schulze, A., Rönicke, S., Stehn, M., Stopsack, M., Zollikofer, S. & Mohnike, K. 2014. Nationaler Screeningreport Deutschland 2012 - Stand der Information: Juni 2014.

83. Nennstiel-Ratzel, U., Lüders, A., Blankenstein, O., Ceglarek, U., Ensenauer, R., Fusch, C., Klein, J., Lindner, M., Müller, C., Peter, M., Rauterberg, E., Röschinger, W., Schultis, W., Schulze, A., Starke, I., Stehn, M., Stopsack, M., Zollikofer, S. & Mohnike, K. 2013. Nationaler Screeningreport Deutschland 2011 - Stand der Information: Juli 2013.

84. Nennstiel-Ratzel, U., Lüders, A., Blankenstein, O., Ceglarek, U., Ensenauer, R., Klein, J., Lindner, M., Müller, C., Peter, M., Rauterberg, E., Röschinger, W., Schneider, I., Schultis, W., Schulze, A., Starke, I., Stehn, M., Stopsack, M. & Fusch, C. 2012. Nationaler Screeningreport Deutschland 2010 - Stand der Information: Juli 2012.

85. Nennstiel-Ratzel, U., Lüders, A., Blankenstein, O., Ceglarek, U., Ensenauer, R., Klein, J., Lindner, M., Müller, C., Peter, M., Rauterberg, E., Röschinger, W., Schneider, I., Schultis, W., Schulze, A., Starke, I., Stehn, M., Stopsack, M. & Fusch, C. 2011. Nationaler Screeningreport 2009 - Stand der Information: 20.07.2011.

86. Brockow, I., Blankenstein, O., Ceglarek, U., Ensenauer, R., Fingerhut, R., Gramer, G., Hörster, F., Holtkamp, U., Janzen, N., Klein, J., Lankes, E., Lindner, M., Lobitz, S., Maier, E., Marzi, C., Menzel, A., Murko, S., Nauck, M., Odenwald, B., Okun, J., Rödel, M., Röschinger, W., Sommerburg, O., Speckmann, C. & Winter, T. 2025. Nationaler Screeningreport Deutschland 2023 - Stand der Information: Dezember 2025.

87. Mak, C. M., Lee, H. C., Chan, A. Y. & Lam, C. W. 2013. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: review and update. *Crit Rev Clin Lab Sci,* 50**,** 142–62.

88. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2025. Lebendgeborene Deutschland Tabelle 12612-0001 - Stand der Information: 03.12.2025. Verfügbar unter: https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12612/table/12612-0001/search/s/R2VidXJ0ZW4%3D.

89. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2025. 16. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderungssaldo (G2L2W2). https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12421/table/12421-0001/search/s/YmV2JUMzJUI2bGtlcnVuZ3N2b3JhdXNiZXJlY2hudW5n.

90. Nennstiel-Ratzel, U., Lüders, A., Blankenstein, O., Ceglarek, U., Ensenauer, R., Röschinger, W., Klein, J., Lindner, M., Müller, C., Peter, M., Rauterberg, E., Schneider, I., Schultis, W., Schulze, A., Starke, I., Stehn, M., Stopsack, M. & Fusch, C. 2010. Nationaler Screeningreport 2008 DGNS - Stand der Information: 01.08.2010.

91. BioMarin International Limited 2026. Excel zur Herleitung der Patientenzahlen in Modul 3A.

92. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pegvaliase vom 19. Dezember 2019.

93. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2026. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2025. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.

94. Destatis 2026. *Lebenserwartung und Sterblichkeit* [Online]. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Demografischer-Wandel/Aspekte/demografie-lebenserwartung.html#:~:text=Nach%20den%20Ergebnissen%20der%20Sterbetafel,im%20langfristigen%20Vergleich%20stark%20gestiegen.

95. Kanufre, V., Almeida, M. F., Barbosa, C. S., Carmona, C., Bandeira, A., Martins, E., Rocha, S., Guimas, A., Ribeiro, R., MacDonald, A., Pinto, A. & Rocha, J. C. 2021. Metabolic Control of Patients with Phenylketonuria in a Portuguese Metabolic Centre Comparing Three Different Recommendations. *Nutrients,* 13.

96. Pinto, A., Ahring, K., Almeida, M. F., Ashmore, C., Bélanger-Quintana, A., Burlina, A., Coşkun, T., Daly, A., van Dam, E., Dursun, A., Evans, S., Feillet, F., Giżewska, M., Gökmen-Özel, H., Hickson, M., Hoekstra, Y., Ilgaz, F., Jackson, R., Leśniak, A., Loro, C., Malicka, K., Patalan, M., Rocha, J. C., Sivri, S., Rodenburg, I., van Spronsen, F., Strączek, K., Tokatli, A. & MacDonald, A. 2024. Blood Phenylalanine Levels in Patients with Phenylketonuria from Europe between 2012 and 2018: Is It a Changing Landscape? *Nutrients,* 16.

97. Thiele, A. G., 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.

98. Hillert, A., Anikster, Y., Belanger-Quintana, A., Burlina, A., Burton, B. K., Carducci, C., Chiesa, A. E., Christodoulou, J., Đorđević, M., Desviat, L. R., Eliyahu, A., Evers, R. A. F., Fajkusova, L., Feillet, F., Bonfim-Freitas, P. E., Giżewska, M., Gundorova, P., Karall, D., Kneller, K., Kutsev, S. I., Leuzzi, V., Levy, H. L., Lichter-Konecki, U., Muntau, A. C., Namour, F., Oltarzewski, M., Paras, A., Perez, B., Polak, E., Polyakov, A. V., Porta, F., Rohrbach, M., Scholl-Bürgi, S., Spécola, N., Stojiljković, M., Shen, N., Santana-da Silva, L. C., Skouma, A., van Spronsen, F., Stoppioni, V., Thöny, B., Trefz, F. K., Vockley, J., Yu, Y., Zschocke, J., Hoffmann, G. F., Garbade, S. F. & Blau, N. 2020. The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria. *Am J Hum Genet,* 107**,** 234–50.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-14 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe**	**Behandlungs-modus**	**Anzahl Be-handlungen pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pegvaliase	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)	Im 1. Jahr: Induktions- und Titrationsphase (9 Wochen): Auftitration	9,0	1,0 – 7,0	20,0
		Erhaltungsphase (43,1 Wochen): kontinuierlich	43,1	7,0	301,7
		In den Folgejahren: kontinuierlich, täglich	52,1	7,0	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
Nicht zutreffend.[a]					

Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.

a: Pegvaliase ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung auf den für die Zulassung begründenden Studien beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: [1]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß Fachinformation ist Palynziq 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 Mikromol/l) [1].

Entsprechend der Zulassung wird Pegvaliase wie in Tabelle 3-8 dargestellt im ersten Behandlungsjahr während der Induktions- und Titrationsphase auftitriert und anschließend während der Erhaltungsphase täglich subkutan verabreicht [1].

Die Induktions- und Titrationsphase umfasst 9 Wochen mit 20 Behandlungen und dient einer möglichst positiven Patientenerfahrung mit Pegvaliase. Dabei wird Pegvaliase während der Induktionsphase einmal pro Woche über 4 Wochen verabreicht. In der Titrationsphase wird die Dosis schrittweise basierend auf der Verträglichkeit wöchentlich gesteigert, wobei die Applikation von zunächst zweimal wöchentlich, auf dann jeweils einmal, zweimal und viermal wöchentlich für jeweils eine Woche, bis auf einmal täglich für eine Woche gesteigert wird. Die Dosiserhöhung von einer Titrationsstufe zur nächsten kann patientenindividuell länger als die empfohlene Woche benötigen aufgrund der patientenindividuellen Verträglichkeit von Pegvaliase. In der anschließenden Erhaltungsphase über 43,1 Wochen handelt es sich um einen kontinuierlichen Behandlungsmodus, sodass in dieser Phase 301,7 Behandlungen anfallen [1].

Die *Phe*-Werte müssen während der gesamten Lebensdauer von Patienten mit unkontrollierten *Phe*-Werten ab dem 12. Lebensjahr kontrolliert werden und die langfristige Wirksamkeit von Pegvaliase wurde bei Jugendlichen und Erwachsenen nachgewiesen. Daher wird die Behandlung in den Folgejahren kontinuierlich fortgesetzt werden, um lebenslang stabile *Phe*-Spiegel aufrechtzuerhalten.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population beziehungs-weise Patientengruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (gegebenen-falls Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne)** **(gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Zu bewertendes Arzneimittel				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population beziehungs-weise Patientengruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (gegebenen-falls Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Pegvaliase	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)	Im 1. Jahr: Induktion: 1 Tag pro Woche, 4 Wochen Titration: 2 Tage pro Woche, 1 Woche 1 Tag pro Woche, 1 Woche 2 Tage pro Woche, 1 Woche 4 Tage pro Woche, 1 Woche Täglich, 1 Woche Erhaltung: täglich, 12 – 24 Wochen lang täglich, 16 Wochen lang täglich, kontinuierlich In den Folgejahren: täglich, kontinuierlich	2,5 mg 2,5 mg 10 mg 10 mg 10 mg 10 mg 20 mg 40 mg 60 mg 20 – 60 mg	1. Jahr: 6.189 mg – 12.657 mg Folgejahre: 7.300 mg – 21.900 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Nicht zutreffend.[a]				
a: Pegvaliase ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung auf den für die Zulassung begründenden Studien beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [1]				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Im ersten Jahr ergibt sich der Jahresverbrauch aus den Dosierungen der Induktions-, Titrations-, und Erhaltungsphase. Das Induktions-/Titrations-/Erhaltungs- (ITM) Prinzip ist entsprechend in der Fachinformation abgebildet und in Tabelle 3-9 aufgeschlüsselt [1]. In der Induktionsphase werden jeweils 2,5 mg Pegvaliase einmal pro Woche über 4 Wochen verabreicht. In der anschließenden Titrationsphase wird die Dosis schrittweise basierend auf der Verträglichkeit wöchentlich gesteigert. Dabei wird die Dosis von 2,5 mg zweimal wöchentlich, auf 10 mg jeweils einmal, zweimal und viermal wöchentlich für jeweils eine Woche, bis auf 10 mg täglich für eine Woche gesteigert. Die Dosiserhöhung von einer Titrationsstufe zur nächsten kann länger als die empfohlene Woche benötigen aufgrund der patientenindividuellen Verträglichkeit von Pegvaliase. Anschließend werden in der Erhaltungsdosis kontinuierlich täglich über 12 – 24 Wochen 20 mg gegeben, welche in der zweiten Erhaltungsdosis auf 40 mg täglich über 16 Wochen und in der maximalen Erhaltungsdosis auf 60 mg täglich gesteigert werden.

Für die Behandlung im ersten Jahr ergibt sich ein Jahresverbrauch von 6.189 mg – 12.657 mg. Im zweiten und den darauffolgenden Jahren ergibt sich ein Jahresverbrauch von 7.300 mg – 21.900 mg.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)[a]**			**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro[a]**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pegvaliase	Injektion in Fertigspritze mit 2,5 mg Pegvaliase	PZN: 15270099	349,82 €	329,35 € (349,82 € - 18,70 € - 1,77 €)
	Injektion in Fertigspritze mit 10 mg Pegvaliase	PZN: 15270113	349,82 €	329,35 € (349,82 € - 18,70 € - 1,77 €)
	Injektion in Fertigspritze mit 20 mg Pegvaliase	PZN: 15270107	349,82 €	329,35 € (349,82 € - 18,70 € - 1,77 €)
	Injektion in Fertigspritze mit 10 x 20 mg Pegvaliase	PZN: 15270136	3332,63 €	3143,87 € (3332,63 € - 186,99 € - 1,77 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Nicht zutreffend.[b]				
a: Errechnet aus Angaben aus Lauer-Taxe mit Stand 15.07.2026 b: Pegvaliase ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung auf den für die Zulassung begründenden Studien beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [2]				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Preisangaben basieren auf der Lauer-Taxe vom 15.07.2026 [2].

Zur Berechnung der Kosten wurde der Apothekenabgabepreis gemäß der Arzneimittelpreisverordnung herangezogen [3]. Aus GKV-Perspektive wurden der Apothekenabschlag von 1,77 € gemäß § 130 SGB V und gesetzlich anfallende Abschläge nach § 130a SGB V berücksichtigt und abgezogen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pegvaliase	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)	Phenylalanin-Test	Vor Behandlungsbeginn, anschließend zyklisch einmal im Monat	1. Jahr: 13 Folgejahre: 12
		Adrenalin Injektions-Lösung in einem Fertigpen	patientenindividuell	0,5
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Nicht zutreffend.[a]				

a: Pegvaliase ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung auf den für die Zulassung begründenden Studien beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [1]				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zur Ermittlung der zusätzlichen GKV-Leistungen wurde die Fachinformation zu Pegvaliase sowie die Hilfstaxe und der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalog herangezogen [1; 2; 4]. Dabei werden nur Leistungen berücksichtigt, die für alle Patienten erforderlich sind, und in Tabelle 3-11 aufgelistet.

Gemäß Fachinformation ergeben sich im Rahmen einer Behandlung mit Pegvaliase regelmäßige *Phe*-Kontrollen und eine Adrenalin Injektionslösung als zusätzliche GKV-Leistungen [1]. Der Blutphenylalaninspiegel wird zunächst vor Beginn der Behandlung bestimmt, anschließend wird zu einer Kontrolle einmal pro Monat geraten. So fallen im ersten Behandlungsjahr 13 Kontrollen und in den Folgejahren 12 Kontrollen an. Für den Fall einer akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktion während der Behandlung sollte jeder Patient ständig ein Adrenalin-Notfallprodukt bei sich tragen. Die Häufigkeit des tatsächlichen Bedarfs ist patientenindividuell, es fallen jedoch haltbarkeitsbedingt mindestens alle 2 Jahre die Kosten für einen Neukauf an.

Die Schulung der Patienten und eines Betreuers über die Applikation von Pegvaliase, das Erkennen von Anzeichen und Symptomen einer akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktion sowie der Applikation des Adrenalins vor Beginn der Behandlung bzw. vor Beginn der Selbstinjektion sind im Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung abgegolten [5].

Darüber hinaus wird während der Induktions- und Titrationsphase, und je nach Verträglichkeit anschließend in der Erhaltungsphase, eine Prämedikation mit H1- und H2-Rezeptor-Antagonisten und einem Antipyretikum in der Fachinformation empfohlen [1]. Die Wirkstoffe sowie die erforderliche Dosis sind in der Fachinformation nicht konkretisiert, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel	
Phenylalanin-Test (GOP 32235)	8,46 €[a]
JEXT 300 Mikrogramm Inj.-Lsg.in einem Fertigpen (PZN 6896664)	88,39 €[b]
Zweckmäßige Vergleichstherapien	
Nicht zutreffend.[c]	

a: Laut EBM-Katalog Quartal 3/2026

b: Errechnet aus Angaben aus Lauer-Taxe mit Stand 15.07.2026

c: Pegvaliase ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung auf den für die Zulassung begründenden Studien beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: [1; 2; 4]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen wurden der Fachinformation zu Pegvaliase sowie der Hilfstaxe und dem EBM-Katalog entnommen [1; 2; 4].

In Tabelle 3-12 sind die zusätzlichen GKV-Kosten aufgelistet, welche zusätzlich bei einer Behandlung mit Pegvaliase auftreten. Eine regelmäßige Kontrolle des *Phe*-Wertes ist notwendig, um eine HPA rechtzeitig zu erkennen. Eine Blutanalyse hinsichtlich der Bestimmung des *Phe*-Wertes kostet laut der GOP 32235 8,46 €. Patienten sind laut Fachinformation dazu aufgefordert, immer Adrenalin mit einer Adrenalin-Injektionsvorrichtung bei sich zu tragen. Ein Adrenalin-Fertigpen beläuft sich auf 88,39 €, haltbarkeitsbedingt benötigt jeder Patient alle zwei Jahre einen neuen Fertigpen, sodass hier Kosten von 44,20 € pro Patient pro Jahr anfallen (siehe Tabelle 3-13).

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pegvaliase	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)	Phenylalanin-Test (GOP 32235)	1. Jahr: 109,98 €[a] Folgejahre: 101,52 €[a]
		JEXT 300 Mikrogramm Inj.-Lsg.in einem Fertigpen (PZN 6896664)	44,20 €[b]
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Nicht zutreffend.[c]			

a: Laut EBM-Katalog Quartal 3/2026

b: Errechnet aus Angaben aus Lauer-Taxe mit Stand 15.07.2026; Preis pro Jahr, umgerechnet aus einem Einheitspreis von 88,39 € bei zweijähriger Haltbarkeit

c: Pegvaliase ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung auf den für die Zulassung begründenden Studien beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: [1; 2; 4]

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population beziehungs-weise Patienten-gruppe**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in Euro[a]**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro[b]**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro**	**Jahresthera-piekosten pro Patient in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pegvaliase	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)	1. Jahr: 101.521,09 € – 203.078,88 €[a] Folgejahre: 114.751,26 € – 344.253,77 € [a]	1. Jahr: 109,98 € für notwendige GKV-Leistungen + 44,20 €[c] für zusätzliche Arzneimittel-Kosten Folgejahre: 101,52 € für notwendige GKV-Leistungen + 44,20 € [c] für zusätzliche Arzneimittel-Kosten	-	1. Jahr: 101.675,27 € – 203.233,06 € Folgejahre: 114.896,98 € – 344.399,49 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
Nicht zutreffend.[d]					

a: Errechnet aus Angaben aus Lauer-Taxe mit Stand 15.07.2026

b: Laut EBM-Katalog Quartal 3/2026

c: Errechnet aus Angaben aus Lauer-Taxe mit Stand 15.07.2026; Preis pro Jahr, umgerechnet aus einem Einheitspreis von 88,39 € bei zweijähriger Haltbarkeit

d: Pegvaliase ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung auf den für die Zulassung begründenden Studien beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: [1; 2; 4]

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, welche Versorgungsanteile für das zu

bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ausgehend von einer Anzahl von 78 - 101 GKV-Patienten, für die eine Therapie mit Pegvaliase infrage kommt, wird nicht davon ausgegangen, dass die gesamte Population die Therapie in Anspruch nehmen wird. Longo *et al* 2018 beschreiben, bei welchen Patienten von einer Behandlung mit Pegvaliase abgeraten werden sollte. Patienten, welche keinen geschulten Betreuer haben, kommen nicht für eine Behandlung mit Pegvaliase infrage. Weiterhin sollte bei Patienten, welche nicht in der Lage sind, sich Pegvaliase langfristig selbstständig, oder mit Hilfe eines geschulten Betreuers zu injizieren von einer Behandlung abgeraten werden. Zusätzlich sollte Vorsicht bei einer Behandlung von Patienten geboten sein, welche nicht in der Lage sind, auftretende Nebenwirkungen zu kommunizieren [6].

Pegvaliase ist für die Anwendung sowohl im stationären als auch im ambulanten Setting geeignet. Da eine stationäre Behandlung nicht explizit notwendig ist und die Fertigspritze die Eigeninjektion ermöglicht, wird erwartet, dass die Therapie mit Pegvaliase regulär ambulant erfolgen wird. Eine präzise Bezifferung dieser Anteile ist jedoch nicht möglich.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aus den zuvor dargestellten Gründen ist weder eine Reduktion der geschätzten Zielpopulation verlässlich bestimmbar noch kann eine daraus resultierende Anpassung der in Abschnitt 3.3.5 dargestellten GKV-Gesamtkosten quantifiziert werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern

erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Dosierungsangaben zu Pegvaliase in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 sowie die Informationen zu ergänzenden GKV-Leistungen in Abschnitt 3.3.4 basieren auf der Fachinformation. Die Berechnung der Arzneimittelkosten und Jahrestherapiekosten in den Abschnitten 3.3.3 bis 3.3.5 erfolgte unter Berücksichtigung der gesetzlich festgelegten Rabatte gemäß Lauer-Taxe. Die Kosten für ergänzende GKV-Leistungen in Abschnitt 3.3.4 wurden der Hilfstaxe sowie dem EBM-Katalog (Stand: 3. Quartal 2026) entnommen [1; 2; 4]. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten ist der beigefügten Excel-Datei zu entnehmen [7].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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.

1. BioMarin International Limited 2026. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - PALYNZIQ® 2,5 mg/ 10 mg/ 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze - Stand der Information: Juni 2026.

2. Lauer-Taxe 2026. Verfügbar unter: https://portal.cgmlauer.cgm.com.

3. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2026. *Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV)* [Online]. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html.

4. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2026. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 3. Quartal 2026.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pegvaliase - Vom 19. Dezember 2019.

6. Longo, N., Dimmock, D., Levy, H., Viau, K., Bausell, H., Bilder, D. A., Burton, B., Gross, C., Northrup, H. & Rohr, F. 2019. Evidence-and consensus-based recommendations for the use of pegvaliase in adults with phenylketonuria. *Genetics in Medicine,* 21**,** 1851–67.

7. BioMarin International Limited 2026. Kostenrechner Pegvaliase.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Angaben hinsichtlich der Anforderungen einer qualitätsgesicherten Anwendung wurden der SmPC entnommen (Stand: Juni 2026) [1].

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 3-15 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 3-15).

Tabelle 3-15: 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 3-16 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 3-16: 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
	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 einschlielßlich akuter systemischer Überempfindlichkeitsreaktionen und können sich in einer Reihe von Symptomen wie Angioödem, Schwindelgefühl, Dyspnoe, Ausschlag, Serumkrankheit und Urtikaria äulßern.

[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 (SA: 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 Hypophenylalanämie 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.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des EPAR des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen 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.

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind nach Artikel 107c Absatz 7 in der

Richtlinie 2001/83/EG vorgesehen und in der im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz 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.

Die Bedingungen entsprechen dem Risk-Management-Plan wie unter 3.4.4 dargestellt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan 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 im folgenden Abschnitt genannten Informationen sind dem Risk-Management-Plan (RMP) entnommen [2].

Risk-Management-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten

Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Einführung von Pegvaliase in jedem Mitgliedstaat muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) mit der zuständigen nationalen Behörde über Inhalt und Form des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Vertriebsmodalitäten und aller anderen Aspekte des Programms abstimmen.

Der MAH stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Pegvaliase vermarktet wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patienten, Pflegekräfte und geschulte Beobachter, von denen erwartet wird, dass sie Pegvaliase verschreiben, anwenden oder die Verabreichung beaufsichtigen, Zugang zu dem folgenden Schulungspaket haben bzw. mit diesem ausgestattet werden:

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Patienteninformationspaket

Das Schulungsmaterial für Ärzte sollte enthalten:

- Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)
- Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe

Der Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe enthält die folgenden Schlüsselelemente:

- Informationen über das Risiko akuter systemischer Überempfindlichkeitsreaktionen und Einzelheiten zu den zur Minimierung dieses Risikos erforderlichen Maßnahmen (d. h. Prämedikation, geschulter Beobachter, Verschreibung einer Adrenalin-Injektionsvorrichtung)
- Management von akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen und Informationen zur Wiederaufnahme der Behandlung
- Schlüsselbotschaften, die übermittelt werden müssen, und Themen, die insbesondere vor der Selbstinjektion durch den Patienten angesprochen werden müssen:

- Schulung der Patienten, um die Anzeichen und Symptome akuter systemischer Überempfindlichkeitsreaktionen zu erkennen, und die Maßnahmen, die zu ergreifen sind, wenn eine solche Reaktion eintritt
- Verschreibung einer Adrenalin-Injektionsvorrichtung und Schulung zu deren Anwendung
- Anforderungen an die Prämedikation
- Bereitstellung geeigneter Anweisungen zur Selbstverabreichung von Pegvaliase
- Beurteilung der Kompetenz zur Selbstinjektion durch den Patienten
- Anforderung an einen geschulten Beobachter für mindestens die ersten 6 Monate der Behandlung
- Schulung des Beobachters, um die Anzeichen und Symptome akuter systemischer Überempfindlichkeitsreaktionen zu erkennen, im Falle einer Reaktion sofort einen Arzt aufzusuchen und die richtige Verabreichung der Adrenalin-Injektionsvorrichtung zu erlernen
- Bereitstellung des Leitfadens für Patienten und geschulte Beobachter sowie der Patientenalarmkarte
- Informationen über die Beobachtungsstudie zur Bewertung der Langzeitsicherheit und die Bedeutung eines Beitrags zu dieser Studie, falls zutreffend

Das Patienteninformationspaket sollte enthalten:

- Die Patienteninformationsbroschüre (Packungsbeilage)
- Den Leitfaden für Patienten und geschulte Beobachter
- Die Patientenalarmkarte

Der Leitfaden für Patienten und geschulte Beobachter muss die folgenden Kernbotschaften enthalten:

- Beschreibung der Anzeichen und Symptome schwerer allergischer Reaktionen
- Informationen über die Maßnahmen, die der Patient und/oder geschulte Beobachter im Falle des Auftretens einer schweren allergischen Reaktion zu ergreifen haben
- Beschreibung der Maßnahmen zur Risikominimierung, die erforderlich sind, um insbesondere das Risiko schwerer allergischer Reaktionen zu minimieren:
  - Anforderungen an die Prämedikation

- Anforderung, jederzeit eine Adrenalin-Injektionsvorrichtung bei sich zu tragen
- Anforderung an einen geschulten Beobachter für mindestens die ersten 6 Monate der Behandlung

- Die Notwendigkeit, den verschreibenden Arzt im Falle einer schweren allergischen Reaktion vor der weiteren Behandlung zu kontaktieren
- Die Bedeutung des Mitführens der Patientenalarmkarte

Die Patientenalarmkarte muss die folgenden Schlüsselbotschaften enthalten:

- Eine Warnmeldung für Angehörige der Gesundheitsberufe, die den Patienten jederzeit behandeln, dass der Patient Pegvaliase anwendet und schwere allergische Reaktionen mit diesem Produkt verbunden sind
- Anzeichen oder Symptome der schweren allergischen Reaktionen und Maßnahmen, die im Falle einer solchen Reaktion zu ergreifen sind
- Die Bedeutung des Mitführens einer Adrenalin-Injektionsvorrichtung und der Patientenalarmkarte zu jeder Zeit
- Notfallkontaktdaten des Patienten und Kontaktdaten des verschreibenden Arztes

Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung und deren Umsetzung sind in Tabelle 3-19 einzusehen.

Sicherheitsbedenken	**Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung**	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
Akute systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (Wichtiges identifiziertes Risiko)	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.3, 4.4, 4.7, 4.8. Packungsbeilage Abschnitt 2, 3, 4, 7. Rechtlicher Status: Die Behandlung mit Palynziq sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der PKU durchgeführt werden. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Schulungsmaterialien für Angehörige der Gesundheitsberufe. Schulungsmaterialien für Patienten und geschulte Beobachter. Patientenalarmkarte.	Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten über die Erfassung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Nachverfolgungsformular für akute systemische Überempfindlichkeit und Serumkrankheit für diese Nebenwirkungen. Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Beobachtungsstudie zur Pegvaliase-Exposition (165-501).
Angioödem (Wichtiges	Routine-Maßnahmen zur	Routine-

Sicherheitsbedenken	**Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung**	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
identifiziertes Risiko)	Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.4, 4.8. Packungsbeilage Abschnitt 2, 4. Rechtlicher Status: Die Behandlung mit Palynziq sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der PKU durchgeführt werden. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Da das Angioödem ein Symptom akuter systemischer Überempfindlichkeitsreaktionen sein kann, gelten die gleichen zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung. Schulungsmaterialien für Angehörige der Gesundheitsberufe. Schulungsmaterialien für Patienten und geschulte Beobachter. Patientenalarmkarte.	Pharmakovigilanzaktivitäten über die Erfassung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Nachverfolgungsformular für akute systemische Überempfindlichkeit und Serumkrankheit für diese Nebenwirkungen. Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Beobachtungsstudie zur Pegvaliase-Exposition (165-501).
Serumkrankheit (Wichtiges identifiziertes Risiko)	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.4, 4.8. Packungsbeilage Abschnitt 4. Rechtlicher Status: Die Behandlung mit Palynziq sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der PKU durchgeführt werden. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine.	Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten über die Erfassung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Nachverfolgungsformular für akute systemische Überempfindlichkeit und Serumkrankheit für diese Nebenwirkungen. Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Beobachtungsstudie zur Pegvaliase-Exposition (165-501).
Hypophenylalaninämie (Wichtiges identifiziertes Risiko)	Routine-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4, 4.6. Packungsbeilage Abschnitt 2. Rechtlicher Status: Die Behandlung mit Palynziq sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der PKU durchgeführt werden. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine.	Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten über die Erfassung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Beobachtungsstudie zur Pegvaliase-Exposition (165-501).
Anhaltende Arthralgie (≥ 6	Routine-Risikokommunikation:	Routine-

Sicherheitsbedenken	**Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung**	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
Monate) (Wichtiges identifiziertes Risiko)	Fachinformation Abschnitt 4.8. Packungsbeilage Abschnitt 4. Rechtlicher Status: Die Behandlung mit Palynziq sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der PKU durchgeführt werden. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine.	Pharmakovigilanzaktivitäten über die Erfassung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Beobachtungsstudie zur Pegvaliase-Exposition (165-501).
Schwere Reaktionen an der Injektionsstelle (Wichtiges identifiziertes Risiko)	Routine-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.8. Packungsbeilage Abschnitt 4. Rechtlicher Status: Die Behandlung mit Palynziq sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der PKU durchgeführt werden. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine.	Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten über die Erfassung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Beobachtungsstudie zur Pegvaliase-Exposition (165-501).
Komplikationen durch Bildung von Immunkomplexen, die zu Endorganschäden führen (Wichtiges potenzielles Risiko)	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine. Rechtlicher Status: Die Behandlung mit Palynziq sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der PKU durchgeführt werden. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine.	Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten über die Erfassung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Nachverfolgungsformular für renale Nebenwirkungen für diese Nebenwirkungen. Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studien 165-501 und 165-503.
Fetale Entwicklungstoxizität (Wichtiges potenzielles Risiko)	Routine-Risikokommunikation: Fachinformation 4.4, 4.6. Packungsbeilage Abschnitt 2. Rechtlicher Status: Die Behandlung mit Palynziq sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der PKU durchgeführt werden. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine.	Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten über die Erfassung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Beobachtungsstudie zur Pegvaliase-Exposition in der Schwangerschaft (165-504).
Unvorhersehbare immunvermittelte Reaktion bei Anwendung bei Patienten	Routine-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.2.	Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten über die Erfassung von Nebenwirkungen

Sicherheitsbedenken	**Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung**	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
< 16 Jahre (Wichtiges potenzielles Risiko)	Packungsbeilage Abschnitt 2. Rechtlicher Status: Die Behandlung mit Palynziq sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der PKU durchgeführt werden. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine.	und die Signalerkennung hinaus: Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Beobachtungsstudie zur Pegvaliase-Exposition (165-501).
Akute systemische Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten, die gleichzeitig andere PEG-haltige Injektionspräparate anwenden (Wichtiges potenzielles Risiko)	Routine-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.4. Packungsbeilage Abschnitt 2. Rechtlicher Status: Die Behandlung mit Palynziq sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der PKU durchgeführt werden. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine.	Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten über die Erfassung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Beobachtungsstudie zur Pegvaliase-Exposition (165-501).
Langzeitsicherheit und -verträglichkeit (Fehlende Information)	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine. Rechtlicher Status: Die Behandlung mit Palynziq sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der PKU durchgeführt werden. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine.	Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten über die Erfassung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Beobachtungsstudie zur Pegvaliase-Exposition (165-501).
Anwendung bei älteren Patienten > 65 Jahre (Fehlende Information)	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine. Rechtlicher Status: Die Behandlung mit Palynziq sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der PKU durchgeführt werden. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine.	Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten über die Erfassung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Beobachtungsstudie zur Pegvaliase-Exposition (165-501).
Anwendung bei Patienten mit vorbestehender Leberfunktionsstörung (Fehlende Information)	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 5.2.	Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten über die Erfassung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Keine.

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Rechtlicher Status: Die Behandlung mit Palynziq sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der PKU durchgeführt werden. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine.	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Beobachtungsstudie zur Pegvaliase-Exposition (165-501).
Anwendung bei Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionsstörung (Fehlende Information)	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 5.2. Rechtlicher Status: Die Behandlung mit Palynziq sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der PKU durchgeführt werden. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine.	Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten über die Erfassung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Beobachtungsstudie zur Pegvaliase-Exposition (165-501).
Anwendung bei stillenden Frauen (Fehlende Information)	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.6. Packungsbeilage Abschnitt 2. Rechtlicher Status: Die Behandlung mit Palynziq sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der PKU durchgeführt werden. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine.	Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten über die Erfassung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Beobachtungsstudie zur Pegvaliase-Exposition in der Schwangerschaft (165-504).
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Keine abweichenden Angaben.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 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.

Keine

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Keine

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 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 Informationen wurden der SmPC sowie dem RMP zu Pegvaliase entnommen [1; 2].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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 für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 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. European Medicines Agency (EMA) 2026. Palynziq (Pegvaliase): EPAR - Anhang I - Summary of Product Characteristics (DE).

2. European Medicines Agency (EMA) 2026. Palynziq (Pegvaliase): EPAR - Risk management plan.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-17 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num-mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
---	Keine besonderen ärztlichen Leistungen erforderlich.	---	---

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben basieren auf der SmPC mit dem Stand Juni 2026 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-17, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-17 bei.

Laut der aktuellen SmPC von Pegvaliase (Stand: Juni 2026) bestehen keine derartigen zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen [1].

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die EBM-Version des 3. Quartals 2026 verwendet [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Laut der aktuellen SmPC von Pegvaliase (Stand: Juni 2026) bestehen keine derartigen zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen [1].

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

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

2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2026. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 3. Quartal 2026.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen Studien aufzuführen, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden.

Bezüglich der Zulassungsstudien sind alle Studien anzugeben, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossiers in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden, bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Sofern im Common Technical Document (CTD) des Zulassungsdossiers Studien enthalten sind, die nicht in die Berechnung einbezogen werden sollen, da der pharmazeutische Unternehmer nicht der Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist, sind entsprechende Begründungen mit Belegen beizufügen.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, S. 1) definiert werden.

Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Als Bezugspopulation für die Berechnung ist sowohl bei randomisierten als auch nichtrandomisierten Studien die Intention-to-treat (ITT)-Population beziehungsweise alle in die Studie eingeschlossenen Patienten heranzuziehen. Zudem sind nur klinische Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden

sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Open-Label-Extension-Studien (OLE) sind nicht zusätzlich einzubeziehen, wenn in die OLE ausschließlich Patienten eingehen, die bereits an einer für die Berechnung herangezogenen klinischen Prüfung teilgenommen haben und in die Berechnung einbezogen wurden.

In Bezug auf Multi-Kohorten-Studien sind alle Kohorten, die in Abschnitt 2.7.3 beziehungsweise Abschnitt 2.7.4 des Zulassungsdossiers an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden, grundsätzlich relevant für die Berechnung. In die Berechnung einzubeziehen sind diejenigen Kohorten, bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmenden abgeschlossen ist.

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Da Pegvaliase vor dem 1. Januar 2025 in Deutschland in Verkehr gebracht wurde, treffen die Anforderungen des SGB V § 35a Absatz 3 Satz 5 zur Angabe der Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Studienzentren zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet nicht zu. Aus diesem Grund werden keine Angaben bereitgestellt.

Tabelle 3-18: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Num-mer	**Studien-titel**	**Name des Studienre-gisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate[a]**	**Status**	**Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV**	**Zulassungs-studie [ja/nein]**	**Quelle SAS-Auszug**	**Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer über alle Prüf-stellen**	**Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer an deutschen Prüf-stellen**
Nicht zutreffend								
Gesamt								

Num-mer	Studien-titel	Name des Studienre-gisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate[a]	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer an deutschen Prüf-stellen
In Prozent (%)								
[a] Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.