Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pegvaliase (Palynziq®)

BioMarin International Limited

Modul 4 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)

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 16.07.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **8**
Abkürzungsverzeichnis **9**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **12**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 13
4.2 Methodik 31
4.2.1 Fragestellung 31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 32
4.2.3 Informationsbeschaffung 34
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 35
4.2.3.2 Bibliografische Recherche 35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 36
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss 37
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 41
4.2.5.2.1 Analysepopulationen 42
4.2.5.2.2 Patientencharakteristika 42
4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte 43
4.2.5.2.3.1 Mortalität 44
4.2.5.2.3.2 Morbidität 44
4.2.5.2.3.3 Sicherheit 59
4.2.5.2.4 Statistische Methoden 60
4.2.5.3 Metaanalysen 61
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 63
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 64
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 66
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 68
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 69
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche 70
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 72
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 73
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 75
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 75
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 90
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 92
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 93
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT ... 97
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT ... 98
4.3.1.3.1.3 Sicherheit – RCT ... 172
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 190
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 192
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 192
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 192
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 193
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 193
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 194
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 196
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 196
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 197
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 197
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 198
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 199
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 200
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 200
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 200
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 201
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 202
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 202
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 203
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 203
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 203
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 204
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 215
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 215
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 215
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 215
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 216
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 216
4.6 Referenzliste ... 217
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche ... 226

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 230
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche) 232
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken) 233
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 237
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 258
Anhang 4-G : Supportive Analysen 281

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1:Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien..... 14
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie PEGASUS für die ITT-Population..... 17
Tabelle 4-3: Übersicht über die systematische Auswahl von Studien für Pegvaliase 32
Tabelle 4-4: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte 43
Tabelle 4-5: Beschreibung der Schweregrade von UE gemäß CTCAE, Version 5.0..... 60
Tabelle 4-6: Übersicht über die potenziellen Effektmodifikatoren der Studie PEGASUS..... 65
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 70
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 75
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 78
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 79
Tabelle 4-15: Behandlungs- und Beobachtungsdauer der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 84
Tabelle 4-16: PKU-relevante und -assoziierte Vortherapien der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 91
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92
Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Änderung des Phenylalaninwerts im Blut 98
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Änderung des Phenylalaninwerts im Blut in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 99
Tabelle 4-21: Änderung des Phenylalaninwerts im Blut (in µmol/l) zu Woche 73 gegenüber Baseline in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101

Tabelle 4-22: Ergebnisse der Responderanalysen für den Endpunkt Änderung des Phenylalaninwerts im Blut in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts Proteinaufnahme 106
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Proteinaufnahme in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Proteinaufnahme in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Änderung der Gesamtproteinaufnahme (g/kg) gegenüber Baseline über 73 Wochen 109
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Proteinaufnahme in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Änderung der Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln (g/kg) gegenüber Baseline über 73 Wochen 116
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Proteinaufnahme in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Änderung der Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung (g/kg) gegenüber Baseline über 73 Wochen 125
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Proteinaufnahme in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln um 100 % zu Woche 73 133
Tabelle 4-29: Operationalisierung von ADHD RS-IV 134
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ADHD RS-IV in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 136
Tabelle 4-31: Ergebnisse für ADHD RS-IV in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Änderung im ADHD RS-IV für die Subskala Unaufmerksamkeit gegenüber Baseline zu Woche 73 137
Tabelle 4-32: Ergebnisse für ADHD RS-IV in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der ADHD RS-IV-Scores für die Subskala Unaufmerksamkeit 137
Tabelle 4-33: Operationalisierung von BRIEF2 140
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BRIEF2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 141
Tabelle 4-35: Ergebnisse für BRIEF2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse 142
Tabelle 4-36: Operationalisierung von PGIS 146
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147
Tabelle 4-38: Ergebnisse für PGIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Deskriptive Darstellung der PGIS-Symptoms-Scores über 73 Wochen 148
Tabelle 4-39: Ergebnisse für PGIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Deskriptive Darstellung der PGIS-Impact-Scores über 73 Wochen 149
Tabelle 4-40: Operationalisierung von PGIC 151
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 152

Tabelle 4-42: Ergebnisse für PGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung im PGIC zu Woche 73 (für Symptoms und Impact) 153
Tabelle 4-43: Ergebnisse für PGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Anzahl der Patienten mit einer Verschlechterung im PGIC zu Woche 73 (für Symptoms und Impact) 154
Tabelle 4-44: Operationalisierung von CaGIS 155
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CaGIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156
Tabelle 4-46: Ergebnisse für CaGIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Deskriptive Darstellung der CaGIS-Symptoms-Scores über 73 Wochen 157
Tabelle 4-47: Ergebnisse für CaGIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Deskriptive Darstellung der CaGIS-Impact-Scores über 73 Wochen 158
Tabelle 4-48: Operationalisierung von CaGIC 160
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CaGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 161
Tabelle 4-50: Ergebnisse für CaGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung im CaGIC zu Woche 73 (für Symptoms und Impact) 162
Tabelle 4-51: Ergebnisse für CaGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Anzahl der Patienten mit einer Verschlechterung im CaGIC zu Woche 73 (für Symptoms und Impact) 163
Tabelle 4-52: Operationalisierung von CGIS 164
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CGIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165
Tabelle 4-54: Ergebnisse für CGIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Deskriptive Darstellung der CGIS-Scores über 73 Wochen 166
Tabelle 4-55: Operationalisierung von PKU-SSIS 168
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PKU-SSIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 169
Tabelle 4-57: Ergebnisse für PKU-SSIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Deskriptive Darstellung des PKU-SSIS-Gesamtscores über 73 Wochen 170
Tabelle 4-58: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse 172
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 174
Tabelle 4-60: Ergebnisse für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl jeglicher UE, unabhängig vom Schweregrad 175
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl jeglicher UE, unabhängig vom Schweregrad, nach SOC und PT 175
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Schwere UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl jeglicher schweren UE (Grad ≥ 3) 184

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Schwere UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl jeglicher schweren UE (Grad ≥ 3) nach SOC und PT 184
Tabelle 4-64: Ergebnisse für SUE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl jeglicher SUE 186
Tabelle 4-65: Ergebnisse für SUE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl jeglicher SUE nach SOC und PT 186
Tabelle 4-66: Ergebnisse für UE, die zu einem Therapieabbruch führten, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE 188
Tabelle 4-67: Ergebnisse für UE, die zu einem Therapieabbruch führten, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Deskriptive Darstellung jeglicher UE, die zu einem Therapieabbruch führten, nach SOC und PT 188
Tabelle 4-68 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 191
Tabelle 4-69: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> 191
Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 193
Tabelle 4-71: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 194
Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 194
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 195
Tabelle 4-74: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 195
Tabelle 4-75: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 198
Tabelle 4-76: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 199
Tabelle 4-77: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 199
Tabelle 4-78: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 199
Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 202
Tabelle 4-80: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 202
Tabelle 4-81: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 215
Tabelle 4-82: (Anhang) Studiendesign und -methodik für Studie PEGASUS 238
Tabelle 4-83 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PEGASUS (165-306) 259

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
Abbildung 4-2: Studiendesign PEGASUS (165-306) 87
Abbildung 4-3: Änderung des mittleren Phenylalaninwerts im Blut (µmol/l) über 73 Wochen im Vergleich zu Baseline 102
Abbildung 4-4: Änderung der mittleren Gesamtproteinaufnahme (g/kg) gegenüber Baseline über 73 Wochen 116
Abbildung 4-5: Änderung der mittleren Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln (g/kg) gegenüber Baseline über 73 Wochen 124
Abbildung 4-6: Änderung der mittleren Proteinaufnahme aus natürlichen Lebensmitteln (g/kg) gegenüber Baseline über 73 Wochen 132
Abbildung 4-7: Patientenfluss der Studie PEGASUS 257

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADHD RS-IV	*Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale-IV*
ADHD RS-IV HI	ADHD RS-IV *Hyperactivity-Impulsivity* (Hyperaktivität und Impulsivität)
ADHD RS-IV IA	ADHD RS-IV *Inattention* (Unaufmerksamkeit)
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	Absolute Risikoreduktion
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BH_4	Tetrahydrobiopterin
BMI	*Body Mass Index*
BRI	*Behavioral Regulation Index (*Verhaltensregulationsindex)
BRIEF2	*Behavior rating inventory of executive function, Second Edition*
CaGIC	*Caregiver Global Impression of Change*
CaGIS	*Caregiver Global Impression of Severity*
CGIS	*Clinician Global Impression of Severity*
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
CRI	*Cognitive Regulation Index* (Kognitionsregulationsindex)
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DRE	*disease-related event* (krankheitsbedingtes Ereignis)
DSM-5	*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen)
eCRF	*electronic Case Report Form*
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
ERI	*Emotion Regulation Index* (Emotionsregulationsindex)

Abkürzung	Bedeutung
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.
GEC	Globaler Exekutivfunktion-Gesamtscore
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
G-BA	Gemeinsamen Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
IQ	Intelligenzquotient
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	*Intention-to-treat*
IVRS/IWRS	*Interactive Voice/Web Response System*
I/T/M	*Induktion/Titration/Maintenance*
KI	Konfidenzintervall
LOCF	*Last Observation Carried Forward*
LS MD	LS-Mean-Differenz
MCMC	Markow-Chain-Monte-Carlo-Verfahren
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
MID	*Minimal Important Difference* (Minimaler klinisch relevanter Unterschied)
MMRM	*Mixed effect Model Repeat Measurement*
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
n.n.b.	Nicht näher bezeichnet
OR	Odds Ratio
PAH	Phenylalanin-Hydroxylase

Abkürzung	Bedeutung
PGIC	*Patient Global Impression of Change*
PGIS	*Patient Global Impression of Severity*
Phe	Phenylalanin
PKU	Phenylketonurie
PKU-SSIS	PKU *Symptom Severity and Impact Scale*
PP	Per-Protokoll
PRO	*Patient-reported outcomes* (Patientenberichtete Endpunkte)
PT	*Preferred Terms* nach MedDRA
RCT	*Randomized Controlled Trial (*Randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	*Summary of Product Characteristics* (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
SOC	*System Organ Class* nach MedDRA
SPR	*Sustained Phe response* (Anhaltende *Phe*-Reduktion)
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	Schwerwiegende UE
TEAE	*Treatment Emergent Adverse Event* (behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis)
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
Tyr	Tyrosin
UE	Unerwünschte Ereignisse
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
WHO	*World Health Organization*
zVT	zweckmäßigen Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

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

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

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

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde 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 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Moduls 4 A ist die Beantwortung der Frage nach dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Pegvaliase (Palynziq®) zur 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 µmol/l). Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird die pivotale Phase-3-Studie PEGASUS (165-306) herangezogen, welche die Sicherheit und Wirksamkeit von Pegvaliase im Vergleich zu einer *Phe*-restriktiven Diät bei jugendlichen PKU-Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren untersucht, die in den USA und Deutschland rekrutiert wurden.

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 (EU/3/09/708) [1]. Am 3. Mai 2019 erfolgte die europäische Zulassung zur Behandlung von Patienten mit PKU ab dem Alter von 16 Jahren, deren Phenylalanin(*Phe)*-Werte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (*Phe*-Werte im Blut von über 600 µmol/l) [2]. Im Rahmen der europäischen Zulassung für die Erweiterung des Anwendungsgebiets um pädiatrische Patienten im Alter von 12 bis 15 Jahren wurde am 19.06.2026 der Status als Medikament für seltene Leiden bestätigt [3], wodurch der Zusatznutzen von Pegvaliase gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 des Sozialgesetzbuchs(SGB) V und § 12 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) als nachgewiesen gilt. Ein Vergleich gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) ist

gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Zusatznutzen nicht erforderlich. Es muss lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen nachgewiesen werden, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Für Pegvaliase zur Behandlung von Patienten mit PKU ab 16 Jahren mit unzureichender *Phe*-Kontrolle (> 600 µmol/l) erfolgte bereits die Nutzenbewertung mit Beschlussfassung am 19. Dezember 2019 (Vorgangsnummer: 2019-07-01-D-467) [4].

Datenquellen

Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pegvaliase wird die pivotale, randomisierte, kontrollierte, unverblindete, multizentrische Phase-3-Studie PEGASUS herangezogen. Ziel der Studie war die Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Pegvaliase bei jugendlichen PKU-Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren. Dies stellt die beste verfügbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

Zur Identifikation von nutzenbewertungsrelevanten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) erfolgte eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE und dem *Cochrane Central Register of Controlled Trials*. Außerdem wurde eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern und auf der Internetseite des G-BA durchgeführt. Das Vorgehen, die Suchstrategie und die Ergebnisse der Suchen sind in den entsprechenden Dossierabschnitten beschrieben (Abschnitte 4.2.3 und 4.3.1 sowie Anhang 4-A und Anhang 4-B).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Auswahl der Studien, die für die Beantwortung der Fragestellung relevant sind, wurden spezifische Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Diese umfassen die Population, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte, den Studientyp, den Publikationstyp sowie die Studiendauer. Die Kriterien zur Selektion der Studien für die Nutzenbewertung von Pegvaliase sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 4-1:Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	**Patientenpopulation**	Patienten ab dem Alter von 12 bis 17 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]	Patientenpopulation abweichend	Die Erweiterung des Altersbereichs auf 12 bis 17 Jahre ist erforderlich, um die Identifikation der pivotalen Studie PEGASUS in der systematischen Literaturrecherche sicherzustellen, da diese Patienten bis einschließlich 17 Jahre einschließt.
2	**Intervention**	Pegvaliase nach Maßgabe der Zusammenfassung der	Intervention abweichend	Der Einsatz von Pegvaliase muss

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
		Merkmale des Arzneimittels (*Summary of Product Characteristics*, SmPC)		zulassungskonform erfolgen.
3	**Vergleichstherapie**	Keine Einschränkung		Da es sich bei Pegvaliase um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (*Orphan Drug*) handelt und gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V kein Vergleich zu einer zVT erbracht werden muss, werden hier keine Einschränkungen definiert
4	**Endpunkte**	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu • Mortalität • Morbidität • Gesundheits-bezogener Lebensqualität • Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte	Anforderungen von AM-NutzenV und IQWiG Methodenpapier
5	**Studiendesign**	Randomisierte kontrollierte Studien	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen	Studientyp mit der höchsten Ergebnis-sicherheit, siehe § 5 Abs. 3 VerfO des G-BA
6	**Studiendauer**	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen	Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine chronische, angeborene Stoffwechselerkrankung

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
7	**Publikationstyp**	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT- bzw. TREND-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht.	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).	Anforderung gemäß VerfO des G-BA
8	**Studienstatus**	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Pegvaliase ist indiziert zur Behandlung von Patienten ab dem Alter von 12 Jahren mit PKU, deren Phenylalaninwerte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phenylalaninwerte im Blut von über 600 µmol/l) [3]. Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird die pivotale Phase-3-Studie PEGASUS vorgelegt, welche die Sicherheit und Wirksamkeit von Pegvaliase im Vergleich zu einer *Phe*-restriktiven Diät bei jugendlichen PKU-Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren untersucht. Die Patientenpopulation umfasst Jugendliche ab 12 Jahren mit PKU. Die Intervention mit Pegvaliase entspricht den Empfehlungen der Fachinformation [3]. Es werden Daten für patientenrelevante Endpunkte in den Bereichen Mortalität, Morbidität und Sicherheit für die frühe Nutzenbewertung vorgelegt. Eine Übersicht enthält Tabelle 4-18.

Um die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise im Dossier zu bewerten, wurden die Verzerrungsaspekte der Studie PEGASUS gemäß den Vorgaben des G-BA zur Beurteilung von RCT berücksichtigt. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte zunächst auf Studienebene (endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt in den entsprechenden Dossierabschnitten. Details zum Verzerrungspotential sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studie werden im Abschnitt 4.3.1 detailliert beschrieben und gemäß den Anforderungen des *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statements für RCT einschließlich eines Flow-Charts zum Patientenfluss in Anhang 4-E dargestellt. Die Informationen zu den Kriterien wurden dem Studienbericht, dem statistischen Analyseplan (SAP) und dem Studienprotokoll entnommen [5-7].

Die Studienpopulation wurde anhand demographischer Daten und krankheitsspezifischer Charakteristika im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. In die zur Nutzenbewertung von Pegvaliase im vorliegenden Anwendungsgebiet vorgelegte Studie PEGASUS wurden insgesamt 55 Personen eingeschlossen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie PEGASUS für die ITT-Population

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

Endpunkt	Pegvaliase vs. Phe-restriktive Diät Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Effekts
Anteil der Patienten mit einem Anstieg des Phenylalaninwerts im Blut von ≥ 30 % zu Woche 73	0/36 (0 %) vs. 2/19 (11 %) RR: 0,11 [0,005; 2,144] 0,1234	nicht belegt
Anteil der Patienten mit einem Phenylalaninwert im Blut von ≤ 600 µmol/l zu Woche 73	17/36 (47 %) vs. 1/19 (5 %) RR: 8,97 [1,291; 62,354] 0,0020	**beträchtlich**
Anteil der Patienten mit einem Phenylalaninwert im Blut von ≤ 360 µmol/l zu Woche 73	10/36 (28 %) vs. 1/19 (5 %) RR: 5,28 [0,729; 38,190] 0,0752	nicht belegt
Anteil der Patienten mit einem Phenylalaninwert im Blut von ≤ 120 µmol/l zu Woche 73	7/36 (19 %) vs. 0/19 (0 %) RR: 8,11 [0,488; 134,750] 0,0413	nicht belegt
Anteil der Patienten mit einem Phenylalaninwert im Blut von ≤ 30 µmol/l zu Woche 73	7/36 (19 %) vs. 0/19 (0 %) RR: 8,11 [0,488; 134,750] 0,0413	nicht belegt
Proteinaufnahme		
Änderung der Gesamtproteinaufnahme (g/kg) gegenüber Baseline zu Woche 73	31/31 (100 %) vs. 17/17 (100 %) LS MD: -0,03 [-0,131; 0,081] 0,6416 Hedges: -0,14 [-0,731; 0,454]	nicht belegt
Änderung der Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln (g/kg) gegenüber Baseline zu Woche 73	31/31 (100 %) vs. 17/17 (100 %) LS MD: -0,27 [-0,385; -0,159] < 0,0001 Hedges: -1,41 [-2,068; -0,748]	**erheblich**
Änderung der Proteinaufnahme aus natürlichen Lebensmitteln (g/kg) gegenüber Baseline zu Woche 73	31/31 (100 %) vs. 17/17 (100 %) LS MD: 0,26 [0,140; 0,372] < 0,0001 Hedges: 1,29 [0,640; 1,940]	**erheblich**
Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln um 100 % zu Woche 73	11/36 (31 %) vs. 0/19 (0 %) RR: 12,43 [0,772; 200,134] 0,0048	nicht belegt
***Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale*-IV (ADHD RS-IV)**		
Änderung im ADHD RS-IV für die Subskala Unaufmerksamkeit gegenüber Baseline zu Woche 73	30/30 (100 %) vs. 17/17 (100 %) LS MD: -0,78 [-3,467; 1,910] 0,5702 Hedges: -0,17 [-0,766; 0,426]	nicht belegt

Endpunkt	Pegvaliase vs. Phe-restriktive Diät Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Effekts
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im ADHD RS-IV für die Subskala Unaufmerksamkeit zu Woche 73 (≥ 2,5 Punkte)	8/36 (22 %) vs. 3/19 (16 %) RR: 1,41 [0,422; 4,696] 0,7296	nicht belegt
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im ADHD RS-IV für die Subskala Unaufmerksamkeit zu Woche 73 (≥ 2,5 Punkte)	13/36 (36 %) vs. 5/19 (26 %) RR: 1,37 [0,576; 3,272] 0,5542	nicht belegt
Behavior rating inventory of executive function, Second Edition **(BRIEF2)**		
Anzahl der Patienten mit T-Score < 65 für den BRIEF2-Exekutiv-Gesamtscore (GEC) zu Woche 73	25/36 (69 %) vs. 12/19 (63 %) RR: 1,10 [0,733; 1,650] 0,7643	nicht belegt
Anzahl der Patienten mit T-Score ≥ 65 für den BRIEF2-Exekutiv-Gesamtscore (GEC): Woche 73	5/36 (14 %) vs. 5/19 (26 %) RR: 0,53 [0,174; 1,598] 0,2884	nicht belegt
Patient Global Impression of Change **(PGIC)**		
Anteil der Patienten mit einer **Verbesserung** im PGIC-Symptoms (“leicht verbessert”, “stark verbessert”) zu Woche 73	24/36 (67 %) vs. 7/19 (37 %) RR: 1,81 [0,961; 3,406] 0,0471	nicht belegt
Anteil der Patienten mit einer **Verschlechterung** im PGIC-Symptoms (“leicht verschlechtert”, “stark verschlechtert”) zu Woche 73	6/36 (17 %) vs. 4/19 (21 %) RR: 0,79 [0,254; 2,467] 0,7234	nicht belegt
Anteil der Patienten mit einer **Verbesserung** im PGIC-Impact (“leicht verbessert”, “stark verbessert”) zu Woche 73	25/36 (69 %) vs. 10/19 (53 %) RR: 1,32 [0,818; 2,129] 0,2500	nicht belegt
Anteil der Patienten mit einer **Verschlechterung** im PGIC-Impact (“leicht verschlechtert”, “stark verschlechtert”) zu Woche 73	4/36 (11 %) vs. 0/19 (0 %) RR: 4,86 [0,276; 85,858] 0,2853	nicht belegt
Caregiver Global Impression of Change **(CaGIC)**		

Endpunkt	Pegvaliase vs. Phe-restriktive Diät Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Effekts
Anteil der Patienten mit einer **Verbesserung** im CaGIC-Symptoms (“leicht verbessert”, “stark verbessert”) zu Woche 73	22/36 (61 %) vs. 4/19 (21 %) RR: 2,90 [1,170; 7,203] 0,0096	**beträchtlich**
Anteil der Patienten mit einer **Verschlechterung** im CaGIC-Symptoms (“leicht verschlechtert”, “stark verschlechtert”) zu Woche 73	3/36 (8 %) vs. 2/19 (11 %) RR: 0,79 [0,145; 4,337] 1,0000	nicht belegt
Anteil der Patienten mit einer **Verbesserung** im CaGIC-Impact (“leicht verbessert”, “stark verbessert”) zu Woche 73	23/36 (64 %) vs. 3/19 (16 %) RR: 4,05 [1,392; 11,762] 0,0008	**erheblich**
Anteil der Patienten mit einer **Verschlechterung** im CaGIC-Impact (“leicht verschlechtert”, “stark verschlechtert”) zu Woche 73	5/36 (14 %) vs. 2/19 (11 %) RR: 1,32 [0,282; 6,172] 1,0000	nicht belegt
Sicherheit		
Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad)	36/36 (100 %) vs. 17/19 (89 %) RR: 1,13 [0,951; 1,336] 0,1234	-
Gesamtrate schwere UE (Grad ≥ 3)	8/36 (22 %) vs. 1/19 (5 %) RR: 4,22 [0,570; 31,298] 0,1411	-
Gesamtrate SUE	2/36 (6 %) vs. 1/19 (5 %) RR: 1,06 [0,102; 10,906] 1,0000	-
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE	2/36 (6 %) vs. 0/19 (0 %)	-
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Mortalität

PKU ist eine unheilbare, lebenslange Erkrankung, die mit Begleiterkrankungen einhergeht, welche die allgemeinen Gesundheitsrisiken einschließlich des Mortalitätsrisikos erhöhen können. Dennoch ist bei PKU-Patienten keine erhöhte Sterblichkeitsrate zu erwarten. Dies ist vor allem auf das hohe Krankheitsbewusstsein, etablierte Neugeborenen-Screening-Programme

und die frühzeitige Einleitung einer *Phe*-restriktiven Diät zurückzuführen [8; 9]. Aus diesem Grund wurde das Gesamtüberleben in der PEGASUS-Studie nicht als Endpunkt erfasst, insbesondere angesichts der untersuchten Studienpopulation und der Studiendauer. Etwaige Todesfälle wurden im Zusammenhang mit Unerwünschten Ereignissen (UE) erhoben. Es traten keine Todesfälle während der Studie auf.

Morbidität

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

Die Senkung der *Phe*-Konzentration im Blut stellt das primäre Behandlungsziel bei PKU dar und ist von unmittelbarer klinischer Relevanz für die betroffenen Patienten. Die erhöhte Blut-*Phe*-Konzentration ist die direkte Folge des Phenylalanin-Hydroxylase(*PAH*)-Mangels und dient als etablierter klinischer Marker zur Beurteilung der Krankheitskontrolle. Die Reduktion der Blut-*Phe*-Konzentration ist der Eckpfeiler des empfohlenen PKU-Managements gemäß internationaler Leitlinien [9].

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

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

Darüber hinaus ist die Robustheit der *Phe*-Kontrolle unter Pegvaliase hervorzuheben: Kein Patient, der mit Pegvaliase behandelt wurde, zeigte einen Anstieg der *Phe*-Werte um ≥ 15 %, während dies bei 26 % der Patienten unter der *Phe*-restriktiven Diät beobachtet wurde (RR: 0,05; 95 %-KI [0,003; 0,844]; $p = 0,0012$). Hinsichtlich des Erreichens des therapeutischen Zielwerts gemäß europäischer Leitlinie wurde nach 73 Wochen bei 47 % der Patienten unter Pegvaliase ein *Phe*-Wert von ≤ 600 µmol/l gemessen gegenüber nur 5 % unter *Phe*-restriktiver Diät (RR: 8,97; 95 %-KI [1,291; 62,354]; $p = 0,0020$). Einen *Phe*-Wert von ≤ 360 µmol/l erreichten 28 % der Patienten unter Pegvaliase gegenüber 5 % unter *Phe*-restriktiver Diät

(RR: 5,28; 95 %-KI [0,729; 38,190]; p = 0,0752). Darüber hinaus erzielten 19 % der Patienten unter Pegvaliase einen *Phe*-Wert von ≤ 120 µmol/l, während dies bei keinem Patienten unter *Phe*-restriktiver Diät der Fall war (RR: 8,11; 95 %-KI [0,488; 134,750]; p = 0,0413). Der Schwellenwert ≤ 120 µmol/l entspricht dem physiologischen *Phe*-Bereich der Allgemeinbevölkerung ohne PKU (ca. ≤ 137 µmol/l) und zeigt somit eine Normalisierung des *Phe*-Stoffwechsels an – ein Therapieziel, das unter konventioneller *Phe*-restriktiver Diät praktisch nicht erreichbar ist [10; 11]. Zudem erreichten Patienten unter Pegvaliase die definierten Zielwerte sowie die vordefinierten prozentualen Reduktionen statistisch signifikant schneller als unter der *Phe*-restriktiven Diät (siehe Anhang 4-G). Über die Betrachtung einzelner Messzeitpunkte hinaus ist die Dauerhaftigkeit der *Phe*-Kontrolle von besonderer klinischer Bedeutung, da *Phe*-Werte natürlichen Schwankungen unterliegen, sodass ein einzelner erhöhter Messwert nicht zwangsläufig eine unzureichende Stoffwechselkontrolle widerspiegelt. Um diese Variabilität zu berücksichtigen, wurde die anhaltende *Phe*-Reduktion mittels *Sustained Phe Response* (SPR) analysiert: Bis Woche 73 erreichten 42 % der Patienten unter Pegvaliase eine SPR von ≤ 600 µmol/l mit einer mittleren Zeit bis zum Erreichen von SPR von 7,4 Monaten (SD: 3,9). Unter *Phe*-restriktiver Diät erreichte kein Patient eine SPR (siehe Anhang 4-G).

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

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

Die Kontrolle der *Phe*-Konzentration im Blut ist bei pädiatrischen PKU-Patienten von zentraler Bedeutung für die neurokognitive Entwicklung und Funktion. Verschiedene Studien belegen, dass der Grad der neurokognitiven Beeinträchtigungen bei PKU mit der *Phe*-Konzentration im Blut assoziiert ist [12]. Des Weiteren ergab eine Metaanalyse, dass jeder Anstieg der *Phe*-Spiegel um 100 µmol/l zur Reduktion des Intelligenzquotienten um 1,8 - 3,8 Punkte führt [13]. Die aktuelle Studienlage weist darauf hin, dass eine Absenkung der *Phe*-Konzentration auf unter 600 µmol/l mit klinisch relevanten Verbesserungen der neurokognitiven Symptomatik einhergeht [9].

Patienten mit PKU weisen im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung häufig neurokognitive Defizite auf, insbesondere bei der kognitiven Funktion sowie beim Arbeitsgedächtnis, bei der inhibitorischen Kontrolle und bei der Aufmerksamkeitssteuerung [14]. Konkret äußert sich dies bei Kindern und Jugendlichen in Schwierigkeiten, sich über längere Zeit auf eine Aufgabe zu konzentrieren sowie Informationen aufzunehmen und zu behalten. Betroffenen beschreiben diesen Zustand häufig als „*brain fog*". Diese kognitiven Beeinträchtigungen führen zu erheblichen Problemen in Schule und Ausbildung mit potenziell langfristigen Konsequenzen für die beruflichen Möglichkeiten [15; 16].

Der ADHD RS-IV-Fragebogen wurde in der Studie verwendet, um die Wirkung der Pegvaliase-Behandlung auf die neurokognitiven Symptome zu beurteilen. Aus der Literatur

geht hervor, dass Unaufmerksamkeit bei Personen mit PKU häufiger auftritt als Hyperaktivität und Impulsivität. Daher wird insbesondere die Subskala Unaufmerksamkeit des ADHD RS-IV als relevant angesehen und in den Auswertungen berücksichtigt. Die Patientenrelevanz des ADHD RS-IV begründet sich darin, dass das Instrument spezifisch die Aufmerksamkeitsdefizite erfasst, die zu realen Einschränkungen im schulischen, alltäglichen und familiären Leben führen. Der G-BA bestätigte im Erstbewertungsverfahren von Pegvaliase, dass der ADHD RS-IV als patientenrelevant angesehen werden kann [4]. Vor diesem Hintergrund wurde in der PEGASUS-Studie der ADHD RS-IV zur Beurteilung der Unaufmerksamkeitssymptome erhoben.

Die Analysen für den Endpunkt ADHD RS-IV ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Pegvaliase und der *Phe*-restriktiven Diät. Dies ist vor dem Hintergrund der niedrigen Baseline-Werte und des damit einhergehenden begrenzten Verbesserungspotenzials zu interpretieren. Diese Beobachtung steht im Einklang mit Daten aus der erwachsenen PKU-Population: Die PRISM-Studien zeigten, dass Erwachsene mit erhöhten Baseline-Unaufmerksamkeitswerten (IA-Score ≥ 10) eine Symptomreduktion von über 50 % erreichten, während der Effekt bei Patienten mit niedrigerer Ausgangssymptomatik deutlich geringer ausgeprägt war [17]. Die Ergebnisse stehen demnach nicht im Widerspruch zur wissenschaftlich belegten Assoziation zwischen *Phe*-Senkung und neurokognitiver Verbesserung [18], sondern reflektieren die spezifischen Charakteristika der Studienpopulation mit überwiegend milder ADHD-Symptomatik zu Studienbeginn. Aus diesem Grund war ein vergleichbares Ausmaß der Symptomreduktion, das bei den erwachsenen PKU-Patienten beobachtet wurde, in der PEGASUS-Studie nicht zu erwarten. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch begleitende ADHD-Medikation kann weitgehend ausgeschlossen werden, da nur ein geringer Anteil der Patienten eine solche Begleitmedikation erhielt. Nichtsdestotrotz konnte beobachtet werden, dass die neurokognitive Funktion in beiden Behandlungsarmen über den Studienverlauf stabil war, mit einem konsistenten numerischen Trend zur Verbesserung zugunsten von Pegvaliase: Unter Pegvaliase verbesserten sich die mittleren ADHD RS-IV-Scores für die Subskala Unaufmerksamkeit um -1,13 Punkte (SD: 4,883) gegenüber -0,29 Punkten (SD: 7,131) unter *Phe*-restriktiver Diät.

Neben der Aufmerksamkeit spielen exekutive Funktionen wie Inhibition, Arbeitsgedächtnis, Planung und flexibler Aufgabenwechsel eine zentrale Rolle für die Bewältigung des Alltags bei PKU-Patienten. Untersuchungen dokumentieren eine deutliche Korrelation zwischen der exekutiven Funktion und der *Phe*-Stoffwechselkontrolle. Patienten mit PKU berichten, dass die exekutive Dysfunktion die Organisation des täglichen Lebens und das Krankheitsmanagement erheblich erschwert [14; 19]. Der BRIEF2 erfasst diese Defizite in den Bereichen Organisation, Planung, Arbeitsgedächtnis und Selbstregulierung und wurde in der PEGASUS-Studie zur Bewertung der exekutiven Funktionen im Alltag eingesetzt.

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

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

Ernährungsliberalisierung durch Pegvaliase

Die Möglichkeit, die Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln zu reduzieren und gleichzeitig die Aufnahme aus natürlichen Nahrungsquellen zu erhöhen, ist für PKU-Patienten von zentraler Bedeutung. Bei einer Basistherapie mittels *Phe*-restriktiver Diät müssen fehlende Proteinquellen ersetzt werden, um einem drohenden Nährstoffmangel entgegenzuwirken. Dies erfordert den Verzehr synthetischer Aminosäuremischungen, die mit gastrointestinalen Beschwerden assoziiert sind und von Patienten geschmacklich als belastend empfunden werden. Zudem stellt die aufwändige Mahlzeitenplanung eine dauerhafte Herausforderung im Alltag dar. Diese Belastungen führen insbesondere bei Jugendlichen zu einer abnehmenden Diätadhärenz und damit zu einer unzureichenden Stoffwechselkontrolle [20; 21]. Entsprechend war in Patientenbefragungen die Lockerung der Ernährungsvorschriften der am häufigsten geäußerte Wunsch [22].

Bereits in der PRISM-Studie bei Erwachsenen wurde die natürliche Proteinaufnahme als relevanter Endpunkt untersucht. Dort zeigte sich unter Pegvaliase-Behandlung eine signifikante Steigerung der täglichen mittleren Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung von initial 38,5 g (SD: 27,7 g) auf 47,4 g (SD: 28,6 g) nach 12 Monaten und 72,2 g (SD:27,4 g) nach 36 Monaten (Veränderung zu Monat 36: 27,3 g [SD: 33,5 g]; $p < 0,0001$). Gleichzeitig konnte die Proteinaufnahme aus medizinischer Nahrung von initial 26,3 g (SD: 28,2 g) auf 24,2 g (SD: 26,0 g) nach 12 Monaten und 9,2 g (SD: 17,4 g) nach 36 Monaten signifikant reduziert werden (Veränderung zu Monat 36: -14,5 g [SD: 31,6 g]; $p = 0,0039$) [23]. Die Ergebnisse der PEGASUS-Studie bestätigen diese Beobachtungen nun auch für die pädiatrische Population und zeigen, dass die Senkung der Blut-*Phe*-Konzentration unter Pegvaliase eine klinisch relevante Verschiebung der Proteinquellen zugunsten natürlicher Nahrung bei gleichzeitiger, erfolgreicher Aufrechterhaltung der metabolischen Kontrolle ermöglicht.

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

zugunsten von Pegvaliase war statistisch signifikant (RR: 12,43; 95 %-KI [0,772; 200,134]; p = 0,0048).

In der Studie war die gesamte Proteinaufnahme grundsätzlich stabil zu halten, um die Vergleichbarkeit zwischen den Behandlungsarmen zu gewährleisten. Eine Anpassung der diätetischen Proteinaufnahme war allerdings gemäß Studienprotokoll beim Auftreten einer Hypophenylalaninämie (Blut-*Phe* < 30 µmol/l, bestätigt durch zwei aufeinanderfolgende Messungen) vorgesehen: Nach Absprache mit der Diätassistenz wurde die Zusammensetzung der Proteinquellen angepasst, indem die Aufnahme von Proteinen aus natürlichen Lebensmitteln erhöht und im Gegenzug die Zufuhr aus medizinischen Lebensmitteln reduziert wurde. Im 2. Studienabschnitt war vorgesehen, dass Teilnehmer im Pegvaliase-Arm, deren Blut-*Phe*-Konzentration für mindestens 4 Wochen ≤ 360 µmol/l betrug, ihre diätetische Proteinaufnahme individuell anpassen konnten. Die Möglichkeit zur Ernährungsliberalisierung war in der PEGASUS-Studie somit auch eng an das Erreichen der Erhaltungsphase geknüpft. Diese ist gemäß Studienprotokoll definiert als der Zeitpunkt, an dem Patienten eine Blut-*Phe*-Konzentration von ≤ 600 µmol/l bei stabiler Pegvaliase-Dosis erreichen. Dies erklärt, warum sich die statistisch signifikanten Unterschiede in der Proteinaufnahme erst ab Woche 33 zeigten und sich im weiteren Studienverlauf kontinuierlich verstärkten – zu diesem Zeitpunkt hatten zunehmend mehr Patienten die Erhaltungsphase mit einer stabilen Blut-*Phe*-Kontrolle erreicht und konnten im Rahmen der protokollspezifischen Vorgaben ihre Ernährung anpassen und somit von der diätetischen Flexibilität profitieren.

Im Einklang damit zeigten die Sicherheitsanalysen einen statistisch signifikanten Unterschied im PT Diarrhö zugunsten von Pegvaliase (3 % im Pegvaliase-Arm vs. 21 % im *Phe*-restriktive-Diät-Arm; RR: 0,13; 95 %-KI [0,016; 1,099]; p = 0,0435). Obwohl dieser Unterschied aufgrund des breiten Konfidenzintervalls nicht als klinisch relevant eingestuft wird, ist er aus Patientenperspektive von Bedeutung. Die *Phe*-restriktive Diät ist mit erheblichen gastrointestinalen Belastungen verbunden, die mit den mehrmals täglich eingenommenen synthetischen Aminosäuremischungen im Zusammenhang stehen [9; 24]. Klinische Experten betonten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zu Sepiapterin, dass die Beschaffenheit dieser synthetischen Produkte zu gastrointestinalen Dysfunktionen wie Diarrhö führe [25]. Beispielsweise wird die strenge *Phe*-restriktive Diät mit einer signifikanten Veränderung des Darmmikrobioms assoziiert [26]. Das reduzierte Risiko für Diarrhö unter Pegvaliase-Behandlung stellt somit einen patientenrelevanten Vorteil dar, der möglicherweise mit der durch Pegvaliase ermöglichten Ernährungsliberalisierung zusammenhängt. Während andere pharmakologische Therapieoptionen wie Sapropterin oder Sepiapterin weiterhin eine *Phe*-restriktive Diät erfordern, ist Pegvaliase die einzige zugelassene Therapie, die Patienten eine diätetische Flexibilität ermöglicht: Die Patienten können die Proteinaufnahme aus natürlichen Lebensmitteln steigern und sind nicht länger nur auf die Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln angewiesen [27; 28].

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass Pegvaliase sowohl bei erwachsenen als auch bei pädiatrischen PKU-Patienten eine nachhaltige Ernährungsliberalisierung bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung der metabolischen Kontrolle der Blut-*Phe*-Werte ermöglichen kann. Es lässt

sich somit für den Endpunkt Proteinaufnahme ein Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

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

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

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

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

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

Die konsistent vorteilhaften Ergebnisse zu den Endpunkten über alle erhobenen Instrumente zum allgemeinen Gesundheitszustand hinweg belegen einen Vorteil von Pegvaliase gegenüber der *Phe*-restriktiven Diät. Sowohl die patientenberichteten Endpunkte (PGIC) als auch die

durch Eltern/Erziehungsberechtigte berichteten Endpunkte (CaGIC) weisen in dieselbe Effektrichtung und belegen einen Vorteil der Pegvaliase-Therapie gegenüber der *Phe*-restriktiven Diät. Für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im CaGIC-Symptoms lässt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** und im CaGIC-Impact ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

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

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

Hinsichtlich der Gesamtrate an Patienten mit mindestens einem UE zeigte die PEGASUS-Studie keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Pegvaliase und der *Phe*-restriktiven Diät (100 % vs. 89 %; RR: 1,13; 95 %-KI [0,951; 1,336]; p = 0,1234). Auch für schwere UE (Grad ≥ 3; 22 % vs. 5 %; RR: 4,22; 95 %-KI [0,570; 31,298]; p = 0,1411) und schwerwiegende UE (6 % vs. 5 %; RR: 1,06; 95 %-KI [0,102; 10,906]; p = 1,0000) wurden auf Ebene der Gesamtraten sowie auf SOC- und PT-Ebene keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet. Während der Studie traten keine Todesfälle auf. Zwei Patienten (6 %) im Pegvaliase-Arm brachen die Therapie aufgrund einer anaphylaktischen Reaktion ab, während im Arm der *Phe*-restriktiven Diät keine Therapieabbrüche aufgrund von UE auftraten. Anaphylaktische Reaktionen stellen ein bekanntes Risiko bei einer Behandlung mit PEGylierten Proteinen dar, das jedoch durch die im Risikomanagementplan festgelegten Maßnahmen, wie die Verfügbarkeit von Adrenalin-Autoinjektoren und die Schulung von Patienten sowie Betreuungspersonen, als kontrollierbar gilt [29].

Für UE jeglichen Schweregrades zeigten sich auf SOC- und PT-Ebene klinisch signifikante Unterschiede zwischen Pegvaliase gegenüber der *Phe*-restriktiven Diät. Zuungunsten von Pegvaliase waren insbesondere Ereignisse im Zusammenhang mit der Injektionsstelle (SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (inklusive PTs Erythem, Schmerzen, Jucken und Schwellung an der Injektionsstelle) zu beobachten. Das erhöhte Risiko ist im Rahmen der unterschiedlichen Applikationsformen zu bewerten: Während Pegvaliase subkutan verabreicht wurde, treten bei der oral verabreichten *Phe*-restriktiven Diät keine Komplikationen an der Injektionsstelle auf. Die beobachteten Unterschiede in den SOCs Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (PT Arthralgie) sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Urtikaria) sind im Kontext der immunogenen Eigenschaften von Pegvaliase zu interpretieren. Diese Ereignisse sind bei Biologika zu erwarten und wurden bereits im Rahmen der Zulassung für die Erwachsenenindikation berichtet [2].

Der statistisch signifikante Unterschied im PT „Aminosäurespiegel erniedrigt" deutet auf den pharmakologischen Effekt der Enzymsubstitutionstherapie hin. Pegvaliase substituiert die

defiziente *PAH* und reduziert die *Phe*-Spiegel im Blut. Ein verringerter Aminosäurespiegel im Vergleich zur *Phe*-restriktiven Diät indiziert somit eine effektive Wirksamkeit und kann darüber hinaus durch Dosisanpassung oder Erhöhung der Proteinzufuhr gesteuert werden.

Zugunsten von Pegvaliase zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im PT Diarrhö (3 % vs. 21 %; RR: 0,1; 95 %-KI [0,016; 1,099] p = 0,0435). Obwohl dieser Unterschied aufgrund des breiten KI nicht als klinisch relevant eingestuft wird, liefert er im Kontext der zuvor beschriebenen Ernährungsliberalisierung ein positives Sicherheitssignal: Die *Phe*-restriktive Diät ist mit erheblichen gastrointestinalen Belastungen verbunden, die insbesondere durch die mehrmals täglich eingenommenen synthetischen Aminosäuremischungen verursacht werden [9; 24]. Das reduzierte Risiko für Diarrhö unter Pegvaliase stellt somit einen patientenrelevanten Vorteil dar, da Pegvaliase als einzige zugelassene Therapie eine Ernährungsliberalisierung ermöglicht und Patienten nicht länger auf die belastenden synthetischen Aminosäuremischungen angewiesen sind.

Insgesamt waren die unter Pegvaliase beobachteten UE überwiegend milder Ausprägung (Grad 1 und 2; siehe Anhang 4-G). Die Daten der Jugendlichen stehen im Einklang mit dem bei Erwachsenen bekannten Sicherheitsprofil, da Art und Häufigkeit der Ereignisse mit den Ergebnissen der PRISM-Studien bei Erwachsenen vergleichbar, jedoch insgesamt weniger schwerwiegend ausgeprägt waren. Es zeigte sich bei Jugendlichen ein tendenziell vorteilhaftes Sicherheitsprofil als bei Erwachsenen, da sowohl schwerwiegende UE (SUE: 6 % vs. 19,9 %) als auch schwere UE (Grad ≥ 3: 22 % vs. 24,5 %) in der pädiatrischen Population seltener auftraten. Hinsichtlich anaphylaktischer Reaktionen zeigten sich bei Jugendlichen in der PEGASUS-Studie vergleichbare Raten wie bei Erwachsenen in den PRISM-Studien [23]. Vor dem Hintergrund, dass schwere UE (Grad ≥ 3) und SUE keine signifikant erhöhte Häufigkeit unter Pegvaliase im Vergleich zur *Phe*-restriktiven Diät zeigten, ist das Sicherheitsprofil auch für Jugendliche mit PKU insgesamt als akzeptabel einzustufen. Darüber hinaus zeigte sich bei Betrachtung der UEs über den Behandlungsverlauf in der Zulassungsstudie PEGASUS, dass die Inzidenz der UEs während der Induktions-/Titrationsphase höher war und während der Erhaltungsphase deutlich abnahm. Dies spricht für eine Stabilisierung der Immunreaktion gegenüber Pegvaliase, die auch bei Dosiserhöhungen während der Erhaltungsphase bestehen bleibt. Diese Stabilisierung des Sicherheitsprofils ist von besonderer klinischer Relevanz, da PKU-Patienten lebenslang auf eine effektive Therapie angewiesen sind: die abnehmende UE-Inzidenz unterstützt somit die langfristige Anwendbarkeit von Pegvaliase im klinischen Alltag und gewährleistet eine günstige Nutzen-Risiko-Bilanz über den gesamten Behandlungszeitraum [6]. Die berichteten UE stehen im Einklang mit dem in der SmPC beschriebenen Sicherheitsprofil und es wurden im Rahmen der Bewertung der Daten zur Indikationserweiterung keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert [3; 30].

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

Jugendliche mit PKU und unzureichender *Phe*-Kontrolle stellen eine besonders vulnerable Patientengruppe dar, da sie sich in einer kritischen Phase der Hirnentwicklung befinden. Unbehandelt führen die erhöhten *Phe*-Werte zu schweren, oft irreversiblen neurologischen Schäden wie schwerer intellektueller Beeinträchtigung, Epilepsie und psychiatrischen Störungen. Für diese Patientengruppe sind daher die neurologischen Auswirkungen erhöhter *Phe*-Spiegel besonders gravierend. Eine unzureichende Stoffwechselkontrolle in dieser sensiblen Entwicklungsphase kann zu kognitiven und exekutiven Defiziten führen, von denen insbesondere Veränderungen der weißen Substanz potenziell kumulativ und irreversibel sind [31-33].

Um diese Schäden zu vermeiden, ist eine strenge *Phe*-restriktive Diät essenziell. Diese beeinträchtigt jedoch die psychosoziale Gesundheit und Lebensqualität, besonders bei Jugendlichen. Die damit verbundenen Einschränkungen erschweren wiederum die Einhaltung des Diätregimes, was unter anderem zu Essstörungen führen kann [34; 35]. Die mit PKU einhergehende exekutive Dysfunktion macht es zusätzlich schwieriger, ein aufwändiges Diätregime aufrechtzuerhalten [21; 36]. Entsprechend nimmt der Anteil der Patienten, die die empfohlenen Blut-*Phe*-Zielkonzentrationen erreichen, mit zunehmendem Alter deutlich ab – von 88 % in der Altersgruppe von 0 bis 4 Jahren über 50 % bei Jugendlichen (13 – 17 Jahre) auf 33 % bei Erwachsenen ≥ 30 Jahren [37; 38]. Erschwerend kommt hinzu, dass selbst eine konsequent eingehaltene *Phe*-restriktive Diät mit Langzeitfolgen verbunden sein kann, etwa einer gestörten Darmmikrobiota mit potenziellen Auswirkungen auf kognitive Funktionen oder einem erhöhten Risiko für Komorbiditäten wie Diabetes, Adipositas und kardiovaskuläre Erkrankungen (siehe Abschnitt 3.2 in Modul 3).

Selbst bei frühzeitiger und konsequenter Behandlung mittels *Phe*-restriktiver Diät kann eine erhebliche Krankheitslast weiterbestehen. Ein internationales Expertengremium hat festgestellt, dass die Effektivität der *Phe*-restriktiven Diät über die Lebensspanne begrenzt ist und ca. 50 % der betreuten Patienten trotz Vorbehandlung keine ausreichende *Phe*-Kontrolle erreichen [37; 39]. Die verfügbaren *PAH*-Cofaktor-Therapien (Sapropterin, Sepiapterin) sind nur bei Patienten mit Restaktivität der *PAH* wirksam und bleiben bei einem Teil der Patienten unwirksam [40; 41]. Mit der Erweiterung des Anwendungsgebiets steht für die besonders vulnerablen Patientengruppe von Jugendlichen in der schwerwiegenden Indikation PKU nun erstmals eine Enzymsubstitutionstherapie zur Verfügung. Als erste ursächliche Therapie ersetzt Pegvaliase die bei PKU fehlende oder unzureichende *PAH*-Aktivität und wirkt im Gegensatz zu den bisher verfügbaren Cofaktor-Therapien unabhängig von der Restaktivität der *PAH* oder vom Ansprechen auf BH_4.

Insgesamt belegen die Ergebnisse der Studie PEGASUS eine deutliche Überlegenheit von Pegvaliase gegenüber der *Phe*-restriktiven Diät hinsichtlich der Senkung und Kontrolle der *Phe*-Konzentration im Blut sowie der Ernährungsliberalisierung bei pädiatrischen PKU-Patienten. Der statistisch signifikante und klinisch relevante Behandlungseffekt zeigt sich konsistent über alle Responderanalysen und wird durch die hohe Stabilität der *Phe*-Kontrolle

unter Pegvaliase unterstrichen. Die signifikante Reduktion der Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln bei gleichzeitiger Steigerung der natürlichen Proteinaufnahme dokumentiert die klinisch bedeutsame Ernährungsliberalisierung. Das bekannte und handhabbare Sicherheitsprofil mit abnehmender UE-Inzidenz im Behandlungsverlauf unterstützt die langfristige Anwendbarkeit von Pegvaliase.

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Das Ziel des vorliegenden Moduls 4A ist die Beantwortung der Frage nach dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Pegvaliase (Palynziq®) zur Behandlung von Patienten ab dem Alter von 12 Jahren mit PKU, deren Phenylalaninwerte im Blut trotz vorausgegangener

Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phenylalaninwerte im Blut von über 600 µmol/l).

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen, Studiendauer) werden im folgenden Abschnitt 4.2.2 näher spezifiziert.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 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.

Zur Auswahl der Studien, die für die Beantwortung der Fragestellung relevant sind, wurden spezifische Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Diese umfassen die Population, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte, den Studientyp, den Publikationstyp sowie die Studiendauer. Die Kriterien zur Selektion der Studien für die Nutzenbewertung von Pegvaliase sind in Tabelle 4-3 dargestellt.

Tabelle 4-3: Übersicht über die systematische Auswahl von Studien für Pegvaliase

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	**Patienten-population**	Patienten ab dem Alter von 12 bis 17 Jahren mit PKU, deren Phenylalaninwerte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phenylalaninwerte im Blut	Patienten-population abweichend	Die Erweiterung des Altersbereichs auf 12 bis 17 Jahre ist erforderlich, um die Identifikation der pivotalen Studie PEGASUS in der systematischen

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
		von über 600 µmol/l) [3]		Literaturrecherche sicherzustellen, da diese Patienten bis einschließlich 17 Jahre einschließt.
2	**Intervention**	Pegvaliase nach Maßgabe der SmPC	Intervention abweichend	Der Einsatz von Pegvaliase muss zulassungskonform erfolgen.
3	**Vergleichstherapie**	Keine Einschränkung		Da es sich bei Pegvaliase um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) handelt und gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V kein Vergleich zu einer zVT erbracht werden muss, werden hier keine Einschränkungen definiert
4	**Endpunkte**	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu • Mortalität • Morbidität • Gesundheits-bezogener Lebensqualität • Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte	Anforderungen von AM-NutzenV und IQWiG Methodenpapier
5	**Studiendesign**	Randomisierte kontrollierte Studien	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen	Studientyp mit der höchsten Ergebnis-sicherheit, siehe § 5 Abs. 3 VerfO des G-BA
6	**Studiendauer**	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen	Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
				chronische, angeborene Stoffwechselerkrankung
7	**Publikationstyp**	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT- bzw. TREND-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht.	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).	Anforderung gemäß VerfO des G-BA
8	**Studienstatus**	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers". Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Recherche

Die Durchführung einer bibliografischen Recherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Recherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)" durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Eine bibliografische Literaturrecherche nach RCTs wurde am 01.07.2026 in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane Library durchgeführt. Es wurde eine Recherche durchgeführt, die für die Identifikation von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel geeignet ist. Die Treffer wurden anschließend nach den zur Fragestellung passenden Selektionskriterien bewertet.

In jeder Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie verwendet. Aufgrund der geringen Trefferzahl konnte auf einen Indikationsblock verzichtet werden. Auf Einschränkungen der Suchkriterien zu Publikationszeitraum und Sprache wurde ebenfalls verzichtet.

Die jeweiligen Suchstrategien für die Suche nach RCT zu oben genannter Fragestellung sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (https://euclinicaltrials.eu/), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister/Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über

die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suche nach RCTs zu oben genannter Fragestellung wurde entsprechend der Vorgaben in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, Clinical Trials Information System sowie dem Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency durchgeführt. Eine komplette Suche wurde am 22.06.2026 anhand separater Suchstrategien durchgeführt. Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien für die Studienregister sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses *genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Am 01.07.2026 wurde auf der Homepage des G-BA nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden, durchgeführt. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erfolgt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Quellen wurden in einem ersten Schritt durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software EndNote um etwaige Dubletten bereinigt. In einem weiteren Schritt wurden verbliebene Dubletten manuell aussortiert.

Die Selektion der Treffer erfolgte anhand ihres Titels und – sofern vorhanden – ihres Abstracts anhand der in 4.2.2 aufgeführten Kriterien.

Die Selektion erfolgte durch zwei Personen unabhängig voneinander. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den zwei Personen aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig" oder „hoch" eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig" oder „hoch" eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch" erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch" bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch" soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Um die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise im Dossier zu bewerten, wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse gemäß der Dossiervorlage zunächst auf Studienebene (endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden einzelnen Endpunkt beschrieben. Die Ergebnisse dieser Bewertung der Verzerrungsaspekte sind in Anhang 4-F dokumentiert. Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- sowie auf Endpunktebene wird der Studienbericht herangezogen.

Das Verzerrungspotential der Studie wurde anhand der Bewertung der einzelnen Aspekte entweder als „hoch" oder „niedrig" eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotential liegt vor, wenn mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse durch die verzerrenden Aspekte wesentlich beeinflusst werden oder sich ihre grundlegende Aussage bei deren Behebung verändern würde. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird ebenfalls als „hoch" oder „niedrig" eingestuft.

Hierzu wurden die Hinweise aus den Bewertungsbögen in Anhang 4-F sowohl für die endpunktübergreifenden als auch für die endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte berücksichtigt. Detaillierte Analysen sind in Anhang 4-F sowie im Abschnitt 4.3 dokumentiert. Die Identifizierung eines hohen Verzerrungspotenzials eines Ergebnisses für einen Endpunkt führt nicht dazu, dass dieser Endpunkt aus dem Nutzendossier ausgeschlossen wird. Die Klassifizierung dient der Diskussion der Studienergebnisse und Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien" und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] beziehungsweise STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzen von Pegvaliase im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde die pivotale, randomisierte, kontrollierte, unverblindete, multizentrische Phase-3-Studie PEGASUS identifiziert. Das Design und die Methodik der Studie werden im Abschnitt 4.3.1.2 sowie anhand des CONSORT-Statements in Anhang 4-E detailliert dargestellt. Als Informationsquellen für die Beschreibung der Studiencharakteristika wurden das Studienprotokoll, der SAP sowie der Studienbericht herangezogen [5-7].

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (zum Beispiel zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) 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.

In die zur Nutzenbewertung von Pegvaliase im vorliegenden Anwendungsgebiet vorgelegte Studie PEGASUS wurden insgesamt 55 Patienten eingeschlossen. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 entweder der Pegvaliase-Behandlungsgruppe oder der *Phe*-restriktiven Diät-Behandlungsgruppe zugeordnet. Die Zuordnung zur jeweiligen Behandlungsgruppe erfolgte stratifiziert anhand der *Phe*-Werte im Blut während der Screening-Phase. Diese wurden als Mittelwert der zwei vor Behandlungsbeginn durchgeführten Messungen der *Phe*-Konzentration definiert. Für die Stratifikation wurden zwei Kategorien verwendet: ≤ 1000 µmol/l und > 1000 µmol/l.

4.2.5.2.1 Analysepopulationen

Die folgenden Analysepopulationen der Studie PEGASUS werden für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1) herangezogen:

ITT-Population

Die *intention-to-treat* (ITT)-Population umfasst alle Patienten, die in der Studie randomisiert wurden. Sie entspricht somit den Kriterien der ITT-Population gemäß der VerfO des G-BA. Die Wirksamkeitsendpunkte werden anhand der ITT-Population nach der jeweils erhaltenen Behandlung ausgewertet.

Safety-Population

Die Sicherheitsanalysen basieren auf der *Safety*-Population der Studie PEGASUS. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Pegvaliase oder *Phe*-restriktive Diät) erhalten haben. Die Patienten wurden entsprechend der jeweils erhaltenen Behandlung für die Sicherheitsanalyse analysiert.

4.2.5.2.2 Patientencharakteristika

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene pivotale Studie PEGASUS wurden folgende demographische und krankheitsspezifische Patientencharakteristika zu Baseline erhoben:

Demografische Charakteristika

- Geschlecht
- Alter

- Altersgruppe
- Geschlecht
- Abstammung
- Geografische Region
- Ethnische Zugehörigkeit
- Gewicht
- Körpergröße
- *Body Mass Index* (BMI)

Krankheitsspezifische Charakteristika

- *Phe*-Wert im Blut
- Gesamte Proteinaufnahme
- Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln
- Proteinaufnahme aus natürlichen Lebensmitteln
- Proteinrestriktive Diät
- *PAH*-Genotypisierung

4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Nutzenbewertung von Pegvaliase werden patientenrelevante Endpunkte in den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit vorgelegt. Eine Übersicht dieser Endpunkte ist in Tabelle 4-4 dargestellt.

Tabelle 4-4: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Endpunkt	**Endpunkt untersucht in Studie PEGASUS**
Mortalität	
Anzahl Todesfälle	-[a]
Morbidität	
Änderung des Phenylalaninwerts im Blut	●
Proteinaufnahme	●
Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale, Investigator-rated	●

Endpunkt	Endpunkt untersucht in Studie PEGASUS
(ADHD RS-IV)	
Behavior rating inventory of executive function, Second Edition (BRIEF2)	●
Patient Global Impression of Severity (PGIS)	●
Patient Global Impression of Change (PGIC)	●
Caregiver Global Impression of Severity (CaGIS)	●
Caregiver Global Impression of Change (CaGIC)	●
Clinician Global Impression of Change (CGIC)	●
Phenylketonuria symptom severity and impacts scale (PKU-SSIS)	●
Sicherheit	
Unerwünschte Ereignisse (UE)	●
Schwere UE (Grad ≥ 3)	●
Schwerwiegende UE (SUE)	●
Therapieabbrüche aufgrund von UE	●
a Die Anzahl der Todesfälle wurde im Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen erfasst. ●: Endpunkt wurde in der Studie erhoben; -: Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

4.2.5.2.3.1 Mortalität

Patientenrelevanz

Die Zielgröße Mortalität ist gemäß der VerfO des G-BA und dem Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) patientenrelevant.

Operationalisierung

Die Anzahl der Todesfälle wurde in der Studie PEGASUS im Zusammenhang mit den SUE erfasst und ausgewertet.

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.1 beschrieben.

4.2.5.2.3.2 Morbidität

Phe-Konzentration im Blut

Patientenrelevanz

Die *Phe*-Konzentration im Blut ist ein besonders relevanter klinischer Parameter bei Patienten mit PKU. Der *Phe*-Spiegel wird nicht nur für die Diagnose und Klassifizierung des Schweregrads der Erkrankung herangezogen, sondern ist auch therapieentscheidend, denn die

Messung der *Phe*-Konzentration im Blut erlaubt eine schnelle Beurteilung des Ansprechens und Anpassung der Behandlung.

Die PKU wird durch einen Mangel an *PAH* verursacht, der zu einer erhöhten *Phe*-Konzentration im Blut führt. Die *Phe*-Konzentration im Blut spiegelt direkt die Enzymaktivität der *PAH* wider, die für die Katalyse der Hydroxylierung von *Phe* zu Tyrosin (*Tyr)* verantwortlich ist. Die *PAH*-vermittelte Hydroxylierung ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt im *Phe*-Stoffwechsel, und ihr Mangel führt zu einer Ansammlung von *Phe* im Blut (Hyperphenylalaninämie), was die normale Stoffwechselfunktion stört. Erhöhte *Phe*-Spiegel führen nicht nur zu einem *Tyr*-Mangel, sondern auch zur Anreicherung toxischer Nebenprodukte wie Phenylpyruvat und anderer Phenylketonkörper, die schwerwiegende Auswirkungen auf die neurologische und systemische Gesundheit haben können. Denn ein gestörter *Phe*-Stoffwechsel kann unbehandelt zu schwerwiegenden neurologischen Beeinträchtigungen und Entwicklungsverzögerungen führen. Unbehandelt entwickelt sich das Vollbild der PKU mit einer graduellen Entwicklungsverzögerung, einem verlangsamten Wachstum, Mikrozephalie, Verhaltensauffälligkeiten sowie neurologischen, kognitiven und motorischen Beeinträchtigungen.

Die Basistherapie besteht in der dauerhaften Einhaltung einer sehr strengen *Phe*-kontrollierten Diät. Trotz einer frühzeitig begonnenen und konsequent aufrecht erhaltenen Therapie können teils schwerwiegende neuropsychiatrische, kognitive und somatische Symptome auftreten, die die Lebensqualität verringern und eine selbstbestimmte Lebensführung erheblich erschweren [9; 36; 42]. Darüber hinaus befinden sich Kinder und Jugendliche noch in der körperlichen und mentalen Entwicklung und es besteht ein erhöhter Bedarf an Energie und Proteinen. Vor allem in der pubertären Wachstumsphase finden entscheidende Reifeprozesse im Gehirn statt, insbesondere die Myelinisierung der weißen Substanz sowie die neurokognitive Reifung der exekutiver Funktionen, die besonders empfindlich gegenüber neurotoxisch erhöhte *Phe*-Spiegel reagieren. Diese sensiblen Entwicklungsprozesse können durch eine unzureichende Stoffwechselkontrolle erheblich beeinträchtigt werden und zu kognitiven und exekutiven Defiziten führen, von denen insbesondere Veränderungen der weißen Substanz potenziell kumulativ und irreversibel sind. Deshalb ist es für die pädiatrische PKU-Population besonders entscheidend, einen gut kontrollierten *Phe*-Spiegel im therapeutischen Zielbereich aufrechterhalten zu können [34; 43].

Aus diesem Grund dient die *Phe*-Konzentration als wichtigster Surrogatparameter für die Bewertung des Schweregrads der Erkrankung und des Ansprechens auf die Therapie. Gemäß Leitlinien ist das primäre Therapieziel eine normale neurokognitive und psychosoziale Funktionsfähigkeit der Patienten. Um das Stoffwechselgleichgewicht sicherzustellen, Neurotoxizitäten zu verhindern und normale physiologische Entwicklung und Funktionen zu gewährleisten, sollte die *Phe*-Konzentration im Blut regelmäßig überwacht und im therapeutischen Zielbereich gehalten werden [8; 9; 36].

Laborparameter sind nicht per se patientenrelevant und als Surrogatparameter anzusehen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich bei der *Phe*-Konzentration im Blut um einen klinisch relevanten Parameter, der zur Diagnose und zur Therapiesteuerung heran-gezogen

wird. Auch unter Berücksichtigung der patientenindividuell variablen klinischen Aus-prägung und der limitierten Evidenz für den Grenzwert bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren stellt die Senkung der Phe-Konzentration im Blut unterhalb der Grenzwerte im vor-liegenden Anwendungsgebiet ein klinisches Ziel bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Phenylketonurie dar.

Für Jugendliche ab 12 Jahren empfiehlt die europäische Leitlinie einen therapeutischen *Phe*-Zielbereich von 120 – 600 µmol/l. Dabei ist zu beachten, dass selbst dieser therapeutische Zielbereich bis zu 5-mal so hoch ist wie der physiologische Wert [9-11]. Die US-amerikanische Leitlinie empfiehlt hingegen einen lebenslangen Zielwert für die *Phe*-Spiegel von unter 360 µmol/l [8]. 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 [9]. In einigen Studien wurden weitere Symptomverbesserungen bei noch stärkerer Absenkung der *Phe*-Konzentration auf unter 360 µmol/l erreicht [8]. Wegberg *et al.* weisen jedoch darauf hin, dass eine individuelle Abwägung erfolgen muss zwischen der jeweiligen Symptomatik und der Belastung insbesondere durch die strenge *Phe*-bilanzierte Ernährungstherapie (siehe dazu auch die Ausführungen zum nächsten Endpunkt *Proteinaufnahme*).

Verschiedene Studien zeigen, dass der Grad der neurokognitiven Beeinträchtigungen bei PKU mit der *Phe*-Konzentration im Blut assoziiert ist. So zeigten beispielsweise Didycz *et al.* bei Jugendlichen mit PKU einen Zusammenhang zwischen der *Phe*-Blutkonzentration und der Konzentrationsfähigkeit [12]. In einer niederländischen Studie zeigte sich bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren und Erwachsenen ein statistisch signifikanter Unterschied bei neuropsychologischen Testaufgaben gegenüber einer Vergleichsgruppe ohne PKU bei negativer Korrelation zur *Phe*-Konzentration im Blut. Unter Berücksichtigung der *Phe*-Belastung über die Lebenszeit konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang von *Phe*-Spiegeln und der sozialen und kognitiven Funktion der Patienten gezeigt werden. Dies zeigt deutlich die Bedeutung eines in jungen Jahren durch wirksame therapeutische Maßnahmen niedrig gehaltenen *Phe*-Blutspiegels für die spätere Gesundheit und Lebensqualität der Patienten [44]. Hood *et al.* sowie Romani *et al.* zeigten außerdem die negativen Auswirkungen schwankender *Phe*-Blutspiegel auf die kognitive Leistungsfähigkeit. Damit wird die Bedeutung einer anhaltenden *Phe*-Reduktion unterhalb der empfohlenen Grenzwerte für die neuropsychiatrische Entwicklung bei PKU-Patienten unterstrichen. Dies gilt in besonderem Maße für pädiatrische Patienten, bei denen eine konsequente und langfristige Stoffwechselkontrolle entscheidend ist, um irreversible Beeinträchtigungen der Hirnentwicklung zu verhindern [45; 46].

Analog zum Nutzenbewertungsverfahren von Dapagliflozin (Forxiga®) zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 1 (Vorgangsnummer: 2019-05-01-D-454), bei dem HbA1c als Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen anerkannt wurde [47] erscheint es sachgerecht die *Phe*-Konzentration im Blut als Surrogatparameter für die neuropsychiatrischen Folgekomplikationen bei PKU-Patienten heranzuziehen. Die Relevanz dieses Parameters für die Morbidität und Lebensqualität der Patienten mit PKU wird auch von klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zu Sepiapterin betont [25]. Der G-BA bestätigte im

Beratungsgespräch zu Pegvaliase, dass die *Phe*-Konzentration im Blut im vorliegenden Anwendungsgebiet einen klinisch relevanten Parameter darstellt und deren Senkung unterhalb der Grenzwerte ein klinisches Ziel bei der Behandlung von PKU-Patienten ist [48].

Aus den dargelegten Gründen wird die *Phe*-Konzentration im Blut als patientenrelevanter Surrogatparameter eingeordnet und ist daher ein geeigneter Endpunkt zur Bewertung des Zusatznutzens von Pegvaliase im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Validität

Bei der Erhebung der *Phe*-Konzentration im Blut handelt es sich um einen Parameter, der unter standardisierten Bedingungen durch ein zentrales Labor bestimmt wurde. Die *Phe*- und *Tyr*-Spiegel im Blut wurden bei ARUP Laboratories mittels einer validierten Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie-Methode (LC-MS/MS) gemessen, mit einem quantitativen Kalibrierungsbereich von 2 - 2500 µmol/l für beide Aminosäuren. Regelmäßige Eignungsprüfungen wurden durchgeführt, um eine geeignete und konsistente Assay-Leistung während der gesamten Analyse der Studienproben sicherzustellen. Vor Entnahme der Blutproben zur Bestimmung des *Phe*-Spiegels durften die Patienten für mindestens 2,5 Stunden keine Nahrung zu sich nehmen, um den Einfluss der Nahrungsaufnahme auf die Phe-Werte im Blut möglichst gering zu halten. Die gemessenen *Phe*-Werte können daher als valide angesehen werden.

Operationalisierung

Details zur Operationalisierung, den Erhebungszeitpunkten und zur Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1 beschrieben.

Proteinaufnahme

Patientenrelevanz

Die derzeit übliche Basistherapie zur Senkung der *Phe*-Werte umfasst eine stark einschränkende, lebenslange *Phe*-restriktive Ernährungsweise. Dabei müssen die Patienten fast gänzlich auf natürliche Proteinquellen wie tierische Produkte, Hülsenfrüchte, Nüsse, Samen und Getreideprodukte verzichten. Um einem drohenden Nährstoffmangel entgegenzuwirken, müssen die fehlenden Proteinquellen durch synthetische Aminosäuregemische sowie Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (im Folgenden: medizinische Lebensmittel) ersetzt werden [9; 20; 49].

Die *Phe*-restriktive Diät ist jedoch mit erheblichen Einschränkungen und Risiken verbunden. Nicht alle PKU-Patienten erreichen unter der diätetischen Basistherapie die empfohlenen Phe-Zielwerte, was zu unzureichenden neurokognitiven und psychosozialen Behandlungsergebnissen führen kann. Betroffene zeigen häufig Defizite in exekutiven Funktionen und Aufmerksamkeit trotz frühzeitigem Therapiebeginn [50]. Darüber hinaus sind die wenigen im Rahmen der Diät geeigneten Lebensmittel oft hochkalorisch, fettreich und zuckerhaltig, was das Risiko für Komorbiditäten wie Adipositas, Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen erhöht. Die mehrmals täglich eingenommenen synthetischen Aminosäuremischungen können durch ihren hohen Säure- und Zuckergehalt Bauchschmerzen,

Reflux, Ösophagitis, Karies sowie gastrointestinale Störungen verursachen [9; 24]. Zudem werden Veränderungen der Darmmikrobiota beobachtet, die über die Darm-Hirn-Achse Auswirkungen auf kognitive und Verhaltensfunktionen haben können [26].

Das lebenslange Befolgen der restriktiven Diät prägt den Alltag der Patienten nachhaltig, da jede Mahlzeit geplant, berechnet und nach speziellen Vorgaben zubereitet werden muss, was mit erheblichem zeitlichem und finanziellem Aufwand verbunden ist. Die erforderlichen Spezialprodukte müssen aufwändig über Apotheken oder direkt bei Herstellern bestellt werden; die monatlichen Mehrkosten betragen 60 – 85 % gegenüber einer herkömmlichen Ernährung [20]. Patienten berichten von Stress, sozialer Isolation sowie Einschränkungen im Schul-, Berufs- und Sozialleben [20; 51; 52]. Die mit PKU einhergehende exekutive Dysfunktion, die sich u. a. in Schwierigkeiten bei der Planung alltäglicher Aufgaben zeigt, erschwert das Aufrechterhalten eines aufwändigen Diätregimes zusätzlich [36]. Auch die klinischen Experten betonten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zu Sepiapterin, dass die „Diät nicht mit einem normalen psychosozialen Leben vereinbar ist" und dass Patienten von einer Liberalisierung der Diät bei gleichzeitigem Schutz vor toxischen Phe-Konzentrationen am meisten profitieren würden [25].

Jugendliche mit PKU sind mit besonderen krankheitsbedingten Herausforderungen konfrontiert. Die Adoleszenz stellt eine kritische Entwicklungsphase dar, in der eine adäquate *Phe*-Kontrolle von zentraler Bedeutung ist, um die neurokognitive Entwicklung, schulische Leistungen und soziale Teilhabe zu fördern. Dies ist insbesondere relevant, da in der pubertären Wachstumsphase neben den körperlichen Entwicklungen auch die Hirnentwicklung fortschreitet, vor allem die Myelinisierung der weißen Substanz sowie die Reifung exekutiver Funktionen, welche besonders empfindlich gegenüber neurotoxisch erhöhten *Phe*-Spiegeln reagieren (siehe Abschnitt 3.2.1 in Modul 3) [34]. Die Transition in die Erwachsenenversorgung beginnt z. T. bereits im Alter von 12 Jahren und die Jugendlichen müssen schrittweise lernen, selbstständig mit ihrer Erkrankung umzugehen - insbesondere die richtige Zubereitung der Mahlzeiten und die Kontrolle der Proteinaufnahme. Gleichzeitig stehen sie unter hohem sozialen Anpassungsdruck gegenüber Gleichaltrigen. Es ist für Heranwachsende besonders belastend, wenn sie feststellen, dass sie sich von ihren Freunden unterscheiden und aufgrund ihrer eingeschränkten Ernährung von sozialen Ereignissen ausgeschlossen werden. Psychische Folgen wie niedriges Selbstwertgefühl, Depressionen, Ängste und selbstverletzendes Verhalten sind in dieser Patientengruppe häufig; eine unzureichende Diät-Adhärenz und Stoffwechselkontrolle sind die Folge [34; 35; 51; 53]. Jugendliche mit PKU und unzureichender *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.

Mit Pegvaliase steht für jugendliche Patienten ab 12 Jahren erstmals eine wirksame Enzymsubstitutionstherapie als ursächliche Therapieoption zur Behandlung der PKU zur Verfügung. Die durch Pegvaliase ermöglichte Lockerung der restriktiven Diät - insbesondere durch die Steigerung der Proteinaufnahme aus natürlichen Lebensmitteln - kann das Risiko für

diätbedingte Komorbiditäten verringern, den Alltag der Patienten vereinfachen und eine normale Teilnahme am alltäglichen Leben ermöglichen, was sich positiv auf die psychische Gesundheit und Lebensqualität auswirkt [54].

Der G-BA bestätigte im Erstbewertungsverfahren von Pegvaliase (Vorgangsnummer: 2019-07-01-D-467), dass die Senkung der Phe-Werte unter die empfohlenen Grenzwerte bei gleichzeitiger normalisierter Proteinzufuhr aus natürlichen Nahrungsmitteln als Therapieziel angesehen werden kann [4]. Durch eine effektive Pegvaliase-Therapie kann somit nicht nur das Risiko für neurokognitive Beeinträchtigungen durch unzureichende *Phe*-Kontrolle reduziert werden, sondern auch das Risiko für Komorbiditäten, Mikronährstoffdefizite, Störungen des Darmmikrobioms sowie psychosoziale Belastungen, die durch eine lebenslange restriktive *Phe*-arme Ernährung bedingt sind.

Validität

Der Endpunkt Proteinaufnahme wurde über die Charakterisierung der gesamten Proteinaufnahme über die Nahrung in der PEGASUS-Studie erhoben. Dazu wurde die Veränderung der gesamten Proteinaufnahme gegenüber Baseline erfasst. Zur Gesamtproteinaufnahme zählen sowohl Proteinquellen aus medizinischen Lebensmitteln als auch aus natürlichen Lebensmitteln. Zu den medizinischen Lebensmitteln zählen alle mit *Phe*-freien Aminosäuren angereicherten Nahrungsquellen. Zu den natürlichen Lebensmitteln werden alle anderen Nahrungsmittel, welche *Phe* enthalten, gezählt. Zur Erfassung der Gesamtproteinaufnahme aus der Nahrung erhielten die Patienten ein Ernährungstagebuch, in dem sie alle Speisen und Getränke eintrugen, die sie während der drei aufeinanderfolgenden Tage vor einem jeweiligen Klinikbesuch konsumiert haben. Diese Tagebuchdaten wurden unter der Aufsicht eines Diätassistenten oder einer entsprechend geschulten Person erhoben und anschließend von einer Ernährungssoftware (Metabolic Pro®) analysiert.

Um sicherzustellen, dass die gemessenen Veränderungen der *Phe*-Spiegel im Blut auf die Wirksamkeit von Pegvaliase zurückzuführen sind und nicht auf Veränderungen der Proteinzufuhr über die Nahrung, wurden die Patienten während der primären Behandlungsphase im ersten Studienabschnitt angewiesen, ihre gesamte Proteinaufnahme (aus natürlichen und medizinischen Lebensmitteln) nicht zu ändern. Dieses Vorgehen entspricht dem etablierten Studiendesign in klinischen PKU-Studien, um die Wirksamkeit der Prüfintervention unabhängig von diätetischen Einflüssen bewerten zu können.

Sobald bei einem Patienten der *Phe*-Spiegel unter 30 µmol/l abfiel, sah das Studienprotokoll eine Dosisreduktion von Pegvaliase sowie eine diätetische Anpassung durch einen Diätassistenten vor. Diese Maßnahmen waren erforderlich, um das Risiko einer chronischen Hypophenylalaninämie zu vermeiden. Zusätzlich sollten die ursprünglich auf Pegvaliase randomisierten Studienteilnehmern während des zweiten Studienabschnitts ihre Proteinzufuhr anzupassen, sofern ein *Phe*-Spiegel im Blut ≤ 360 µmol/l für mindestens vier Wochen erreicht wurde. Hierfür wurde anhand der *Dietary Reference Intake*-Leitlinien die Proteinaufnahme aus natürlichen Lebensmitteln gesteigert und die Zufuhr von Proteinen aus diätetischer bzw. medizinischen Lebensmitteln reduziert. Dadurch kann die Anzahl der Patienten ermittelt

werden, die im Rahmen der Studie ihre Proteinzufuhr aus natürlichen Lebensmitteln steigern konnten [5].

Bei der Proteinaufnahme handelt es sich um einen objektiv gemessenen Endpunkt, der mithilfe eines patientengeführten Ernährungstagebuchs erhoben wurde. Die Angaben wurden durch einen qualifizierten Diätassistenten geprüft. Neben den gemäß Studienprotokoll erlaubten Anpassungen der Proteinaufnahme aus medizinischen und aus natürlichen Lebensmitteln, waren die Patienten angehalten ihre Proteinaufnahme konstant zu halten. Dies galt als erfüllt, wenn sich die Proteinzufuhr sowohl aus medizinischen als auch aus natürlichen Lebensmitteln um weniger als 15 % verglichen mit dem Baseline-Wert änderte. Bei größeren Abweichungen (≥ 15 %) unterstützte der verantwortliche Diätassistent die Patienten durch Beratung und konnte nach Rücksprache mit dem Prüfarzt zusätzliche Maßnahmen einleiten, um die Baseline-Werte wieder zu erreichen. Bei Feststellung unvollständiger oder nicht plausibler Angaben, wurden die Patienten angewiesen die Dokumentation der aufgenommenen Nahrungsquellen über drei Tage zu wiederholen und die Studienvisite wurde entsprechend verschoben. Das Risiko für systematische Fehler in der Datenerhebung wurde durch die strukturierte Überprüfung der Ernährungstagebücher durch geschultes Fachpersonal sowie die verpflichtende Wiederholung der Dokumentation bei unzureichender Datenqualität minimiert. Die erhobenen Daten für den Endpunkt Proteinaufnahme können daher als valide angesehen werden.

Operationalisierung

Weitere Details zur Operationalisierung, den Erhebungszeitpunkten und zur Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 beschrieben.

ADHD RS-IV

Patientenrelevanz

Der ADHD RS-IV wurde in der Studie PEGASUS verwendet, um patientenrelevante neurokognitive Symptome bei den jugendlichen PKU-Patienten zu beurteilen. Der ADHD RS-IV ist ein validiertes Instrument zur Fremdbeurteilung von Unaufmerksamkeits- und Hyperaktivitätssymptomen, das primär zur Diagnose von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen entwickelt wurde [55]. Die abgefragten ADHS-Symptome sind konsistent mit den relevanten Kriterien für die Diagnosestellung nach dem DSM-5 (Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen, fünfte Auflage) [56].

Bei PKU-Patienten ohne ausreichende metabolische Kontrolle der *Phe*-Werte werden häufig neurokognitive Defizite beobachtet. So zeigen PKU-Patienten trotz frühzeitiger Therapie häufig Defizite in der exekutiven Funktion, darunter Schwierigkeiten bei Planung und Organisation sowie Einschränkungen des Arbeitsgedächtnisses. [57]. Es besteht eine umgekehrte Korrelation der Ergebnisse neurokognitiver Tests im Alter von 12 Jahren zu den mittleren lebenslangen *Phe*-Spiegeln [50]. Eine Metaanalyse hat außerdem gezeigt, dass jeder Anstieg der *Phe*-Spiegel um 100 µmol/l zur Reduktion des Intelligenzquotienten (IQ) um 1,8 – 3,8 Punkte führt [13]. 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 [58]. Eine Studie zur Dokumentation der ADHS-Symptomdimensionen bei Kindern zeigte, dass erkrankte Kinder und Jugendliche im Alter von 7 bis 16 Jahren signifikant häufiger Symptome einer Aufmerksamkeitsstörung aufwiesen als ihre nicht betroffenen Geschwister [59]. Darüber hinaus zeigen verschiedene Studien, dass der Grad der Beeinträchtigungen bei PKU-Patienten mit der *Phe*-Konzentration im Blut assoziiert ist [12; 57; 60]. Didycz *et al.* konnten bspw. zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen der *Phe*-Blutkonzentration und der Konzentrationsfähigkeit bei betroffenen Jugendlichen besteht [12]. Aus der Literatur geht hervor, dass Unaufmerksamkeit unter Personen mit PKU häufiger auftritt als Hyperaktivität und Impulsivität. Daher wird insbesondere die Subskala Unaufmerksamkeit des ADHD RS-IV als relevant angesehen und in den Auswertungen berücksichtigt [18; 61; 62]. Die Relevanz der Erfassung und Verfolgung von Unaufmerksamkeitssymptomen zur Bewertung des Therapieerfolgs bei PKU-Patienten wird durch eine Phase-3-Studie unterstrichen, in der eine Assoziation zwischen der Symptomverbesserung und der Pegvaliase-vermittelten Reduktion der *Phe*-Werte nachgewiesen wurde [63]. Die Patientenrelevanz des ADHD RS-IV begründet sich darin, dass das Instrument spezifisch die Aufmerksamkeitsdefizite erfasst, die zu realen Einschränkungen im schulischen, alltäglichen und familiären Leben führen und somit eine zentrale Krankheitslast der PKU widerspiegeln [62]. Im Rahmen des Erstbewertungsverfahrens von Pegvaliase (Vorgangsnummer: 2019-07-01-D-467) bestätigte der G-BA in der Nutzenbewertung, dass der ADHD RS-IV als patientenrelevant angesehen werden kann [64]. Diese Bewertung kann auf das vorliegende Anwendungsgebiet übertragen werden.

Validität

Der ADHD RS-IV ist ein gut validiertes Instrument und basiert auf den im DSM-5 festgelegten Diagnosekriterien, und wurde bereits für eine Vielzahl an Erkrankungen, einschließlich PKU, zur Erfassung von neurokognitiven Symptomen eingesetzt [57; 62; 65].

Die Inhaltsvalidität des ADHD RS-IV wurde für Kinder ab 8 Jahren mit PKU in einer qualitativen Studie systematisch untersucht. Dabei berichteten die Patienten, dass die im Alltag beobachteten PKU-assoziierten Symptome, bspw. Unaufmerksamkeit und Konzentrationsprobleme, gut durch die Fragen der Unaufmerksamkeits-Subskala des ADHD RS-IV abgebildet werden. Darüber hinaus bewerteten die meisten Teilnehmer die Fragen zur Unaufmerksamkeit als klar und relevant für ihre Erfahrungen und insbesondere die Items der Unaufmerksamkeits-Subskala wurden mehrheitlich als relevant für Kinder mit PKU eingestuft [62]. Darüber hinaus untersuchte Wyrwich *et al.* auf Basis von Daten einer randomisierten kontrollierten Phase-3b-Studie mit PKU-Patienten ab 8 Jahren die psychometrischen Eigenschaften der Unaufmerksamkeits-Subskala des ADHD RS-IV [60; 61]. Die Ergebnisse der quantitativen Analyse zeigen, dass die Subskala ein zuverlässiges, valides, responsives und robustes Messinstrument für die Erhebung der Unaufmerksamkeitssymptome bei Kindern mit PKU darstellt. Die Analysen zeigten eine starke interne Konsistenzreliabilität, adäquate Kriteriums- und Konstruktvalidität sowie die Fähigkeit des ADHD RS-IV Veränderungen in Zusammenhang mit Änderungen des Stoffwechselstatus über die Zeit zu erkennen und spiegelten somit die vorherigen Ergebnisse zur Inhaltsvalidität für Personen mit

PKU wider [61; 62]. Zusammenfassend stellt die Unaufmerksamkeits-Subskala des ADHD RS-IV ein inhaltlich validiertes und psychometrisch gut geprüftes Instrument dar, welches die Symptome erfasst, die unmittelbar mit den zentralen patientenrelevanten Bereichen, wie Schul- und Ausbildungsfähigkeit, Selbstständigkeit im Alltag und familiäre Lebensqualität, verknüpft sind, und ist daher geeignet, um einen Zusatznutzen von Pegvaliase im vorliegenden Anwendungsgebiet abzuleiten.

Operationalisierung

Der ADHD RS-IV besteht aus zwei Subskalen mit jeweils neun Items, die die Symptomschwere von Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität/Impulsivität während des vorangegangenen Monats erfasst. Die Subskalen werden separat bewertet und jedes Item besteht aus einer 4-Punkte-Likert-Skala (0 = keine, 1 = leichte, 2 = moderate, 3 = schwere Beeinträchtigung). Score-Punkte von 2 oder 3 auf einem Item zeigen ein Symptom an. Die Subskalen reichen von 0 bis 27 Punkten, wodurch sich ein möglicher Gesamtscore von 0 bis 54 Punkten ergibt. Ein Wert von 0 bedeutet, dass die Patienten nicht eingeschränkt sind, und ein Wert von 27 Punkten entspricht der höchst möglichen Beeinträchtigung in der jeweilig betrachteten Domäne [55]. Eine Punktzahl von ≥ 9 wurde als Indikator für das Vorhandensein von Unaufmerksamkeitssymptomen ermittelt [66; 67].

Der Fragebogen für die Subskala Unaufmerksamkeit wurde von einem Elternteil oder Erziehungsberechtigten bewertet. Über den Verlauf der Studie sollte es sich möglichst immer um dieselbe Person handeln, die den Fragebogen ausfüllt. Der Fragebogen sollte ausgefüllt werden, bevor andere Untersuchungen stattfanden.

Weitere Details zur Operationalisierung, den Erhebungszeitpunkten und zur Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3 beschrieben.

BRIEF2

Patientenrelevanz

Bei dem BRIEF2 handelt es sich um ein patientenrelevantes Instrument, das exekutive Funktionsstörungen verschiedener neurologischer Störungsbilder aus der Perspektive von Eltern, Erziehungsberechtigten oder Lehrkräften erfasst. Zu den exekutiven Funktionsstörungen zählen alle kognitiven Prozesse, die das Verhalten regulieren. Beispiele hierfür sind inhibitorische Kontrolle, Arbeitsgedächtnis und kognitive Flexibilität [9; 68]. 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/milde HPA 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 [14]. Dies ist primär auf die neurotoxischen Effekte von erhöhten *Phe*-Werten und deren Auswirkungen auf die weiße

Substanz zurückzuführen. 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 verschlechtert sich auch die exekutive Funktion [14].

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 inhibitorische Kontrolle (bzw. Impulskontrolle), 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 [19].

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 strengen Diätvorschriften 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 [51].

Ganz konkret zeigt sich eine exekutive Dysfunktion bei Kindern und Jugendlichen mit PKU in Schwierigkeiten, über längere Zeit still zu sitzen und sich auf eine Aufgabe zu konzentrieren. Es fällt ihnen schwer, Informationen aufzunehmen, zu behalten und klare Gedanken zu fassen, was von Betroffenen häufig auch als *brain fog* beschrieben wird. Zudem sind sie vergesslich, und ihre Schwierigkeiten in Planung und Organisation äußern sich unter anderem darin, dass sie wiederholt zu spät zu Terminen und Verabredungen erscheinen [15; 16]. Darüber hinaus führen diese kognitiven und exekutiven Beeinträchtigungen bei betroffenen Kindern und Jugendlichen 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 [15; 16].

Der BRIEF2 bietet die Möglichkeit Defizite in der exekutiven Funktion, die Kinder und Jugendliche mit PKU im Alltag beeinträchtigen und sich unmittelbar auf sämtliche Lebensbereiche auswirken, zu erfassen. Das BRIEF2-Instrument erhebt die von den Eltern bzw. erziehungsberechtigten Personen berichteten Herausforderungen in den Bereichen Organisation, Planung, Arbeitsgedächtnis und emotionale/verhaltensbezogene Selbstregulierung, also Faktoren, die durch IQ- oder Leistungstests allein nicht vollständig erfasst werden können. Das Instrument ist daher besonders geeignet, um PKU-bedingte Schwierigkeiten hinsichtlich schulischer, ausbildungs- und arbeitsbezogener Leistungen sowie Therapietreue und Selbstständigkeit zu erfassen. Die Relevanz des BRIEF2 liegt in seiner Fähigkeit, wertvolle Einblicke in die Bewältigung des Alltagslebens von PKU-Patienten zu bieten und dadurch die tatsächliche Lebensqualität des Patienten widerzuspiegeln. Gemäß § 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes", daher wird die Erhebung von exekutiven Funktionen mittels BRIEF2 als patientenrelevant erachtet [69].

Validität

Aktuelle europäische PKU-Leitlinien empfehlen standardisierte Verlaufsbeurteilungen neurokognitiver und psychopathologischer Parameter bei Kindern und Jugendlichen, wobei exekutive Funktionen als zentrale Zielgröße hervorgehoben werden [9]. Der BRIEF2 ist ein 63-Item-Instrument zur Bewertung der exekutiven Funktionen bei Kindern im Alter von 5 bis 18 Jahren. Er wurde entwickelt, um Lücken in bestehenden Bewertungsmethoden zu schließen, indem er sich auf reale Verhaltensweisen im Zusammenhang mit exekutiven Funktionen in alltäglichen Situation konzentriert. Der BRIEF2 ist eine überarbeitete Version des ursprünglichen BRIEFs mit reduzierter Anzahl an Items, verbesserter Normierung und einem zusätzlichen Index [68; 70]. Das Instrument bietet eine standardisierte, krankheitsübergreifende Methode zur Erfassung exekutiver Funktionen im Alltag unter Einbeziehung mehrerer Beurteiler. Dieser Ansatz ermöglicht die Bewertung exekutiver Funktionsstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit einem breiten Spektrum von angeborenen oder erworbenen neurologischen Störbildern unterschiedlichster Grunderkrankungen, darunter Lern- und Aufmerksamkeitsstörungen, Hirnverletzungen, Entwicklungsstörungen sowie psychiatrische und andere medizinische Erkrankungen. Die Validität und Reliabilität des BRIEF-Instruments ist in mehreren Studien bei Kindern mit vergleichbaren neurologischen Grunderkrankungen untersucht und bestätigt worden [70]. Die interne Konsistenz der Skalen für die Eltern- und Lehrerversionen für den BRIEF in der deutschsprachigen Fassung liegt zwischen 0,79 und 0,98. Die Retest-Reliabilitäten liegen bei der Elternversion für die meisten Skalen über 0,80. Die klinische Validität wurde anhand von Profildarstellungen ausgewählter Krankheitsbilder, darunter ADHS, Autismus, Frühgeborenheit und Epilepsie, belegt [71]. Das Instrument wird am häufigsten zur Beurteilung von ADHS eingesetzt und kann effektiv Muster von Selbstregulationsschwächen bei Personen mit klinisch erhöhten ADHS-Symptomen identifizieren [72]. Der BRIEF ermöglich es, das Verständnis von Beeinträchtigungen exekutiver Funktionen bei verschiedenen Krankheitsentitäten zu vertiefen, indem es über standardisierte neuropsychologische Leistungstests hinaus auch alltagsrelevante Einschränkungen erfasst. Die Skalen des BRIEFs decken zentrale exekutive Funktionsdomänen

ab, die eine hohe Relevanz für PKU-Patienten aufweisen, insbesondere in Bezug auf Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeitssteuerung, was auf eine hohe Inhaltsvalidität hindeutet [71; 73]. Da es sich beim BRIEF2 um eine überarbeitete Version des BRIEF ohne grundlegende Veränderung der Skalenitems handelt, werden die psychometrischen Eigenschaften als übertragbar auf den BRIEF2 angesehen. Da das Instrument das klinische Störungsprofil der PKU abbildet, ist der BRIEF2 ein zuverlässiges und valides Instrument zur Bewertung von Beeinträchtigungen der exekutive Funktionen in alltäglichen Situationen von PKU-Patienten.

Operationalisierung

Der BRIEF2 wird von den Eltern oder Erziehungsberechtigten ausgefüllt und besteht aus 63 Items, die in neun verschiedene klinische Skalen und zwei Validitätsskalen unterteilt sind. Der BRIEF2 muss bei jeder geplanten Beurteilung von denselben Eltern oder Erziehungsberechtigten ausgefüllt werden. Die kurze Bearbeitungszeit des Kernformulars von ca. 10 Minuten gewährleistet eine geringe Belastung für die ausfüllenden Personen. Die Skalen sind in drei Indizes gruppiert: der Verhaltensregulationsindex (BRI), der Emotionsregulationsindex (ERI) und der Kognitionsregulationsindex (CRI). Zusätzlich wird ein globaler Exekutivfunktion-Gesamtscore (GEC) berechnet, der die klinischen Skalen (BRI, ERI und CRI) einbezieht und die allgemeine exekutive Funktion des Patienten widerspiegelt [68; 72].

Weitere Details zur Operationalisierung, den Erhebungszeitpunkten und zur Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.2.4 beschrieben.

Allgemeiner Gesundheitszustand

Für die patientenberichtete Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands wurden die Instrumente *Patient Global Impression of Severity* (PGIS) und *Patient Global Impression of Change* (PGIC) verwendet. Des Weiteren wurde die allgemeine Krankheitsschwere der Patienten durch die Eltern/Erziehungsberechtigten mit Hilfe der Fragebögen *Caregiver Global Impression of Severity* (CaGIS) und *Caregiver Global Impression of Change* (CaGIC) sowie durch den Prüfarzt mittels des *Clinician Global Impression of Severity* (CGIS) Instruments erhoben.

Patientenrelevanz

Die Verbesserung des Gesundheitszustandes ist gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV grundsätzlich als patientenrelevant zu betrachten [69]. Die verwendeten Instrumente zur Endpunkterhebung bilden den Gesundheitszustand unmittelbar ab und werden daher als patientenrelevant angesehen. Diese Instrumente wurden durch den G-BA bereits in vorherigen Nutzenbewertungen als patientenrelevant eingestuft [74]. Bei dem CaGIS und CaGIC handelt es sich um Instrumente, die die aus elterlicher Sicht wahrnehmbare Symptomatik und Alltagsbelastung des Kindes erfassen. Diese sind bei Kindern und Jugendlichen mit PKU als patientenrelevant anzusehen, da sie krankheitsbezogene Auswirkungen im Alltag abbilden. Gerade bei pädiatrischen Patienten können Eltern Veränderungen im Verhalten, in der Belastbarkeit und im Wohlbefinden im Alltag gut beobachten und stellen somit eine valide Ergänzung zur patientenberichteten Erhebung dar.

Operationalisierung und Validität

Der PGIS ist ein validiertes, generisches Instrument zur patientenberichteten Erhebung der allgemeinen Krankheitsschwere. Der PGIS-Fragebogen besteht aus zwei Items, die jeweils auf einer 5-Punkte-Likert-Skala bewertet werden und sich auf die letzten 7 Tage beziehen: PGIS-Symptoms erfasst die Schwere der krankheitsbedingten Symptome (z. B. Konzentrationsschwierigkeiten, Ängstlichkeit, Stimmungsschwankungen oder Tagesmüdigkeit) von 0 = „keine" bis 4 = „sehr schwer". PGIS-Impact erfasst die Auswirkungen der Erkrankung auf das tägliche Leben (z. B. Verspätungen bei Terminen, Verlegen von Alltagsgegenständen oder Abhängigkeit von anderen) von 0 = „nicht beeinträchtigt" bis 4 = „sehr schwer beeinträchtigt".

Der PGIC ist ein validiertes, generisches Instrument zur Erfassung der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands im Verlauf der Behandlung mit der Studienintervention. Der PGIC-Fragebogen besteht aus zwei Items, die jeweils auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 = „stark verbessert" bis 4 = „stark verschlechtert" bewertet werden und sich auf die Veränderung seit Studienbeginn beziehen: PGIC-Symptoms erfasst die Veränderung der PKU-Symptome (z. B. Konzentrationsschwierigkeiten, Ängstlichkeit, Stimmungsschwankungen oder Tagesmüdigkeit) seit Studienbeginn. PGIC-Impact erfasst die Veränderung der Auswirkungen der PKU auf das tägliche Leben (z. B. Verspätungen bei Terminen, Verlegen von Alltagsgegenständen oder Abhängigkeit von anderen) seit Studienbeginn.

Die Instrumente CaGIS und CaGIC entsprechen in ihrer Struktur und Skalierung den patientenberichteten Instrumenten PGIS und PGIC, werden jedoch als Fremdbeurteilung durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten erhoben. Der CaGIS erfasst die Krankheitsschwere bezogen auf die letzten 7 Tage, während der CaGIC die Veränderung seit Studienbeginn abbildet. Beide Instrumente umfassen jeweils zwei Items (Symptoms und Impact).

Der CGIS ist ein validiertes, generisches Instrument zur Fremdbeurteilung der allgemeinen Krankheitsschwere. Der CGIS-Fragebogen besteht aus einem Item, bei dem der behandelnde Prüfarzt oder zuständige Arzt die Schwere der PKU-Symptome des Patienten (z. B. Konzentrationsschwierigkeiten, Ängstlichkeit, Stimmungsschwankungen oder Tagesmüdigkeit) in den letzten 7 Tagen auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 = „keine" bis 4 = „sehr schwer" bewertet.

PGIS, PGIC, CaGIS, CaGIC und CGIS sind standardisierte Instrumente, die in verschiedenen Krankheitsbereichen Anwendung finden und typischerweise in klinischen Studien als Ankermaße genutzt werden, um klinisch relevante Veränderungen in anderen Endpunkten zu ermitteln. Der G-BA schätzt eine Erhebung des Gesundheitszustandes mittels dieser Instrumente grundsätzlich als geeignet ein [74].

Weitere Details zur Operationalisierung, den Erhebungszeitpunkten und zur Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.2.5 beschrieben.

PKU-SSIS

Patientenrelevanz

Der PKU-SSIS ist ein multidimensionales Instrument, das zur Erfassung krankheitsspezifischer Symptome und deren Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit PKU dient. Der Fragebogen ermöglicht eine umfangreiche und krankheitsspezifische patientenberichtete Beurteilung der neuropsychiatrischen Funktion, der physischen Gesundheit einschließlich Fatigue, Schlafstörungen sowie Hautsymptomen und deren Auswirkungen auf soziale Beziehungen, die Alltagsfunktion und das Wohlbefinden der Betroffenen [16]. Die Bedeutung der Erhebung der krankheitsspezifischen Krankheitslast mittels patientenberichteter Fragebögen, wie dem PKU-SSIS, wird durch die aktuellen europäischen Leitlinien hervorgehoben, welche Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei PKU empfiehlt [9]. Gemäß § 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität", daher wird die Erhebung der krankheitsspezifischen Symptome und deren Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von PKU Patienten mittels PKU-SSIS als patientenrelevant bewertet [69].

Validität

Der PKU-SSIS ist ein neu entwickelter krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erhebung der patientenberichteten Bewertung der Krankheitslast durch die PKU und die Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten. Der Fragebogen wurde speziell für Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren entwickelt, was der Zielpopulation der PEGASUS-Studie entspricht [5]. Die inhaltliche Validität des Instruments wurde durch qualitative Interviews (Konzeptermittlung und kognitive Interviews) mit PKU-Fachärzten sowie einer Beratungsgruppe aus PKU-Patienten etabliert. Die Ergebnisse zeigten, dass der Fragebogen Inhalte widerspiegelt, die von PKU-Betroffenen als besonders relevant eingestuft werden. Hierzu zählen insbesondere krankheitsrelevante Symptome wie Angstzustände, Kopfschmerzen, Konzentrationsprobleme, Müdigkeit und Schlafstörungen. Die Einbeziehung von Experten gewährleistet darüber hinaus, dass die Items klinisch bestätigte Beeinträchtigungen erfassen, die charakteristisch für PKU sind [16].

Die psychometrischen Eigenschaften des PKU-SSIS *Adolescent Version* wurden in einer prospektiven, nicht-interventionellen Studie mit 57 Jugendlichen (mittleres Alter: 14,6 Jahre; SD = 1,65) mit PKU sowie 51 Betreuungspersonen aus den USA und Kanada evaluiert [75]. Die Teilnehmer absolvierten zwei Erhebungen im Abstand von circa 10 Tagen, wobei etablierte Referenzinstrumente wie der PKU-QoL, der BRIEF-2 Screener sowie globale Einschätzungsskalen (PGIS-Symptoms, PGIS-Impacts, CaGIS-Symptoms und CaGIS-Impacts) eingesetzt wurden. Das finale Instrument umfasst 17 Items (Items 1-15, 18 und 19 des ursprünglichen 22-Item-Fragebogens), die vor der Auswertung dichotomisiert werden. Diese dichotomisierten Antworten werden dann verwendet, um einen Gesamtscore von 0 bis 100 zu

generieren, wobei höhere Werte eine größere Symptomschwere und stärkere Beeinträchtigung anzeigen.

Der PKU-SSIS zeigte eine gute interne Konsistenz mit einem KR-20-Koeffizienten von 0,84. Die Test-Retest-Reliabilität wurde anhand von Teilgruppen der Befragten bewertet, die sich auf den PGI-S-Ankern als stabil eingestuft hatten und erwies sich als exzellent, mit Intraklassen-Korrelationskoeffizienten von 0,89 für diejenigen, die eine stabile Symptomschwere berichteten, bzw. 0,90 für stabile Auswirkungen auf das tägliche Leben. Diese Ergebnisse belegen die zeitliche Stabilität der Messung bei Patienten mit unverändertem Gesundheitszustand [75].

Die Konstruktvalidität des PKU-SSIS wurde durch mehrere komplementäre Analysen bestätigt. Die konkurrente Validität wurde durch einen Vergleich der PKU-SSIS-Gesamtscores über die von den Betreuungspersonen angegebenen Schweregradgruppen hinweg bewertet. Die Ergebnisse zeigen, dass die Gesamtscores bei Jugendlichen signifikant höher waren, die von den Betreuungspersonen auf der CaGI-S-Skala als „mittel", „schwer" oder „sehr schwer" im Gegensatz zu „leicht" eingestuft wurden (p = 0,0034; Effektstärke SES = 0,897). Die mittleren PKU-SSIS-Gesamtscores zeigten einen monotonen Anstieg über die verschiedenen Schweregrade hinweg. Die konvergente Validität wurde durch moderate bis große Korrelationen mit verwandten Konstrukten wie kognitiver Funktion (z. B. BRIEF-2 Total: r = 0,709) und emotionalen Symptomen gestützt (r = 0,473-0,718). Erwartungsgemäß zeigten sich für die diskriminante Validität kleinere Korrelationen mit konzeptionell nicht verwandten Konstrukten wie der Diätadhärenz (r = 0,194), was die diskriminante Validität des Instruments untermauert [75].

Zusammenfassend bestätigen die psychometrischen Analysen, dass der PKU-SSIS ein reliables und valides Instrument zur Erfassung der Symptome und Auswirkungen der PKU bei Jugendlichen darstellt. Daher ist der PKU-SSIS ein geeignetes Instrument zur patientenberichteten Bewertung der Symptomschwere und gesundheitsbezogenen Lebensqualität im vorliegenden Anwendungsgebiet [16; 76; 77].

Operationalisierung

Der PKU-SSIS umfasst Items, die Konzepte zur Erfassung der Symptomlast und der Auswirkungen von PKU auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität messen. Zu den spezifischen Konzepten, die erfasst werden, gehören emotionale Funktion, psychisches Wohlbefinden, exekutive Funktion und allgemeines Wohlbefinden.

Weitere Details zur Operationalisierung, den Erhebungszeitpunkten und zur Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.2.6 beschrieben.

4.2.5.2.3.3 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse (UE) sind ein kritischer Sicherheitsendpunkt, da sie sich direkt auf die Gesundheit und das Wohlbefinden der Patienten auswirken. Sie können sich negativ auf die Lebenserwartung, die Morbidität und die Lebensqualität auswirken und sind daher für Patienten von großer Bedeutung. Gemäß § 35b SGB V definiert das IQWiG das Auftreten von Nebenwirkungen als patientenrelevanten Endpunkt im Rahmen der therapiebedingten Morbidität. Nach § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, sofern ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt – insbesondere eine Verringerung von Nebenwirkungen – nachgewiesen werden kann [69].

Validität

Für die Bewertung der Sicherheit wurden UE sowie *Treatment Emergent Adverse Events* (TEAE) in der Studie PEGASUS nach internationalen Standards in Übereinstimmung mit der GCP-Verordnung und relevanten, regulatorischen Leitlinien systematisch erhoben und berichtet.

Operationalisierung

Für die Bewertung der Sicherheit wurden UE sowie TEAE untersucht. UE wurden gemäß dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Version 24.1) definiert und anhand der *Common Terminology for Adverse Events* (CTCAE) Version 5.0 nach Schweregrad eingestuft (siehe Tabelle 4-5 wodurch Konsistenz und Reproduzierbarkeit gewährleistet werden. Die Inzidenz und Häufigkeit aller TEAE wurden nach *System Organ Class* (SOC), *Preferred Terms* (PT), Zusammenhang mit dem Studienmedikament und Schweregrad zusammengefasst.

Tabelle 4-5: Beschreibung der Schweregrade von UE gemäß CTCAE, Version 5.0

CTCAE-Grad	**Beschreibung**
Grad 1 (Mild)	Asymptomatisch oder leichte Symptome, nur klinische oder diagnostische Beobachtungen, oder keine Intervention erforderlich.
Grad 2 (Moderat)	Minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention erforderlich; Einschränkung altersgerechter instrumenteller Aktivitäten des täglichen Lebens (z. B. Zubereitung von Mahlzeiten, Einkaufen von Lebensmitteln oder Kleidung, Nutzung des Telefons, Verwaltung von Geld usw.).
Grad 3 (Schwer)	Medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts erforderlich; beeinträchtigend; Einschränkung der Selbstversorgung (z.B. Baden, An- und Ausziehen, selbstständiges Essen, Nutzung der Toilette, Einnahme von Medikamenten, nicht bettlägerig).
Grad 4	Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention erforderlich.
Grad 5	Tod im Zusammenhang mit einem UE.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Die UE wurden vom Patienten, von einer Pflegeperson, einem Stellvertreter oder dem gesetzlich bevollmächtigten Vertreter des Patienten gemeldet und im elektronischen Fallberichtformular (*electronic case report form* [eCRF]) dokumentiert. Der Prüfarzt verwendete offene und nicht suggestive verbale Fragen, wenn die Patienten zu UE befragt wurden, um Verzerrungen zu vermeiden. Des Weiteren waren der Prüfarzt sowie alle medizinisch qualifizierten Beauftragten verantwortlich für die Identifizierung, Dokumentation und Aufzeichnung von Ereignissen gemäß der Definition von UE oder SUE. Zudem waren sie für die Nachverfolgung von UE zuständig, die schwerwiegend waren, einen Zusammenhang mit der Studienbehandlung oder den Studienverfahren aufwiesen oder zum Abbruch der Studienbehandlung führten.

Weitere Details zur Operationalisierung, den Erhebungszeitpunkten und zur Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1 beschrieben.

4.2.5.2.4 Statistische Methoden

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte durch das Biostatistik- und Statistikprogrammierungsteam mittels R Version 4.5.1 oder höher. Grundlage der Analyse war die deskriptive Statistik.

Die deskriptive Auswertung kontinuierlicher Variablen (Änderung gegenüber Baseline) umfasste Anzahl der Beobachtungen, arithmetisches Mittel, Standardabweichung (SD), Median sowie Minimum und Maximum. Der Behandlungsvergleich erfolgte mittels Least-Squares-Mittelwerten (LS-Means) aus dem präspezifizierten Modell. Der Behandlungseffekt

wurde als LS-Mean-Differenz (LS MD) zwischen Pegvaliase und der *Phe*-restriktiven Diät quantifiziert, einschließlich Standardfehler, 95%-KI nach Wald-Methode sowie p-Wert aus dem zugrunde liegenden Modell. Ergänzend wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) mit 95%-KI abgeleitet. Visuell wurden die Veränderungen der Mittelwerte gegenüber Baseline als Plot dargestellt.

Die Auswertung von Zeit-bis-zum-Ereignis-Analysen erfolgte nach Kaplan-Meier. Berichtet wurden je Behandlungsarm der Median, das erste und dritte Quartil (jeweils mit 95%-KI) sowie Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis. Der Behandlungsvergleich erfolgte mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell, aus dem die Hazard Ratio (HR) mit 95%-KI nach Wald-Methode auf logarithmischer Skala sowie p-Wert aus dem Wald-Test abgeleitet wurden. Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten bekannten Beobachtung zensiert. Ergänzend wurden die Kaplan-Meier-Kurven graphisch als Plot dargestellt.

Dichotome Variablen wurden mittels 2×2-Kontingenztafel analysiert. Als Effektmaße wurden das relative Risiko (RR), die Odds Ratio (OR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) mit 95%-KI nach Wald-Methode berechnet; Für das RR und OR wurden dafür logarithmischer Skalen samt Rücktransformation verwendet. Die p-Werte wurden mittels Fisher-Exakt-Test berechnet. Bei einfachen Nullzellen wurde die IQWiG-Kontinuitätskorrektur von 0,5 angewendet; bei doppelten Nullzellen wurden keine Effektmaße berechnet.

Kategorische Variablen wurden mittels Anzahl der Beobachtungen, absoluter Häufigkeit und prozentualer Verteilung zusammengefasst.

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.

wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell[6,7] in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[8] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität[9, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik ≥ 0,05), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen 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.

Da lediglich eine geeignete Studie zur Beurteilung des Zusatznutzens von Pegvaliase im vorliegenden Anwendungsgebiet verfügbar ist, wird auf die Durchführung einer Meta-Analyse verzichtet.

---

[6] Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Syn Methods 2024; 15: 275-287.
[7] IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln,2023. https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html.
[8] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[9] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch" und „niedrig" soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen 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 Orphan Drugs ist gemäß Anlage II.1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA (Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgabe für technische Standards) eine Darstellung von Sensitivitätsanalysen nicht zwingend notwendig. Auf eine Darstellung von Sensitivitätsanalysen wird daher innerhalb dieses Dossiers verzichtet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (zum Beispiel die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere beziehungsweise –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen beziehungsweise die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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 vorliegenden Modul 4A werden Analysen für die, in der nachfolgenden Tabelle 4-6 dargestellten, potenziellen Effektmodifikatoren vorgelegt.

Tabelle 4-6: Übersicht über die potenziellen Effektmodifikatoren der Studie PEGASUS

Subgruppe	**PEGASUS**
Phe-Konzentration im Blut zu Baseline	≤ 1000 µmol/l > 1000 µmol/l
Geschlecht	Männlich Weiblich
Altersgruppe zu Baseline	12 bis < 16 Jahre 16 bis < 18 Jahre
Geographische Region	USA EU
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Stratifikationsfaktoren

In der PEGASUS-Studie wurden bei der Randomisierung der Patienten folgende Stratifikationsfaktoren verwendet:

- *Phe*-Konzentration im Blut Baseline von ≤ 1000 µmol/l und > 1000 µmol/l

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[10]. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)[11] oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen" oder „Multiple Treatment Metaanalysen" bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes´sche Methoden nach Lu und Ades (2004)[12] sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)[13].

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta[14] etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist[15].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

[10] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[11] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[12] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[13] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[14] Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods.
Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.
[15] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[16, 17, 18]

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs 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.

Nicht zutreffend.

[16] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[17] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[18] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (zum Beispiel Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (zum Beispiel basierend auf Metaanalysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (zum Beispiel statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein", Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
PEGASUS (165-306)	ja	ja	laufend	Primäre Behandlungsphase: 73 Wochen (Pegvaliase vs. *Phe*- restriktive Diät) Extensionsphase: Mind. 142 Wochen, bis Studienwoche 215 1. Datenschnitt: 14.01.2025 2. Datenschnitt: 26.06.2025	Pegvaliase, *Phe*-restriktive Diät

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, das heißt. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus wird mit Stand 22.06.2026 abgebildet.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei

an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche 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.

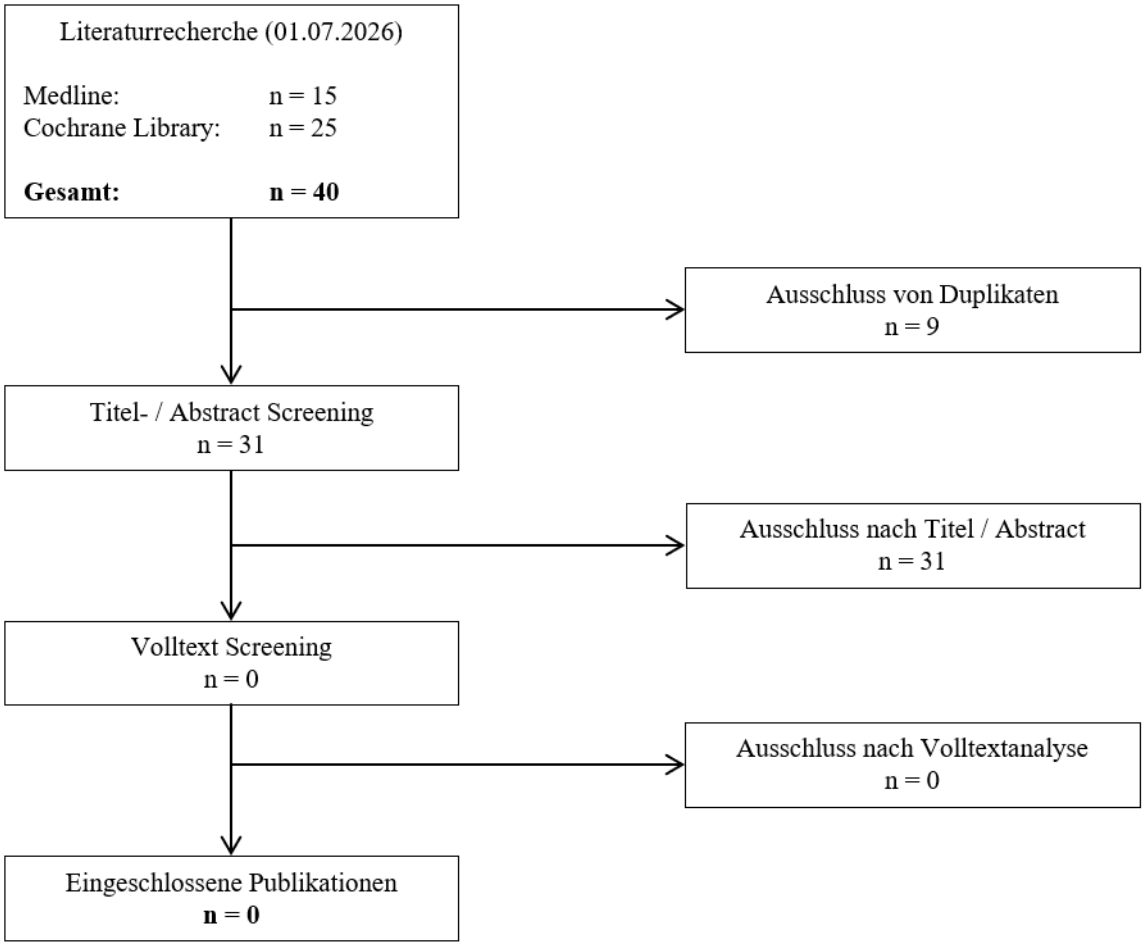


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche ergab insgesamt 40 Treffer. Nach Ausschluss von 9 Duplikaten wurden die verbleibenden 31 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Nach dem Screening von Titel und Abstract wurden alle Publikationen ausgeschlossen. Es wurden keine Publikationen im Volltext gesichtet und letztlich als relevant eingeschlossen.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue

Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
PEGASUS	ClinicalTrials.gov, NCT05270837 [78] EUCTR, 2021-005058-27 [79] CTIS, 2024-510875-39-00 [80]	ja	nein	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 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 Tabelle 4-9 hat den Stand 22.06.2026.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, das heißt. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle 4-10 hat den Stand 01.07.2026.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften gegebenenfalls sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 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.

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
PEGASUS (165-306)	ja	ja	nein	Ja [6]	ja [78-80]	nein

a: Bei Angabe „ja" sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge.
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation 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.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	**Population** <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
PEGASUS	RCT, offen, parallel, Phase-3-Studie	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)	Pegvaliase (N = 36) *Phe*-restriktive Diät (N = 19)	Screening-Phase: 4 Wochen Primäre Behandlungsphase: 73 Wochen (Pegvaliase vs. *Phe*-restriktive Diät) *Dosis-Induktionsphase*: 4 Wochen *Titrationsphase:* 5 Wochen *Erhaltungsphase*: 63 Wochen 1. Datenschnitt: 14.01.2025 2. Datenschnitt: 26.06.2025	Die Studie wurde an 16 Standorten in Europa (Deutschland) und Nordamerika (Vereinigten Staaten) durchgeführt. Studienstart: 17.06.2022 Geplantes Studienende: Oktober 2027	Primäre Endpunkte Wirksamkeit von Pegvaliase: • Änderung der *Phe*-Konzentration im Blut Sicherheit von Pegvaliase • UE • SUE • Therapieabbrüche aufgrund von UE Sekundäre Endpunkte • Gesamtprotein-aufnahme über die Nahrung • Pharmakokinetik Explorative Endpunkte • ADHD RS-IV

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	**Population** <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						• BRIEF2 • PGIS/ PGIC • CaGIS/ CaGIC • CGIS • PKU-SSIS
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quellen: [5; 6]						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Pegvaliase</th><th>Phe-restriktive Diät</th></tr>
<tr><td>PEGASUS</td><td>Darreichungsform:
Fertigspritze zur subkutanen Selbstinjektion (2,5 bis 60 mg Dosierungsbereich)

Primäre Behandlungsphase (1. Studienabschnitt)
Woche 1 bis Woche 72

Dosistitrationsschema
:
<table><tr><th>Dosierungs-phase</th><th>Dauer</th><th>Dosis (mg)</th><th>Häufigkeit der Verabreichung (Dosen pro Woche)</th></tr><tr><td rowspan="4">Induktion[a]</td><td>Woche 1</td><td rowspan="4">2,5</td><td rowspan="4">1</td></tr><tr><td>Woche 2</td></tr><tr><td>Woche 3</td></tr><tr><td>Woche 4</td></tr><tr><td rowspan="5">Titration[b]</td><td>Woche 5</td><td>2,5</td><td>2</td></tr><tr><td>Woche 6</td><td>10</td><td>1</td></tr><tr><td>Woche 7</td><td>10</td><td>2</td></tr><tr><td>Woche 8</td><td>10</td><td>4</td></tr><tr><td>Woche 9</td><td>10</td><td>7</td></tr><tr><td rowspan="3">Erhaltung[c]</td><td>20 mg täglich: 24 Wochen</td><td>20</td><td>7</td></tr><tr><td>40 mg täglich: 16 Wochen</td><td>40</td><td>7</td></tr><tr><td>60 mg täglich: maximale Dosis</td><td>60</td><td>7</td></tr></table></td><td>Die Patienten waren während des ersten Studienabschnitts angehalten, ihre Proteinaufnahme im Rahmen einer Phe-restriktiven Diät möglichst konstant zu halten. Eine konsistente Diät ist definiert als ein Ernährungsregime, bei dem die Abweichungen der Proteinzufuhr aus medizinischen und natürlichen Quellen weniger als 15 % gegenüber dem Ausgangswert betragen. Die gesamte Proteinaufnahme wurde während der Studie in einem Diättagebuch dokumentiert und durch einen Ernährungsberater überwacht. Das gesamte Nahrungsprotein ist definiert als Summer der Proteinaufnahme aus diätischen und natürlichen Lebensmitteln.
Unter diätischen Lebensmitteln werden Phe-freie, mit Aminosäuren angereicherte Nahrungsquellen gefasst und zu den natürlichen Lebensmitteln zählen alle anderen Nahrungsquellen, die Phe enthalten.</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">Langzeitextension (2. Studienabschnitt)
Woche 73 bis Woche 215

Patienten, die in der primären Behandlungsphase dem Pegvaliase-Arm zugeordnet wurden, traten in die Extensionsphase ein, in der sie die Behandlung mit Pegvaliase in ihrer optimalen Erhaltungsdosis für bis zu weitere 142 Wochen fortsetzen.
Patienten, die in der primären Behandlungsphase der Kontrollgruppe (Phe- restriktive Diät) zugeordnet wurden, begannen mit der Behandlung von Pegvaliase von Woche 73 bis Woche 215, wobei sie dasselbe Dosierungsschema wie die Pegvaliase-Gruppe einhalten sollten.

Dosisanpassungen:
Dosisreduktionen aufgrund von UE oder Hypophenylalaninämie (bestätigt durch zwei</td></tr>
</table>

Studie	Pegvaliase	*Phe*-restriktive Diät
	aufeinanderfolgende *Phe*-Wert im Blut von < 30 µmol/l) konnten jederzeit während der Studie nach Ermessen des Prüfarztes vorgenommen werden.	
	Behandlungscharakteristika Vorbehandlung: Alle Patienten, die Pegvaliase erhielten, mussten etwa 2 bis 3 Stunden vor jeder Dosis mit einem H1-Antagonisten, einem H2-Antagonisten und einem Antipyretikum vorbehandelt werden, bis sie die Erhaltungsphase erreichten. Die Erhaltungsphase war definiert als der Zeitpunkt, an dem die Patienten unter einer stabilen Dosis von Pegvaliase einen *Phe*-Wert im Blut von ≤ 600 µmol/l erreichen. Patienten können auch zu jedem anderen Zeitpunkt der Studie nach Ermessen des Prüfarztes vorbehandelt werden. Während der Studie hatte ein sachkundiger Erwachsener die Patienten während und über eine Stunde nach den Injektionen zu beobachten. Die sachkundige Person und die Patienten wurden ausführlich hinsichtlich möglicher Überempfindlichkeitsreaktionen sowie geeigneter Gegenmaßnahmen informiert. Andere Arzneimittel zur Behandlung der PKU waren nicht erlaubt. Patienten, die zuvor Medikamenten zur Behandlung der PKU verwendet hatten, durften an der Studie nur unter der Voraussetzung teilnehmen, dass sie die Therapie mind. 14 Tage vorher absetzten. Allen Patienten wurde nach Ermessen des Prüfarztes die Möglichkeit einer Tyrosin-Supplementierung (500 mg, 3-mal täglich zu den Mahlzeiten) angeboten.	

a: Die Dosierung wurde während der Induktionsphase nicht hinsichtlich der *Phe*-Konzentration im Blut angepasst.

b: Die Patienten erhielten eine Dosierung von bis zu 10 mg/Tag (oder 5 mg/Tag, nach Ermessen des Prüfarztes). Die Dosierungshäufigkeit wurde schrittweise während der Titrationsphase auf täglich (7 Tage/Woche) erhöht. Die Dauer zwischen den Dosistitrationsschritten konnte in Reaktion auf UE verlängert werden.

c: Während der Erhaltungsphase wurde die Dosis je nach individueller Reduktion des *Phe*-Werts im Blut, nach Ermessen des Prüfarztes, auf 20 mg/Tag, 40 mg/Tag und anschließend 60 mg/Tag erhöht. Es wurde empfohlen, die Dosis auf 40 mg/Tag zu erhöhen, wenn der *Phe*-Wert im Blut nach 24 Wochen mit einer Dosierung von 20 mg/Tag > 360 µmol/l betrug, und auf 60 mg/Tag zu erhöhen, wenn der *Phe*-Wert im Blut nach 16 Wochen mit einer Dosierung von 40 mg/Tag > 360 µmol/l lag. Pegvaliase sollte bei Patienten, deren *Phe*-Wert im Blut nach 16 Wochen kontinuierlicher Behandlung mit Pegvaliase bei 60 mg/Tag > 600 µmol/l lag, dauerhaft abgesetzt werden.

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quellen: [5; 6]

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS	**Behandlungsarm**	
	Pegvaliase N = 36	**Phe-restriktive Diät N = 19**
Baseline-Charakteristika		
Geschlecht, p = 1,0000		
Weiblich Männlich	22 (61) 14 (39)	11 (58) 8 (42)

PEGASUS	Behandlungsarm	
	Pegvaliase N = 36	**Phe-restriktive Diät N = 19**
Baseline-Charakteristika		
Alter, p = 0,4855		
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum	36 14,36 1,27 14,00 12,00 17,00	19 14,11 1,29 14,00 12,00 16,00
Alter (Kategorie), n (%), p = 0,4369		
12 13 14 15 16 17	3 (8) 5 (14) 12 (33) 10 (28) 4 (11) 2 (6)	4 (21) 0 (0) 7 (37) 6 (32) 2 (11) 0 (0)
Altersgruppe, n (%), p = 0,7000		
12 - < 16 16 - < 18	30 (83) 6 (17)	17 (89) 2 (11)
Abstammung, n (%), p = 0,8790		
Kaukasisch Schwarz oder afroamerikanisch Asiatisch Nicht berichtet	30 (83) 2 (6) 1 (3) 3 (8)	18 (95) 0 (0) 0 (0) 1 (5)
Geographische Region, n (%), p = 0,7296		
USA Deutschland	28 (78) 8 (22)	16 (84) 3 (16)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%), p = 0,5394		
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch Hispanisch oder lateinamerikanisch	34 (94) 2 (6)	19 (100) 0 (0)

PEGASUS	Behandlungsarm	
	Pegvaliase N = 36	**Phe-restriktive Diät N = 19**
Baseline-Charakteristika		
Körpergröße (cm), p = 0,5151		
n	36	19
Mittelwert	163,74	162,09
SD	8,43	9,07
Median	163,05	161,80
Minimum	150,20	145,50
Maximum	183,00	176,80
Gewicht (kg), p = 0,3148		
n	36	19
Mittelwert	66,54	62,38
SD	15,09	14,02
Median	65,15	59,50
Minimum	46,70	47,00
Maximum	103,50	105,00
BMI (kg/m^2), p = 0,6081		
n	36	19
Mittelwert	24,86	23,98
SD	5,42	6,32
Median	23,90	22,30
Minimum	16,40	16,60
Maximum	37,80	43,70
Phenylalaninwert im Blut (µmol/l), p = 0,9582		
n	36	19
Mittelwert	1025,28	1028,56
SD	254,05	199,39
Median	996,00	1051,00
Minimum	635,33	686,67
Maximum	1554,67	1414,33
Gesamte Proteinaufnahme (g/kg), p = 0,7107		
n	36	19
Mittelwert	1,06	1,10
SD	0,37	0,41
Median	0,99	1,04
Minimum	0,38	0,26
Maximum	1,91	1,97

PEGASUS	Behandlungsarm	
	Pegvaliase N = 36	**Phe-restriktive Diät N = 19**
Baseline-Charakteristika		
Proteinaufnahme aus natürlichen Lebensmitteln (g/kg), p = 0,2142		
n	36	19
Mittelwert	0,30	0,24
SD	0,20	0,15
Median	0,24	0,20
Minimum	0,08	0,08
Maximum	0,98	0,73
Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln (g/kg), p = 0,3110		
n	36	19
Mittelwert	0,76	0,86
SD	0,33	0,35
Median	0,75	0,81
Minimum	0,00	0,15
Maximum	1,49	1,43
Proteinrestriktive Diät[a], n (%), p = 0,4060		
ja	19 (53)	13 (68)
nein	17 (47)	6 (32)
PAH-Genotypisierung		
Positiv für 1 mögliche pathogene Mutation	2 (5,6)	0 (0)
Positiv für 2 mögliche pathogene Mutationen	33 (91,7)	19 (100)
Fehlende Genotypisierung	1 (2,8)	0 (0)

a: Patienten gelten als unter Protein-restriktiver Diät stehend, wenn mehr als 75 % der gesamten Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln stammte.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Im Allgemeinen waren die demografischen Merkmale zwischen den Behandlungsarmen sehr ausgeglichen. In beiden Behandlungsgruppen gab es mehr Frauen als Männer, mit vergleichbaren Anteilen nach Geschlecht: In der Pegvaliase-Gruppe waren 61 % weiblich, in der *Phe*-restriktiven Diät-Gruppe 58 %. Die Altersgruppe der 12 bis < 16-Jährigen war jeweils am stärksten vertreten, mit 83 % in der Pegvaliase-Gruppe und 89 % in der *Phe*-restriktiven Diät-Gruppe. Mit 83 % unter Pegvaliase und 95 % unter *Phe*-restriktiver Diät waren die meisten Patienten kaukasischer Abstammung. Die Patienten stammten alle aus den USA oder Deutschland, wobei der größere Anteil aus den USA kam: 78 % in der Pegvaliase-Gruppe und 84 % in der *Phe*-restriktiven Diät-Gruppe. Der mediane BMI zum Studienbeginn betrug 23,9 kg/m² in der Pegvaliase-Gruppe (Spannweite: 16,4 bis 37,8 kg/m²) und 22,3 kg/m² in der *Phe*-restriktiven Diät-Gruppe (Spannweite: 16,6 bis 43,7 kg/m²).

Auch die krankheitsspezifischen Charakteristika zu Baseline waren in beiden Behandlungsgruppen ausgeglichen. Der mediane *Phe*-Wert im Blut lag zu Baseline bei 996 µmol/l in der Pegvaliase-Behandlungsgruppe vs. 1051 µmol/6 in der *Phe*-restriktiven-Diät -Behandlungsgruppe. Die mediane Gesamtproteinaufnahme war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich mit 0,99 g/kg vs. 1,04 g/kg (Pegvaliase-Behandlungsgruppe vs. *Phe*-restriktive-Diät-Behandlungsgruppe) und die mediane Proteinaufnahme aus natürlichen Lebensmitteln betrug 0,24 g/kg in der Pegvaliase-Gruppe und 0,20 g/kg in der *Phe*-restriktiven-Diät-Gruppe. Die mediane Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln war ebenfalls ausgeglichen in beiden Behandlungsgruppen mit 0,75 g/kg in der Pegvaliase-Gruppe und 0,81 g/kg in der *Phe*-restriktiven-Diät-Gruppe. Die meisten Patienten (53 % in der Pegvaliase-Behandlungsgruppe und 68 % in der *Phe*-restriktiven-Diät-Behandlungsgruppe) erhielten eine proteinrestriktive Diät (> 75 % der gesamten Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln).

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien 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.

Tabelle 4-15: Behandlungs- und Beobachtungsdauer der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS	Behandlungsarm	
	Pegvaliase N = 36	**Phe-restriktive Diät N = 19**
Behandlungsdauer (Tage), p = 0,7936		
n	36	19
Mittelwert	465,47	454,32
SD	141,67	153,02
Median	518,00	504,00
Minimum	1,00	11,00
Maximum	518,00	524,00
Beobachtungsdauer, p = 0,5274		
n	36	19
Mittelwert	480,14	454,32
SD	119,82	153,02
Median	518,00	504,00
Minimum	21,00	11,00
Maximum	518,00	524,00
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Tabelle 4-16: PKU-relevante und -assoziierte Vortherapien der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS	Behandlungsarm	
	Pegvaliase N = 36	**Phe-restriktive Diät N = 19**
Patienten mit einer Vortherapie, n (%)	30 (83,3)	16 (84,2)
Aminosäuren, einschl. Kombinationen mit Polypeptiden, n (%)		
Alanin; Arginin; Asparagin-Monohydrat; Cystin; Glycin; Histidin; Isoleucin; Leucin; Levocarnitin; Levoglutamid; Lysinacetat; Methionin; Prolin; Serin; Taurin; Threonin; L-Tryptophan; Tyrosin; Valin	3 (8,3)	3 (15,8)
Aminosäuren/Kohlenhydrate/Mineralstoffe/Vitamine, Kombinationen, n (%)		
Aminosäuren n.n.b.; Kohlenhydrate n.n.b.	0 (0)	1 (5,3)
Andere Anxiolytika, n (%)		
Fluoxetin	1 (2,8)	0 (0)

PEGASUS	Behandlungsarm	
	Pegvaliase N = 36	Phe-restriktive Diät N = 19
Sertralin	2 (5,6)	1 (5,3)
Andere Psychostimulanzien und Nootropika, n (%)		
Guanfacin	1 (2,8)	1 (5,3)
Guanfacinhydrochlorid	1 (2,8)	0 (0)
Andere einfache Vitaminpräparate, n (%)		
Biotin	1 (2,8)	0 (0)
Calciumverbindungen, n (%)		
Calciumcarbonat	1 (2,8)	0 (0)
Fette/Kohlenhydrate/Proteine/Mineralstoffe/Vitamine, Kombinationen, n (%)		
Aminosäuren n.n.b.; Kohlenhydrate n.n.b.; Fette n.n.b.; Mineralstoffe n.n.b.; Proteine n.n.b.; Vitamine n.n.b.	5 (13,9)	0 (0)
Kohlenhydrate n.n.b.; Fette n.n.b.; Mineralstoffe n.n.b.; Proteine n.n.b.; Vitamine n.n.b.	2 (5,6)	3 (15,8)
Indol-Derivate, n (%)		
Ziprasidonhydrochlorid	1 (2.8)	0 (0)
Kohlenhydrate/Proteine/Mineralstoffe/Vitamine, Kombinationen, n (%)		
Kohlenhydrate n.n.b.; Cholin; Ballaststoffe; Inositol; Mineralstoffe n.n.b.; Proteine n.n.b.; Vitamine n.n.b.	0 (0)	1 (5,3)
Magnesium, n (%)		
Magnesium	1 (2,8)	0 (0)
Melatonin-Rezeptoragonisten, n (%)		
Melatonin	1 (2,8)	0 (0)
Multivitamine mit Mineralstoffen, n (%)		
Ascorbinsäure; Betacarotin; Biotin; Calciumpantothenat; Calciumhydrogenphosphat; Chrompicolinat; Colecalciferol; Kupfer(II)-oxid; Cyanocobalamin; Eisen(II)-fumarat; Folsäure; Magnesiumoxid; Mangan	1 (2,8)	0 (0)
Ascorbinsäure; Biotin; Borcitrat; Calciumpantothenat; Calciumphosphat; Cholinbitartrat; Chrompicolinat;	1 (2,8)	0 (0)

PEGASUS	Behandlungsarm	
	Pegvaliase N = 36	**Phe-restriktive Diät N = 19**
Colecalciferol; Cyanocobalamin; DL-alpha-Tocopherylacetat; Folsäure; Inositolnicotinat		
Ascorbinsäure; Colecalciferol; Cyanocobalamin; Folsäure; Eisen; Nicotinamid; Pyridoxinhydrochlorid; Retinol; Riboflavin; Thiaminhydrochlorid; Tocopherylacetat	1 (2,8)	0 (0)
Selektive Serotonin-(5-HT1)-Agonisten, n (%)		
Rizatriptan	1 (2,8)	0 (0)
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), n (%)		
Fluoxetin	1 (2,8)	0 (0)
Verschiedene Produkte für den Verdauungstrakt und Stoffwechsel, n (%)		
Sapropterin	3 (8,3)	0 (0)
Sapropterindihydrochlorid	9 (25)	4 (21,1)
Vitamin B12 (Cyanocobalamin und Analoga), n (%)		
Vitamin B12 n.n.b.	1 (2,8)	0 (0)
Vitamin D und Analoga, n (%)		
Colecalciferol (Vitamin D3)	3 (8,3)	2 (10,5)
Ergocalciferol (Vitamin D2)	0 (0)	1 (5,3)
Vitaminkombinationen, n (%)		
Vitamine n.n.b.	1 (2,8)	0 (0)
Zentral wirkende Sympathomimetika, n (%)		
Amphetaminaspartat; Amphetaminsulfat; Dexamphetaminsaccharat; Dexamphetaminsulfat	1 (2,8)	0 (0)
Atomoxetin	1 (2,8)	0 (0)
Clonidinhydrochlorid	1 (2,8)	0 (0)
Methylphenidat	1 (2,8)	0 (0)
Methylphenidathydrochlorid	2 (5,6)	1 (5,3)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Bei der PEGASUS-Studie (165-306) handelt es sich um die pivotale Phase-3-Studie für Pegvaliase bei jugendlichen PKU-Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren, welche die Sicherheit und Wirksamkeit von Pegvaliase im Vergleich zu einer *Phe*-restriktiven Diät untersucht. Die Studie wurde in den USA und Deutschland durchgeführt.

Die PEGASUS-Studie ist eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-3-Studie und gliedert sich in zwei Abschnitte (siehe Abbildung 4-2):

- **RCT-Phase (1. Studienabschnitt):** Primäre Behandlungsphase (n = 55 [geplant waren n = 54]) über 72 Wochen mit einem Vergleich von Pegvaliase gegenüber *Phe*-restriktiven Diät.

- **Extensionsphase (2. Studienabschnitt):** Fortsetzung der Behandlung über bis zu weitere 142 Wochen (bis Woche 215) zur Untersuchung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit.

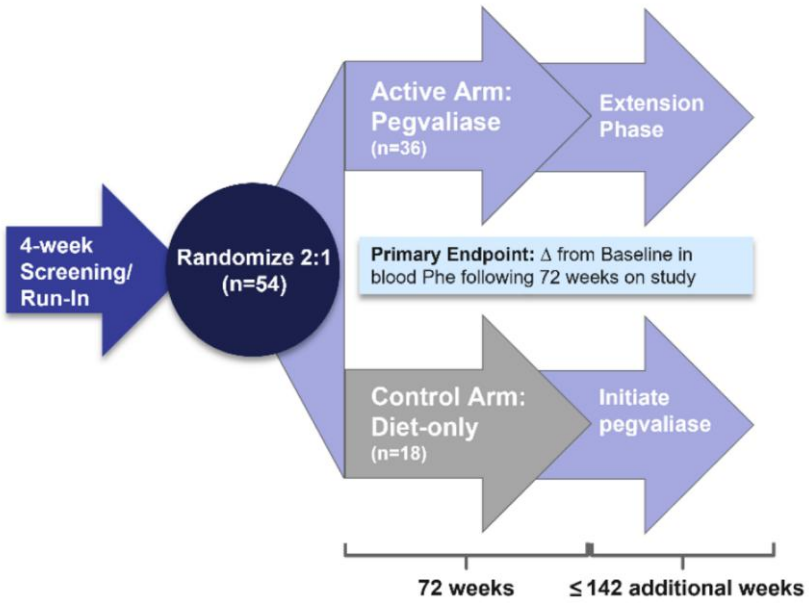


Abbildung 4-2: Studiendesign PEGASUS (165-306)

In der RCT-Phase (1. Studienabschnitt) erhielten die Patienten in der Pegvaliase-Behandlungsgruppe Pegvaliase über 72 Wochen unter Verwendung des in Tabelle 4-13 beschriebenen Induktions-/Titrations-/Erhaltungs-(I/T/M)-Dosierungsschemas. Patienten in der Kontrollgruppe wurden ausschließlich durch *Phe*-restriktive Diät behandelt. In der Extensionsphase (2. Studienabschnitt) setzten die in die Pegvaliase-Behandlungsgruppe randomisierten Patienten die Dosierung mit Pegvaliase in ihrer optimalen Erhaltungsdosis für bis zu weitere 142 Wochen fort. Die in die *Phe*-restriktive-Diät-Behandlungsgruppe randomisierten Patienten begannen nach Abschluss des ersten Studienabschnitts mit der Pegvaliase-Behandlung und folgten von Woche 73 bis Woche 215 demselben Zeitplan für Dosierung, Studienvisiten und Bewertungen wie die Patienten des aktiven Behandlungsarms.

Relevant für die Nutzenbewertung von Pegvaliase im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die RCT-Phase (1. Studienabschnitt) in die insgesamt 55 Patienten eingeschlossen wurden. In die Studie wurden Jugendliche im Alter von 12 bis einschließlich 17 Jahren (USA) bzw. 12 bis einschließlich 15 Jahren (EU) eingeschlossen, die eine gesicherte PKU-Diagnose aufwiesen und unter der bestehenden Behandlung keine ausreichende *Phe*-Kontrolle erreichen konnten. Dies war definiert als Versagen sowohl der Behandlung mit Sapropterindihydrochlorid als auch der *Phe*-restriktiven Diät, nachgewiesen durch zwei Blut-*Phe*-Messungen > 600 µmol/l während der Screening-Phase sowie eine durchschnittliche Blut-*Phe*-Konzentration > 600 µmol/l in den vorangegangenen 12 Monaten.

Die eingeschlossenen Patienten wurden im Verhältnis 2 : 1 entweder der Pegvaliase-Behandlungsgruppe (n = 36) oder der *Phe*-restriktiven-Diät-Behandlungsgruppe (n = 19) zugeordnet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert anhand der *Phe*-Werte im Blut während der Screening-Phase, definiert als Mittelwert der zwei vor Behandlungsbeginn durchgeführten Messungen der *Phe*-Konzentration. Für die Stratifikation wurden zwei Kategorien verwendet: ≤ 1 000 µmol/l und > 1 000 µmol/l.

Endpunkte

Primärer Wirksamkeitsendpunkt der PEGASUS-Studie war die Veränderung der Blut-*Phe*-Konzentration nach 72 Wochen gegenüber Baseline. Zusätzlich wurde die Sicherheit als ko-primärer Endpunkt erhoben. Da die letzte Studienvisite der RCT-Phase in Woche 73 stattfand, beziehen sich alle Auswertungen auf diesen Zeitpunkt. Wichtige sekundäre Endpunkte umfassten die Proteinzufuhr über die Nahrung (gemessen in g/kg Körpergewicht), definiert als Summe der Proteinaufnahme aus medizinischen und natürlichen Lebensmitteln, sowie pharmakokinetische Parameter. Als explorative Endpunkte wurden unter anderem Veränderungen in den Instrumenten PKU *Symptom Severity and Impacts Scale* (PKU-SSIS, Version 2.0), ADHD RS-IV und BRIEF2 zur Erfassung neurokognitiver und PKU-spezifischer Symptome erhoben.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Für den Behandlungsarm unter *Phe*-restriktiver Diät wurde eine kontinuierlichen Diät von Beginn bis Ende der ersten Studienphase angenommen, sodass Behandlungsdauer der Beobachtungsdauer von 454,32 Tage (Median: 504,00) entspricht. Die mittlere Behandlungsdauer unter Pegvaliase betrug 465,47 Tage (Median: 518,00) bei einer Beobachtungsdauer von 480,14 Tagen (Median: 518,00). Damit waren Behandlungs- und Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (Tabelle 4-15).

Vor- und Folgetherapien

Eine Vortherapie wurde für 83,3 % der Patienten in der Pegvaliase-Behandlungsgruppe und für 84,2 % der *Phe*-restriktiven-Diät-Behandlungsgruppe berichtet (Tabelle 4-16). Die am häufigsten berichteten Vormedikationen waren charakteristisch für die untersuchte PKU-Population und umfassten PKU-spezifische Therapien sowie Nahrungsergänzungsmittel. Nach dem ersten Amendment des Studienprotokolls war ein Therapieversagen sowohl unter Sapropterindihydrochlorid als auch unter einer *Phe*-restriktiven Diät als Einschlusskriterium

gefordert. Die Patienten waren zu einem früheren Zeitpunkt in ihrer Krankengeschichte auf ein Ansprechen auf Sapropterin getestet worden. Für 29 % der Patienten in der Studie liegt eine dokumentierte Vorbehandlung mit Sapropterin oder Sapropterindihydrochlorid vor. Zwei Patienten wiesen eine schwerwiegende Protokollabweichung bezüglich der Einschlusskriterien auf, da sie zuvor nie mit Sapropterindihydrochlorid behandelt worden waren; beide Patienten verblieben nach Randomisierung in der Studie und wurden in die ITT-Population eingeschlossen. Zudem erhielten einige Patienten ADHS-Therapeutika (z. B. Methylphenidat, Guanfacin), entsprechend der bei PKU erhöhten ADHS-Prävalenz. Etwaige Unterschiede in der Vormedikation zwischen den Behandlungsgruppen werden nicht als Einflussfaktoren auf die Validität des Vergleichs der Wirksamkeitsdaten angesehen. Eine vollständige Auflistung aller Vortherapien ist in Anhang 4-G zu finden.

Während des 1. Studienabschnitts hat kein Patient eine Folgetherapie nach Abbruch der Studienmedikation erhalten.

Datenschnitte

Der primäre Datenschnitt der Studie PEGASUS war für den Zeitpunkt geplant, an dem alle Patienten die RCT-Phase (1. Studienabschnitt) abgeschlossen hatten, und erfolgte am 14. Januar 2025. Im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens forderte die Zulassungsbehörde EMA die Einreichung aktueller Daten der PEGASUS-Studie, über den Datenschnitt am 14. Januar 2025 hinaus, an. Der Datenschnitt für die von der EMA angeforderten weiteren Analysen erfolgte am 26. Juni 2025 und stellt somit den aktuellsten und bewertungsrelevanten Datenstand dar und bildet die primäre Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung. Weitere Interimsanalysen waren nicht geplant. Die finale Analyse ist für den Zeitpunkt vorgesehen, zu dem alle Patienten die Studie abgeschlossen oder abgebrochen haben; das Studienende ist für Oktober 2027 geplant [81; 82].

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die PEGASUS-Studie wurde international in den USA und Deutschland an insgesamt 16 Studienzentren durchgeführt (13 in den USA, 3 in Deutschland). Von den 55 eingeschlossenen Patienten stammten 44 Patienten aus den USA und 11 Patienten aus Deutschland. Dadurch weisen die Ergebnisse der PEGASUS-Studie eine hohe Aussagekraft auch für den deutschen Versorgungskontext auf.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist unter Berücksichtigung des Studiendesigns grundsätzlich durch eine vergleichbare Patientenpopulation gegeben. Aus den Baseline-Charakteristika ergibt sich kein Hinweis darauf, dass die eingeschlossene Patientenpopulation wesentlich von der Population jugendlicher PKU-Patienten mit unzureichender *Phe*-Kontrolle im aktuellen deutschen Versorgungskontext abweicht.

In die Studie PEGASUS (165-306) wurden in den USA Jugendliche von 12 bis einschließlich 17 Jahren, in Deutschland hingegen von 12 bis einschließlich 15 Jahren eingeschlossen. Dieser Unterschied ergibt sich aus den zum Zeitpunkt der Studienplanung geltenden Zulassungen: Während Pegvaliase in den USA ursprünglich erst ab 18 Jahren zugelassen war, umfasste die

EU-Zulassung bereits Patienten ab 16 Jahren. In der EU wurden daher nur Jugendliche eingeschlossen, die noch nicht von der bestehenden Zulassung erfasst waren (12 - 15 Jahre). Da Jugendliche von 12 bis 15 Jahren mit 85 % den überwiegenden Anteil der Studienteilnehmenden bilden (83 % im Pegvaliase-Arm, 89 % im Kontroll-Arm), wird das Heranziehen der gesamten Studienpopulation für die Nutzenbewertung als sachgerecht erachtet. Insgesamt entspricht die Studienpopulation mit einer Altersspanne von 12 bis < 18 Jahren und einem medianen Alter von 14 Jahren altersdemografisch der Zielpopulation.

Die Mehrheit der Patienten (87,3 %) war kaukasischer Abstammung, was der ethnischen Zusammensetzung der PKU-Population in Deutschland entspricht.

Die Studienpopulation der PEGASUS-Studie umfasste ausschließlich Patienten mit *Phe*-Spiegeln über 600 µmol/l, die trotz Vorbehandlung mit Sapropterindihydrochlorid und/oder *Phe*-restriktiver Diät die empfohlenen *Phe*-Werte im Blut nicht halten konnten. Dies deckt sich mit der europäischen Leitlinie, die für PKU-Patienten ab 12 Jahren einen therapeutischen *Phe*-Zielbereich von 120 – 600 µmol/l empfiehlt, und entspricht der Zielpopulation im deutschen Versorgungskontext, wo bei behandlungsbedürftiger PKU eine lebenslange, primär diätetische Basistherapie – bei Bedarf ergänzt durch Sapropterin – indiziert ist [9].

Weiterhin entspricht die in der Studie PEGASUS verwendete Vergleichsintervention (*Phe*-restriktive Diät) dem aktuellen deutschen Behandlungsstandard, bei dem eine stark reglementiere *Phe*-arme Diät die Basistherapie zur Senkung der *Phe*-Werte darstellt. Es gilt zu beachten, dass sich die Behandlung der PKU nicht wesentlich zwischen Europa und den USA unterscheidet [9; 40; 42].

Die Patienten in der Studie PEGASUS erhielten zu Baseline eine mittlere Gesamtproteinzufuhr von 1,1 g/kg, wobei der Großteil des Proteins aus medizinischen Lebensmitteln stammte (0,8 g/kg). Die Mehrheit der Patienten (58,2 %) erhielt eine proteinrestriktive Diät, bei der > 75 % der gesamten Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln stammt. Dies entspricht der in Deutschland üblichen Ernährungsweise bei PKU, bei der der größte Teil der Ernährung aus Spezial- und Ergänzungsprodukten besteht [9; 20; 49].

Zusammenfassend entspricht die in der Studie PEGASUS erfolgte Behandlung der jugendlichen PKU-Patienten somit dem aktuellen deutschen Behandlungsstandard. Die Zusammensetzung der Studienpopulation entspricht hinsichtlich des erkrankungsspezifischen Zustandes der Patienten weitgehend der durchschnittlichen Patientenpopulation in Deutschland im vorliegenden Anwendungsgebiet. Eine Übertragbarkeit der Studie PEGASUS auf den deutschen Versorgungskontext kann somit sowohl in Bezug auf die Patientenpopulation als auch auf die Behandlung als gegeben betrachtet werden.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PEGASUS	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-9 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie PEGASUS handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, unverblindete, multizentrische Phase-3-Studie. Die Randomisierung erfolgte zentral und computergestützt über ein IVRS/IWRS-System, wodurch eine Selektionsverzerrung ausgeschlossen wurde. Aufgrund der deutlich unterschiedlichen Prüf- und Vergleichstherapie war eine Verblindung der Studieninterventionen nicht möglich: Pegvaliase wurde in einer Fertigspritze bereitgestellt, die jeweils mit mindestens 0,5 oder 1,0 ml einer Formulierung gefüllt war, die 2,5, 10 oder 20 mg Pegvaliase enthielt, und wurde subkutan injiziert. Der Kontrollbehandlungsarm bestand aus einer *Phe*-restriktiven Diät, bei der die gesamte Proteinaufnahme stabil und konsistent mit den Ausgangswerten für Patienten in beiden Behandlungsarmen bleiben musste.

Bei den primären und sekundären Studienendpunkten handelt es sich um objektiv messbare Zielgrößen, die nicht durch die Kenntnis der Behandlung beeinflusst werden konnten. So wurde beispielsweise die Veränderung der *Phe*-Konzentration im Blut unter standardisierten Bedingungen als primärer Wirksamkeitsendpunkt gemessen. Die objektive Endpunkterhebung gewährleistet zuverlässige und robuste Ergebnisse, sodass trotz offenem Studiendesign kein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene anzunehmen ist. Eine fehlende Verblindung der Patienten und der behandelnden Personen kann bei einzelnen Endpunkten, wie z. B. PRO zu Verzerrungen führen, bedingt jedoch kein Verzerrungspotenzial der Studie als Ganzes. Im Studienbericht wurden keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden, und es konnten auch keine sonstigen Aspekte identifiziert werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial der Studie trotz des offenen Designs als niedrig eingestuft werden.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Endpunkt untersucht in Studie PEGASUS**
Mortalität	
Anzahl Todesfälle	-[a]
Morbidität	
Änderung des Phenylalaninwerts im Blut	●
Natürliche Proteinaufnahme	●
Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale (Investigator-rated) (ADHD RS-IV)	●
Behavior rating inventory of executive function, second edition (BRIEF2)	●
Patient Global Impression of Severity (PGIS)	●
Patient Global Impression of Change (PGIC)	●
Caregiver Global Impression of Severity (CaGIS)	●
Caregiver Global Impression of Change (CaGIC)	●
Clinician Global Impression of Severity (CGIS)	●
Phenylketonuria symptom severity and impacts scale (PKU-SSIS)	●
Sicherheit	
Unerwünschte Ereignisse (UE)	●
Schwere UE (Grad ≥ 3)	●
Schwerwiegende UE (SUE)	●
Therapieabbrüche aufgrund von UE	●

a Die Anzahl der Todesfälle wurde im Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen erfasst.
●: Endpunkt wurde in der Studie erhoben; -: Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Metaanalyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-beobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko sowie zum Anteil der zensierten Patienten im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (zum Beispiel zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die

Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOCs und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

   – UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
   – Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
   – zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

6. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, das heißt für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte

geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie PEGASUS nicht als präspezifizierter Endpunkt erhoben. Die Erfassung der Todesfälle erfolgte im Zusammenhang mit den Sicherheitsanalysen. Es wurden keine Todesfälle dokumentiert.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Änderung des Phenylalaninwerts im Blut – RCT

Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Änderung des Phenylalaninwerts im Blut

Studie	Operationalisierung
PEGASUS	Die *Phe*-Konzentration im Blut ist der primäre Endpunkt der Studie PEGASUS. Der Endpunkt ist operationalisiert als Veränderung der *Phe*-Konzentration im Blut gegenüber Baseline, gemessen in µmol/l. Vor Entnahme der Blutproben zur Bestimmung der *Phe*-Konzentration im Blut durften die Patienten für mindestens 2,5 Stunden keine Nahrung zu sich nehmen, um den Einfluss der Nahrungsaufnahme auf die *Phe*-Werte im Blut möglichst gering zu halten. Die *Phe*-Werte wurden durch ein zentrales Labor mittels einer validierten LC-MS/MS mit einem quantitativen Kalibrierungsbereich von 2-2500 µmol/l gemessen. Die anhaltende Reduktion der Phenylalanin-Konzentration im Blut wird anhand des anhaltenden *Phe*-Ansprechens (*Sustained Phe Response*, SPR) mittels eines longitudinalen Modells bewertet. Dabei wird ein nichtparametrischer Glättungsalgorithmus (Smoother) verwendet, um den erwarteten Wert der *Phe*-Konzentration im Blut zum Zeitpunkt *t*, E(Phe_t), auf Basis benachbarter bzw. lokaler *Phe*-Messwerte zu ermitteln. Für die Schätzung von E(Phe_t) wird ein 95%-Konfidenzband berechnet. Das Konfidenzband repräsentiert den Bereich plausibler erwarteter *Phe*-Werte im Blut zu jedem beliebigen Zeitpunkt (durch Interpolation über die Zeitreihe), unter Berücksichtigung lokal retrospektiver und prospektiver Informationen. Ein SPR gilt als erreicht, wenn die obere Grenze des Konfidenzbandes unterhalb der jeweiligen Schwellenwerte für die *Phe*-Konzentration im Blut lag (120, 360 und 600 µmol/l). **Erhebungszeitpunkte** Die *Phe*-Konzentration im Blut wurde zu Baseline (Woche 1/ Tag 1), wöchentlich bis Woche 9, anschließend zweiwöchentlich bis Woche 21 und danach im vierwöchigen Rhythmus sowie bei der Visite zum Studienende bzw. -abbruch gemessen. **Statistische Analysen** Die statistischen Methoden, die den dargestellten Analysen zugrunde liegen, sind in Abschnitt 4.2.5.2.4 beschrieben. **Dargestellte Analysen** Dargestellt werden die Ergebnisse des ersten Studienabschnitts (RCT-Phase) für die ITT-Population basierend auf dem Datenschnitt vom 26.06.2025. Folgende Analysen werden im Modul 4 dargestellt: • Änderung des Phenylalaninwerts im Blut zu Woche 73 (in µmol/l) gegenüber Baseline inkl. grafische Darstellung über die Zeit • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Phenylalaninwerts im Blut um ≥ 15 %, ≥ 20 %, ≥ 30 % und ≥ 50 % zu Woche 73 gegenüber Baseline • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einem Anstieg des Phenylalaninwerts im Blut um ≥ 15 %, ≥ 20 %, ≥ 30 % und ≥ 50 % zu Woche 73 gegenüber Baseline • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Phenylalaninwerts im Blut auf ≤ 600, ≤ 360 und ≤ 120, und ≤ 30 µmol/l zu Woche 73 gegenüber Baseline Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt: • Absolute Änderung des Phenylalaninwerts im Blut (in µmol/l) über 73 Wochen gegenüber Baseline inkl. grafische Darstellung über die Zeit

• Relative Änderung des Phenylalaninwerts im Blut (%) über 73 Wochen gegenüber Baseline inkl. grafische Darstellung über die Zeit • Responderanalyse: Zeit bis die Patienten eine Reduktion des Phenylalaninwerts im Blut auf ≤ 600, ≤ 360 und ≤ 120 µmol/l gegenüber Baseline erreichen • Responderanalyse: Zeit bis die Patienten eine Reduktion des Phenylalaninwerts im Blut um ≥ 15 %, ≥ 20 %, ≥ 30 % und ≥ 50 % gegenüber Baseline erreichen • Anteil der Patienten mit einer anhaltende Reduktion des Phenylalaninwerts im Blut (SPR) im Zielbereich von ≤ 600, ≤ 360 und ≤ 120 µmol/l nach 73 Wochen • Mittlere Zeit bis zum Erreichen der einer anhaltende Reduktion des Phenylalaninwerts im Blut (SPR) im Zielbereich von ≤ 600, ≤ 360 und ≤ 120 µmol/l nach 73 Wochen (in Monaten)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Änderung des Phenylalaninwerts im Blut in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PEGASUS	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Endpunkterhebung basiert auf der Bestimmung des *Phe*-Wertes im Blut durch ein unabhängiges, zentrales Labor. Da es sich hierbei um einen objektiv gemessenen Laborparameter handelt, der unabhängig von subjektiven Einschätzungen und nicht durch das Wissen über die zugewiesene Behandlung beeinflusst werden kann, wird das Verzerrungspotential trotz fehlender Verblindung der Endpunkterheber als niedrig eingestuft. Für die Analysen des patientenrelevanten Endpunkts wird die ITT-Population herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist somit in der Studie PEGASUS adäquat

umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Daher wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Phenylalanin-Konzentration im Blut für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-21: Änderung des Phenylalaninwerts im Blut (in µmol/l) zu Woche 73 gegenüber Baseline in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**	
N	**36**	**19**	
Änderung des Phenylalaninwerts im Blut (µmol/l) gegenüber Baseline			
Baseline			
n/N (%)	36/36 (100)	19/19 (100)	-
MW (SD)	1025,28 (254,047)	1028,56 (199,385)	
Absolute Werte zu Woche 73			
n/N (%)	31/31 (100)	17/17 (100)	-
MW (SD)	533,10 (373,688)	957,24 (244,450)	
Veränderung zu Woche 73			
n/N (%)	31/31 (100)	17/17 (100)	LS MD -455,27 [-616,644; -293,888] **< 0,0001** Hedges' g -1,65 [-2,332; -0,964]
MW (SD)	-499,10 (288,673)	-35,31 (270,802)	
LS MW (SE)	-489,13 (48,564)	-33,86 (66,453)	
95 %-KI	[-584,311; -393,942]	[-164,107; 96,385]	

SMD basiert auf LS MW
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

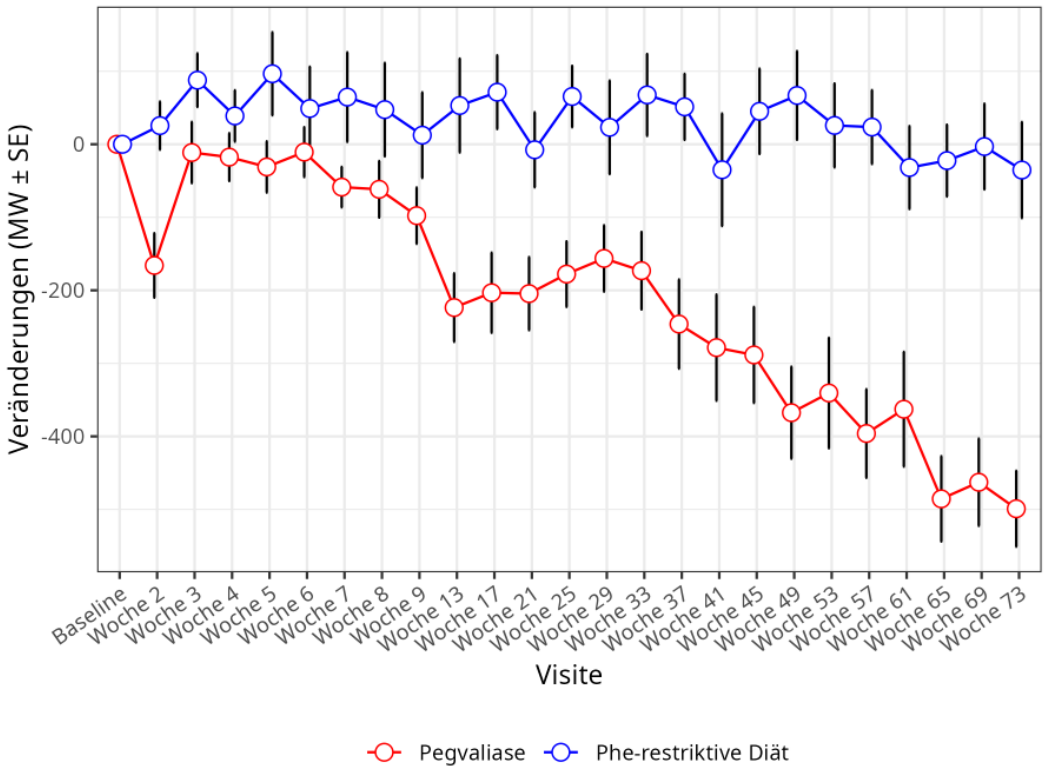


Abbildung 4-3: Änderung des mittleren Phenylalaninwerts im Blut (µmol/l) über 73 Wochen im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-22: Ergebnisse der Responderanalysen für den Endpunkt Änderung des Phenylalaninwerts im Blut in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS	**Behandlungsarm**		**Pegvaliase vs. Phe-restriktive Diät Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**			
N	**36**	**19**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Phenylalaninwerts im Blut von ≥ 15 % zu Woche 73					
n (%)	36 (100 %)	19 (100 %)	3,69 [1,520; 8,979] **0,0001**	13,12 [3,388; 50,841] **0,0001**	0,57 [0,339; 0,795] **0,0001**
Ja (%)	28 (78 %)	4 (21 %)			
Nein (%)	8 (22 %)	15 (79 %)			
Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Phenylalaninwerts im Blut von ≥ 20 % zu Woche 73					
n (%)	36 (100 %)	19 (100 %)	3,30 [1,345; 8,091] **0,0014**	8,52 [2,297; 31,626] **0,0014**	0,48 [0,247; 0,721] **0,0014**
Ja (%)	25 (69 %)	4 (21 %)			
Nein (%)	11 (31 %)	15 (79 %)			
Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Phenylalaninwerts im Blut von ≥ 30 % zu Woche 73					

PEGASUS	Behandlungsarm		Pegvaliase vs. Phe-restriktive Diät Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Pegvaliase	Phe-restriktive Diät			
N	**36**	**19**	**RR**	**OR**	**ARR**
n (%)	36 (100 %)	19 (100 %)	4,05 [1,392; 11,762] **0,0008**	9,44 [2,308; 38,580] **0,0008**	0,48 [0,254; 0,708] **0,0008**
Ja (%)	23 (64 %)	3 (16 %)			
Nein (%)	13 (36 %)	16 (84 %)			
Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Phenylalaninwerts im Blut von ≥ 50 % zu Woche 73					
n (%)	36 (100 %)	19 (100 %)	6,86 [0,970; 48,541] **0,0203**	10,17 [1,215; 85,221] **0,0203**	0,31 [0,122; 0,495] **0,0203**
Ja (%)	13 (36 %)	1 (5 %)			
Nein (%)	23 (64 %)	18 (95 %)			
Anteil der Patienten mit einem Anstieg des Phenylalaninwerts im Blut von ≥ 15 % zu Woche 73					
n (%)	36 (100 %)	19 (100 %)	0,05 [0,003; 0,844] **0,0012**	0,04 [0,002; 0,696] **0,0012**	-0,26 [-0,461; -0,065] **0,0033**
Ja (%)	0 (0 %)	5 (26 %)			
Nein (%)	36 (100 %)	14 (74 %)			
Anteil der Patienten mit einem Anstieg des Phenylalaninwerts im Blut von ≥ 20 % zu Woche 73					
n (%)	36 (100 %)	19 (100 %)	0,08 [0,004; 1,422] **0,0132**	0,06 [0,003; 1,323] **0,0132**	-0,16 [-0,322; 0,006] **0,0369**
Ja (%)	0 (0 %)	3 (16 %)			
Nein (%)	36 (100 %)	16 (84 %)			
Anteil der Patienten mit einem Anstieg des Phenylalaninwerts im Blut von ≥ 30 % zu Woche 73					
n (%)	36 (100 %)	19 (100 %)	0,11 [0,005; 2,144] 0,1234	0,10 [0,004; 2,106] 0,1234	-0,11 [-0,243; 0,033] 0,1152
Ja (%)	0 (0 %)	2 (11 %)			
Nein (%)	36 (100 %)	17 (89 %)			
Anteil der Patienten mit einem Anstieg des Phenylalaninwerts im Blut von ≥ 50 % zu Woche 73					
n (%)	36 (100 %)	19 (100 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Ja (%)	0 (0 %)	0 (0 %)			
Nein (%)	36 (100 %)	19 (100 %)			
Anteil der Patienten mit einem Phenylalaninwert im Blut von ≤ 600 µmol/l zu Woche 73					
n (%)	36 (100 %)	19 (100 %)	8,97 [1,291; 62,354] **0,0020**	16,11 [1,938; 133,815] **0,0020**	0,42 [0,228; 0,611] **0,0020**
Ja (%)	17 (47 %)	1 (5 %)			
Nein (%)	19 (53 %)	18 (95 %)			

PEGASUS	Behandlungsarm		Pegvaliase vs. Phe-restriktive Diät Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Pegvaliase	Phe-restriktive Diät			
N	**36**	**19**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten mit einem Phenylalaninwert im Blut von ≤ 360 µmol/l zu Woche 73					
n (%)	36 (100 %)	19 (100 %)	5,28 [0,729; 38,190] 0,0752	6,92 [0,813; 58,941] 0,0752	0,23 [0,048; 0,403] 0,0752
Ja (%)	10 (28 %)	1 (5 %)			
Nein (%)	26 (72 %)	18 (95 %)			
Anteil der Patienten mit einem Phenylalaninwert im Blut von ≤ 120 µmol/l zu Woche 73					
n (%)	36 (100 %)	19 (100 %)	8,11 [0,488; 134,750] **0,0413**	9,92 [0,535; 183,713] **0,0413**	0,19 [0,065; 0,324] 0,0823
Ja (%)	7 (19 %)	0 (0 %)			
Nein (%)	29 (81 %)	19 (100 %)			
Anteil der Patienten mit einem Phenylalaninwert im Blut von ≤ 30 µmol/l bis zu Woche 73					
n (%)	36 (100 %)	19 (100 %)	8,11 [0,488; 134,750] **0,0413**	9,92 [0,535; 183,713] **0,0413**	0,19 [0,065; 0,324] 0,0823
Ja (%)	7 (19 %)	0 (0 %)			
Nein (%)	29 (81 %)	19 (100 %)			
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

In der Studie PEGASUS zeigte sich für die Änderung des *Phe*-Wertes im Blut gegenüber Baseline zu Woche 73 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pegvaliase gegenüber der *Phe*-restriktiven Diät (LS MD: -455,27; 95 %-KI [-616,644; -293,888]; p < 0,0001). Dieser Effekt ist als klinisch relevant einzustufen (Hedges' g: 95 %-KI [-2,332; -0,964]). Die vollständigen Ergebnisse zur Änderung des *Phe*-Wertes im Blut über 73 Wochen sind in Anhang 4-G dargestellt.

Darüber hinaus erwies sich der statistisch signifikante Vorteil von Pegvaliase gegenüber der *Phe*-restriktiven Diät als konsistent über sämtliche Responderanalysen (siehe

Tabelle 4-22). Eine Reduktion des *Phe*-Wertes im Blut von mindestens 15 % erreichten 78 % der Patienten unter Pegvaliase im Vergleich zu 21 % unter der *Phe*-restriktiven Diät (RR: 3,69; 95 %-KI [1,520; 8,979]; p = 0,0001). Eine Reduktion von ≥ 20 % erreichten 69 % der Patienten unter Pegvaliase versus 21 % unter Diät (RR: 3,30; 95 %-KI [1,345; 8,091]; p = 0,0014). Bei einer Reduktion von ≥ 30 % zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied: 64 % unter Pegvaliase versus 16 % unter Diät (RR: 4,05; 95 %-KI [1,392; 11,762]; p = 0,0008). Eine Reduktion der *Phe*-Konzentration im Blut um ≥ 50 % wurde bei 36 % der Patienten unter Pegvaliase erreicht, verglichen mit nur 5 % der Patienten unter Diättherapie (RR: 6,86; 95 %-KI [0,970; 48,541]; p = 0,0203).

Zudem zeigte kein Patient unter Pegvaliase einen Anstieg der *Phe*-Werte um ≥ 15 %, während dies bei 26 % der Patienten unter der *Phe*-restriktiven Diät beobachtet wurde (RR: 0,05; 95 %-KI [0,003; 0,844]; p = 0,0012). Ein konsistentes Bild ergab sich auch für einen Anstieg um ≥ 20 %: Unter Pegvaliase trat kein entsprechender Anstieg auf, verglichen mit 16 % der Patienten unter *Phe*-restriktiver Diät (RR: 0,08; 95 %-KI [0,004; 1,422]; p = 0,0132).

Hinsichtlich des Erreichens des therapeutischen Zielwerts zeigte sich nach 73 Wochen ein konsistenter Vorteil zugunsten von Pegvaliase über alle untersuchten Schwellenwerte hinweg: Einen *Phe*-Wert von ≤ 600 µmol/l erreichten 47 % der Patienten unter Pegvaliase gegenüber nur 5 % unter *Phe*-restriktiver Diät (RR: 8,97; 95 %-KI [1,291; 62,354]; p = 0,0020). Einen *Phe*-Wert von ≤ 360 µmol/l erreichten 28 % versus 5 % (RR: 5,28; 95 %-KI [0,729; 38,190]; p = 0,0752), einen *Phe*-Wert von ≤ 120 µmol/l erreichten 19 % versus 0 % der Patienten (RR: 8,11; 95 %-KI [0,488; 134,750]; p = 0,0413).

Darüber hinaus erreichten Patienten unter Pegvaliase die Zielwerte (≤ 600 µmol/l, ≤ 360 µmol/l) sowie vordefinierte prozentuale Reduktionen (≥ 15 %, ≥ 20 %, ≥ 30 %, ≥ 50 %) der *Phe*-Werte im Blut statistisch signifikant schneller als unter der *Phe*-restriktiven Diät (siehe Anhang 4-G).

Über die Betrachtung einzelner Messzeitpunkte hinaus ist die Dauerhaftigkeit der *Phe*-Kontrolle von besonderer klinischer Bedeutung: *Phe*-Werte unterliegen natürlichen Schwankungen, sodass ein einzelner erhöhter Messwert nicht zwangsläufig eine unzureichende Stoffwechselkontrolle widerspiegelt. Um diese Variabilität zu berücksichtigen, wurde die anhaltende *Phe*-Reduktion mittels SPR analysiert: Bis Woche 73 erreichten 42 % der Patienten unter Pegvaliase eine anhaltende *Phe*-Kontrolle ≤ 600 µmol/l mit einer mittleren Zeit bis zum Erreichen der SPR ≤ 600 µmol/l von 7,4 Monaten (SD: 3,9), was die Stabilität des Therapieansprechens unter Pegvaliase unterstreicht. Darüber hinaus wurde bei 36 % der Patienten unter Pegvaliase eine anhaltende *Phe*-Kontrolle von ≤ 360 µmol/l und bei 28 % eine SPR von ≤ 120 µmol/l beobachtet. Unter *Phe*-restriktiver Diät erreichte kein Patient eine SPR (siehe Anhang 4-G). Insgesamt belegen die Ergebnisse der Studie PEGASUS eine deutliche Überlegenheit von Pegvaliase hinsichtlich der Senkung und Kontrolle der Blut-*Phe*-Konzentration in pädiatrischen PKU-Patienten.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2.2 Proteinaufnahme – RCT

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts Proteinaufnahme

Studie	Operationalisierung
PEGASUS	Die Gesamtproteinaufnahme aus medizinischen und aus natürlichen Lebensmitteln wurde in der PEGASUS Studie als sekundärer Endpunkt erhoben. Zur Gesamtproteinaufnahme zählen sowohl Proteinquellen aus natürlichen Lebensmitteln als auch aus Lebensmitteln für besondere medizinische Zwecke (im Folgenden als medizinische Lebensmittel bezeichnet). Zu den medizinischen Lebensmitten werden alle mit *Phe*-freien Aminosäuren angereicherte Nahrungsquellen gefasst. Zu den natürlichen Lebensmitteln werden alle anderen Nahrungsmittel, welche *Phe* enthalten, gezählt. Zur Erfassung der Gesamtproteinaufnahme aus der Nahrung erhielten die Patienten ein Ernährungstagebuch, in dem sie alle Speisen und Getränke eintrugen, die sie während der drei aufeinanderfolgenden Tage vor dem jeweiligen Klinikbesuch konsumiert haben. Diese Tagebuchdaten wurden unter der Aufsicht eines Diätassistenten oder einer entsprechend geschulten Person erhoben und anschließend von einer Ernährungssoftware (Metabolic Pro®) analysiert, wobei Kalorien, Protein, *Phe*, Tyrosin, sowie der Prozentsatz der täglich empfohlenen Aufnahme für Protein, *Phe*, Tyrosin, Vitamine und Mineralien evaluiert wurden. Die Gesamtproteinmenge wurde in g/kg erfasst. Um sicherzustellen, dass die gemessenen Veränderungen der *Phe*-Konzentrationen im Blut auf die Wirksamkeit von Pegvaliase zurückzuführen sind und nicht auf Veränderungen der Proteinzufuhr über die Nahrung, wurden die Patienten während der primären Behandlungsphase im ersten Studienabschnitt angewiesen, ihre gesamte Proteinaufnahme (aus natürlichen und medizinischen Lebensmitteln) nicht zu ändern. Veränderungen der Proteinzufuhr aus natürlichen und/oder aus medizinischen Lebensmitteln wurden nur bis zu < 15 % gegenüber dem Baseline-Wert toleriert. Bei Veränderungen von ≥ 15 % wurde ein Diätassistenten hinzugezogen, um die Ernährung entsprechend anzupassen und die Baseline-Werte wiederherzustellen. Allerdings konnte gemäß Studienprotokoll sowohl die Dosis von Pegvaliase reduziert als auch die Ernährung durch einen Diätassistenten angepasst werden, sobald bei einem Patienten der *Phe*-Spiegel während der Studie unter 30 µmol/l abfiel. Die Veränderung der Ernährungszusammensetzung wurde als Proteinzufuhr aus natürlichen und medizinischen Lebensmitteln unter diesem Endpunkt analysiert. **Erhebungszeitpunkte** Die Gesamtproteinaufnahme aus medizinischen und aus natürlichen Lebensmitteln wurde mit Hilfe des Ernährungstagebuchs zu Baseline (Woche 1/ Tag 1), wöchentlich bis Woche 9, anschließend zweiwöchentlich bis Woche 21 und danach im vierwöchigen Rhythmus sowie bei der Visite zum Studienende bzw. -abbruch dokumentiert. **Statistische Analysen** Die statistischen Methoden, die den dargestellten Analysen zugrunde liegen, sind in Abschnitt 4.2.5.2.4 beschrieben. Die Veränderung der gesamten Proteinaufnahme bis zur Woche 73 gegenüber Baseline wurde erhoben. Die Proteinzufuhr aus medizinischen und aus natürlichen Lebensmitteln wurde zusätzlich separat erfasst. Der Baseline-Wert der Proteinaufnahme ist definiert als der Durchschnitt der Proteinaufnahmewerte, die aus den Ernährungstagebüchern während der Screening-Phase erfasst wurden. Während der Screening-Phase wurden die Ernährungstagebücher dreimal aufgefüllt, wobei jedes Mal die drei Tage vor der Bestimmung der Phe-Werte erfasst wurden. Für diesen Endpunkt wurde eine *post hoc* Analyse durchgeführt, die das Therapieziel von Pegvaliase – die Ernährungsliberalisierung – adressiert. Eine liberalisierte Ernährung ist definiert als eine Ernährung, bei der die Proteinaufnahme nicht durch medizinische Lebensmittel ergänzt wird. Hierzu wurde die Anzahl der Patienten ermittelt, bei denen die Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln um 100 % reduziert werden konnte.

Dargestellte Analysen

Dargestellt werden die Ergebnisse des ersten Studienabschnitts (RCT-Phase) für die ITT-Population basierend auf dem Datenschnitt vom 26.06.2025.

Folgende Analysen werden im Modul 4 dargestellt:

- Änderung der Gesamtproteinaufnahme (in g/kg) gegenüber Baseline inkl. grafische Darstellung über die Zeit
- Änderung der Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln (in g/kg) gegenüber Baseline inkl. grafische Darstellung über die Zeit
- Änderung der Proteinaufnahme aus natürlichen Lebensmitteln (in g/kg) gegenüber Baseline inkl. grafische Darstellung über die Zeit
- Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der Proteinaufnahme aus medizinischer Nahrung um 100 % zu Woche 73

Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt:

- Relative Änderung der Gesamtproteinaufnahme über die Nahrung (in %) gegenüber Baseline inkl. grafische Darstellung über die Zeit
- Relative Änderung der Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln (in %) gegenüber Baseline inkl. grafische Darstellung über die Zeit
- Relative Änderung der Proteinaufnahme aus natürlichen Lebensmitteln (in %) gegenüber Baseline inkl. grafische Darstellung über die Zeit
- Änderung der Proteinaufnahme aus natürlichen Lebensmitteln bei Patienten im Pegvaliase-Arm mit Phenylalaninwerten im Blut von ≤ 30 µmol/l zu Woche 73 (g/kg)
- Änderung der Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln bei Patienten im Pegvaliase-Arm mit Phenylalaninwerten im Blut von ≤ 30 µmol/l zu Woche 73 (g/kg)

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Proteinaufnahme in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PEGASUS	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Endpunkterhebung basiert auf der Ermittlung der Gesamtproteinaufnahme aus medizinischen und aus natürlichen Lebensmitteln mithilfe eines patientengeführten Ernährungstagebuchs, welches jeweils über drei Tage vor der jeweiligen Studienvisite dokumentiert wurde. Die Angaben wurden durch einen qualifizierten Diätassistenten geprüft. Bei Feststellung unvollständiger oder nicht plausibler Angaben wurden die Patienten angewiesen die Dokumentation der aufgenommenen Nahrungsquellen über drei Tage zu wiederholen und die Studienvisite wurde entsprechend verschoben. Die Patienten waren angehalten ihre Proteinaufnahme konstant zu halten. Dies galt als erfüllt, wenn die Veränderungen der Proteinzufuhr sowohl aus medizinischen als auch aus natürlichen Lebensmitteln weniger als 15 %, verglichen mit dem Baseline-Wert, betrug. Da dieser Endpunkt auf patientenberichteten Daten basiert, ist eine Informationsverzerrung, bspw. durch Erinnerungs- oder Dokumentationsfehler, nicht gänzlich auszuschließen. Allerdings wurde das Risiko für systematische Fehler in der Datenerhebung durch die strukturierte Überprüfung der Ernährungstagebücher durch geschultes Fachpersonal sowie die verpflichtende Wiederholung der Dokumentation bei unzureichender Datenqualität minimiert. Bei dem Endpunkt natürliche Proteinaufnahme handelt es sich um einen objektiv gemessenen Endpunkt anhand der erhobenen Daten des Ernährungstagebuchs, wodurch das Verzerrungspotential trotz fehlender Verblindung als niedrig eingeschätzt wird. Gemäß Studienprotokoll waren Anpassungen der Proteinaufnahme aus medizinischen und aus natürlichen Lebensmitteln erlaubt, wenn der *Phe*-Spiegel im Blut auf 30 µmol/l abfiel. Die daraus resultierende Anpassung der Proteinaufnahme wurde als neue Referenzgrundlage für die Proteinaufnahme für zukünftige Bewertungen verwendet. Durch die Verwendung einer veränderten Referenz-Baseline nach erfolgten Anpassungen der Proteinaufnahme bei gleichzeitiger Vorgabe einer konstanten Diäteinhaltung ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial. Für die Analysen des patientenrelevanten Endpunkts wird die ITT-Population herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist somit in der Studie PEGASUS adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Proteinaufnahme für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Proteinaufnahme in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Änderung der Gesamtproteinaufnahme (g/kg) gegenüber Baseline über 73 Wochen

PEGASUS	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**	
N	**36**	**19**	
Änderung der Gesamtproteinaufnahme (g/kg) gegenüber Baseline über 73 Wochen			
Baseline			
n/N (%)	36/36 (100)	19/19 (100)	-
MW (SD)	1,06 (0,366)	1,10 (0,407)	
Absolute Werte zu Woche 73			
n/N (%)	31/31 (100)	17/17 (100)	-
MW (SD)	1,09 (0,361)	1,15 (0,295)	
Veränderung zu Woche 2			
n/N (%)	35/36 (97)	18/19 (95)	LS MD 0,04 [-0,066; 0,139] 0,4867 Hedges' g 0,20 [-0,371; 0,768]
MW (SD)	-0,00 (0,157)	-0,05 (0,136)	
LS MW (SE)	-0,01 (0,031)	-0,05 (0,042)	
95 %-KI	[-0,074; 0,046]	[-0,133; 0,033]	
Veränderung zu Woche 3			
n/N (%)	34/35 (97)	17/18 (94)	LS MD 0,02 [-0,087; 0,122] 0,7422 Hedges' g 0,10 [-0,486; 0,679]
MW (SD)	-0,02 (0,161)	-0,05 (0,209)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,031)	-0,05 (0,044)	
95 %-KI	[-0,088; 0,033]	[-0,131; 0,040]	
Veränderung zu Woche 4			
n/N (%)	32/34 (94)	17/18 (94)	LS MD 0,04 [-0,067; 0,144] 0,4750
MW (SD)	0,01 (0,160)	-0,03 (0,106)	
LS MW (SE)	0,02 (0,032)	-0,02 (0,044)	

PEGASUS	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**	
N	**36**	**19**	
95 %-KI	[-0,044; 0,080]	[-0,106; 0,065]	Hedges' g 0,21 [-0,378; 0,801]
Veränderung zu Woche 5			
n/N (%)	29/34 (85)	18/18 (100)	LS MD 0,03 [-0,072; 0,138] 0,5353
MW (SD)	-0,00 (0,152)	-0,07 (0,140)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,033)	-0,06 (0,042)	
95 %-KI	[-0,096; 0,033]	[-0,148; 0,019]	Hedges' g 0,18 [-0,406; 0,773]
Veränderung zu Woche 6			
n/N (%)	32/34 (94)	17/17 (100)	LS MD 0,01 [-0,094; 0,117] 0,8266
MW (SD)	-0,01 (0,117)	-0,03 (0,141)	
LS MW (SE)	-0,01 (0,032)	-0,02 (0,044)	
95 %-KI	[-0,074; 0,050]	[-0,109; 0,062]	Hedges' g 0,06 [-0,524; 0,653]
Veränderung zu Woche 7			
n/N (%)	33/34 (97)	17/17 (100)	LS MD 0,01 [-0,098; 0,112] 0,8916
MW (SD)	-0,04 (0,166)	-0,06 (0,160)	
LS MW (SE)	-0,04 (0,031)	-0,05 (0,044)	
95 %-KI	[-0,104; 0,019]	[-0,135; 0,036]	Hedges' g 0,04 [-0,545; 0,625]
Veränderung zu Woche 8			
n/N (%)	31/34 (91)	15/17 (88)	LS MD -0,03 [-0,141; 0,078] 0,5683
MW (SD)	-0,03 (0,166)	0,01 (0,155)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,032)	0,00 (0,046)	
95 %-KI	[-0,093; 0,032]	[-0,088; 0,091]	Hedges' g -0,18 [-0,794; 0,442]

PEGASUS	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Pegvaliase	Phe-restriktive Diät	
N	**36**	**19**	
Veränderung zu Woche 9			
n/N (%)	28/34 (82)	17/17 (100)	LS MD 0,07 [-0,036; 0,179] 0,1914 Hedges' g 0,40 [-0,212; 1,006]
MW (SD)	0,02 (0,127)	-0,08 (0,140)	
LS MW (SE)	-0,00 (0,033)	-0,08 (0,044)	
95 %-KI	[-0,070; 0,061]	[-0,162; 0,009]	
Veränderung zu Woche 11			
n/N (%)	17/34 (50)	0/17 (0)	LS MD NA [NA; NA] NA Hedges' g NA [NA; NA]
MW (SD)	-0,01 (0,065)	NA (NA)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,041)		
95 %-KI	[-0,106; 0,053]	[NA; NA]	
Veränderung zu Woche 13			
n/N (%)	32/34 (94)	17/17 (100)	LS MD 0,02 [-0,084; 0,127] 0,6862 Hedges' g 0,12 [-0,469; 0,708]
MW (SD)	-0,02 (0,163)	-0,06 (0,162)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,032)	-0,06 (0,044)	
95 %-KI	[-0,096; 0,028]	[-0,141; 0,029]	
Veränderung zu Woche 15			
n/N (%)	17/34 (50)	0/17 (0)	LS MD NA [NA; NA] NA Hedges' g NA [NA; NA]
MW (SD)	-0,03 (0,149)	NA (NA)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,041)		
95 %-KI	[-0,114; 0,045]	[NA; NA]	
Veränderung zu Woche 17			
n/N (%)	30/33 (91)	17/17 (100)	LS MD

PEGASUS	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Pegvaliase	Phe-restriktive Diät	
N	**36**	**19**	
MW (SD)	-0,02 (0,130)	-0,08 (0,218)	0,03 [-0,077; 0,136] 0,5838
LS MW (SE)	-0,05 (0,032)	-0,08 (0,044)	
95 %-KI	[-0,109; 0,018]	[-0,161; 0,010]	Hedges' g 0,16 [-0,432; 0,760]
Veränderung zu Woche 19			
n/N (%)	15/33 (45)	0/17 (0)	LS MD NA [NA; NA] NA
MW (SD)	-0,03 (0,252)	NA (NA)	
LS MW (SE)	-0,05 (0,043)		
95 %-KI	[-0,134; 0,034]	[NA; NA]	Hedges' g NA [NA; NA]
Veränderung zu Woche 21			
n/N (%)	30/33 (91)	17/17 (100)	LS MD 0,01 [-0,100; 0,113] 0,8987
MW (SD)	-0,02 (0,206)	-0,04 (0,166)	
LS MW (SE)	-0,02 (0,032)	-0,03 (0,044)	
95 %-KI	[-0,088; 0,039]	[-0,117; 0,054]	Hedges' g 0,04 [-0,557; 0,633]
Veränderung zu Woche 25			
n/N (%)	32/33 (97)	17/17 (100)	LS MD -0,01 [-0,113; 0,098] 0,8844
MW (SD)	-0,09 (0,225)	-0,10 (0,235)	
LS MW (SE)	-0,10 (0,032)	-0,09 (0,044)	
95 %-KI	[-0,162; -0,038]	[-0,178; -0,007]	Hedges' g -0,04 [-0,631; 0,545]
Veränderung zu Woche 29			
n/N (%)	32/33 (97)	17/17 (100)	LS MD 0,00 [-0,102; 0,109] 0,9504
MW (SD)	-0,03 (0,248)	-0,05 (0,219)	
LS MW (SE)	-0,04 (0,032)	-0,04 (0,044)	

PEGASUS	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**	
N	**36**	**19**	
95 %-KI	[-0,104; 0,020]	[-0,130; 0,040]	Hedges' g 0,02 [-0,570; 0,607]
Veränderung zu Woche 33			
n/N (%)	32/33 (97)	17/17 (100)	LS MD -0,02 [-0,129; 0,082] 0,6626 Hedges' g -0,13 [-0,718; 0,460]
MW (SD)	-0,06 (0,211)	-0,05 (0,181)	
LS MW (SE)	-0,07 (0,032)	-0,04 (0,044)	
95 %-KI	[-0,130; -0,006]	[-0,130; 0,041]	
Veränderung zu Woche 37			
n/N (%)	31/33 (94)	17/17 (100)	LS MD -0,05 [-0,154; 0,058] 0,3747 Hedges' g -0,26 [-0,858; 0,330]
MW (SD)	-0,04 (0,183)	-0,01 (0,191)	
LS MW (SE)	-0,05 (0,032)	-0,00 (0,044)	
95 %-KI	[-0,111; 0,015]	[-0,086; 0,085]	
Veränderung zu Woche 41			
n/N (%)	32/32 (100)	17/17 (100)	LS MD -0,11 [-0,219; -0,008] **0,0348** Hedges' g -0,62 [-1,226; -0,022]
MW (SD)	-0,08 (0,279)	0,02 (0,180)	
LS MW (SE)	-0,09 (0,032)	0,03 (0,044)	
95 %-KI	[-0,151; -0,027]	[-0,060; 0,111]	
Veränderung zu Woche 45			
n/N (%)	31/32 (97)	17/17 (100)	LS MD -0,02 [-0,128; 0,084] 0,6887 Hedges' g -0,12 [-0,711; 0,473]
MW (SD)	-0,01 (0,180)	0,00 (0,211)	
LS MW (SE)	-0,01 (0,032)	0,01 (0,044)	
95 %-KI	[-0,075; 0,050]	[-0,076; 0,094]	

PEGASUS	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Pegvaliase	Phe-restriktive Diät	
N	**36**	**19**	
Veränderung zu Woche 49			
n/N (%)	30/31 (97)	17/17 (100)	LS MD -0,03 [-0,133; 0,080] 0,6277 Hedges' g -0,15 [-0,741; 0,450]
MW (SD)	-0,03 (0,196)	-0,01 (0,182)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,032)	-0,01 (0,044)	
95 %-KI	[-0,097; 0,030]	[-0,093; 0,078]	
Veränderung zu Woche 53			
n/N (%)	30/31 (97)	17/17 (100)	LS MD -0,07 [-0,180; 0,033] 0,1754 Hedges' g -0,41 [-1,007; 0,195]
MW (SD)	-0,08 (0,263)	-0,01 (0,200)	
LS MW (SE)	-0,08 (0,032)	-0,01 (0,044)	
95 %-KI	[-0,145; -0,018]	[-0,093; 0,078]	
Veränderung zu Woche 57			
n/N (%)	28/31 (90)	16/17 (94)	LS MD 0,02 [-0,093; 0,125] 0,7796 Hedges' g 0,09 [-0,528; 0,701]
MW (SD)	-0,03 (0,192)	-0,05 (0,220)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,033)	-0,05 (0,045)	
95 %-KI	[-0,097; 0,033]	[-0,135; 0,040]	
Veränderung zu Woche 61			
n/N (%)	30/31 (97)	17/17 (100)	LS MD 0,02 [-0,085; 0,128] 0,6900 Hedges' g 0,12 [-0,476; 0,715]
MW (SD)	0,01 (0,203)	-0,02 (0,208)	
LS MW (SE)	0,01 (0,032)	-0,01 (0,044)	
95 %-KI	[-0,054; 0,073]	[-0,098; 0,073]	
Veränderung zu Woche 65			
n/N (%)	31/31 (100)	17/17 (100)	LS MD

PEGASUS	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**	
N	**36**	**19**	
MW (SD)	-0,05 (0,224)	-0,10 (0,265)	0,03 [-0,074; 0,138] 0,5515
LS MW (SE)	-0,06 (0,032)	-0,09 (0,044)	
95 %-KI	[-0,120; 0,005]	[-0,175; -0,004]	Hedges' g 0,18 [-0,415; 0,770]
Veränderung zu Woche 69			
n/N (%)	31/31 (100)	17/17 (100)	LS MD -0,02 [-0,122; 0,090] 0,7705
MW (SD)	0,01 (0,323)	0,01 (0,221)	
LS MW (SE)	0,00 (0,032)	0,02 (0,044)	
95 %-KI	[-0,063; 0,063]	[-0,069; 0,101]	Hedges' g -0,09 [-0,679; 0,505]
Veränderung zu Woche 73			
n/N (%)	31/31 (100)	17/17 (100)	LS MD -0,03 [-0,131; 0,081] 0,6416
MW (SD)	-0,00 (0,281)	0,01 (0,252)	
LS MW (SE)	-0,01 (0,032)	0,01 (0,044)	
95 %-KI	[-0,073; 0,052]	[-0,071; 0,100]	Hedges' g -0,14 [-0,731; 0,454]
LS MD basiert auf LS MW. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

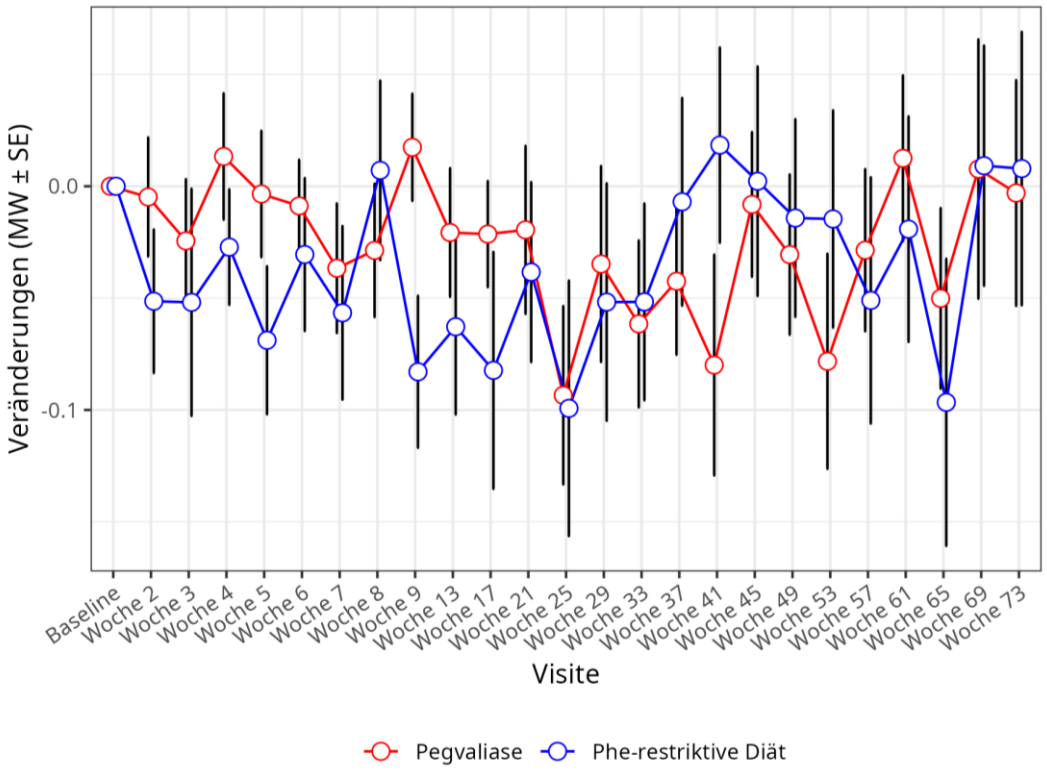


Abbildung 4-4: Änderung der mittleren Gesamtproteinaufnahme (g/kg) gegenüber Baseline über 73 Wochen

Hinsichtlich der Veränderung der Gesamtproteinaufnahme zeigten sich über den 73 Wochen überwiegend keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Lediglich zu Woche 41 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (LS MD: -0,11 g/kg; 95 %-KI [-0,219; -0,008]; p = 0,0348). Zu den übrigen Erhebungszeitpunkten wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Proteinaufnahme in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Änderung der Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln (g/kg) gegenüber Baseline über 73 Wochen

PEGASUS	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**	
N	**36**	**19**	
Änderung der Proteinaufnahme aus medizinischer Nahrung (g/kg) gegenüber Baseline über 73 Wochen			
Baseline			

PEGASUS	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Pegvaliase	Phe-restriktive Diät	
N	**36**	**19**	
n/N (%)	36/36 (100)	19/19 (100)	-
MW (SD)	0,76 (0,334)	0,86 (0,352)	
Absolute Werte zu Woche 73			
n/N (%)	31/31 (100)	17/17 (100)	-
MW (SD)	0,55 (0,391)	0,91 (0,278)	
Veränderung zu Woche 2			
n/N (%)	35/36 (97)	18/19 (95)	LS MD -0,01 [-0,121; 0,097] 0,8306 Hedges' g -0,06 [-0,630; 0,507]
MW (SD)	-0,01 (0,126)	-0,01 (0,089)	
LS MW (SE)	-0,02 (0,033)	-0,01 (0,045)	
95 %-KI	[-0,081; 0,047]	[-0,094; 0,084]	
Veränderung zu Woche 3			
n/N (%)	34/35 (97)	17/18 (94)	LS MD 0,00 [-0,108; 0,116] 0,9458 Hedges' g 0,02 [-0,562; 0,602]
MW (SD)	-0,02 (0,096)	-0,04 (0,184)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,033)	-0,03 (0,046)	
95 %-KI	[-0,092; 0,037]	[-0,123; 0,059]	
Veränderung zu Woche 4			
n/N (%)	32/34 (94)	17/18 (94)	LS MD 0,00 [-0,108; 0,117] 0,9356 Hedges' g 0,02 [-0,564; 0,612]
MW (SD)	-0,00 (0,099)	-0,02 (0,105)	
LS MW (SE)	-0,00 (0,034)	-0,01 (0,046)	
95 %-KI	[-0,068; 0,064]	[-0,098; 0,084]	
Veränderung zu Woche 5			
n/N (%)	29/34 (85)	18/18 (100)	LS MD -0,00 [-0,117; 0,107]
MW (SD)	-0,00 (0,105)	-0,02 (0,105)	

PEGASUS	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**	
N	**36**	**19**	
LS MW (SE)	-0,02 (0,035)	-0,01 (0,045)	0,9338
95 %-KI	[-0,085; 0,052]	[-0,100; 0,077]	Hedges' g -0,02 [-0,613; 0,563]
Veränderung zu Woche 6			
n/N (%)	32/34 (94)	17/17 (100)	LS MD -0,01 [-0,119; 0,106] 0,9117
MW (SD)	-0,01 (0,071)	-0,02 (0,106)	
LS MW (SE)	-0,01 (0,034)	-0,01 (0,046)	
95 %-KI	[-0,080; 0,052]	[-0,098; 0,084]	Hedges' g -0,03 [-0,621; 0,555]
Veränderung zu Woche 7			
n/N (%)	33/34 (97)	17/17 (100)	LS MD -0,01 [-0,118; 0,106] 0,9168
MW (SD)	-0,02 (0,109)	-0,04 (0,125)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,033)	-0,02 (0,046)	
95 %-KI	[-0,095; 0,035]	[-0,115; 0,067]	Hedges' g -0,03 [-0,616; 0,554]
Veränderung zu Woche 8			
n/N (%)	31/34 (91)	15/17 (88)	LS MD -0,05 [-0,171; 0,061] 0,3552
MW (SD)	-0,02 (0,099)	0,03 (0,126)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,034)	0,02 (0,049)	
95 %-KI	[-0,099; 0,035]	[-0,072; 0,118]	Hedges' g -0,29 [-0,905; 0,334]
Veränderung zu Woche 9			
n/N (%)	28/34 (82)	17/17 (100)	LS MD -0,00 [-0,118; 0,112] 0,9591
MW (SD)	-0,02 (0,134)	-0,04 (0,144)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,035)	-0,03 (0,046)	

PEGASUS	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**	
N	**36**	**19**	
95 %-KI	[-0,102; 0,036]	[-0,121; 0,061]	Hedges' g -0,02 [-0,618; 0,587]
Veränderung zu Woche 11			
n/N (%)	17/34 (50)	0/17 (0)	LS MD NA [NA; NA] NA
MW (SD)	-0,04 (0,153)	NA (NA)	
LS MW (SE)	-0,06 (0,043)		
95 %-KI	[-0,145; 0,023]	[NA; NA]	Hedges' g NA [NA; NA]
Veränderung zu Woche 13			
n/N (%)	32/34 (94)	17/17 (100)	LS MD -0,03 [-0,147; 0,079] 0,5534
MW (SD)	-0,03 (0,124)	-0,02 (0,114)	
LS MW (SE)	-0,04 (0,034)	-0,01 (0,046)	
95 %-KI	[-0,108; 0,023]	[-0,099; 0,083]	Hedges' g -0,18 [-0,765; 0,414]
Veränderung zu Woche 15			
n/N (%)	17/34 (50)	0/17 (0)	LS MD NA [NA; NA] NA
MW (SD)	-0,03 (0,096)	NA (NA)	
LS MW (SE)	-0,04 (0,043)		
95 %-KI	[-0,122; 0,046]	[NA; NA]	Hedges' g NA [NA; NA]
Veränderung zu Woche 17			
n/N (%)	30/33 (91)	17/17 (100)	LS MD -0,04 [-0,156; 0,071] 0,4599
MW (SD)	-0,05 (0,131)	-0,04 (0,185)	
LS MW (SE)	-0,07 (0,034)	-0,03 (0,046)	
95 %-KI	[-0,139; -0,004]	[-0,120; 0,062]	Hedges' g -0,22 [-0,819; 0,375]

PEGASUS	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**	
N	**36**	**19**	
Veränderung zu Woche 19			
n/N (%)	15/33 (45)	0/17 (0)	LS MD NA [NA; NA] NA Hedges' g NA [NA; NA]
MW (SD)	-0,06 (0,198)	NA (NA)	
LS MW (SE)	-0,07 (0,045)		
95 %-KI	[-0,156; 0,021]	[NA; NA]	
Veränderung zu Woche 21			
n/N (%)	30/33 (91)	17/17 (100)	LS MD -0,09 [-0,207; 0,020] 0,1063 Hedges' g -0,49 [-1,089; 0,119]
MW (SD)	-0,07 (0,195)	0,01 (0,154)	
LS MW (SE)	-0,07 (0,034)	0,02 (0,046)	
95 %-KI	[-0,140; -0,005]	[-0,070; 0,112]	
Veränderung zu Woche 25			
n/N (%)	32/33 (97)	17/17 (100)	LS MD -0,10 [-0,214; 0,011] 0,0771 Hedges' g -0,52 [-1,122; 0,074]
MW (SD)	-0,12 (0,221)	-0,04 (0,202)	
LS MW (SE)	-0,13 (0,034)	-0,03 (0,046)	
95 %-KI	[-0,195; -0,063]	[-0,119; 0,063]	
Veränderung zu Woche 29			
n/N (%)	32/33 (97)	17/17 (100)	LS MD -0,08 [-0,196; 0,029] 0,1475 Hedges' g -0,43 [-1,024; 0,166]
MW (SD)	-0,11 (0,252)	-0,04 (0,170)	
LS MW (SE)	-0,11 (0,034)	-0,03 (0,046)	
95 %-KI	[-0,178; -0,046]	[-0,120; 0,062]	
Veränderung zu Woche 33			
n/N (%)	32/33 (97)	17/17 (100)	LS MD

PEGASUS	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**	
N	**36**	**19**	
MW (SD)	-0,12 (0,219)	0,00 (0,172)	-0,13 [-0,247; -0,022] **0,0192**
LS MW (SE)	-0,12 (0,034)	0,01 (0,046)	
95 %-KI	[-0,188; -0,056]	[-0,078; 0,104]	Hedges' g -0,69 [-1,299; -0,089]
Veränderung zu Woche 37			
n/N (%)	31/33 (94)	17/17 (100)	LS MD -0,15 [-0,262; -0,036] **0,0100**
MW (SD)	-0,11 (0,241)	0,02 (0,182)	
LS MW (SE)	-0,12 (0,034)	0,03 (0,046)	
95 %-KI	[-0,182; -0,049]	[-0,058; 0,124]	Hedges' g -0,77 [-1,382; -0,156]
Veränderung zu Woche 41			
n/N (%)	32/32 (100)	17/17 (100)	LS MD -0,20 [-0,314; -0,088] **0,0005**
MW (SD)	-0,15 (0,272)	0,03 (0,172)	
LS MW (SE)	-0,16 (0,034)	0,04 (0,046)	
95 %-KI	[-0,227; -0,095]	[-0,051; 0,131]	Hedges' g -1,04 [-1,662; -0,411]
Veränderung zu Woche 45			
n/N (%)	31/32 (97)	17/17 (100)	LS MD -0,11 [-0,228; -0,001] **0,0472**
MW (SD)	-0,12 (0,223)	-0,02 (0,241)	
LS MW (SE)	-0,12 (0,034)	-0,01 (0,046)	
95 %-KI	[-0,189; -0,055]	[-0,098; 0,084]	Hedges' g -0,59 [-1,196; 0,012]
Veränderung zu Woche 49			
n/N (%)	30/31 (97)	17/17 (100)	LS MD -0,15 [-0,266; -0,039] **0,0083**
MW (SD)	-0,12 (0,231)	0,02 (0,189)	
LS MW (SE)	-0,13 (0,034)	0,03 (0,046)	

PEGASUS	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**	
N	**36**	**19**	
95 %-KI	[-0,193; -0,058]	[-0,064; 0,118]	Hedges' g -0,79 [-1,411; -0,175]
Veränderung zu Woche 53			
n/N (%)	30/31 (97)	17/17 (100)	LS MD -0,19 [-0,301; -0,074] **0,0012** Hedges' g -0,97 [-1,600; -0,342]
MW (SD)	-0,16 (0,268)	0,01 (0,183)	
LS MW (SE)	-0,16 (0,034)	0,03 (0,046)	
95 %-KI	[-0,230; -0,095]	[-0,066; 0,116]	
Veränderung zu Woche 57			
n/N (%)	28/31 (90)	16/17 (94)	LS MD -0,17 [-0,283; -0,051] **0,0049** Hedges' g -0,87 [-1,514; -0,228]
MW (SD)	-0,15 (0,239)	0,01 (0,209)	
LS MW (SE)	-0,15 (0,035)	0,02 (0,047)	
95 %-KI	[-0,217; -0,079]	[-0,074; 0,111]	
Veränderung zu Woche 61			
n/N (%)	30/31 (97)	17/17 (100)	LS MD -0,19 [-0,305; -0,078] **0,0010** Hedges' g -0,99 [-1,623; -0,361]
MW (SD)	-0,16 (0,262)	0,02 (0,182)	
LS MW (SE)	-0,16 (0,034)	0,03 (0,046)	
95 %-KI	[-0,228; -0,093]	[-0,060; 0,122]	
Veränderung zu Woche 65			
n/N (%)	31/31 (100)	17/17 (100)	LS MD -0,16 [-0,270; -0,044] **0,0066** Hedges' g -0,81 [-1,426; -0,195]
MW (SD)	-0,17 (0,285)	-0,03 (0,224)	
LS MW (SE)	-0,17 (0,034)	-0,02 (0,046)	
95 %-KI	[-0,239; -0,105]	[-0,106; 0,076]	

PEGASUS	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**	
N	**36**	**19**	
Veränderung zu Woche 69			
n/N (%)	31/31 (100)	17/17 (100)	LS MD -0,24 [-0,351; -0,125] **< 0,0001** Hedges' g -1,23 [-1,876; -0,587]
MW (SD)	-0,18 (0,377)	0,04 (0,215)	
LS MW (SE)	-0,19 (0,034)	0,05 (0,046)	
95 %-KI	[-0,257; -0,124]	[-0,043; 0,139]	
Veränderung zu Woche 73			
n/N (%)	31/31 (100)	17/17 (100)	LS MD -0,27 [-0,385; -0,159] **< 0,0001** Hedges' g -1,41 [-2,068; -0,748]
MW (SD)	-0,22 (0,320)	0,03 (0,224)	
LS MW (SE)	-0,23 (0,034)	0,04 (0,046)	
95 %-KI	[-0,297; -0,164]	[-0,049; 0,132]	
LS MD basiert auf LS MW. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

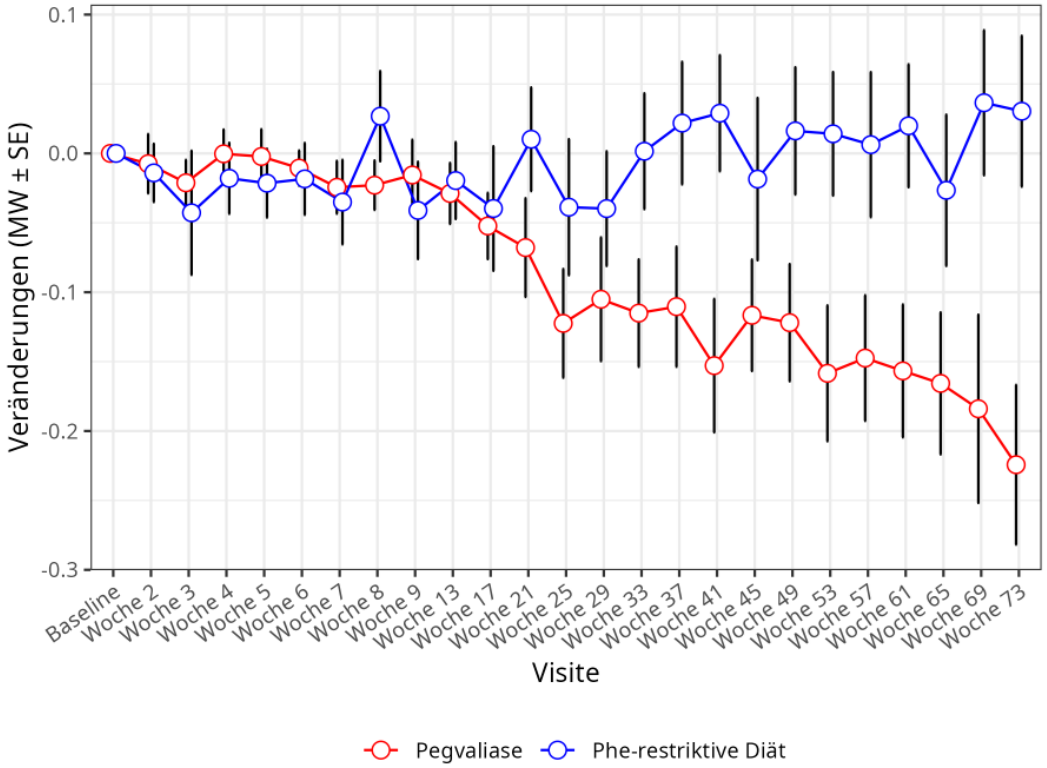


Abbildung 4-5: Änderung der mittleren Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln (g/kg) gegenüber Baseline über 73 Wochen

Zu Baseline betrug die mittlere Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln 0,76 g/kg (SD: 0,334) unter Pegvaliase und 0,86 g/kg (SD: 0,352) unter *Phe*-restriktiver Diät. Ab Woche 33 zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pegvaliase (LS MD: -0,13; 95 %-KI [-0,247; -0,022]; p = 0,0192). Dieser Effekt verstärkte sich im weiteren Studienverlauf: Zu Woche 41 betrug die LS MD: -0,20 (95 %-KI [-0,314; -0,088]; p = 0,0005). Der größte Behandlungsunterschied zeigte sich zu Woche 73 mit einer LS MD von -0,27 (95 %-KI [-0,385; -0,159]; p < 0,0001). Der Effekt war zu Woche 73 mit einem Hedges' g von -1,41 (95 %-KI [-2,068; -0,748]) als klinisch relevant einzustufen. Insgesamt zeigte sich, dass Patienten unter Pegvaliase ihre Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln im Vergleich zur *Phe*-restriktiven Diät signifikant reduzieren konnten bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung stabiler Blut-*Phe*-Werte.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Proteinaufnahme in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Änderung der Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung (g/kg) gegenüber Baseline über 73 Wochen

PEGASUS	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**	
N	**36**	**19**	
Änderung der Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung (g/kg) gegenüber Baseline über 73 Wochen			
Baseline			
n/N (%)	36/36 (100)	19/19 (100)	-
MW (SD)	0,30 (0,197)	0,24 (0,146)	
Absolute Werte zu Woche 73			
n/N (%)	31/31 (100)	17/17 (100)	-
MW (SD)	0,53 (0,414)	0,23 (0,140)	
Veränderung zu Woche 2			
n/N (%)	35/36 (97)	18/19 (95)	LS MD 0,06 [-0,056; 0,170] 0,3194 Hedges' g 0,29 [-0,286; 0,856]
MW (SD)	0,00 (0,098)	-0,04 (0,096)	
LS MW (SE)	0,01 (0,034)	-0,05 (0,047)	
95 %-KI	[-0,059; 0,072]	[-0,143; 0,041]	
Veränderung zu Woche 3			
n/N (%)	34/35 (97)	17/18 (94)	LS MD 0,02 [-0,092; 0,138] 0,6966 Hedges' g 0,11 [-0,468; 0,697]
MW (SD)	-0,00 (0,115)	-0,01 (0,103)	
LS MW (SE)	0,00 (0,034)	-0,02 (0,048)	
95 %-KI	[-0,063; 0,070]	[-0,113; 0,075]	
Veränderung zu Woche 4			
n/N (%)	32/34 (94)	17/18 (94)	LS MD 0,04 [-0,072; 0,159] 0,4620
MW (SD)	0,01 (0,152)	-0,01 (0,072)	
LS MW (SE)	0,02 (0,035)	-0,02 (0,048)	

PEGASUS	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Pegvaliase	Phe-restriktive Diät	
N	**36**	**19**	
95 %-KI	[-0,043; 0,092]	[-0,113; 0,074]	Hedges' g 0,22 [-0,372; 0,808]
Veränderung zu Woche 5			
n/N (%)	29/34 (85)	18/18 (100)	LS MD 0,05 [-0,069; 0,161] 0,4336
MW (SD)	-0,00 (0,112)	-0,05 (0,096)	
LS MW (SE)	-0,01 (0,036)	-0,06 (0,047)	
95 %-KI	[-0,081; 0,058]	[-0,150; 0,034]	Hedges' g 0,23 [-0,357; 0,824]
Veränderung zu Woche 6			
n/N (%)	32/34 (94)	17/17 (100)	LS MD 0,03 [-0,088; 0,143] 0,6432
MW (SD)	0,00 (0,098)	-0,01 (0,087)	
LS MW (SE)	0,01 (0,035)	-0,02 (0,048)	
95 %-KI	[-0,062; 0,073]	[-0,116; 0,072]	Hedges' g 0,14 [-0,451; 0,726]
Veränderung zu Woche 7			
n/N (%)	33/34 (97)	17/17 (100)	LS MD 0,02 [-0,093; 0,138] 0,7018
MW (SD)	-0,01 (0,116)	-0,02 (0,091)	
LS MW (SE)	-0,01 (0,034)	-0,03 (0,048)	
95 %-KI	[-0,076; 0,058]	[-0,125; 0,062]	Hedges' g 0,11 [-0,473; 0,698]
Veränderung zu Woche 8			
n/N (%)	31/34 (91)	15/17 (88)	LS MD 0,03 [-0,086; 0,152] 0,5913
MW (SD)	-0,01 (0,116)	-0,02 (0,099)	
LS MW (SE)	0,00 (0,035)	-0,03 (0,050)	
95 %-KI	[-0,063; 0,073]	[-0,125; 0,070]	Hedges' g 0,17 [-0,452; 0,783]

PEGASUS	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Pegvaliase	Phe-restriktive Diät	
N	**36**	**19**	
Veränderung zu Woche 9			
n/N (%)	28/34 (82)	17/17 (100)	LS MD 0,08 [-0,034; 0,201] 0,1630 Hedges' g 0,43 [-0,184; 1,036]
MW (SD)	0,03 (0,179)	-0,04 (0,062)	
LS MW (SE)	0,03 (0,036)	-0,05 (0,048)	
95 %-KI	[-0,039; 0,102]	[-0,146; 0,042]	
Veränderung zu Woche 11			
n/N (%)	17/34 (50)	0/17 (0)	LS MD NA [NA; NA] NA Hedges' g NA [NA; NA]
MW (SD)	0,03 (0,149)	NA (NA)	
LS MW (SE)	0,04 (0,043)		
95 %-KI	[-0,046; 0,121]	[NA; NA]	
Veränderung zu Woche 13			
n/N (%)	32/34 (94)	17/17 (100)	LS MD 0,07 [-0,051; 0,181] 0,2704 Hedges' g 0,33 [-0,265; 0,919]
MW (SD)	0,01 (0,171)	-0,04 (0,132)	
LS MW (SE)	0,01 (0,035)	-0,05 (0,048)	
95 %-KI	[-0,056; 0,079]	[-0,147; 0,040]	
Veränderung zu Woche 15			
n/N (%)	17/34 (50)	0/17 (0)	LS MD NA [NA; NA] NA Hedges' g NA [NA; NA]
MW (SD)	-0,00 (0,115)	NA (NA)	
LS MW (SE)	0,01 (0,043)		
95 %-KI	[-0,076; 0,091]	[NA; NA]	
Veränderung zu Woche 17			
n/N (%)	30/33 (91)	17/17 (100)	LS MD

PEGASUS	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Pegvaliase	Phe-restriktive Diät	
N	36	19	
MW (SD)	0,03 (0,124)	-0,04 (0,106)	0,08 [-0,035; 0,198] 0,1706
LS MW (SE)	0,03 (0,035)	-0,05 (0,048)	
95 %-KI	[-0,040; 0,098]	[-0,146; 0,041]	Hedges' g 0,41 [-0,189; 1,014]
Veränderung zu Woche 19			
n/N (%)	15/33 (45)	0/17 (0)	LS MD NA [NA; NA] NA
MW (SD)	0,03 (0,132)	NA (NA)	
LS MW (SE)	0,02 (0,045)		
95 %-KI	[-0,066; 0,108]	[NA; NA]	Hedges' g NA [NA; NA]
Veränderung zu Woche 21			
n/N (%)	30/33 (91)	17/17 (100)	LS MD 0,11 [-0,007; 0,226] 0,0658
MW (SD)	0,05 (0,194)	-0,05 (0,079)	
LS MW (SE)	0,05 (0,035)	-0,06 (0,048)	
95 %-KI	[-0,018; 0,120]	[-0,152; 0,035]	Hedges' g 0,55 [-0,053; 1,160]
Veränderung zu Woche 25			
n/N (%)	32/33 (97)	17/17 (100)	LS MD 0,10 [-0,013; 0,219] 0,0821
MW (SD)	0,03 (0,239)	-0,06 (0,117)	
LS MW (SE)	0,03 (0,035)	-0,07 (0,048)	
95 %-KI	[-0,036; 0,100]	[-0,164; 0,023]	Hedges' g 0,52 [-0,082; 1,114]
Veränderung zu Woche 29			
n/N (%)	32/33 (97)	17/17 (100)	LS MD 0,10 [-0,020; 0,211] 0,1059
MW (SD)	0,07 (0,244)	-0,01 (0,104)	
LS MW (SE)	0,07 (0,035)	-0,02 (0,048)	

PEGASUS	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**	
N	**36**	**19**	
95 %-KI	[0,006; 0,141]	[-0,116; 0,072]	Hedges' g 0,48 [-0,117; 1,076]
Veränderung zu Woche 33			
n/N (%)	32/33 (97)	17/17 (100)	LS MD 0,12 [0,004; 0,236] **0,0423**
MW (SD)	0,05 (0,269)	-0,05 (0,099)	
LS MW (SE)	0,06 (0,035)	-0,06 (0,048)	
95 %-KI	[-0,011; 0,124]	[-0,157; 0,030]	Hedges' g 0,60 [0,001; 1,204]
Veränderung zu Woche 37			
n/N (%)	31/33 (94)	17/17 (100)	LS MD 0,11 [-0,007; 0,226] 0,0648
MW (SD)	0,07 (0,263)	-0,03 (0,108)	
LS MW (SE)	0,07 (0,035)	-0,04 (0,048)	
95 %-KI	[0,002; 0,139]	[-0,133; 0,055]	Hedges' g 0,55 [-0,051; 1,154]
Veränderung zu Woche 41			
n/N (%)	32/32 (100)	17/17 (100)	LS MD 0,10 [-0,020; 0,212] 0,1033
MW (SD)	0,07 (0,280)	-0,01 (0,124)	
LS MW (SE)	0,08 (0,035)	-0,02 (0,048)	
95 %-KI	[0,008; 0,143]	[-0,114; 0,073]	Hedges' g 0,48 [-0,113; 1,080]
Veränderung zu Woche 45			
n/N (%)	31/32 (97)	17/17 (100)	LS MD 0,10 [-0,014; 0,218] 0,0862
MW (SD)	0,11 (0,319)	0,02 (0,189)	
LS MW (SE)	0,11 (0,035)	0,01 (0,048)	
95 %-KI	[0,044; 0,181]	[-0,083; 0,104]	Hedges' g 0,51 [-0,088; 1,114]

PEGASUS	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**	
N	**36**	**19**	
Veränderung zu Woche 49			
n/N (%)	30/31 (97)	17/17 (100)	LS MD 0,14 [0,019; 0,252] **0,0229** Hedges' g 0,68 [0,072; 1,297]
MW (SD)	0,09 (0,279)	-0,03 (0,082)	
LS MW (SE)	0,09 (0,035)	-0,04 (0,048)	
95 %-KI	[0,026; 0,164]	[-0,134; 0,053]	
Veränderung zu Woche 53			
n/N (%)	30/31 (97)	17/17 (100)	LS MD 0,12 [0,006; 0,239] **0,0396** Hedges' g 0,62 [0,010; 1,228]
MW (SD)	0,08 (0,323)	-0,03 (0,097)	
LS MW (SE)	0,08 (0,035)	-0,04 (0,048)	
95 %-KI	[0,015; 0,153]	[-0,133; 0,055]	
Veränderung zu Woche 57			
n/N (%)	28/31 (90)	16/17 (94)	LS MD 0,19 [0,072; 0,310] **0,0016** Hedges' g 0,98 [0,326; 1,627]
MW (SD)	0,12 (0,312)	-0,06 (0,085)	
LS MW (SE)	0,12 (0,036)	-0,07 (0,049)	
95 %-KI	[0,049; 0,190]	[-0,167; 0,024]	
Veränderung zu Woche 61			
n/N (%)	30/31 (97)	17/17 (100)	LS MD 0,22 [0,105; 0,338] **0,0002** Hedges' g 1,12 [0,481; 1,762]
MW (SD)	0,17 (0,343)	-0,04 (0,095)	
LS MW (SE)	0,17 (0,035)	-0,05 (0,048)	
95 %-KI	[0,104; 0,242]	[-0,143; 0,045]	
Veränderung zu Woche 65			
n/N (%)	31/31 (100)	17/17 (100)	LS MD

PEGASUS	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**	
N	**36**	**19**	
MW (SD)	0,12 (0,333)	-0,07 (0,099)	0,20 [0,082; 0,314] **0,0008**
LS MW (SE)	0,12 (0,035)	-0,08 (0,048)	
95 %-KI	[0,049; 0,186]	[-0,174; 0,014]	Hedges' g 1,00 [0,370; 1,624]
Veränderung zu Woche 69			
n/N (%)	31/31 (100)	17/17 (100)	LS MD 0,23 [0,115; 0,347] **0,0001**
MW (SD)	0,19 (0,355)	-0,03 (0,054)	
LS MW (SE)	0,19 (0,035)	-0,04 (0,048)	
95 %-KI	[0,126; 0,262]	[-0,131; 0,056]	Hedges' g 1,17 [0,526; 1,805]
Veränderung zu Woche 73			
n/N (%)	31/31 (100)	17/17 (100)	LS MD 0,26 [0,140; 0,372] **< 0,0001**
MW (SD)	0,22 (0,412)	-0,02 (0,103)	
LS MW (SE)	0,22 (0,035)	-0,03 (0,048)	
95 %-KI	[0,155; 0,292]	[-0,126; 0,061]	Hedges' g 1,29 [0,640; 1,940]
LS MD basiert auf LS MW. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

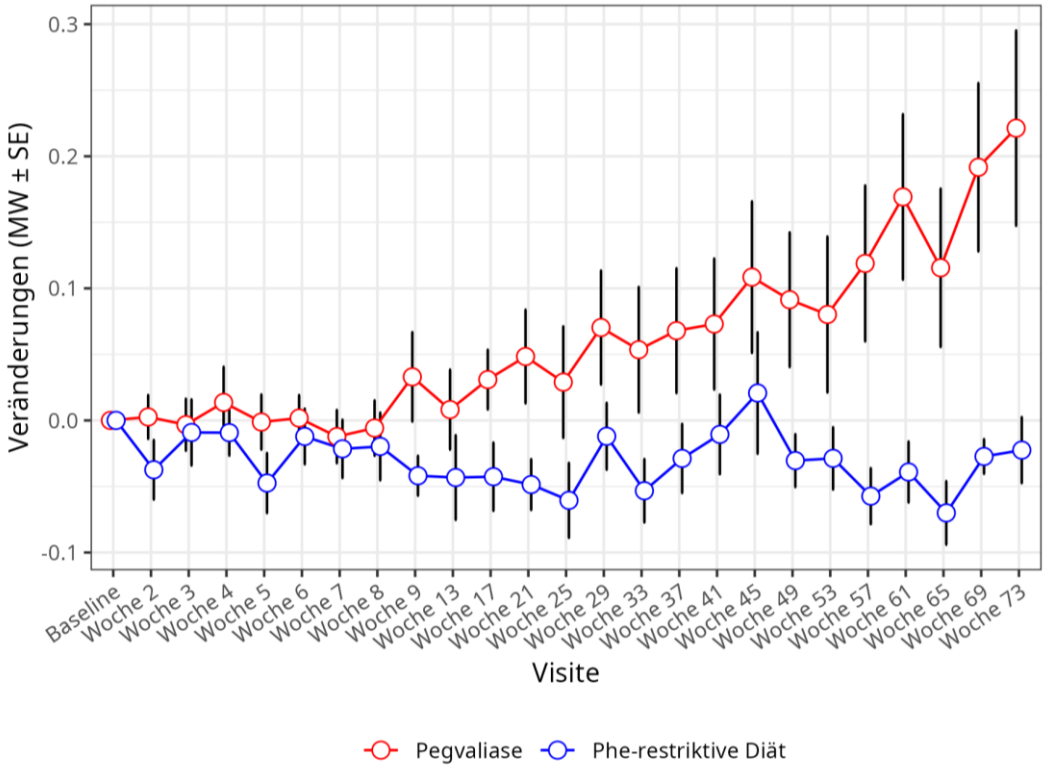


Abbildung 4-6: Änderung der mittleren Proteinaufnahme aus natürlichen Lebensmitteln (g/kg) gegenüber Baseline über 73 Wochen

Zu Baseline betrug die mittlere Proteinaufnahme aus natürlichen Lebensmitteln 0,30 g/kg (SD: 0,197) unter Pegvaliase und 0,24 g/kg (SD: 0,146) unter *Phe*-restriktiver Diät. Ab Woche 33 zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pegvaliase (LS MD: 0,12; 95 %-KI [0,004; 0,236]; p = 0,0423). Dieser Effekt verstärkte sich im weiteren Studienverlauf: Zu Woche 57 betrug die LS MD: 0,19 [95 %-KI [0,072; 0,310]; p = 0,0016. Der größte Behandlungsunterschied zeigte sich zu Woche 73 mit einer LS MD von 0,26 (95 %-KI [0,140; 0,372]; p < 0,0001). Mit einem Hedges' g von 1,29 (95 %-KI [0,640; 1,940]) zu Woche 73 lag ein starker Behandlungseffekt mit klinischer Relevanz vor. Insgesamt zeigt sich, dass Patienten unter Pegvaliase ihre Proteinaufnahme aus natürlichen Lebensmitteln im Vergleich zur *Phe*-restriktiven Diät signifikant steigern konnten, was darauf hindeutet, dass die Pegvaliase-Behandlung eine zunehmende Liberalisierung der Ernährung ermöglichen kann.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Proteinaufnahme in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln um 100 % zu Woche 73

PEGASUS	**Behandlungsarm**		**Pegvaliase vs. Phe-restriktive Diät Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**			
N	**36**	**19**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der Proteinaufnahme aus medizinischer Nahrung um 100 % zu Woche 73					
n (%)	36 (100 %)	19 (100 %)	12,43 [0,772; 200,134] **0,0048**	17,59 [0,975; 317,156] **0,0048**	0,31 [0,155; 0,456] **0,0100**
Ja (%)	11 (31 %)	0 (0 %)			
Nein (%)	25 (69 %)	19 (100 %)			
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Unter Pegvaliase erreichten 31 % der Patienten eine vollständige Reduktion der Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln, während dies unter der *Phe*-restriktiven Diät bei keinem Patienten beobachtet wurde. Der Unterschied zugunsten von Pegvaliase war statistisch signifikant (RR: 12,43; 95 %-KI [0,772; 200,134]; p = 0,0048). Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten unter Pegvaliase im Vergleich zur *Phe*-restriktiven Diät signifikant häufiger vollständig auf medizinische Lebensmitteln verzichten konnten.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2.3 ADHD RS-IV – RCT

Tabelle 4-29: Operationalisierung von ADHD RS-IV

Studie	Operationalisierung
PEGASUS	Das Instrument ADHD RS-IV wurde verwendet, um die Wirkung der Pegvaliase-Behandlung auf die neurokognitiven Symptome bei jugendlichen Patienten mit PKU zu beurteilen. Der ADHD RS-IV besteht aus zwei Subskalen mit jeweils neun Items, die die Symptomschwere von Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität/Impulsivität während des vorangegangenen Monats erfasst. Die abgefragten ADHS-Symptome sind konsistent mit dem DSM-5. Die Subskala werden separat bewertet und jedes Item besteht aus einer 4-Punkte-Likert-Skala (0 = keine, 1 = leichte, 2 = moderate, 3 = schwere Beeinträchtigung). Score-Punkte von 2 oder 3 auf einem Item zeigen ein Symptom an. Die Skala reicht von 0-27 Punkten, wobei ein Wert von 0 bedeutet, dass die Patienten nicht eingeschränkt sind, und ein Wert von 27 Punkten entspricht der höchst möglichen Beeinträchtigung. Die Subskala Unaufmerksamkeit (ADHD RS-IV *Inattention* [IA]) umfasst die Summe der neun Items mit ungerader Nummerierung. Die Subskala Hyperaktivität und Impulsivität (ADHD RS-IV *Hyperactivity-Impulsivity* [HI]) umfasst die Summe der neun Items mit gerader Nummerierung. Der ADHD RS-IV Gesamtscore errechnet sich aus der Summe der beiden Subskalen [55]. Aus der Literatur geht hervor, dass Unaufmerksamkeit unter Personen mit PKU häufiger auftritt als Hyperaktivität und Impulsivität. Daher wird die Subskala Unaufmerksamkeit als besonders relevant angesehen und in den Auswertungen berücksichtigt. [18]. Der Fragebogen für die Subskala Unaufmerksamkeit wurde von einem Elternteil oder Erziehungsberechtigten bewertet. Über den Verlauf der Studie sollte es sich möglichst immer um dieselbe Person handeln, die den Fragebogen ausfüllt. Der Fragebogen sollte ausgefüllt werden, bevor andere Untersuchungen stattfanden. **Erhebungszeitpunkte** Die Unaufmerksamkeit-Subskala wurde während der RCT-Phase (erster Studienabschnitt) zu Baseline (Woche 1/ Tag 1) und alle zwölf Wochen (zu Woche 13, 25, 37, 49, 61, 73) sowie bei der Visite zum Studienende bzw. bei vorzeitigen Beendigung der Studie erhoben. **Statistische Analysen** Es wurden deskriptive Zusammenfassungen der beiden Subskalen ADHD RS-IV IA, ADHD RS-IV HI sowie des Gesamtscores nach Behandlungsgruppe für jeden Erhebungszeitpunkt analysiert. Die statistischen Methoden, die den dargestellten Analysen zugrunde liegen, sind in Abschnitt 4.2.5.2.4 beschrieben. Um die Patienten zu identifizieren, die eine klinisch relevante Verbesserung/Verschlechterung zeigten, wurde *post hoc* eine Responderanalyse durchgeführt. Für die Responderanalyse der Subskala Unaufmerksamkeit des ADHD RS-IV wurde eine MCID von 2,5 Punkten herangezogen. Dieser Schwellenwert wurde mittels verteilungsbasierter und ankerbasierter Methoden spezifisch für PKU-Patienten ermittelt und liegt unterhalb der in der ADHD-Literatur etablierten Werte (5 Punkte), um das geringere Verbesserungspotenzial bei Patienten mit niedrigeren Baseline-Scores zu berücksichtigen[67; 83]. Die Übertragbarkeit auf jugendliche PKU-Patienten ist gegeben, da der ADHD RS-IV ursprünglich für Kinder und Jugendliche entwickelt wurde und die in der Literatur etablierten MCID-Werte sowohl für Kinder/Jugendliche als auch für Erwachsene gelten. Ergänzend wurde das gemäß IQWiG-Methodik anerkannte Responderkriterium von mindestens 15 % der Skalenspannweite herangezogen; die MID für die

ADHD RS-IV Unaufmerksamkeitssubskala entspricht demnach einer Veränderung von ≥4,05 Punkten.

Dargestellte Analysen

Dargestellt werden die Ergebnisse des ersten Studienabschnitts (RCT-Phase) für die ITT-Population basierend auf dem Datenschnitt vom 26.06.2025.

Folgende Analysen werden im Modul 4 dargestellt:

- Änderung im ADHD RS-IV-Score für die Subskala Unaufmerksamkeit gegenüber Baseline zu Woche 73
- Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der ADHD RS-IV-Scores für die Subskala Unaufmerksamkeit (≥ 2,5 Punkte und ≥ 4,05 Punkte)
- Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der ADHD RS-IV-Scores für die Subskala Unaufmerksamkeit (≥ 2,5 Punkte und ≥ 4,05 Punkte)

Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt:

- Änderung der ADHD RS-IV-Scores für die Subskala Unaufmerksamkeit gegenüber Baseline über 73 Wochen inkl. grafische Darstellung über die Zeit
- Relative Veränderung (%) der ADHD RS-IV-Scores für die Subskala Unaufmerksamkeit gegenüber Baseline über 73 Wochen inkl. grafische Darstellung über die Zeit
- Änderung der ADHD RS-IV-Scores für die Subskala Überaktivität/Impulsivität gegenüber Baseline über 73 Wochen inkl. grafische Darstellung über die Zeit
- Relative Veränderung (%) der ADHD RS-IV-Scores für die Subskala Überaktivität/Impulsivität gegenüber Baseline über 73 Wochen inkl. grafische Darstellung über die Zeit
- Änderung im ADHD RS-IV-Gesamtscore gegenüber Baseline über 73 Wochen
- Relative Veränderung (%) des ADHD RS-IV-Gesamtscores gegenüber Baseline über 73 Wochen inkl. grafische Darstellung über die Zeit

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ADHD RS-IV in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PEGASUS	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Endpunkterhebung basiert auf der Fremdbeurteilung eines Elternteils/ Erziehungsberechtigen mittels der Unaufmerksamkeit-Subskala des ADHD RS-IV. Da die bewertenden Personen im Rahmen der Studie nicht verblindet waren und es sich um einen subjektiven, beobachtungsabhängigen Endpunkt handelt, ist ein Einfluss von Erwartungshaltungen und Beobachtereffekten nicht auszuschließen. Daher ist für diesen Endpunkt von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen. Für die Analysen des patientenrelevanten Endpunkts wird die ITT-Population herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist somit in der Studie PEGASUS adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Andere endpunktspezifische Verzerrungsaspekte konnten nicht identifiziert werden. Entsprechend wird das endpunktspezifische Verzerrungspotential insgesamt als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt ADHD RS-IV für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für ADHD RS-IV in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Änderung im ADHD RS-IV für die Subskala Unaufmerksamkeit gegenüber Baseline zu Woche 73

PEGASUS	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**	
N	**36**	**19**	
Änderung im ADHD RS-IV für die Subskala Unaufmerksamkeit gegenüber Baseline über 73 Wochen (Score-Punkte)			
Baseline			
n/N (%)	36/36 (100)	19/19 (100)	-
MW (SD)	9,19 (5,741)	8,42 (6,850)	
Absolute Werte zu Woche 73			
n/N (%)	30/30 (100)	17/17 (100)	-
MW (SD)	8,20 (5,580)	8,53 (6,746)	
Veränderung zu Woche 73			
n/N (%)	30/30 (100)	17/17 (100)	LS MD -0,78 [-3,467; 1,910] 0,5702
MW (SD)	-1,13 (4,883)	-0,29 (7,131)	
LS MW (SE)	-1,28 (0,820)	-0,50 (1,099)	
95 %-KI	[-2,885; 0,328]	[-2,654; 1,653]	Hedges' g -0,17 [-0,766; 0,426]
LS MD basiert auf LS MW. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Tabelle 4-32: Ergebnisse für ADHD RS-IV in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der ADHD RS-IV-Scores für die Subskala Unaufmerksamkeit

PEGASUS	**Behandlungsarm**		**Pegvaliase vs. Phe-restriktive Diät Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im ADHD RS-IV für die Subskala Unaufmerksamkeit über 73 Wochen (≥ 2,5 Punkte)					

PEGASUS	Behandlungsarm		Pegvaliase vs. Phe-restriktive Diät Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Pegvaliase	Phe-restriktive Diät	RR	OR	ARR
Woche 73	8/36 (22 %)	3/19 (16 %)	1,41 [0,422; 4,696] 0,7296	1,52 [0,353; 6,576] 0,7296	0,06 [-0,149; 0,277] 0,7296
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im ADHD RS-IV für die Subskala Unaufmerksamkeit über 73 Wochen (≥ 4,05 Punkte)					
Woche 73	2/36 (6 %)	2/19 (11 %)	0,53 [0,081; 3,457] 0,6022	0,50 [0,065; 3,863] 0,6022	-0,05 [-0,207; 0,107] 0,6022
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im ADHD RS-IV für die Subskala Unaufmerksamkeit über 73 Wochen (≥ 2,5 Punkte)					
Woche 73	13/36 (36 %)	5/19 (26 %)	1,37 [0,576; 3,272] 0,5542	1,58 [0,464; 5,398] 0,5542	0,10 [-0,155; 0,351] 0,5542
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im ADHD RS-IV für die Subskala Unaufmerksamkeit über 73 Wochen (≥ 4,05 Punkte)					
Woche 73	10/36 (28 %)	3/19 (16 %)	1,76 [0,549; 5,636] 0,5061	2,05 [0,490; 8,594] 0,5061	0,12 [-0,100; 0,340] 0,5061
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Da aus der Literatur hervorgeht, dass Unaufmerksamkeit bei Personen mit PKU häufiger auftritt als Hyperaktivität und Impulsivität, wird die Subskala Unaufmerksamkeit als besonders relevant zur Erfassung der PKU-assoziierten Symptomatik angesehen. Daher wurden für diesen Endpunkt die Auswertungen der Unaufmerksamkeitssubskala des ADHD RS-IV herangezogen.

Zu Baseline waren die mittleren ADHD RS-IV-Scores für die Subskala Unaufmerksamkeit für beide Behandlungsarme vergleichbar (Pegvaliase: 9,19 [SD: 5,741] vs. *Phe*-restriktive Diät: 8,42 [SD: 6,850]). Im Studienverlauf zeigte sich in beiden Behandlungsarmen ein Trend zur Verbesserung. Die vollständigen Ergebnisse zur Änderung der ADHD RS-IV-Scores über 73 Wochen sind in Anhang 4-G dargestellt. Zu Woche 73 verringerten sich die mittleren ADHD RS-IV-Scores für die Subskala Unaufmerksamkeit um -1,1 (SD: 4,883) unter Pegvaliase und um -0,29 (SD: 7,131) unter der Diättherapie. Der Unterschied in der Veränderung gegenüber Baseline zwischen Pegvaliase und der *Phe*-restriktiven Diät war statistisch nicht signifikant.

Eine *post hoc* durchgeführte Responderanalyse für die Subskala Unaufmerksamkeit des ADHD RS-IV untersuchte den Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung oder Verschlechterung des ADHD RS-IV-Scores über 73 Wochen. Für die analysierten MID-Schwellenwerte ($\geq 2{,}5$ und $\geq 4{,}05$ Punkte) zeigten sich weder hinsichtlich klinischer Verbesserungen noch Verschlechterungen statistisch signifikante Unterschiede zwischen Pegvaliase und der *Phe*-restriktiven Diät.

Insgesamt zeigten die Analysen für den Endpunkt ADHD RS-IV keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Pegvaliase und der *Phe*-restriktiven Diät hinsichtlich der Unaufmerksamkeitssymptomatik.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2.4 BRIEF2 – RCT

Tabelle 4-33: Operationalisierung von BRIEF2

Studie	Operationalisierung
PEGASUS	Bei dem BRIEF2 handelt es sich um ein patientenrelevantes Instrument, das exekutive Funktionsstörungen bei Kindern im Alter von 5 bis 18 Jahren verschiedener neurologischer Störungsbilder aus der Perspektive von Eltern oder Erziehungsberechtigten erfasst. [68; 70]. Der BRIEF2 ist ein 63-Item-Instrument, das entwickelt wurde, um einen standardisierten Ansatz zur Erfassung von Bewertungen mehrerer Beurteiler über exekutive Funktionen im Alltag zu bieten, ohne sich auf eine bestimmte Krankheit zu beziehen. Das Instrument bietet die Möglichkeit Defizite in der exekutiven Funktion, die Kinder und Jugendliche mit PKU im Alltag beeinträchtigen und sich unmittelbar auf sämtliche Lebensbereiche auswirken, zu bewerten. Die 63 Items sind in neun unterschiedliche klinische und zwei Validitätsskalen unterteilt. Diese Skalen gruppieren sich in drei Indizes: (1) der Verhaltensregulationsindex (BRI), bestehend aus den zwei Skalen Hemmung und Selbstüberwachung, (2) der Emotionsregulationsindex (ERI), der aus den Skalen Umstellfähigkeit und Emotionale Kontrolle gebildet wird, und (3) der Kognitionsregulationsindex (CRI) bestehend aus den fünf Skalen Initiative, Arbeitsgedächtnis, Planen/Organisieren, Aufgabenüberwachung und Materialorganisation. Zusätzlich wird ein globaler Exekutivfunktion-Gesamtscore (GEC) berechnet, der die klinischen Skalen (BRI, ERI und CRI) einbezieht und die allgemeine exekutive Funktion des Patienten widerspiegelt. Ein höherer Wert indiziert eine schlechtere exekutive Funktionen. Das BRIEF2-Instrument sollte zu jedem geplanten Zeitpunkt von demselben Elternteil/Erziehungsberechtigten ausgefüllt werden. Der Fragebogen sollte ausgefüllt werden, bevor andere Untersuchungen stattfanden. **Erhebungszeitpunkte** Das BRIEF2 wurde während der RCT-Phase (erster Studienabschnitt) zu Baseline (Woche 1/ Tag 1) und alle zwölf Wochen (zu Woche 13, 25, 37, 49, 61, 73) sowie bei der Visite zum Studienende bzw. bei vorzeitigen Beendigung der Studie erhoben. **Statistische Analysen** Es wurden T-Scores für alle Skalen, Indices und Komposite berechnet. Die T-Scores werden verwendet, um das Ausmaß der exekutiven Funktionen zu interpretieren. Diese Werte sind lineare Transformationen der Rohwerte der Skala (M = 50, SD = 10). Für alle klinischen Skalen und Indizes des BRIEF2 gelten T-Scores von 60 bis 64 als leicht erhöht und T-Scores von 65 bis 69 als potenziell klinisch erhöht, was auf Schwierigkeiten mit der exekutiven Funktion hinweist. T-Scores von 70 oder mehr gelten als klinisch erhöht [68; 84]. Die statistischen Methoden, die den dargestellten Analysen zugrunde liegen, sind in Abschnitt 4.2.5.2.4 beschrieben. **Dargestellte Analysen** Dargestellt werden die Ergebnisse des ersten Studienabschnitts (RCT-Phase) für die ITT-Population basierend auf dem Datenschnitt vom 26.06.2025. Folgende Analysen werden im Modul 4 dargestellt: • Responderanalyse für den BRIEF2: Anzahl der Patienten mit einem T-Score von < 65 (klinisch unauffällig) bzw. ≥ 65 (klinisch auffällig) zu Woche 73 im Vergleich zu Baseline, für alle klinischen Einzelskalen, die drei Indexskalen (BRI, ERI, CRI) sowie den Gesamtindex (GEC) Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt:

• Änderung der BRIEF2-Rohwerte gegenüber Baseline, für alle klinischen Einzelskalen, die drei Indexskalen (BRI, ERI, CRI) und den Gesamtindex (GEC), inkl. grafische Darstellung über die Zeit
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BRIEF2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PEGASUS	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Endpunkterhebung basiert auf der Fremdbeurteilung eines Elternteils/ Erziehungsberechtigen mittels des BRIEF2-Instruments. Da die bewertenden Personen im Rahmen der Studie nicht verblindet waren und es sich um einen subjektiven, beobachtungsabhängigen Endpunkt handelt, ist ein Einfluss von Erwartungshaltungen und Beobachtereffekten nicht auszuschließen. Daher ist für diesen Endpunkt von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen. Für die Analysen des patientenrelevanten Endpunkts wird die ITT-Population herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist somit in der Studie PEGASUS adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene konnten nicht identifiziert werden. Entsprechend wird das endpunktspezifische Verzerrungspotential insgesamt als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt BRIEF2 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für BRIEF2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse

PEGASUS	**Behandlungsarm**		**Pegvaliase vs. Phe-restriktive Diät Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit T-Score < 65 für die BRIEF2-Einzelskala: Hemmung					
Woche 73	26/36 (72 %)	13/19 (68 %)	1,06 [0,732; 1,523] 0,7652	1,20 [0,357; 4,030] 0,7652	0,04 [-0,217; 0,293] 0,7652
Anzahl der Patienten mit T-Score ≥ 65 für die BRIEF2-Einzelskala: Hemmung					
Woche 73	4/36 (11 %)	4/19 (21 %)	0,53 [0,148; 1,879] 0,4264	0,47 [0,103; 2,134] 0,4264	-0,10 [-0,310; 0,111] 0,4264
Anzahl der Patienten mit T-Score < 65 für die BRIEF2-Einzelskala: Selbstüberwachung					
Woche 73	26/36 (72 %)	13/19 (68 %)	1,06 [0,732; 1,523] 0,7652	1,20 [0,357; 4,030] 0,7652	0,04 [-0,217; 0,293] 0,7652
Anzahl der Patienten mit T-Score ≥ 65 für die BRIEF2-Einzelskala: Selbstüberwachung					
Woche 73	4/36 (11 %)	4/19 (21 %)	0,53 [0,148; 1,879] 0,4264	0,47 [0,103; 2,134] 0,4264	-0,10 [-0,310; 0,111] 0,4264
Anzahl der Patienten mit T-Score < 65 für die BRIEF2-Einzelskala: Umstellfähigkeit					
Woche 73	22/36 (61 %)	12/19 (63 %)	0,97 [0,629; 1,489] 1,0000	0,92 [0,291; 2,889] 1,0000	-0,02 [-0,290; 0,249] 1,0000
Anzahl der Patienten mit T-Score ≥ 65 für die BRIEF2-Einzelskala: Umstellfähigkeit					
Woche 73	8/36 (22 %)	5/19 (26 %)	0,84 [0,320; 2,226] 0,7486	0,80 [0,221; 2,902] 0,7486	-0,04 [-0,281; 0,199] 0,7486

PEGASUS	Behandlungsarm		Pegvaliase vs. Phe-restriktive Diät Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Pegvaliase	Phe-restriktive Diät	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit T-Score < 65 für die BRIEF2-Einzelskala: Emotionale Kontrolle					
Woche 73	25/36 (69 %)	13/19 (68 %)	1,01 [0,698; 1,476] 1,0000	1,05 [0,316; 3,481] 1,0000	0,01 [-0,247; 0,268] 1,0000
Anzahl der Patienten mit T-Score ≥ 65 für die BRIEF2-Einzelskala: Emotionale Kontrolle					
Woche 73	5/36 (14 %)	4/19 (21 %)	0,66 [0,200; 2,172] 0,7032	0,60 [0,142; 2,584] 0,7032	-0,07 [-0,287; 0,144] 0,7032
Anzahl der Patienten mit T-Score < 65 für die BRIEF2-Einzelskala: Initiative					
Woche 73	26/36 (72 %)	13/19 (68 %)	1,06 [0,732; 1,523] 0,7652	1,20 [0,357; 4,030] 0,7652	0,04 [-0,217; 0,293] 0,7652
Anzahl der Patienten mit T-Score ≥ 65 für die BRIEF2-Einzelskala: Initiative					
Woche 73	4/36 (11 %)	4/19 (21 %)	0,53 [0,148; 1,879] 0,4264	0,47 [0,103; 2,134] 0,4264	-0,10 [-0,310; 0,111] 0,4264
Anzahl der Patienten mit T-Score < 65 für die BRIEF2-Einzelskala: Arbeitsgedächtnis					
Woche 73	22/36 (61 %)	12/19 (63 %)	0,97 [0,629; 1,489] 1,0000	0,92 [0,291; 2,889] 1,0000	-0,02 [-0,290; 0,249] 1,0000
Anzahl der Patienten mit T-Score ≥ 65 für die BRIEF2-Einzelskala: Arbeitsgedächtnis					
Woche 73	8/36 (22 %)	5/19 (26 %)	0,84 [0,320; 2,226] 0,7486	0,80 [0,221; 2,902] 0,7486	-0,04 [-0,281; 0,199] 0,7486
Anzahl der Patienten mit T-Score < 65 für die BRIEF2-Einzelskala: Planen/Organisieren					
Woche 73	24/36 (67 %)	11/19 (58 %)	1,15 [0,736; 1,802] 0,5655	1,45 [0,463; 4,568] 0,5655	0,09 [-0,182; 0,358] 0,5655
Anzahl der Patienten mit T-Score ≥ 65 für die BRIEF2-Einzelskala: Planen/Organisieren					
Woche 73	6/36 (17 %)	6/19 (32 %)	0,53 [0,197; 1,414] 0,3035	0,43 [0,117; 1,599] 0,3035	-0,15 [-0,391; 0,093] 0,3035

PEGASUS	Behandlungsarm		Pegvaliase vs. Phe-restriktive Diät Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Pegvaliase	Phe-restriktive Diät	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit T-Score < 65 für die BRIEF2-Einzelskala: Aufgabenüberwachung					
Woche 73	24/36 (67 %)	15/19 (79 %)	0,84 [0,609; 1,172] 0,5333	0,53 [0,145; 1,962] 0,5333	-0,12 [-0,362; 0,117] 0,5333
Anzahl der Patienten mit T-Score ≥ 65 für die BRIEF2-Einzelskala: Aufgabenüberwachung					
Woche 73	6/36 (17 %)	2/19 (11 %)	1,58 [0,353; 7,101] 0,7000	1,70 [0,308; 9,374] 0,7000	0,06 [-0,123; 0,245] 0,7000
Anzahl der Patienten mit T-Score < 65 für die BRIEF2-Einzelskala: Materialorganisation					
Woche 73	20/36 (56 %)	13/19 (68 %)	0,81 [0,532; 1,239] 0,3997	0,58 [0,179; 1,858] 0,3997	-0,13 [-0,393; 0,136] 0,3997
Anzahl der Patienten mit T-Score ≥ 65 für die BRIEF2-Einzelskala: Materialorganisation					
Woche 73	10/36 (28 %)	4/19 (21 %)	1,32 [0,477; 3,651] 0,7486	1,44 [0,384; 5,411] 0,7486	0,07 [-0,167; 0,302] 0,7486
Anzahl der Patienten mit T-Score < 65 für den BRIEF2-Verhaltensregulationsindex (BRI)					
Woche 73	27/36 (75 %)	13/19 (68 %)	1,10 [0,766; 1,570] 0,7516	1,38 [0,406; 4,722] 0,7516	0,07 [-0,187; 0,318] 0,7516
Anzahl der Patienten mit T-Score ≥ 65 für den BRIEF2-Verhaltensregulationsindex (BRI)					
Woche 73	3/36 (8 %)	4/19 (21 %)	0,40 [0,099; 1,589] 0,2187	0,34 [0,068; 1,717] 0,2187	-0,13 [-0,332; 0,077] 0,2187
Anzahl der Patienten mit T-Score < 65 für den BRIEF2-Emotionsregulationsindex (ERI)					
Woche 73	23/36 (64 %)	12/19 (63 %)	1,01 [0,663; 1,543] 1,0000	1,03 [0,326; 3,272] 1,0000	0,01 [-0,260; 0,275] 1,0000
Anzahl der Patienten mit T-Score ≥ 65 für den BRIEF2-Emotionsregulationsindex (ERI)					
Woche 73	7/36 (19 %)	5/19 (26 %)	0,74 [0,271; 2,017] 0,7327	0,68 [0,182; 2,512] 0,7327	-0,07 [-0,305; 0,168] 0,7327

PEGASUS	Behandlungsarm		Pegvaliase vs. Phe-restriktive Diät Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Pegvaliase	Phe-restriktive Diät	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit T-Score < 65 für den BRIEF2-Kognitionsregulationsindex (CRI)					
Woche 73	23/36 (64 %)	11/19 (58 %)	1,10 [0,700; 1,740] 0,7727	1,29 [0,413; 4,010] 0,7727	0,06 [-0,212; 0,332] 0,7727
Anzahl der Patienten mit T-Score ≥ 65 für den BRIEF2-Kognitionsregulationsindex (CRI)					
Woche 73	7/36 (19 %)	6/19 (32 %)	0,62 [0,241; 1,573] 0,3364	0,52 [0,147; 1,865] 0,3364	-0,12 [-0,367; 0,124] 0,3364
Anzahl der Patienten mit T-Score < 65 für den BRIEF2-Exekutiv-Gesamtscore (GEC)					
Woche 73	25/36 (69 %)	12/19 (63 %)	1,10 [0,733; 1,650] 0,7643	1,33 [0,411; 4,277] 0,7643	0,06 [-0,201; 0,327] 0,7643
Anzahl der Patienten mit T-Score ≥ 65 für den BRIEF2-Exekutiv-Gesamtscore (GEC)					
Woche 73	5/36 (14 %)	5/19 (26 %)	0,53 [0,174; 1,598] 0,2884	0,45 [0,112; 1,815] 0,2884	-0,12 [-0,352; 0,104] 0,2884
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Die Responderanalyse des BRIEF2 zeigte für alle Einzelskalen und Indizes keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Pegvaliase und der *Phe*-restriktiven Diät hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einem T-Score < 65 oder ≥ 65

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2.5 Allgemeiner Gesundheitszustand

4.3.1.3.1.2.5.1 PGIS – RCT

Tabelle 4-36: Operationalisierung von PGIS

Studie	Operationalisierung
PEGASUS	Der PGIS ist ein validiertes, generisches Instrument zur patientenberichteten Erhebung der allgemeinen Krankheitsschwere. Der PGIS-Fragebogen besteht aus zwei Items, die jeweils auf einer 5-Punkte-Likert-Skala bewertet werden und sich auf die letzten 7 Tage beziehen: 1. **PGIS-Symptoms**: Die Patienten bewerten die Schwere der krankheitsbedingten Symptome (z. B. Konzentrationsschwierigkeiten, Ängstlichkeit, Stimmungsschwankungen oder Tagesmüdigkeit) von 0 = „keine" bis 4 = „sehr schwer". 2. **PGIS-Impact**: Die Patienten bewerten die Auswirkungen der Erkrankung auf das tägliche Leben (z. B. Verspätungen bei Terminen, Verlegen von Alltagsgegenständen oder Abhängigkeit von anderen) von 0 = „nicht beeinträchtigt" bis 4 = „sehr schwer beeinträchtigt". Der Fragebogen sollte ausgefüllt werden, bevor andere Untersuchungen stattfanden. **Erhebungszeitpunkte** Die Erhebung des PGIS begann mit der ersten Visite nach Inkrafttreten des Protokoll-Amendments 2 vom 23. Oktober 2023 und wurde alle zwölf Wochen sowie bei der Visite zum Studienende bzw. bei vorzeitigen Beendigung der Studie erhoben. **Statistische Analysen** Die statistischen Methoden, die den dargestellten Analysen zugrunde liegen, sind in Abschnitt 4.2.5.2.4 beschrieben. **Dargestellte Analysen** Dargestellt werden die Ergebnisse des ersten Studienabschnitts (RCT-Phase) für die ITT-Population basierend auf dem Datenschnitt vom 26.06.2025. Folgende Analysen werden im Modul 4 dargestellt: • Deskriptive Darstellung der PGIS-Symptoms-Scores über 73 Wochen • Deskriptive Darstellung der PGIS-Impact-Scores über 73 Wochen
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PEGASUS	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der patientenberichtete Endpunkt wurde selbstständig von den Patienten mittels des PGIS-Fragebogens erhoben. Das Instrument wurde im Rahmen des Protokoll-Amendments 2 in die Studie aufgenommen. Aufgrund dessen liegen keine klassischen Baseline-Werte vor Beginn der Studienintervention vor. Es handelt sich bei dem PGIS um ein standardisiertes und etabliertes Instrument zur Erfassung der allgemeinen Krankheitsschwere. Die Datenerhebung wurde gemäß Studienprotokoll strukturiert und einheitlich durchgeführt, wodurch systematische Unterschiede in der Erfassung weitgehend reduziert werden konnten. Diese implementierten Maßnahmen zur Verminderung des Verzerrungspotenzials stellen sicher, dass die Ergebnissicherheit des Endpunkts PGIS trotz des unverblindeten Studiendesigns gewährleistet ist. Für die Analysen des patientenrelevanten Endpunkts wird die ITT-Population herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist somit in der Studie PEGASUS adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene konnten nicht identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PGIS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für PGIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Deskriptive Darstellung der PGIS-Symptoms-Scores über 73 Wochen

PEGASUS	**Behandlungsarm**	
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**
N	**33**	**17**
PGIS-Symptoms-Score über 73 Wochen		
Woche 25		
n/N (%)	3/33 (9)	3/17 (18)
MW (SD)	3,33 (1,155)	3,33 (1,155)
Woche 37		
n/N (%)	14/33 (42)	9/17 (53)
MW (SD)	2,07 (0,917)	2,33 (1,000)
Woche 49		
n/N (%)	15/31 (48)	11/17 (65)
MW (SD)	2,47 (1,125)	2,36 (0,809)
Woche 61		
n/N (%)	27/31 (87)	13/17 (76)
MW (SD)	2,30 (0,912)	2,31 (0,947)
Woche 73		
n/N (%)	31/31 (100)	16/16 (100)
MW (SD)	2,29 (0,938)	1,69 (0,946)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Tabelle 4-39: Ergebnisse für PGIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Deskriptive Darstellung der PGIS-Impact-Scores über 73 Wochen

PEGASUS	**Behandlungsarm**	
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**
N	**33**	**17**
PGIS-Impact-Score bis Woche73		
Woche 25		
n/N (%)	3/33 (9)	3/17 (18)
MW (SD)	2,67 (0,577)	2,33 (1,528)
Woche 37		
n/N (%)	14/33 (42)	9/17 (53)
MW (SD)	2,36 (1,277)	1,78 (0,667)
Woche 49		
n/N (%)	15/31 (48)	11/17 (65)
MW (SD)	2,27 (1,280)	1,73 (0,786)
Woche 61		
n/N (%)	27/31 (87)	13/17 (76)
MW (SD)	2,04 (1,055)	2,08 (1,256)
Woche 73		
n/N (%)	31/31 (100)	16/16 (100)
MW (SD)	2,29 (1,189)	1,81 (1,047)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Zu Woche 73 lagen die mittleren PGIS-Scores unter Pegvaliase bzw. der *Phe*-restriktiven Diät bei 2,29 (SD: 0,938) bzw. 1,69 (SD: 0,946) für Symptoms und bei 2,29 (SD: 1,189) bzw. 1,81 (SD: 1,047) für Impact. Die Werte waren über den Verlauf der ersten Studienphase zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht

durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2.5.2 PGIC – RCT

Tabelle 4-40: Operationalisierung von PGIC

Studie	Operationalisierung
PEGASUS	Der PGIC ist ein validiertes, generisches Instrument zur Erfassung der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands im Verlauf der Behandlung mit der Studienintervention. Der PGIC-Fragebogen besteht aus zwei Items, die jeweils auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 = „stark verbessert" bis 4 = „stark verschlechtert" bewertet werden und sich auf die Veränderung seit Studienbeginn beziehen: 1. **PGIC-Symptoms**: Die Patienten bewerten die Veränderung ihrer PKU-Symptome (z. B. Konzentrationsschwierigkeiten, Ängstlichkeit, Stimmungsschwankungen oder Tagesmüdigkeit) seit Studienbeginn. 2. **PGIC-Impact**: Die Patienten bewerten die Veränderung der Auswirkungen der PKU auf ihr tägliches Leben (z. B. Verspätungen bei Terminen, Verlegen von Alltagsgegenständen oder Abhängigkeit von anderen) seit Studienbeginn. Der Fragebogen sollte ausgefüllt werden, bevor andere Untersuchungen stattfanden. **Erhebungszeitpunkte** Die Erhebung des PGIC begann mit der ersten Visite nach Inkrafttreten des Protokoll-Amendments 2 vom 23. Oktober 2023 und wurde zu Woche 37 und 73 sowie bei der Visite zum Studienende bzw. bei vorzeitigen Beendigung der Studie erhoben. **Statistische Analysen** Die statistischen Methoden, die den dargestellten Analysen zugrunde liegen, sind in Abschnitt 4.2.5.2.4 beschrieben. **Dargestellte Analysen** Dargestellt werden die Ergebnisse des ersten Studienabschnitts (RCT-Phase) für die ITT-Population basierend auf dem Datenschnitt vom 26.06.2025. Folgende Analysen werden im Modul 4 dargestellt: • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im PGIC, definiert als Antwort „leicht verbessert" oder „stark verbessert", zu Woche 73 (für Symptoms und Impact) • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im PGIC, definiert als Antwort „leicht verschlechtert" oder „stark verschlechtert", zu Woche 73 (für Symptoms und Impact) Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt: • Deskriptive Darstellung der PGIC-Symptoms-Scores bis Woche 73 • Deskriptive Darstellung der PGIC-Impact-Scores bis Woche 73
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PEGASUS	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der patientenberichtete Endpunkt wurde selbstständig von den Patienten mittels des PGIC-Fragebogens erhoben. Es handelt sich bei dem PGIC um ein standardisiertes und validiertes Instrument zur patientenberichteten Erhebung der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes. Die Datenerhebung wurde gemäß Studienprotokoll strukturiert und einheitlich durchgeführt, wodurch systematische Unterschiede in der Erfassung weitgehend reduziert werden konnten. Diese implementierten Maßnahmen zur Verminderung des Verzerrungspotenzials stellen sicher, dass die Ergebnissicherheit des Endpunkts PGIC trotz des unverblindeten Studiendesigns gewährleistet ist. Für die Analysen des patientenrelevanten Endpunkts wird die ITT-Population herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist somit in der Studie PEGASUS adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene konnten nicht identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PGIC für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für PGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung im PGIC zu Woche 73 (für Symptoms und Impact)

PEGASUS	**Behandlungsarm**		**Pegvaliase vs. Phe-restriktive Diät Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**			
N	**36**	**19**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im PGIC-Symptoms (“leicht verbessert”, “stark verbessert”)					
n (%)	36 (100 %)	19 (100 %)	1,81 [0,961; 3,406] **0,0471**	3,43 [1,073; 10,953] **0,0471**	0,30 [0,032; 0,564] **0,0471**
Ja (%)	24 (67 %)	7 (37 %)			
Nein (%)	12 (33 %)	12 (63 %)			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im PGIC-Impact (“leicht verbessert”, “stark verbessert”)					
n (%)	36 (100 %)	19 (100 %)	1,32 [0,818; 2,129] 0,2500	2,05 [0,650; 6,436] 0,2500	0,17 [-0,102; 0,438] 0,2500
Ja (%)	25 (69 %)	10 (53 %)			
Nein (%)	11 (31 %)	9 (47 %)			
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Tabelle 4-43: Ergebnisse für PGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Anzahl der Patienten mit einer Verschlechterung im PGIC zu Woche 73 (für Symptoms und Impact)

PEGASUS	**Behandlungsarm**		**Pegvaliase vs. Phe-restriktive Diät Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**			
N	**36**	**19**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im PGIC-Symptoms (“leicht verschlechtert”, “stark verschlechtert”)					
n (%)	36 (100 %)	19 (100 %)	0,79 [0,254; 2,467] 0,7234	0,75 [0,183; 3,068] 0,7234	-0,04 [-0,264; 0,176] 0,7234
Ja (%)	6 (17 %)	4 (21 %)			
Nein (%)	30 (83 %)	15 (79 %)			
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im PGIC-Impact (“leicht verschlechtert”, “stark verschlechtert”)					
n (%)	36 (100 %)	19 (100 %)	4,86 [0,276; 85,858] 0,2853	5,40 [0,276; 105,804] 0,2853	0,11 [0,008; 0,214] 0,2864
Ja (%)	4 (11 %)	0 (0 %)			
Nein (%)	32 (89 %)	19 (100 %)			
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Für den PGIC-Symptoms zeigte sich zu Woche 73 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pegvaliase: 67 % der Patienten unter Pegvaliase berichteten eine Verbesserung („leicht verbessert” oder „stark verbessert”) im Vergleich zu 37 % unter der *Phe*-restriktiven Diät (RR: 1,81; 95 %-KI [0,961; 3,406]; p = 0,0471) zu Woche 73. Für den PGIC-Impact zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hinsichtlich einer Verschlechterung wurden weder für PGIC-Symptoms noch für PGIC-Impact statistisch signifikante Unterschiede beobachtet.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2.5.3 CaGIS – RCT

Tabelle 4-44: Operationalisierung von CaGIS

Studie	Operationalisierung
PEGASUS	Der CaGIS ist ein validiertes, generisches Instrument zur Fremdbeurteilung der allgemeinen Krankheitsschwere. Der CaGIS-Fragebogen besteht aus zwei Items, die von den Eltern/Erziehungsberechtigten auf einer 5-Punkte-Likert-Skala bewertet werden und sich auf die letzten 7 Tage beziehen: 3. **CaGIS-Symptoms**: Die Eltern/Erziehungsberechtigten bewerten die Schwere der krankheitsbedingten Symptome (z. B. Konzentrationsschwierigkeiten, Ängstlichkeit, Stimmungsschwankungen oder Tagesmüdigkeit) von 0 = „keine" bis 4 = „sehr schwer". 4. **CaGIS-Impact**: Die Eltern/Erziehungsberechtigten bewerten die der Auswirkungen der PKU auf das tägliche Leben des Kindes (z. B. Verspätungen bei Terminen, Verlegen von Alltagsgegenständen oder Abhängigkeit von anderen) von 0 = „nicht beeinträchtigt" bis 4 = „sehr schwer beeinträchtigt". Der Fragebogen sollte ausgefüllt werden, bevor andere Untersuchungen stattfanden. **Erhebungszeitpunkte** Die Erhebung des CaGIS begann mit der ersten Visite nach Inkrafttreten des Protokoll-Amendments 2 vom 23. Oktober 2023 und wurde alle zwölf Wochen sowie bei der Visite zum Studienende bzw. bei vorzeitigen Beendigung der Studie erhoben. **Statistische Analysen** Die statistischen Methoden, die den dargestellten Analysen zugrunde liegen, sind in Abschnitt 4.2.5.2.4 beschrieben. **Dargestellte Analysen** Dargestellt werden die Ergebnisse des ersten Studienabschnitts (RCT-Phase) für die ITT-Population basierend auf dem Datenschnitt vom 26.06.2025. Folgende Analysen werden im Modul 4 dargestellt: • Deskriptive Darstellung der CaGIS-Symptoms-Scores über 73 Wochen • Deskriptive Darstellung der CaGIS-Impact-Scores über 73 Wochen
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CaGIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PEGASUS	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Endpunkterhebung basiert auf der Beurteilung durch die Eltern/Erziehungsberechtigen mittels des CaGIS-Instruments. Der CaGIS wurde im Rahmen des Protokoll-Amendments 2 in die Studie aufgenommen. Aufgrund dessen liegen keine klassischen Baseline-Werte vor Beginn der Studienintervention vor. Es handelt sich bei dem CaGIS um ein standardisiertes und etabliertes Instrument zur Erfassung der allgemeinen Krankheitsschwere. Die Datenerhebung wurde gemäß Studienprotokoll strukturiert und einheitlich durchgeführt, wodurch systematische Unterschiede in der Erfassung weitgehend reduziert werden konnten. Diese implementierten Maßnahmen zur Verminderung des Verzerrungspotenzials stellen sicher, dass die Ergebnissicherheit des Endpunkts CaGIS trotz des unverblindeten Studiendesigns gewährleistet ist. Für die Analysen des patientenrelevanten Endpunkts wird die ITT-Population herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist somit in der Studie PEGASUS adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene konnten nicht identifiziert werden. Entsprechend wird das endpunktspezifische Verzerrungspotential insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt CaGIS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für CaGIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Deskriptive Darstellung der CaGIS-Symptoms-Scores über 73 Wochen

PEGASUS	**Behandlungsarm**	
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**
N	**33**	**17**
CaGIS-Symptoms-Score über 73 Wochen		
Woche 25		
n/N (%)	3/33 (9)	3/17 (18)
MW (SD)	4,00 (1,000)	3,33 (0,577)
Woche 37		
n/N (%)	14/33 (42)	9/17 (53)
MW (SD)	2,50 (0,760)	2,22 (0,667)
Woche 49		
n/N (%)	16/31 (52)	11/17 (65)
MW (SD)	2,19 (1,223)	2,36 (1,120)
Woche 61		
n/N (%)	26/31 (84)	14/17 (82)
MW (SD)	2,50 (1,068)	2,21 (1,188)
Woche 73		
n/N (%)	30/30 (100)	16/16 (100)
MW (SD)	2,10 (1,029)	2,38 (0,885)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Tabelle 4-47: Ergebnisse für CaGIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Deskriptive Darstellung der CaGIS-Impact-Scores über 73 Wochen

PEGASUS	**Behandlungsarm**	
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**
N	**33**	**17**
CaGIS-Impact-Score über 73 Wochen		
Woche 25		
n/N (%)	3/33 (9)	3/17 (18)
MW (SD)	3,33 (1,528)	3,00 (1,000)
Woche 37		
n/N (%)	14/33 (42)	9/17 (53)
MW (SD)	2,21 (0,802)	2,11 (0,782)
Woche 49		
n/N (%)	16/31 (52)	11/17 (65)
MW (SD)	2,19 (1,276)	2,09 (1,044)
Woche 61		
n/N (%)	26/31 (84)	14/17 (82)
MW (SD)	2,08 (0,977)	2,50 (1,345)
Woche 73		
n/N (%)	30/30 (100)	16/16 (100)
MW (SD)	2,20 (1,031)	2,06 (1,063)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Für beide CaGIS-Items (Symptoms und Impact) zeigte sich in beiden Behandlungsarmen ein positiver Trend mit abnehmenden Score-Punkten im Verlauf der ersten Studienphase. Zu Woche 73 lagen die mittleren Score-Punkte unter Pegvaliase bzw. der *Phe*-restriktiven Diät bei 2,10 (SD: 1,029) bzw. 2,38 (SD: 0,885) für Symptoms und bei 2,20 (SD: 1,031) bzw. 2,06 (SD: 1,063) für Impact.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum

eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2.5.4 CaGIC – RCT

Tabelle 4-48: Operationalisierung von CaGIC

Studie	Operationalisierung
PEGASUS	Der CaGIC ist ein validiertes, generisches Instrument zur Fremdbeurteilung der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands im Verlauf der Behandlung mit der Studienintervention. Der CaGIC-Fragebogen besteht aus zwei Items, die von den Eltern/Erziehungsberechtigten auf einer 5-Punkte-Likert-Skala bewertet werden und sich auf die Veränderung seit Studienbeginn beziehen: 3. **CaGIC-Symptoms**: Bewertung der Veränderung der PKU-Symptome (z. B. Konzentrationsschwierigkeiten, Ängstlichkeit, Stimmungsschwankungen, Tagesmüdigkeit) seit Studienbeginn durch die Eltern/Erziehungsberechtigten. 4. **CaGIC-Impact**: Veränderung der Auswirkungen der PKU auf das tägliche Leben des Kindes (z. B. Verspätungen bei Terminen, Verlegen von Alltagsgegenständen oder Abhängigkeit von anderen) seit Studienbeginn durch die Eltern/Erziehungsberechtigten. Der Fragebogen sollte ausgefüllt werden, bevor andere Untersuchungen stattfanden. **Erhebungszeitpunkte** Die Erhebung des CaGIC begann mit der ersten Visite nach Inkrafttreten des Protokoll-Amendments 2 vom 23. Oktober 2023 und wurde zu Woche 37 und 73 sowie bei der Visite zum Studienende bzw. bei vorzeitigen Beendigung der Studie erhoben. **Statistische Analysen** Die statistischen Methoden, die den dargestellten Analysen zugrunde liegen, sind in Abschnitt 4.2.5.2.4 beschrieben. **Dargestellte Analysen** Dargestellt werden die Ergebnisse des ersten Studienabschnitts (RCT-Phase) für die ITT-Population basierend auf dem Datenschnitt vom 26.06.2025. Folgende Analysen werden im Modul 4 dargestellt: • Responderanalyse: Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung im CaGIC, definiert als Antwort „leicht verbessert" oder „stark verbessert", zu Woche 73 (für Symptoms und Impact) • Responderanalyse: Anzahl der Patienten mit einer Verschlechterung im CaGIC, definiert als Antwort „leicht verschlechtert" oder „stark verschlechtert", zu Woche 73 (für Symptoms und Impact) Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt: • Deskriptive Darstellung der CaGIC-Symptoms-Scores bis Woche 73 • Deskriptive Darstellung der CaGIC-Impact-Scores bis Woche 73
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CaGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PEGASUS	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Endpunkterhebung basiert auf der Beurteilung durch die Eltern/ Erziehungsberechtigen mittels des CaGIC-Instruments. Der CaGIC wurde im Rahmen des Protokoll-Amendments 2 in die Studie aufgenommen. Aufgrund dessen liegen keine klassischen Baseline-Werte vor Beginn der Studienintervention vor. Es handelt sich bei dem CaGIC um ein standardisiertes und etabliertes Instrument zur Erfassung der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands. Die Datenerhebung wurde gemäß Studienprotokoll strukturiert und einheitlich durchgeführt, wodurch systematische Unterschiede in der Erfassung weitgehend reduziert werden konnten. Diese implementierten Maßnahmen zur Verminderung des Verzerrungspotenzials stellen sicher, dass die Ergebnissicherheit des Endpunkts CaGIC trotz des unverblindeten Studiendesigns gewährleistet ist. Für die Analysen des patientenrelevanten Endpunkts wird die ITT-Population herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist somit in der Studie PEGASUS adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene konnten nicht identifiziert werden. Entsprechend wird das endpunktspezifische Verzerrungspotential insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt CaGIC für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für CaGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung im CaGIC zu Woche 73 (für Symptoms und Impact)

PEGASUS	**Behandlungsarm**		**Pegvaliase vs. Phe-restriktive Diät Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**			
N	**36**	**19**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im CaGIC-Symptoms (“leicht verbessert”, “stark verbessert”)					
n (%)	36 (100 %)	19 (100 %)	2,90 [1,170; 7,203] **0,0096**	5,89 [1,621; 21,419] **0,0096**	0,40 [0,158; 0,643] **0,0096**
Ja (%)	22 (61 %)	4 (21 %)			
Nein (%)	14 (39 %)	15 (79 %)			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im CaGIC-Impact (“leicht verbessert”, “stark verbessert”)					
n (%)	36 (100 %)	19 (100 %)	4,05 [1,392; 11,762] **0,0008**	9,44 [2,308; 38,580] **0,0008**	0,48 [0,254; 0,708] **0,0008**
Ja (%)	23 (64 %)	3 (16 %)			
Nein (%)	13 (36 %)	16 (84 %)			
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Tabelle 4-51: Ergebnisse für CaGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Responderanalyse – Anzahl der Patienten mit einer Verschlechterung im CaGIC zu Woche 73 (für Symptoms und Impact)

PEGASUS	**Behandlungsarm**		**Pegvaliase vs. Phe-restriktive Diät Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**			
N	**36**	**19**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im CaGIC-Symptoms (“leicht verschlechtert”, “stark verschlechtert”)					
n (%)	36 (100 %)	19 (100 %)	0,79 [0,145; 4,337] 1,0000	0,77 [0,118; 5,076] 1,0000	-0,02 [-0,187; 0,143] 1,0000
Ja (%)	3 (8 %)	2 (11 %)			
Nein (%)	33 (92 %)	17 (89 %)			
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im CaGIC-Impact (“leicht verschlechtert”, “stark verschlechtert”)					
n (%)	36 (100 %)	19 (100 %)	1,32 [0,282; 6,172] 1,0000	1,37 [0,240; 7,836] 1,0000	0,03 [-0,145; 0,212] 1,0000
Ja (%)	5 (14 %)	2 (11 %)			
Nein (%)	31 (86 %)	17 (89 %)			
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

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

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2.5.5 CGIS – RCT

Tabelle 4-52: Operationalisierung von CGIS

Studie	Operationalisierung
PEGASUS	Der CGIS ist ein validiertes, generisches Instrument zur Fremdbeurteilung der allgemeinen Krankheitsschwere. Der CGIS-Fragebogen besteht aus einem Item bei dem der behandelnde Prüfarzt oder zuständige Arzt die Schwere der PKU-Symptome des Patienten (z. B. Konzentrationsschwierigkeiten, Ängstlichkeit, Stimmungsschwankungen oder Tagesmüdigkeit) in den letzten 7 Tagen auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 = „keine" bis 4 = „sehr schwer" bewertet. Der Fragebogen sollte ausgefüllt werden, bevor andere Untersuchungen stattfanden. **Erhebungszeitpunkte** Die Erhebung des CGIS begann mit der ersten Visite nach Inkrafttreten des Protokoll-Amendments 2 vom 23. Oktober 2023 und wurde alle zwölf Wochen sowie bei der Visite zum Studienende bzw. bei vorzeitigen Beendigung der Studie erhoben. **Statistische Analysen** Die statistischen Methoden, die den dargestellten Analysen zugrunde liegen, sind in Abschnitt 4.2.5.2.4 beschrieben. **Dargestellte Analysen** Dargestellt werden die Ergebnisse des ersten Studienabschnitts (RCT-Phase) für die ITT-Population basierend auf dem Datenschnitt vom 26.06.2025. Folgende Analysen werden im Modul 4 dargestellt: • Deskriptive Darstellung der CGIS-Scores bis Woche 73
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CGIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PEGASUS	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Endpunkterhebung basiert auf der Beurteilung des behandelnden Prüfarztes oder des zuständigen Arztes mittels des CGIS-Fragebogens. Der CGIS wurde im Rahmen des Protokoll-Amendments 2 in die Studie aufgenommen. Aufgrund dessen liegen keine klassischen Baseline-Werte vor Beginn der Studienintervention vor. Es handelt sich bei dem CGIS um ein standardisiertes und etabliertes Instrument zur Fremderhebung der allgemeinen Krankheitsschwere. Die Datenerhebung wurde gemäß Studienprotokoll strukturiert und einheitlich durchgeführt, wodurch systematische Unterschiede in der Erfassung weitgehend reduziert werden konnten. Diese implementierten Maßnahmen zur Verminderung des Verzerrungspotenzials stellen sicher, dass die Ergebnissicherheit des Endpunkts CGIS trotz des unverblindeten Studiendesigns gewährleistet ist. Für die Analysen des patientenrelevanten Endpunkts wird die ITT-Population herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist somit in der Studie PEGASUS adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene konnten nicht identifiziert werden. Entsprechend wird das endpunktspezifische Verzerrungspotential insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt CGIS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für CGIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Deskriptive Darstellung der CGIS-Scores über 73 Wochen

PEGASUS	**Behandlungsarm**	
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**
N	**33**	**17**
CGIS-Score über 73 Wochen		
Woche 25		
n/N (%)	3/33 (9)	3/17 (18)
MW (SD)	3,00 (1,732)	2,67 (1,528)
Woche 37		
n/N (%)	14/33 (42)	9/17 (53)
MW (SD)	2,50 (1,019)	2,56 (1,236)
Woche 49		
n/N (%)	17/31 (55)	11/17 (65)
MW (SD)	2,29 (0,772)	2,36 (1,120)
Woche 61		
n/N (%)	27/31 (87)	13/17 (76)
MW (SD)	2,19 (0,786)	2,08 (1,038)
Woche 73		
n/N (%)	31/31 (100)	16/16 (100)
MW (SD)	2,00 (0,730)	2,12 (0,885)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Für den CGIS zeigte sich in beiden Behandlungsarmen ein positiver Trend über den Verlauf der ersten Studienphase, mit einer Abnahme der mittleren Score-Punkte von Woche 25

(Pegvaliase: 3,00 [SD: 1,732]; Phe-restriktive Diät: 2,67 [SD: 1,528]) bis Woche 73 (Pegvaliase: 2,00 [SD: 0,730]; Phe-restriktive Diät: 2,12 [SD: 0,885]).

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2.6 PKU-SSIS - RCT

Tabelle 4-55: Operationalisierung von PKU-SSIS

Studie	Operationalisierung
PEGASUS	Der PKU-SSIS dient zur Erfassung krankheitsspezifischer Symptome und deren Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit PKU. In der PEGASUS Studie wurde die Version 2.0 des PKU-SSIS verwendet, die speziell für Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren entwickelt wurde. Der Fragebogen wird zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei PKU in der europäischen Leitlinie gelistet [9]. Der PKU-SSIS umfasst Items, die Konzepte zur Erfassung der Symptomlast und der Auswirkungen von PKU auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität messen. Zu den spezifischen Konzepten, die erfasst werden, gehören emotionale Funktion, psychisches Wohlbefinden, exekutive Funktion und allgemeines Wohlbefinden. Die Patienten bewerten selbstständig auf einer 5-Punkte-Likert-Skala die Häufigkeit von Symptomen in den vorangegangenen 7 Tagen (0 = nie, 1 = selten, 2 = gelegentlich, 3 = häufig, 4 = sehr häufig). Zwei Items erfragen die Zufriedenheit im Zusammenhang mit sozialen Interaktionen und der Freizeitgestaltung in den vorangegangenen 7 Tagen (0 = sehr unzufrieden, 1 = unzufrieden, 2 = neutral, 3 = zufrieden, 4 = sehr zufrieden) [16]. Der PKU-SSIS umfasst ursprünglich 22 Items; nach einer unabhängigen psychometrischen Evaluation anhand eines separaten Datensatzes wurden jedoch die Items 16, 17, 20, 21 und 22 entfernt, sodass insgesamt 17 Items in die Auswertung eingehen. Item 14 ist invers zu kodieren, damit höhere Werte eine höhere Symptomschwere abbilden. Zur Berechnung des invertierten Scores werden die Item-Werte von 4 subtrahiert. Für die Berechnung des Gesamtscore wurde ein modifizierter Scoring-Algorithmus verwendet [7]. Die Auswertung erfolgt schrittweise: 1. Dichotomisierung der Items: Alle Antwortoptionen werden in binäre Werte überführt, wobei die Kategorien 0 und 1 zu 0 und die Kategorien 2, 3 und 4 zu 1 rekodiert werden. 2. Berechnung des Mittelwerts: Der Mittelwert wird als Summe der rekodierten Item-Werte dividiert durch die Anzahl der beantworteten (nicht fehlenden) Items berechnet. 3. Transformation des Scores: Der Mittelwert wird mit 100 multipliziert und auf die nächste ganze Zahl gerundet, sodass ein Gesamtscore zwischen 0 und 100 entsteht. Ein Gesamtscore wird nur berechnet, wenn mindestens 70 % der Items (d. h. mindestens 12 von 17 Items) beantwortet wurden; andernfalls wird der Score als fehlend gewertet. Höhere Score-Werte zeigen eine stärkere Symptomlast und größere Beeinträchtigung durch die PKU an. Der Fragebogen sollte ausgefüllt werden, bevor andere Untersuchungen stattfanden. **Erhebungszeitpunkte** Die Erhebung des PKU-SSIS begann mit der ersten Visite nach Inkrafttreten des Protokoll-Amendments 2 vom 23. Oktober 2023 und wurde alle zwölf Wochen sowie bei der Visite zum Studienende bzw. bei vorzeitigen Beendigung der Studie erhoben. **Statistische Analysen** Die statistischen Methoden, die den dargestellten Analysen zugrunde liegen, sind in Abschnitt 4.2.5.2.4 beschrieben. **Dargestellte Analysen** Dargestellt werden die Ergebnisse des ersten Studienabschnitts (RCT-Phase) für die ITT-Population basierend auf dem Datenschnitt vom 26.06.2025. Folgende Analysen werden im Modul 4 dargestellt:

• Deskriptive Darstellung des PKU-SSIS-Gesamtscores (modifizierter Scoring-Algorithmus) über 73 Wochen
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PKU-SSIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PEGASUS	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der PKU-SSIS-Fragebogen wurde im Rahmen des Protokoll-Amendments 2 in die Studie aufgenommen, nachdem die Baseline-Visiten der Teilnehmer abgeschlossen waren. Daher liegen keine klassischen Baseline-Erhebungen vor, um die PKU-Erfahrung der Teilnehmer vor Behandlungsbeginn zu beurteilen. Bei dem PKU-SSIS handelt es sich um ein validiertes und reliables Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Jugendlichen mit PKU und wird selbstständig von den Patienten ausgefüllt. Die Datenerhebung wurde gemäß Studienprotokoll strukturiert und einheitlich durchgeführt, wodurch systematische Unterschiede in der Erfassung weitgehend reduziert wurden. Da die Patienten in der Studie nicht verblindet waren, können Berichtsverzerrungen nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Für die Analysen des patientenrelevanten PKU-SSIS- Endpunkts wird die ITT-Population herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist somit in der Studie PEGASUS adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene konnten nicht identifiziert werden. Entsprechend wird das endpunktspezifische Verzerrungspotential insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PKU-SSIS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für PKU-SSIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Deskriptive Darstellung des PKU-SSIS-Gesamtscores über 73 Wochen

PEGASUS	**Behandlungsarm**	
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**
N	**33**	**17**
PKU-SSIS-Gesamtscore (modifiziert) über 73 Wochen		
Woche 25		
n/N (%)	3/33 (9)	3/17 (18)
MW (SD)	66,33 (33,561)	72,67 (24,420)
Woche 37		
n/N (%)	14/33 (42)	9/17 (53)
MW (SD)	38,21 (32,664)	45,78 (35,608)
Woche 49		
n/N (%)	16/31 (52)	11/17 (65)
MW (SD)	44,50 (32,674)	31,45 (25,240)
Woche 61		
n/N (%)	27/31 (87)	14/17 (82)
MW (SD)	36,59 (27,289)	36,64 (32,004)
Woche 73		
n/N (%)	31/31 (100)	16/16 (100)
MW (SD)	41,52 (31,515)	33,75 (30,812)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Für den PKU-SSIS-Gesamtscore zeigte sich in beiden Behandlungsarmen ein positiver Trend mit abnehmenden Score-Punkten im Verlauf der ersten Studienphase. Die mittleren Score-

Punkte nahmen von Woche 25 (Pegvaliase: 66,33 [SD: 33,561]; *Phe*-restriktive Diät: 72,67 [SD: 24,420]) bis Woche 73 (Pegvaliase: 41,52 [SD: 31,515]; *Phe*-restriktive Diät: 33,75 [SD: 30,812]) ab. Da die PEGASUS-Studie noch nicht abgeschlossen ist, werden aktuell noch weitere PKU-SSIS Daten erhoben, die zu einem späteren Zeitpunkt zur Verfügung stehen und eine umfassende Bewertung der langfristigen Auswirkungen von Pegvaliase auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ermöglichen werden.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.3 Sicherheit – RCT

Tabelle 4-58: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
PEGASUS	Im Rahmen der Bewertung der Sicherheit von Pegvaliase bei jugendlichen Patienten mit PKU wurden in der Studie TEAE untersucht. Es gelten die folgenden Definitionen gemäß Protokoll: • Ein TEAE ist definiert als jedes unerwünschtes Ereignis (UE), das nach der ersten Dosis Pegvaliase (Pegvaliase-Arm) am oder nach dem ersten Studientag (*Phe*-restriktiver-Diät-Arm) bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studie neu aufgetreten ist oder sich verschlechtert hat. Im zweiten Studienabschnitt, in dem die Patienten von der Kontrollgruppe zur Pegvaliase-Gruppe wechselten, wird ein TEAE, das während der Pegvaliase-Behandlungsphase auftrat, definiert als jegliches UE, das nach der ersten Dosis Pegvaliase bis 30 Tage nach der letzten Dosis neu auftrat oder sich in seiner Schwere verschlimmerte. • Ein UE ist definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Patienten klinischen Studienteilnehmer, das zeitlich mit der Anwendung der Studienbehandlung in Zusammenhang steht, unabhängig davon, ob es als mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehend angesehen wird oder nicht. • Jedes UE, das eines der folgenden Kriterien erfüllt, wurde als ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) betrachtet: o Ein UE, das bei jeglicher Dosis zum Tod führte. o Ein UE, das lebensbedrohlich war. o Ein UE, das eine stationäre Krankenhausaufnahme oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts erforderlich machte. o Ein UE, das, zu einer dauerhaften Behinderung/Invalidität führte. o Ein UE, das zu einer angeborenen Anomalie/einem Geburtsfehler bei den Nachkommen eines Studienteilnehmers führte. o Bedeutende medizinische Ereignisse, die weder zum Tod führen, lebensbedrohlich sind noch eine Hospitalisierung erfordern, können – basierend auf einer angemessenen medizinischen Beurteilung – als schwerwiegend eingestuft werden, wenn sie den Patienten gefährden und medizinische oder operative Interventionen notwendig sind, um die oben genannten Definitionen/Ereignisse zu verhindern. Beispiele hierfür umfassen invasive oder bösartige Krebserkrankungen, intensive Behandlungen in einer Notaufnahme oder zu Hause bei allergischem Bronchospasmus, Blutdyskrasien oder Krämpfen, die keinen Krankenhausaufenthalt nach sich ziehen, sowie die Entwicklung von Drogenabhängigkeit oder Drogenmissbrauch. Folgende Situationen wurden nicht als UE oder SUE eingestuft: • Hyperphenylalaninämie (MedDRA Terminologie: erhöhte Aminosäure) ist ein häufiges krankheitsbedingtes Ereignis (disease-related event, DRE) PKU-Patienten und kann schwerwiegend sein. Da dieses Ereignis typischerweise mit der untersuchten Erkrankung assoziiert ist, wird es nicht gemäß dem Standardverfahren zur zügigen Meldung von SUE gemeldet, auch wenn das Ereignis der Definition eines SUE entspricht. Die erhöhten Phe-Werte im Blut sollten gemäß der Standardpraxis in der zentralen Labordatenbank erfasst werden. Die DRE werden routinemäßig überwacht.

Wenn eine der folgenden Bedingungen zutrifft, muss das Ereignis als SUE anstelle von DER aufgezeichnet und gemeldet werden:

- Das Ereignis ist nach Ansicht des Prüfarzt von größerer Intensität, Häufigkeit oder Dauer als erwartet für den einzelnen Patienten; oder
- Der Prüfarzt ist der Ansicht, dass es eine begründete Möglichkeit gibt, dass das Ereignis mit der Studienbehandlung zusammenhing.

Die Kodierung der UE und SUE erfolgte nach MedDRA (Version 24.1) und wurden nach PT SOC kategorisiert. Der Schweregrad der UE und SUE wurde anhand der CTCAE Version 5.0 beurteilt (Tabelle 4-5). Bei UE, die während der Studie mehrmals aufgetreten sind, wird der maximale Schweregrad verwendet, um die UE nach Schweregrad zusammenzufassen.

Erhebungszeitpunkte und Endpunkerheber

Alle UE und SUE wurden in der Screening-Phase, nach der ersten Dosis Pegvaliase, zu jeder geplanten Studienvisite bis 4 Wochen nach der letzten Dosis erfasst. Gemäß Studienprotokoll wurden UE und SUE bis Woche 9 wöchentlich, bis Woche 21 alle zwei Wochen, bis Woche 73 alle vier Wochen sowie bei der Visite zum Studienende bzw. bei vorzeitigen Beendigung der Studie, je nachdem, was zuletzt eintrat, erfasst.

UE wurden vom Patienten, von einer Pflegeperson, einem Stellvertreter oder dem gesetzlich bevollmächtigten Vertreter des Patienten gemeldet und im elektronischen Fallberichtformular eCRF dokumentiert. Darüber hinaus verwendete der Prüfarzt offene und nicht suggestive verbale Fragen, wenn er den Patienten zu unerwünschten Ereignissen befragte, um Verzerrungen zu vermeiden.

Statistische Analysen

Die statistischen Methoden, die den dargestellten Analysen zugrunde liegen, sind in Abschnitt 4.2.5.2.4 beschrieben.

Dargestellte Analysen

Dargestellt werden die Ergebnisse des ersten Studienabschnitts (RCT-Phase) für die *Safety*-Population basierend auf dem Datenschnitt vom 26.06.2025

Folgende Analysen werden im Modul 4 dargestellt:

- Jegliche UE, unabhängig vom Schweregrad
  - Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE
  - Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE, analysiert nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten)
- Schwere UE (Grad ≥ 3)
  - Anzahl der Patienten mit ≥ 1 schweren UE (Grad ≥ 3)
  - Anzahl der Patienten mit ≥ 1 schweren UE (Grad ≥ 3), analysiert nach SOC und PT (≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm)
- SUE
  - Anzahl der Patienten mit ≥1 SUE
  - Anzahl der Patienten mit ≥1 SUE nach SOC und PT, analysiert nach SOC und PT (≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm)
- UE, die zu einem Therapieabbruch führten:
  - Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE, das zum Therapieabbruch führte
  - Deskriptive Darstellung der Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE, das zum Therapieabbruch führte, nach SOC und PT

Studie	Operationalisierung
	Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt: • Milde UE (Grad ≥ 1) o Anzahl der Patienten mit ≥ 1 milden UE (Grad ≥ 1) o Anzahl der Patienten mit ≥ 1 milden UE (Grad ≥ 1), analysiert nach SOC und PT (≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) • Moderate UE (Grad ≥ 2) o Anzahl der Patienten mit ≥ 1 moderaten UE (Grad ≥ 2) o Anzahl der Patienten mit ≥ 1 moderaten UE (Grad ≥ 2), analysiert nach SOC und PT (≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PEGASUS	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die UE wurden anhand objektiver und standardisierter Kriterien systematisch erfasst und klassifiziert. Sämtliche relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen dokumentiert und berichtet. Für die Sicherheitsanalysen wurde die *Safety*-Population herangezogen.. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist somit in der Studie PEGASUS adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige endpunktspezifische Verzerrungsaspekte konnten nicht

identifiziert werden. Für die Analysen der UE ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Endpunktebene auszugehen.

4.3.1.3.1.3.1 Unerwünschte Ereignisse

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl jeglicher UE, unabhängig vom Schweregrad

PEGASUS	**Behandlungsarm**		**Pegvaliase vs. Phe-restriktive Diät Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**			
N	**36**	**19**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE					
n (%)	36 (100 %)	19 (100 %)	1,13 [0,951; 1,336] 0,1234	10,43 [0,475; 229,047] 0,1234	0,11 [-0,033; 0,243] 0,1152
Ja (%) Nein (%)	36 (100 %) 0 (0 %)	17 (89 %) 2 (11 %)			
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl jeglicher UE, unabhängig vom Schweregrad, nach SOC und PT

PEGASUS	**Behandlungsarm**		**Pegvaliase vs. Phe-restriktive Diät Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**			
N	**36**	**19**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT ≥ 10 % in jedem Studienarm					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	**28 (78 %)**	**13 (68 %)**	**1,14 [0,800; 1,616] 0,5222**	**1,62 [0,465; 5,617] 0,5222**	**0,09 [-0,156; 0,343] 0,5222**

PEGASUS	Behandlungsarm		Pegvaliase vs. Phe-restriktive Diät Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Pegvaliase	Phe-restriktive Diät			
N	**36**	**19**	**RR**	**OR**	**ARR**
COVID-19 (PT)	1 (3 %)	4 (21 %)	0,13 [0,016; 1,099] **0,0435**	0,11 [0,011; 1,040] **0,0435**	-0,18 [-0,374; 0,008] **0,0435**
Nasopharyngitis (PT)	4 (11 %)	5 (26 %)	0,42 [0,128; 1,390] 0,2489	0,35 [0,082; 1,503] 0,2489	-0,15 [-0,375; 0,071] 0,2489
Rhinitis (PT)	2 (6 %)	2 (11 %)	0,53 [0,081; 3,457] 0,6022	0,50 [0,065; 3,863] 0,6022	-0,05 [-0,207; 0,107] 0,6022
Sinusitis (PT)	0 (0 %)	2 (11 %)	0,11 [0,005; 2,144] 0,1234	0,10 [0,004; 2,106] 0,1234	-0,11 [-0,243; 0,033] 0,1152
Infektion der oberen Atemwege (PT)	15 (42 %)	7 (37 %)	1,13 [0,559; 2,287] 0,7794	1,22 [0,390; 3,843] 0,7794	0,05 [-0,222; 0,318] 0,7794
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	**34 (94 %)**	**6 (32 %)**	**2,99 [1,536; 5,825] < 0,0001**	**36,83 [6,574; 206,358] < 0,0001**	**0,63 [0,407; 0,851] < 0,0001**
Ermüdung (PT)	8 (22 %)	2 (11 %)	2,11 [0,497; 8,967] 0,4653	2,43 [0,461; 12,805] 0,4653	0,12 [-0,077; 0,311] 0,4653
Grippeähnliche Erkrankung (PT)	2 (6 %)	2 (11 %)	0,53 [0,081; 3,457] 0,6022	0,50 [0,065; 3,863] 0,6022	-0,05 [-0,207; 0,107] 0,6022
Blauer Fleck an der Injektionsstelle (PT)	8 (22 %)	0 (0 %)	9,19 [0,559; 151,085] **0,0405**	11,63 [0,634; 213,465] **0,0405**	0,22 [0,086; 0,358] **0,0404**
Erythem an der Injektionsstelle (PT)	28 (78 %)	0 (0 %)	30,81 [1,984; 478,405] **< 0,0001**	130,76 [7,125; > 999] **< 0,0001**	0,78 [0,642; 0,914] **< 0,0001**

PEGASUS	Behandlungsarm		Pegvaliase vs. Phe-restriktive Diät Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Pegvaliase	Phe-restriktive Diät			
N	**36**	**19**	**RR**	**OR**	**ARR**
Verhärtung an der Injektionsstelle (PT)	12 (33 %)	0 (0 %)	13,51 [0,844; 216,493] **0,0046**	19,90 [1,107; 357,530] **0,0046**	0,33 [0,179; 0,487] **0,0045**
Ödem an der Injektionsstelle (PT)	6 (17 %)	0 (0 %)	7,03 [0,417; 118,428] 0,0784	8,31 [0,443; 155,972] 0,0784	0,17 [0,045; 0,288] 0,0826
Schmerzen an der Injektionsstelle (PT)	22 (61 %)	0 (0 %)	24,32 [1,556; 380,168] **< 0,0001**	60,52 [3,385; > 999] **< 0,0001**	0,61 [0,452; 0,770] **< 0,0001**
Jucken an der Injektionsstelle (PT)	19 (53 %)	0 (0 %)	21,08 [1,342; 331,055] **< 0,0001**	43,46 [2,439; 774,430] **< 0,0001**	0,53 [0,365; 0,691] **< 0,0001**
Ausschlag an der Injektionsstelle (PT)	6 (17 %)	0 (0 %)	7,03 [0,417; 118,428] 0,0784	8,31 [0,443; 155,972] 0,0784	0,17 [0,045; 0,288] 0,0826
Reaktion an der Injektionsstelle (PT)	6 (17 %)	0 (0 %)	7,03 [0,417; 118,428] 0,0784	8,31 [0,443; 155,972] 0,0784	0,17 [0,045; 0,288] 0,0826
Schwellung an der Injektionsstelle (PT)	17 (47 %)	0 (0 %)	18,92 [1,200; 298,317] **0,0001**	35,00 [1,964; 623,719] **0,0001**	0,47 [0,309; 0,635] **0,0002**
Urtikaria an der Injektionsstelle (PT)	5 (14 %)	0 (0 %)	5,95 [0,346; 102,126] 0,0837	6,81 [0,357; 130,054] 0,0837	0,14 [0,026; 0,252] 0,1518
Wärmegefühl an der Injektionsstelle (PT)	7 (19 %)	0 (0 %)	8,11 [0,488; 134,750] **0,0413**	9,92 [0,535; 183,713] **0,0413**	0,19 [0,065; 0,324] 0,0823
Fieber (PT)	15 (42 %)	1 (5 %)	7,92 [1,130; 55,447] **0,0049**	12,86 [1,543; 107,102] **0,0049**	0,36 [0,174; 0,554] **0,0049**

PEGASUS	Behandlungsarm		Pegvaliase vs. Phe-restriktive Diät Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Pegvaliase	Phe-restriktive Diät			
N	**36**	**19**	**RR**	**OR**	**ARR**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	**31 (86 %)**	**6 (32 %)**	**2,73 [1,389; 5,354] 0,0001**	**13,43 [3,475; 51,923] 0,0001**	**0,55 [0,308; 0,783] 0,0001**
Arthralgie (PT)	27 (75 %)	1 (5 %)	14,25 [2,095; 96,906] **< 0,0001**	54,00 [6,288; 463,742] **< 0,0001**	0,70 [0,524; 0,871] **< 0,0001**
Rückenschmerzen (PT)	6 (17 %)	3 (16 %)	1,06 [0,297; 3,757] 1,0000	1,07 [0,235; 4,843] 1,0000	0,01 [-0,195; 0,213] 1,0000
Gelenkschwellung (PT)	5 (14 %)	0 (0 %)	5,95 [0,346; 102,126] 0,0837	6,81 [0,357; 130,054] 0,0837	0,14 [0,026; 0,252] 0,1518
Myalgie (PT)	7 (19 %)	1 (5 %)	3,69 [0,490; 27,856] 0,2389	4,34 [0,493; 38,292] 0,2389	0,14 [-0,022; 0,306] 0,2389
Nackenschmerzen (PT)	1 (3 %)	2 (11 %)	0,26 [0,026; 2,726] 0,2716	0,24 [0,021; 2,869] 0,2716	-0,08 [-0,226; 0,071] 0,2716
Schmerz in einer Extremität (PT)	10 (28 %)	2 (11 %)	2,64 [0,642; 10,839] 0,1830	3,27 [0,636; 16,797] 0,1830	0,17 [-0,029; 0,374] 0,1830
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	**26 (72 %)**	**9 (47 %)**	**1,52 [0,911; 2,553] 0,0840**	**2,89 [0,907; 9,205] 0,0840**	**0,25 [-0,019; 0,517] 0,0840**
Schwindelgefühl (PT)	11 (31 %)	2 (11 %)	2,90 [0,716; 11,776] 0,1803	3,74 [0,734; 19,046] 0,1803	0,20 [-0,004; 0,404] 0,1803
Kopfschmerzen (PT)	24 (67 %)	8 (42 %)	1,58 [0,890; 2,816] 0,0935	2,75 [0,876; 8,636] 0,0935	0,25 [-0,025; 0,516] 0,0935

PEGASUS	Behandlungsarm		Pegvaliase vs. Phe-restriktive Diät Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Pegvaliase	Phe-restriktive Diät			
N	**36**	**19**	**RR**	**OR**	**ARR**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	**18 (50 %)**	**11 (58 %)**	**0,86 [0,522; 1,429] 0,7769**	**0,73 [0,237; 2,231] 0,7769**	**-0,08 [-0,355; 0,197] 0,7769**
Schmerzen Oberbauch (PT)	4 (11 %)	3 (16 %)	0,70 [0,175; 2,825] 0,6823	0,67 [0,133; 3,344] 0,6823	-0,05 [-0,240; 0,147] 0,6823
Diarrhö (PT)	1 (3 %)	4 (21 %)	0,13 [0,016; 1,099] **0,0435**	0,11 [0,011; 1,040] **0,0435**	-0,18 [-0,374; 0,008] **0,0435**
Übelkeit (PT)	11 (31 %)	3 (16 %)	1,94 [0,613; 6,107] 0,3337	2,35 [0,566; 9,733] 0,3337	0,15 [-0,075; 0,370] 0,3337
Erbrechen (PT)	10 (28 %)	2 (11 %)	2,64 [0,642; 10,839] 0,1830	3,27 [0,636; 16,797] 0,1830	0,17 [-0,029; 0,374] 0,1830
Untersuchungen (SOC)	**23 (64 %)**	**4 (21 %)**	**3,03 [1,228; 7,499] 0,0041**	**6,63 [1,816; 24,241] 0,0041**	**0,43 [0,187; 0,670] 0,0041**
Aminosäurespiegel erniedrigt (PT)	9 (25 %)	0 (0 %)	10,27 [0,630; 167,429] **0,0109**	13,47 [0,740; 245,445] **0,0109**	0,25 [0,109; 0,391] **0,0202**
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT)	5 (14 %)	0 (0 %)	5,95 [0,346; 102,126] 0,0837	6,81 [0,357; 130,054] 0,0837	0,14 [0,026; 0,252] 0,1518
Komplementfaktor C4 erniedrigt (PT)	4 (11 %)	0 (0 %)	4,86 [0,276; 85,858] 0,2853	5,40 [0,276; 105,804] 0,2853	0,11 [0,008; 0,214] 0,2864
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	**16 (44 %)**	**10 (53 %)**	**0,84 [0,482; 1,481] 0,5843**	**0,72 [0,236; 2,196] 0,5843**	**-0,08 [-0,359; 0,195] 0,5843**

PEGASUS	Behandlungsarm		Pegvaliase vs. Phe-restriktive Diät Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Pegvaliase	Phe-restriktive Diät			
N	**36**	**19**	**RR**	**OR**	**ARR**
Husten (PT)	8 (22 %)	7 (37 %)	0,60 [0,258; 1,409] 0,3413	0,49 [0,145; 1,658] 0,3413	-0,15 [-0,402; 0,110] 0,3413
Nasenverstopfung (PT)	9 (25 %)	7 (37 %)	0,68 [0,300; 1,535] 0,3703	0,57 [0,172; 1,896] 0,3703	-0,12 [-0,377; 0,141] 0,3703
Schmerzen im Oropharynx (PT)	8 (22 %)	6 (32 %)	0,70 [0,286; 1,732] 0,5222	0,62 [0,178; 2,153] 0,5222	-0,09 [-0,343; 0,156] 0,5222
Rhinorrhö (PT)	5 (14 %)	2 (11 %)	1,32 [0,282; 6,172] 1,0000	1,37 [0,240; 7,836] 1,0000	0,03 [-0,145; 0,212] 1,0000
Sinus Sekretstauung (PT)	4 (11 %)	0 (0 %)	4,86 [0,276; 85,858] 0,2853	5,40 [0,276; 105,804] 0,2853	0,11 [0,008; 0,214] 0,2864
Niesen (PT)	0 (0 %)	2 (11 %)	0,11 [0,005; 2,144] 0,1234	0,10 [0,004; 2,106] 0,1234	-0,11 [-0,243; 0,033] 0,1152
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	**20 (56 %)**	**3 (16 %)**	**3,52 [1,196; 10,348] 0,0087**	**6,67 [1,648; 26,965] 0,0087**	**0,40 [0,167; 0,628] 0,0087**
Alopezie (PT)	4 (11 %)	0 (0 %)	4,86 [0,276; 85,858] 0,2853	5,40 [0,276; 105,804] 0,2853	0,11 [0,008; 0,214] 0,2864
Erythem (PT)	6 (17 %)	0 (0 %)	7,03 [0,417; 118,428] 0,0784	8,31 [0,443; 155,972] 0,0784	0,17 [0,045; 0,288] 0,0826
Pruritus (PT)	5 (14 %)	1 (5 %)	2,64 [0,332; 20,993] 0,6525	2,90 [0,314; 26,844] 0,6525	0,09 [-0,065; 0,237] 0,6525
Ausschlag (PT)	7 (19 %)	1 (5 %)	3,69 [0,490; 27,856] 0,2389	4,34 [0,493; 38,292] 0,2389	0,14 [-0,022; 0,306] 0,2389

PEGASUS	Behandlungsarm		Pegvaliase vs. Phe-restriktive Diät Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Pegvaliase	Phe-restriktive Diät			
N	**36**	**19**	**RR**	**OR**	**ARR**
Urtikaria (PT)	7 (19 %)	0 (0 %)	8,11 [0,488; 134,750] **0,0413**	9,92 [0,535; 183,713] **0,0413**	0,19 [0,065; 0,324] **0,0823**
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	**10 (28 %)**	**8 (42 %)**	**0,66 [0,313; 1,390] 0,3677**	**0,53 [0,165; 1,698] 0,3677**	**-0,14 [-0,409; 0,123] 0,3677**
Kontusion (PT)	3 (8 %)	2 (11 %)	0,79 [0,145; 4,337] 1,0000	0,77 [0,118; 5,076] 1,0000	-0,02 [-0,187; 0,143] 1,0000
Sonnenbrand (PT)	0 (0 %)	2 (11 %)	0,11 [0,005; 2,144] 0,1234	0,10 [0,004; 2,106] 0,1234	-0,11 [-0,243; 0,033] 0,1152
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	**11 (31 %)**	**3 (16 %)**	**1,94 [0,613; 6,107] 0,3337**	**2,35 [0,566; 9,733] 0,3337**	**0,15 [-0,075; 0,370] 0,3337**
Anämie (PT)	4 (11 %)	0 (0 %)	4,86 [0,276; 85,858] 0,2853	5,40 [0,276; 105,804] 0,2853	0,11 [0,008; 0,214] 0,2864
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	**10 (28 %)**	**2 (11 %)**	**2,64 [0,642; 10,839] 0,1830**	**3,27 [0,636; 16,797] 0,1830**	**0,17 [-0,029; 0,374] 0,1830**
Injektionsangst (PT)	4 (11 %)	0 (0 %)	4,86 [0,276; 85,858] 0,2853	5,40 [0,276; 105,804] 0,2853	0,11 [0,008; 0,214] 0,2864
Panikattacke (PT)	4 (11 %)	0 (0 %)	4,86 [0,276; 85,858] 0,2853	5,40 [0,276; 105,804] 0,2853	0,11 [0,008; 0,214] 0,2864
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	**9 (25 %)**	**1 (5 %)**	**4,75 [0,649; 34,743] 0,1385**	**6,00 [0,699; 51,527] 0,1385**	**0,20 [0,024; 0,371] 0,1385**

PEGASUS	Behandlungsarm		Pegvaliase vs. Phe-restriktive Diät Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Pegvaliase	Phe-restriktive Diät			
N	**36**	**19**	**RR**	**OR**	**ARR**
Appetit vermindert (PT)	4 (11 %)	1 (5 %)	2,11 [0,253; 17,582] 0,6490	2,25 [0,233; 21,694] 0,6490	0,06 [-0,085; 0,202] 0,6490
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	**5 (14 %)**	**2 (11 %)**	**1,32 [0,282; 6,172] 1,0000**	**1,37 [0,240; 7,836] 1,0000**	**0,03 [-0,145; 0,212] 1,0000**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	**5 (14 %)**	**1 (5 %)**	**2,64 [0,332; 20,993] 0,6525**	**2,90 [0,314; 26,844] 0,6525**	**0,09 [-0,065; 0,237] 0,6525**
Gefäßerkrankungen (SOC)	**5 (14 %)**	**1 (5 %)**	**2,64 [0,332; 20,993] 0,6525**	**2,90 [0,314; 26,844] 0,6525**	**0,09 [-0,065; 0,237] 0,6525**
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)	**3 (8 %)**	**2 (11 %)**	**0,79 [0,145; 4,337] 1,0000**	**0,77 [0,118; 5,076] 1,0000**	**-0,02 [-0,187; 0,143] 1,0000**
Dysmenorrhoe (PT)	2 (6 %)	2 (11 %)	0,53 [0,081; 3,457] 0,6022	0,50 [0,065; 3,863] 0,6022	-0,05 [-0,207; 0,107] 0,6022
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Die Studie PEGASUS zeigt für den Endpunkt Anzahl an Patienten mit mindestens einem UE jeglichen Schweregrades keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Pegvaliase gegenüber der *Phe*-restriktiven Diät: Alle Pegvaliase-Patienten berichteten mindestens ein UE im Vergleich zu 89 % unter *Phe*-restriktiver Diät (RR: 1,13; 95 %-KI [0,951; 1,336]; p = 0,1234). Auf SOC- und PT-Ebene zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Pegvaliase gegenüber der *Phe*-restriktiven Diät für die SOC Untersuchungen (einschließlich PT Aminosäurespiegel erniedrigt), für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (einschließlich PT Arthralgie), sowie zur SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (einschließlich PTs Blauer Fleck an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Jucken an der

Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Wärmegefühl an der Injektionsstelle und Fieber). Aufgrund des breiten KI sind die Unterschiede in den PTs Blauer Fleck an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle und Wärmegefühl an der Injektionsstelle jedoch nicht klinisch relevant. Darüber hinaus zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für den PT Urtikaria, ohne dass die übergeordnete SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes eine statistische Signifikanz erreichte. Zugunsten von Pegvaliase gegenüber der *Phe*-restriktiven Diät zeigten sich auf PT-Ebene statistisch signifikante Unterschiede im PT COVID-19 und PT Diarrhö. Für die weiteren SOC und PT lagen keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede vor. Insgesamt waren die unter Pegvaliase beobachteten unerwünschten Ereignisse überwiegend milder Ausprägung (Grad 1 und 2) (Anhang 4-G).

Insgesamt stehen die Daten der Jugendlichen im Einklang mit dem bei Erwachsenen bekannten Sicherheitsprofil, da Art und Häufigkeit der Ereignisse mit den Ergebnissen der PRISM-Studien bei Erwachsenen vergleichbar, jedoch insgesamt weniger schwerwiegend ausgeprägt waren [23]. Die berichteten UE entsprechen dem in der SmPC beschriebenen Sicherheitsprofil und es wurden im Rahmen der Bewertung der Daten zur Indikationserweiterung keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert [3; 30].

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.3.2 Schwere unerwünschte Ereignisse

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Schwere UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl jeglicher schweren UE (Grad ≥ 3)

PEGASUS	**Behandlungsarm**		**Pegvaliase vs. Phe-restriktive Diät Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**			
N	**36**	**19**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE mit Grad ≥ 3					
n (%)	36 (100 %)	19 (100 %)	4,22 [0,570; 31,298] 0,1411	5,14 [0,592; 44,663] 0,1411	0,17 [0,001; 0,338] 0,1411
Ja (%) Nein (%)	8 (22 %) 28 (78 %)	1 (5 %) 18 (95 %)			
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Schwere UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl jeglicher schweren UE (Grad ≥ 3) nach SOC und PT

PEGASUS	**Behandlungsarm**		**Pegvaliase vs. Phe-restriktive Diät Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**			
N	**36**	**19**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE mit Grad ≥ 3 nach SOC und PT ≥ 5 % in jedem Studienarm					
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	**3 (8 %)**	**0 (0 %)**	**3,78 [0,206; 69,655] 0,2875**	**4,07 [0,200; 83,104] 0,2875**	**0,08 [-0,007; 0,174] 0,5437**
Anaphylaktische Reaktion (PT)	3 (8 %)	0 (0 %)	3,78 [0,206; 69,655] 0,2875	4,07 [0,200; 83,104] 0,2875	0,08 [-0,007; 0,174] 0,5437

PEGASUS	Behandlungsarm		Pegvaliase vs. Phe-restriktive Diät Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Pegvaliase	Phe-restriktive Diät			
N	**36**	**19**	**RR**	**OR**	**ARR**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	**2 (6 %)**	**0 (0 %)**	**2,70 [0,136; 53,597] 0,5325**	**2,83 [0,129; 61,906] 0,5325**	**0,06 [-0,019; 0,130] 0,5394**
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen (SOC)	**0 (0 %)**	**1 (5 %)**	**0,18 [0,008; 4,222] 0,1234**	**0,17 [0,007; 4,353] 0,1234**	**-0,05 [-0,153; 0,048] 0,3455**
Hyperphenylalaninämie (PT)	0 (0 %)	1 (5 %)	0,18 [0,008; 4,222] 0,1234	0,17 [0,007; 4,353] 0,1234	-0,05 [-0,153; 0,048] 0,3455
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Hinsichtlich der Anzahl an Patienten mit schweren UEs (Grad ≥ 3) zeigte die PEGASUS-Studie keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Pegvaliase und der *Phe*-restriktiven Diät auf Ebene der Gesamtraten: 22 % der Pegvaliase-Patienten berichteten mindestens ein schweres UE im Vergleich zu 5 % unter *Phe*-restriktiver Diät (RR: 4,22*;* 95 %-KI [0,570; 31,298]; p = 0,1411). Auch bei Betrachtung der SOC- und PT-Ebene wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.3.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für SUE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl jeglicher SUE

PEGASUS	**Behandlungsarm**		**Pegvaliase vs. Phe-restriktive Diät Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**			
N	**36**	**19**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE					
n (%)	36 (100 %)	19 (100 %)	1,06 [0,102; 10,906] 1,0000	1,06 [0,090; 12,487] 1,0000	0,00 [-0,122; 0,128] 1,0000
Ja (%) Nein (%)	2 (6 %) 34 (94 %)	1 (5 %) 18 (95 %)			
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Tabelle 4-65: Ergebnisse für SUE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl jeglicher SUE nach SOC und PT

PEGASUS	**Behandlungsarm**		**Pegvaliase vs. Phe-restriktive Diät Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**			
N	**36**	**19**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE nach SOC und PT ≥ 5 % in jedem Studienarm					
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	**2 (6 %)**	**0 (0 %)**	**2,70 [0,136; 53,597] 0,5325**	**2,83 [0,129; 61,906] 0,5325**	**0,06 [-0,019; 0,130] 0,5394**
Anaphylaktische Reaktion (PT)	2 (6 %)	0 (0 %)	2,70 [0,136; 53,597] 0,5325	2,83 [0,129; 61,906] 0,5325	0,06 [-0,019; 0,130] 0,5394

PEGASUS	Behandlungsarm		Pegvaliase vs. Phe-restriktive Diät Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Pegvaliase	Phe-restriktive Diät			
N	**36**	**19**	**RR**	**OR**	**ARR**
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen (SOC)	**0 (0 %)**	**1 (5 %)**	**0,18 [0,008; 4,222] 0,1234**	**0,17 [0,007; 4,353] 0,1234**	**-0,05 [-0,153; 0,048] 0,3455**
Hyperphenylalaninämie (PT)	0 (0 %)	1 (5 %)	0,18 [0,008; 4,222] 0,1234	0,17 [0,007; 4,353] 0,1234	-0,05 [-0,153; 0,048] 0,3455
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Die Studie PEGASUS zeigte für SUE keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Pegvaliase und der *Phe*-restriktiven Diät auf Ebene der Gesamtrate: 6 % der Pegvaliase-Patienten berichteten mindestens ein SUE im Vergleich zu 5 % unter *Phe*-restriktiver Diät (RR: 1,06; 95 %-KI [0,102; 10,906]; p = 1,0000). Auch auf SOC- oder PT-Ebene wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.3.4 Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führen, für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für UE, die zu einem Therapieabbruch führten, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE

PEGASUS	**Behandlungsarm**		**Pegvaliase vs. Phe-restriktive Diät Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**			
N	**36**	**19**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE					
n (%)	36 (100 %)	19 (100 %)	2,70 [0,136; 53,597] 0,5325	2,83 [0,129; 61,906] 0,5325	0,06 [-0,019; 0,130] 0,5394
Ja (%) Nein (%)	2 (6 %) 34 (94 %)	0 (0 %) 19 (100 %)			
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Tabelle 4-67: Ergebnisse für UE, die zu einem Therapieabbruch führten, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Deskriptive Darstellung jeglicher UE, die zu einem Therapieabbruch führten, nach SOC und PT

PEGASUS	**Behandlungsarm**	
	Pegvaliase	**Phe-restriktive Diät**
N	**36**	**19**
Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT		
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	**2 (6 %)**	**0 (0 %)**
Anaphylaktische Reaktion (PT)	2 (6 %)	0 (0 %)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Die Studie PEGASUS zeigt für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Pegvaliase und der *Phe*-restriktiven Diät auf SOC- und PT-Ebene. Insgesamt brachen 6 % der Pegvaliase-Patienten die Therapie aufgrund von UE ab, während im Arm der *Phe*-restriktiven Diät keine Therapieabbrüche aufgrund von UE auftraten.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht

durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [19]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren

[16] unbesetzt

Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-68 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Nicht zutreffend.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Für Orphan Drugs ist gemäß Anlage II.1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA (Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgabe für technische Standards) eine Darstellung von Subgruppenanalysen nicht zwingend notwendig. Auf eine Darstellung von Subgruppenanalysen wird daher innerhalb dieses Dossiers verzichtet.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-69 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-69: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Nicht zutreffend.						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich" und „männlich") als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig" und „hoch") eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*

- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- beziehungsweise Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-71: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
et cetera	et cetera	et cetera	et cetera		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs 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.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch/ niedrig>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/ nein>	<hoch/ niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.2.5.5.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 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.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-75: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-21 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-76: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-77: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-78: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.2.5.5.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen 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.

Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-80: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen 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.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.2.5.5.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Evidenzstufe

Bei der vorgelegten Studie PEGASUS handelt es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-3-Studie der Evidenzstufe Ib gemäß VerfO des G-BA. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine Recherche in öffentlich zugänglichen Studienregistern sowie durch eine systematische bibliografische Literaturrecherche gewährleistet.

Studienqualität

Die herangezogene Studie wurde mittels CONSORT-Statement (siehe Anhang 4-E) beschrieben und anhand der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials (siehe Anhang 4-F) auf ihre Aussagesicherheit überprüft. Bei der in das Dossier eingeschlossenen Studie PEGASUS handelt es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-3-Studie. Die Randomisierung erfolgte zentral und computergestützt

über ein IVRS/IWRS-System, wodurch eine Selektionsverzerrung ausgeschlossen wurde. Eine Verblindung war aufgrund der grundlegend unterschiedlichen Interventionen (subkutane Injektion von Pegvaliase vs. *Phe*-restriktive Diät) nicht umsetzbar. Da es sich bei den primären und sekundären Endpunkten jedoch um objektiv messbare Zielgrößen handelt, die nicht durch die Kenntnis der Behandlungszuordnung beeinflusst werden konnten, ist trotz des offenen Studiendesigns das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen.

Validität der Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens basierte auf Endpunkten aus den Dimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit. Zur Operationalisierung wurden patientenrelevante Endpunkte herangezogen, die mittels validierter generischer und krankheitsspezifischer Instrumente erhoben wurden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, das heißt, beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Mortalität

PKU ist eine unheilbare, lebenslange Erkrankung, die mit Begleiterkrankungen einhergeht, welche die allgemeinen Gesundheitsrisiken einschließlich des Mortalitätsrisikos erhöhen können. Dennoch ist bei PKU-Patienten keine erhöhte Sterblichkeitsrate zu erwarten. Dies ist vor allem auf das hohe Krankheitsbewusstsein, etablierte Neugeborenen-Screening-Programme und die frühzeitige Einleitung einer *Phe*-restriktiven Diät zurückzuführen [8; 9]. Aus diesem Grund wurde das Gesamtüberleben in der PEGASUS-Studie nicht als Endpunkt erfasst, insbesondere angesichts der untersuchten Studienpopulation und der Studiendauer. Etwaige Todesfälle wurden im Zusammenhang mit UE erhoben. Es traten keine Todesfälle während der Studie auf.

Morbidität

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

Die Senkung der *Phe*-Konzentration im Blut stellt das primäre Behandlungsziel bei PKU dar und ist von unmittelbarer klinischer Relevanz für die betroffenen Patienten. Die erhöhte Blut-*Phe*-Konzentration ist die direkte Folge des *PAH*-Mangels und dient als etablierter klinischer Marker zur Beurteilung der Krankheitskontrolle. Die Reduktion der Blut-*Phe*-Konzentration ist der Eckpfeiler des empfohlenen PKU-Managements gemäß internationaler Leitlinien [9].

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

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

Darüber hinaus ist die Robustheit der *Phe*-Kontrolle unter Pegvaliase hervorzuheben: Kein Patient, der mit Pegvaliase behandelt wurde, zeigte einen Anstieg der *Phe*-Werte um ≥ 15 %, während dies bei 26 % der Patienten unter der *Phe*-restriktiven Diät beobachtet wurde (RR: 0,05; 95 %-KI [0,003; 0,844]; p = 0,0012). Hinsichtlich des Erreichens des therapeutischen Zielwerts gemäß europäischer Leitlinie wurde nach 73 Wochen bei 47 % der Patienten unter Pegvaliase ein *Phe*-Wert von ≤ 600 µmol/l gemessen gegenüber nur 5 % unter *Phe*-restriktiver Diät (RR: 8,97; 95 %-KI [1,291; 62,354]; p = 0,0020). Einen *Phe*-Wert von ≤ 360 µmol/l erreichten 28 % der Patienten unter Pegvaliase gegenüber 5 % unter *Phe*-restriktiver Diät (RR: 5,28; 95 %-KI [0,729; 38,190]; p = 0,0752). Darüber hinaus erzielten 19 % der Patienten unter Pegvaliase einen *Phe*-Wert von ≤ 120 µmol/l, während dies bei keinem Patienten unter *Phe*-restriktiver Diät der Fall war (RR: 8,11; 95 %-KI [0,488; 134,750]; p = 0,0413). Der Schwellenwert ≤ 120 µmol/l entspricht dem physiologischen *Phe*-Bereich der Allgemeinbevölkerung ohne PKU (ca. ≤ 137 µmol/l) und zeigt somit eine Normalisierung des *Phe*-Stoffwechsels an – ein Therapieziel, das unter konventioneller *Phe*-restriktiver Diät praktisch nicht erreichbar ist [10; 11]. Zudem erreichten Patienten unter Pegvaliase die definierten Zielwerte sowie die vordefinierten prozentualen Reduktionen statistisch signifikant schneller als unter der *Phe*-restriktiven Diät (siehe Anhang 4-G). Über die Betrachtung einzelner Messzeitpunkte hinaus ist die Dauerhaftigkeit der *Phe*-Kontrolle von besonderer klinischer Bedeutung, da *Phe*-Werte natürlichen Schwankungen unterliegen, sodass ein einzelner erhöhter Messwert nicht zwangsläufig eine unzureichende Stoffwechselkontrolle widerspiegelt. Um diese Variabilität zu berücksichtigen, wurde die anhaltende *Phe*-Reduktion mittels SPR analysiert: Bis Woche 73 erreichten 42 % der Patienten unter Pegvaliase eine SPR von ≤ 600 µmol/l mit einer mittleren Zeit bis zum Erreichen von SPR von 7,4 Monaten (SD: 3,9). Unter *Phe*-restriktiver Diät erreichte kein Patient eine SPR (siehe Anhang 4-G).

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

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

Die Kontrolle der *Phe*-Konzentration im Blut ist bei pädiatrischen PKU-Patienten von zentraler Bedeutung für die neurokognitive Entwicklung und Funktion. Verschiedene Studien belegen, dass der Grad der neurokognitiven Beeinträchtigungen bei PKU mit der *Phe*-Konzentration im Blut assoziiert ist [12]. Des Weiteren ergab eine Metaanalyse, dass jeder Anstieg der *Phe*-Spiegel um 100 µmol/l zur Reduktion des Intelligenzquotienten um 1,8 - 3,8 Punkte führt [13]. Die aktuelle Studienlage weist darauf hin, dass eine Absenkung der *Phe*-Konzentration auf unter 600 µmol/l mit klinisch relevanten Verbesserungen der neurokognitiven Symptomatik einhergeht [9].

Patienten mit PKU weisen im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung häufig neurokognitive Defizite auf, insbesondere bei der kognitiven Funktion sowie beim Arbeitsgedächtnis, bei der inhibitorischen Kontrolle und bei der Aufmerksamkeitssteuerung [14]. Konkret äußert sich dies bei Kindern und Jugendlichen in Schwierigkeiten, sich über längere Zeit auf eine Aufgabe zu

konzentrieren sowie Informationen aufzunehmen und zu behalten. Betroffenen beschreiben diesen Zustand häufig als „*brain fog"*. Diese kognitiven Beeinträchtigungen führen zu erheblichen Problemen in Schule und Ausbildung mit potenziell langfristigen Konsequenzen für die beruflichen Möglichkeiten [15; 16].

Der ADHD RS-IV-Fragebogen wurde in der Studie verwendet, um die Wirkung der Pegvaliase-Behandlung auf die neurokognitiven Symptome zu beurteilen. Aus der Literatur geht hervor, dass Unaufmerksamkeit bei Personen mit PKU häufiger auftritt als Hyperaktivität und Impulsivität. Daher wird insbesondere die Subskala Unaufmerksamkeit des ADHD RS-IV als relevant angesehen und in den Auswertungen berücksichtigt. Die Patientenrelevanz des ADHD RS-IV begründet sich darin, dass das Instrument spezifisch die Aufmerksamkeitsdefizite erfasst, die zu realen Einschränkungen im schulischen, alltäglichen und familiären Leben führen. Der G-BA bestätigte im Erstbewertungsverfahren von Pegvaliase, dass der ADHD RS-IV als patientenrelevant angesehen werden kann [4]. Vor diesem Hintergrund wurde in der PEGASUS-Studie der ADHD RS-IV zur Beurteilung der Unaufmerksamkeitssymptome erhoben.

Die Analysen für den Endpunkt ADHD RS-IV ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Pegvaliase und der *Phe*-restriktiven Diät. Dies ist vor dem Hintergrund der niedrigen Baseline-Werte und des damit einhergehenden begrenzten Verbesserungspotenzials zu interpretieren. Diese Beobachtung steht im Einklang mit Daten aus der erwachsenen PKU-Population: Die PRISM-Studien zeigten, dass Erwachsene mit erhöhten Baseline-Unaufmerksamkeitswerten (IA-Score ≥ 10) eine Symptomreduktion von über 50 % erreichten, während der Effekt bei Patienten mit niedrigerer Ausgangssymptomatik deutlich geringer ausgeprägt war [17]. Die Ergebnisse stehen demnach nicht im Widerspruch zur wissenschaftlich belegten Assoziation zwischen *Phe*-Senkung und neurokognitiver Verbesserung [18], sondern reflektieren die spezifischen Charakteristika der Studienpopulation mit überwiegend milder ADHD-Symptomatik zu Studienbeginn. Aus diesem Grund war ein vergleichbares Ausmaß der Symptomreduktion, das bei den erwachsenen PKU-Patienten beobachtet wurde, in der PEGASUS-Studie nicht zu erwarten. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch begleitende ADHD-Medikation kann weitgehend ausgeschlossen werden, da nur ein geringer Anteil der Patienten eine solche Begleitmedikation erhielt. Nichtsdestotrotz konnte beobachtet werden, dass die neurokognitive Funktion in beiden Behandlungsarmen über den Studienverlauf stabil war, mit einem konsistenten numerischen Trend zur Verbesserung zugunsten von Pegvaliase: Unter Pegvaliase verbesserten sich die mittleren ADHD RS-IV-Scores für die Subskala Unaufmerksamkeit um -1,13 Punkte (SD: 4,883) gegenüber -0,29 Punkten (SD: 7,131) unter *Phe*-restriktiver Diät.

Neben der Aufmerksamkeit spielen exekutive Funktionen wie Inhibition, Arbeitsgedächtnis, Planung und flexibler Aufgabenwechsel eine zentrale Rolle für die Bewältigung des Alltags bei PKU-Patienten. Untersuchungen dokumentieren eine deutliche Korrelation zwischen der exekutiven Funktion und der *Phe*-Stoffwechselkontrolle. Patienten mit PKU berichten, dass die exekutive Dysfunktion die Organisation des täglichen Lebens und das Krankheitsmanagement erheblich erschwert [14; 19]. Der BRIEF2 erfasst diese Defizite in den Bereichen Organisation,

Planung, Arbeitsgedächtnis und Selbstregulierung und wurde in der PEGASUS-Studie zur Bewertung der exekutiven Funktionen im Alltag eingesetzt.

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

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

Ernährungsliberalisierung durch Pegvaliase

Die Möglichkeit, die Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln zu reduzieren und gleichzeitig die Aufnahme aus natürlichen Nahrungsquellen zu erhöhen, ist für PKU-Patienten von zentraler Bedeutung. Bei einer Basistherapie mittels *Phe*-restriktiver Diät müssen fehlende Proteinquellen ersetzt werden, um einem drohenden Nährstoffmangel entgegenzuwirken. Dies erfordert den Verzehr synthetischer Aminosäuremischungen, die mit gastrointestinalen Beschwerden assoziiert sind und von Patienten geschmacklich als belastend empfunden werden. Zudem stellt die aufwändige Mahlzeitenplanung eine dauerhafte Herausforderung im Alltag dar. Diese Belastungen führen insbesondere bei Jugendlichen zu einer abnehmenden Diätadhärenz und damit zu einer unzureichenden Stoffwechselkontrolle [20; 21]. Entsprechend war in Patientenbefragungen die Lockerung der Ernährungsvorschriften der am häufigsten geäußerte Wunsch [22].

Bereits in der PRISM-Studie bei Erwachsenen wurde die natürliche Proteinaufnahme als relevanter Endpunkt untersucht. Dort zeigte sich unter Pegvaliase-Behandlung eine signifikante Steigerung der täglichen mittleren Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung von initial 38,5 g (SD: 27,7 g) auf 47,4 g (SD: 28,6 g) nach 12 Monaten und 72,2 g (SD:27,4 g) nach 36 Monaten (Veränderung zu Monat 36: 27,3 g [SD: 33,5 g]; $p < 0,0001$) Gleichzeitig konnte die Proteinaufnahme aus medizinischer Nahrung von initial 26,3 g (SD: 28,2 g) auf 24,2 g (SD: 26,0 g) nach 12 Monaten und 9,2 g (SD: 17,4 g) nach 36 Monaten signifikant reduziert werden (Veränderung zu Monat 36: -14,5 g [SD: 31,6 g]; $p = 0,0039$) [23]. Die Ergebnisse der PEGASUS-Studie bestätigen diese Beobachtungen nun auch für die pädiatrische Population und zeigen, dass die Senkung der Blut-*Phe*-Konzentration unter Pegvaliase eine klinisch relevante Verschiebung der Proteinquellen zugunsten natürlicher Nahrung bei gleichzeitiger, erfolgreicher Aufrechterhaltung der metabolischen Kontrolle ermöglicht.

Für beide Endpunkte zeigten sich ab Woche 33 statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pegvaliase, die sich im weiteren Studienverlauf kontinuierlich verstärkten. Zu Woche 73 betrug die LS MD für die Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln -0,27 g/kg (95 %-KI [-0,385; -0,159]; $p < 0,0001$). Parallel dazu stieg die Proteinaufnahme aus natürlichen Lebensmitteln unter Pegvaliase signifikant zu Woche 73 an (LS MD: 0,26 g/kg; 95 %-KI [0,140; 0,372]; $p < 0,0001$). Beide Effekte sind als klinisch relevant einzustufen für die

Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln (Hedges' g: -1,41; 95 %-KI [-2,068; -0,748]) und für die Proteinaufnahme aus natürlichen Lebensmitteln (Hedges' g: 1,29; 95 %-KI [0,640; 1,940]). Dies zeigt, dass die Pegvaliase-Behandlung eine erhöhte diätetische Flexibilität und zunehmende Liberalisierung der Ernährung ermöglichen kann. Besonders hervorzuheben ist, dass einige Patienten unter Pegvaliase-Behandlung die Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln vollständig einstellen konnten: Unter Pegvaliase erreichten 31 % der Patienten eine vollständige Reduktion der Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln, während dies unter der *Phe*-restriktiven Diät bei keinem Patienten beobachtet wurde. Der Unterschied zugunsten von Pegvaliase war statistisch signifikant (RR: 12,43; 95 %-KI [0,772; 200,134]; p = 0,0048).

In der Studie war die gesamte Proteinaufnahme grundsätzlich stabil zu halten, um die Vergleichbarkeit zwischen den Behandlungsarmen zu gewährleisten. Eine Anpassung der diätetischen Proteinaufnahme war allerdings gemäß Studienprotokoll beim Auftreten einer Hypophenylalaninämie (Blut-*Phe* < 30 µmol/l, bestätigt durch zwei aufeinanderfolgende Messungen) vorgesehen: Nach Absprache mit der Diätassistenz wurde die Zusammensetzung der Proteinquellen angepasst, indem die Aufnahme von Proteinen aus natürlichen Lebensmitteln erhöht und im Gegenzug die Zufuhr aus medizinischen Lebensmitteln reduziert wurde. Im 2. Studienabschnitt war vorgesehen, dass Teilnehmer im Pegvaliase-Arm, deren Blut-*Phe*-Konzentration für mindestens 4 Wochen ≤ 360 µmol/l betrug, ihre diätetische Proteinaufnahme individuell anpassen konnten. Die Möglichkeit zur Ernährungsliberalisierung war in der PEGASUS-Studie somit auch eng an das Erreichen der Erhaltungsphase geknüpft. Diese ist gemäß Studienprotokoll definiert als der Zeitpunkt, an dem Patienten eine Blut-*Phe*-Konzentration von ≤ 600 µmol/l bei stabiler Pegvaliase-Dosis erreichen. Dies erklärt, warum sich die statistisch signifikanten Unterschiede in der Proteinaufnahme erst ab Woche 33 zeigten und sich im weiteren Studienverlauf kontinuierlich verstärkten – zu diesem Zeitpunkt hatten zunehmend mehr Patienten die Erhaltungsphase mit einer stabilen Blut-*Phe*-Kontrolle erreicht und konnten im Rahmen der protokollspezifischen Vorgaben ihre Ernährung anpassen und somit von der diätetischen Flexibilität profitieren.

Im Einklang damit zeigten die Sicherheitsanalysen einen statistisch signifikanten Unterschied im PT Diarrhö zugunsten von Pegvaliase (3 % im Pegvaliase-Arm vs. 21 % im *Phe*-restriktive-Diät-Arm; RR: 0,13; 95 %-KI [0,016; 1,099]; p = 0,0435). Obwohl dieser Unterschied aufgrund des breiten Konfidenzintervalls nicht als klinisch relevant eingestuft wird, ist er aus Patientenperspektive von Bedeutung. Die *Phe*-restriktive Diät ist mit erheblichen gastrointestinalen Belastungen verbunden, die mit den mehrmals täglich eingenommenen synthetischen Aminosäuremischungen im Zusammenhang stehen [9; 24]. Klinische Experten betonten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zu Sepiapterin, dass die Beschaffenheit dieser synthetischen Produkte zu gastrointestinalen Dysfunktionen wie Diarrhö führe [25]. Beispielsweise wird die strenge *Phe*-restriktive Diät mit einer signifikanten Veränderung des Darmmikrobioms assoziiert [26]. Das reduzierte Risiko für Diarrhö unter Pegvaliase-Behandlung stellt somit einen patientenrelevanten Vorteil dar, der möglicherweise mit der durch Pegvaliase ermöglichten Ernährungsliberalisierung zusammenhängt. Während andere pharmakologische Therapieoptionen wie Sapropterin oder Sepiapterin weiterhin eine

Phe-restriktive Diät erfordern, ist Pegvaliase die einzige zugelassene Therapie, die Patienten eine diätetische Flexibilität ermöglicht: Die Patienten können die Proteinaufnahme aus natürlichen Lebensmitteln steigern und sind nicht länger nur auf die Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln angewiesen [27; 28].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hinsichtlich der Gesamtrate an Patienten mit mindestens einem UE zeigte die PEGASUS-Studie keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Pegvaliase und der *Phe*-restriktiven Diät (100 % vs. 89 %; RR: 1,13; 95 %-KI [0,951; 1,336]; p = 0,1234). Auch für schwere UE (Grad ≥ 3; 22 % vs. 5 %; RR: 4,22; 95 %-KI [0,570; 31,298]; p = 0,1411) und schwerwiegende UE (6 % vs. 5 %; RR: 1,06; 95 %-KI [0,102; 10,906]; p = 1,0000) wurden auf Ebene der Gesamtraten sowie auf SOC- und PT-Ebene keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet. Während der Studie traten keine Todesfälle auf. Zwei Patienten (6 %) im Pegvaliase-Arm brachen die Therapie aufgrund einer anaphylaktischen Reaktion ab, während im Arm der *Phe*-restriktiven Diät keine Therapieabbrüche aufgrund von UE auftraten. Anaphylaktische Reaktionen stellen ein bekanntes Risiko bei einer Behandlung mit PEGylierten Proteinen dar, das jedoch durch die im Risikomanagementplan festgelegten Maßnahmen, wie die Verfügbarkeit von Adrenalin-Autoinjektoren und die Schulung von Patienten sowie Betreuungspersonen, als kontrollierbar gilt [29].

Für UE jeglichen Schweregrades zeigten sich auf SOC- und PT-Ebene klinisch signifikante Unterschiede zwischen Pegvaliase gegenüber der *Phe*-restriktiven Diät. Zuungunsten von Pegvaliase waren insbesondere Ereignisse im Zusammenhang mit der Injektionsstelle (SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (inklusive PTs Erythem, Schmerzen, Jucken und Schwellung an der Injektionsstelle) zu beobachten. Das erhöhte Risiko ist im Rahmen der unterschiedlichen Applikationsformen zu bewerten: Während Pegvaliase subkutan verabreicht wurde, treten bei der oral verabreichten *Phe*-restriktiven Diät keine

Komplikationen an der Injektionsstelle auf. Die beobachteten Unterschiede in den SOCs Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (PT Arthralgie) sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Urtikaria) sind im Kontext der immunogenen Eigenschaften von Pegvaliase zu interpretieren. Diese Ereignisse sind bei Biologika zu erwarten und wurden bereits im Rahmen der Zulassung für die Erwachsenenindikation berichtet [2].

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

Zugunsten von Pegvaliase zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im PT Diarrhö (3 % vs. 21 %; RR: 0,1; 95 %-KI [0,016; 1,099] p = 0,0435). Obwohl dieser Unterschied aufgrund des breiten KI nicht als klinisch relevant eingestuft wird, liefert er im Kontext der zuvor beschriebenen Ernährungsliberalisierung ein positives Sicherheitssignal: Die *Phe*-restriktive Diät ist mit erheblichen gastrointestinalen Belastungen verbunden, die insbesondere durch die mehrmals täglich eingenommenen synthetischen Aminosäuremischungen verursacht werden [9; 24]. Das reduzierte Risiko für Diarrhö unter Pegvaliase stellt somit einen patientenrelevanten Vorteil dar, da Pegvaliase als einzige zugelassene Therapie eine Ernährungsliberalisierung ermöglicht und Patienten nicht länger auf die belastenden synthetischen Aminosäuremischungen angewiesen sind.

Insgesamt waren die unter Pegvaliase beobachteten UE überwiegend milder Ausprägung (Grad 1 und 2; siehe Anhang 4-G). Die Daten der Jugendlichen stehen im Einklang mit dem bei Erwachsenen bekannten Sicherheitsprofil, da Art und Häufigkeit der Ereignisse mit den Ergebnissen der PRISM-Studien bei Erwachsenen vergleichbar, jedoch insgesamt weniger schwerwiegend ausgeprägt waren. Es zeigte sich bei Jugendlichen ein tendenziell vorteilhaftes Sicherheitsprofil als bei Erwachsenen, da sowohl schwerwiegende UE (SUE: 6 % vs. 19,9 %) als auch schwere UE (Grad ≥ 3: 22 % vs. 24,5 %) in der pädiatrischen Population seltener auftraten. Hinsichtlich anaphylaktischer Reaktionen zeigten sich bei Jugendlichen in der PEGASUS-Studie vergleichbare Raten wie bei Erwachsenen in den PRISM-Studien [23]. Vor dem Hintergrund, dass schwere UE (Grad ≥ 3) und SUE keine signifikant erhöhte Häufigkeit unter Pegvaliase im Vergleich zur *Phe*-restriktiven Diät zeigten, ist das Sicherheitsprofil auch für Jugendliche mit PKU insgesamt als akzeptabel einzustufen. Darüber hinaus zeigte sich bei Betrachtung der UEs über den Behandlungsverlauf in der Zulassungsstudie PEGASUS, dass die Inzidenz der UEs während der Induktions-/Titrationsphase höher war und während der Erhaltungsphase deutlich abnahm. Dies spricht für eine Stabilisierung der Immunreaktion gegenüber Pegvaliase, die auch bei Dosiserhöhungen während der Erhaltungsphase bestehen bleibt. Diese Stabilisierung des Sicherheitsprofils ist von besonderer klinischer Relevanz, da PKU-Patienten lebenslang auf eine effektive Therapie angewiesen sind: die abnehmende UE-Inzidenz unterstützt somit die langfristige Anwendbarkeit von Pegvaliase im klinischen Alltag und gewährleistet eine günstige Nutzen-Risiko-Bilanz über den gesamten

Behandlungszeitraum [6]. Die berichteten UE stehen im Einklang mit dem in der SmPC beschriebenen Sicherheitsprofil und es wurden im Rahmen der Bewertung der Daten zur Indikationserweiterung keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert [3; 30].

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

Jugendliche mit PKU und unzureichender *Phe*-Kontrolle stellen eine besonders vulnerable Patientengruppe dar, da sie sich in einer kritischen Phase der Hirnentwicklung befinden. Unbehandelt führen die erhöhten *Phe*-Werte zu schweren, oft irreversiblen neurologischen Schäden wie schwerer intellektueller Beeinträchtigung, Epilepsie und psychiatrischen Störungen. Für diese Patientengruppe sind daher die neurologischen Auswirkungen erhöhter *Phe*-Spiegel besonders gravierend. Eine unzureichende Stoffwechselkontrolle in dieser sensiblen Entwicklungsphase kann zu kognitiven und exekutiven Defiziten führen, von denen insbesondere Veränderungen der weißen Substanz potenziell kumulativ und irreversibel sind [31-33].

Um diese Schäden zu vermeiden, ist eine strenge *Phe*-restriktive Diät essenziell. Diese beeinträchtigt jedoch die psychosoziale Gesundheit und Lebensqualität, besonders bei Jugendlichen. Die damit verbundenen Einschränkungen erschweren wiederum die Einhaltung des Diätregimes, was unter anderem zu Essstörungen führen kann [34; 35]. Die mit PKU einhergehende exekutive Dysfunktion macht es zusätzlich schwieriger, ein aufwändiges Diätregime aufrechtzuerhalten [21; 36]. Entsprechend nimmt der Anteil der Patienten, die die empfohlenen Blut-*Phe*-Zielkonzentrationen erreichen, mit zunehmendem Alter deutlich ab – von 88 % in der Altersgruppe von 0 bis 4 Jahren über 50 % bei Jugendlichen (13 – 17 Jahre) auf 33 % bei Erwachsenen ≥ 30 Jahren [37; 38]. Erschwerend kommt hinzu, dass selbst eine konsequent eingehaltene *Phe*-restriktive Diät mit Langzeitfolgen verbunden sein kann, etwa einer gestörten Darmmikrobiota mit potenziellen Auswirkungen auf kognitive Funktionen oder einem erhöhten Risiko für Komorbiditäten wie Diabetes, Adipositas und kardiovaskuläre Erkrankungen (siehe Abschnitt 3.2 in Modul 3).

Selbst bei frühzeitiger und konsequenter Behandlung mittels *Phe*-restriktiver Diät kann eine erhebliche Krankheitslast weiterbestehen. Ein internationales Expertengremium hat festgestellt, dass die Effektivität der *Phe*-restriktiven Diät über die Lebensspanne begrenzt ist und ca. 50 % der betreuten Patienten trotz Vorbehandlung keine ausreichende *Phe*-Kontrolle erreichen [37; 39]. Die verfügbaren *PAH*-Cofaktor-Therapien (Sapropterin, Sepiapterin) sind nur bei Patienten mit Restaktivität der *PAH* wirksam und bleiben bei einem Teil der Patienten unwirksam [40; 41]. Mit der Erweiterung des Anwendungsgebiets steht für die besonders vulnerablen Patientengruppe von Jugendlichen in der schwerwiegenden Indikation PKU nun erstmals eine Enzymsubstitutionstherapie zur Verfügung. Als erste ursächliche Therapie ersetzt Pegvaliase die bei PKU fehlende oder unzureichende *PAH*-Aktivität und wirkt im Gegensatz zu den bisher verfügbaren Cofaktor-Therapien unabhängig von der Restaktivität der *PAH* oder vom Ansprechen auf BH_4.

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

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-81: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
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**

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.4). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[20], Molenberghs 2010[21]).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006[22]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene") sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene"). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[23]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

[20] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[21] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[22] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[23] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten 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.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: https://www.fachinfo.de/) und immer den Stand des Dokuments an.

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

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeshna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. https://doi.org/10.1200/jco.18.00915.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. 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.

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

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

4. 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.

5. BioMarin International Limited 2023. Clinical Study Protocol: A Phase 3 Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Subcutaneous Injections of Pegvaliase in Adolescent Subjects (Ages 12-17) with Phenylketonuria Featuring an Open-Label Randomized Two-Arm (Active vs Diet-Only Control) Design (165-306) - Amendment 2.

6. BioMarin International Limited 2025. Interim Clinical Study Report: A Phase 3 Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Subcutaneous Injections of Pegvaliase in Adolescent Subjects (Ages 12-17) with Phenylketonuria Featuring an Open-Label Randomized Two-Arm (Active vs Diet-Only Control) Design (165-306).

7. BioMarin International Limited 2026. Statistical Analysis Plan: PEGASUS (165-306) - Version 3.0 - 12 Febuary 2026.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

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

12. Didycz, B., Nitecka, M. & Bik-Multanowski, M. 2017. The Use of d2 and Benton Tests for Assessment of Attention Deficits and Visual Memory in Teenagers with Phenylketonuria. *JIMD Rep,* 40**,** 23–9.

13. 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.

14. 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). *Molecular Genetics and Metabolism,* 143**,** 108544.

15. Ford, S., O'Driscoll, M. & MacDonald, A. 2018. Living with Phenylketonuria: Lessons from the PKU community. *Molecular genetics and metabolism reports,* 17**,** 57–63.

16. 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.

17. Bilder, D. A., Arnold, G. L., Dimmock, D., Grant, M. L., Janzen, D., Longo, N., Nguyen-Driver, M., Jurecki, E., Merilainen, M., Amato, G. & Waisbren, S. 2022. Improved attention linked to sustained phenylalanine reduction in adults with early-treated phenylketonuria. *Am J Med Genet A,* 188**,** 768–78.

18. 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.

19. 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.

20. 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.

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

22. Brown, C. & Lichter-Konecki, U. 2016. Phenylketonuria (PKU): A problem solved? *Molecular Genetics and Metabolism Reports,* 6**,** 8–12.

23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zum Wirkstoff Pegvaliase (Phenylketonurie) - Modul 4 A - vom 28. Juni 2019.

24. 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.

25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Sepiapterin (D-1224) am 24. November 2025.

26. 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.

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

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

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

30. European Medicines Agency (EMA) 2026. Palynziq (Pegvaliase): CHMP group of variations including an extension of indication assessment report.

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

32. 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.

33. 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.

34. 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.

35. 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.

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

37. 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.

38. 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.

39. 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.

40. 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., American College of Medical, G. & Genomics Therapeutics, C. 2014. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med,* 16**,** 188–200.

41. Blau, N. & Longo, N. 2015. Alternative therapies to address the unmet medical needs of patients with phenylketonuria. *Expert Opin Pharmacother,* 16**,** 791–800.

42. 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.

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

44. Jahja, R., van Spronsen, F. J., de Sonneville, L. M. J., van der Meere, J. J., Bosch, A. M., Hollak, C. E. M., Rubio-Gozalbo, M. E., Brouwers, M., Hofstede, F. C., de Vries, M. C., Janssen, M. C. H., van der Ploeg, A. T., Langendonk, J. G. & Huijbregts, S. C. J. 2016. Social-cognitive functioning and social skills in patients with early treated phenylketonuria: a PKU-COBESO study. *J Inherit Metab Dis,* 39**,** 355–62.

45. Hood, A., Grange, D. K., Christ, S. E., Steiner, R. & White, D. A. 2014. Variability in phenylalanine control predicts IQ and executive abilities in children with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism,* 111**,** 445–51.

46. 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.

47. 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 - Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 1) - Vom 17. Oktober 2019.

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

49. 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.

50. 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.

51. 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.

52. 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.

53. 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.

54. 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. *Molecular Genetics and Metabolism,* 138**,** 106969.

55. DuPaul, G. J., Power, T. J., Anastopoulos, A. D. & Reid, R. 1998. *ADHD Rating Scale—IV: Checklists, norms, and clinical interpretation*, The Guilford Press.

56. American Psychiatric Association 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*, American Psychiatric Association Publishing.

57. Grant, M. L., Jurecki, E. R., McCandless, S. E., Stahl, S. M., Bilder, D. A., Sanchez-Valle, A. & Dimmock, D. 2023. Neuropsychiatric Function Improvement in Pediatric Patients with Phenylketonuria. *J Pediatr,* 260**,** 113526.

58. Mitchell, J. J., Trakadis, Y. J. & Scriver, C. R. 2011. Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med,* 13**,** 697–707.

59. Antshel, K. M. & Waisbren, S. E. 2003. Developmental timing of exposure to elevated levels of phenylalanine is associated with ADHD symptom expression. *J Abnorm Child Psychol,* 31**,** 565–74.

60. 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.

61. Wyrwich, K. W., Auguste, P., Yu, R., Zhang, C., Dewees, B., Winslow, B., Yu, S., Merilainen, M. & Prasad, S. 2015. Evaluation of neuropsychiatric function in phenylketonuria: psychometric properties of the ADHD rating scale-IV and adult ADHD self-report scale inattention subscale in phenylketonuria. *Value in Health,* 18**,** 404–12.

62. Wyrwich, K. W., Shaffer, S., Gries, K., Auguste, P., Mooney, K. H., Prasad, S. & Bilder, D. A. 2016. Content validity of the ADHD rating scale (ADHD RS-IV) and adult ADHD self-report scale (ASRS) in phenylketonuria. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening,* 4**,** 2326409816639316.

63. Thomas, J., Levy, H., Amato, S., Vockley, J., Zori, R., Dimmock, D., Harding, C. O., Bilder, D. A., Weng, H. H., Olbertz, J., Merilainen, M., Jiang, J., Larimore, K., Gupta,

S., Gu, Z. & Northrup, H. 2018. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Mol Genet Metab,* 124**,** 27–38.

64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pegvaliase vom 1. Oktober 2019.

65. Gassió, R., Vilaseca, M., Lambruschini, N., Boix, C., Fusté, M. & Campistol, J. 2010. Cognitive functions in patients with phenylketonuria in long-term treatment with tetrahydrobiopterin. *Molecular genetics and metabolism,* 99**,** S75–S8.

66. Wyrwich, K. W., Gries, K. S., Al-Jassar, G., Bacci, E. D., Chen, Y., Jain, R., Konkol, L., Merilainen, M. J. & Weng, H. H. 2016. Assessing the content validity of the investigator-rated ADHD rating scale version IV instrument inattention subscale for use in adults with phenylketonuria. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening,* 4**,** 2326409816669374.

67. BioMarin International Limited 2017. Evaluating Clinically Meaningful Change in ADHD RS-IV Scores in Adults with Phenylketonuria. Report. Version 1.0.

68. Hendrickson, N. K. & McCrimmon, A. W. 2019. Test Review: Behavior Rating Inventory of Executive Function®, Second Edition (BRIEF®2) by Gioia, G. A., Isquith, P. K., Guy, S. C., & Kenworthy, L. *Canadian Journal of School Psychology*.

69. Bundesministerium der Justiz 2025. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in der Fassung vom 07.03.2025 (BGBl. 2025 I Nr. 75).

70. Gioia, G. A., Isquith, P. K., Retzlaff, P. D. & Espy, K. A. 2002. Confirmatory factor analysis of the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) in a clinical sample. *Child Neuropsychol,* 8**,** 249–57.

71. Drechsler, R., Steinhausen, HC., 2013. Verhaltensinventar zur Beurteilung exekutiver Funktionen BRIEF. Deutschsprachige Adaption des Behavior Rating Inventory of Executive Function. [Online]. Verfügbar unter: http://www.testzentrale.ch/de/tests/tests-a-z/flexShow/testDetail/testUid/1422/.

72. Jacobson, L. A., Pritchard, A. E., Koriakin, T. A., Jones, K. E. & Mahone, E. M. 2016. Initial Examination of the BRIEF2 in Clinically Referred Children With and Without ADHD Symptoms. *J Atten Disord,* 24**,** 1775–84.

73. Christ, S. E., Clocksin, H. E., Burton, B. K., Grant, M. L., Waisbren, S., Paulin, M. C., Bilder, D. A., White, D. A. & Saville, C. 2020. Executive function in phenylketonuria (PKU): Insights from the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) and a large sample of individuals with PKU. *Neuropsychology,* 34**,** 456–66.

74. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Luspatercept (neues Anwendungsgebiet: β-Thalassämie, nicht-transfusionsabhängige Anämie) - Vom 21. September 2023

75. Oko-Osi, H. H., A.; Alfayoumi, I.; Bhargava, T.; Delaney, K.; Cook, K.; Dashiell-Aje, E.; Andrae, D, 2026. Validation of the Phenylketonuria-Symptom Severity and Impact Scale (PKU-SSIS) in adolescents with PKU - ISPOR poster.

76. 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 - Poster.

77. Karimi, M., Gibson, A., Rowe, A., Oluboyede, Y., Khattab, S., Lindstrom, K. & Sazova, O. 2025. P029: Initial psychometric evaluation of the adult symptom severity and impacts scale (PKU-SSIS) using interim data from the OPAL study. *Genetics in Medicine Open,* 3.

78. ct.gov 2022. A Phase 3 Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Subcutaneous Injections of Pegvaliase in Adolescent Subjects (Ages 12-17) With Phenylketonuria Featuring an Open-Label Randomized Two-Arm (Active vs Diet-Only Control) Design. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05270837.

79. EU-CTR 2021. A Phase 3 Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Subcutaneous Injections of Pegvaliase in Adolescent Subjects (Ages 12-17) with Phenylketonuria Featuring an Open-Label Randomized. *2021-005058-27.* https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005058-27.

80. CTIS 2024. A Phase 3 Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Subcutaneous Injections of Pegvaliase in Adolescent Subjects (Ages 12-17) with Phenylketonuria Featuring an Open-Label Randomized Two-Arm (Active vs Diet-Only Control) Design.

81. BioMarin International Limited 2025. Palynziq (Pegvaliase): Response to EMA List of Questions EMA/VR/0000302032.

82. BioMarin International Limited 2025. Safety Update - A Phase 3 Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Subcutaneous Injections of Pegvaliase in Adolescent Subjects (Ages 12-17) with Phenylketonuria Featuring an Open-Label Randomized Two-Arm (Active vs Diet-Only Control) Design - PEGASUS (165-306) - 25 November 2025.

83. Spencer, T. J., Adler, L. A., Meihua, Q., Saylor, K. E., Brown, T. E., Holdnack, J. A., Schuh, K. J., Trzepacz, P. T. & Kelsey, D. K. 2010. Validation of the adult ADHD investigator symptom rating scale (AISRS). *J Atten Disord,* 14**,** 57–68.

84. Isquith, P. K., Gioia, G. A., Guy, S. C. & Kenworthy, L. 2022. Behavior Rating Inventory of Executive Function®, Second Edition - Interpretive Report for Clinicians.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07") und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 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.

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	23.08.2024
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>
Suchfilter	Lefebvre [Quelle[24]] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)

#	**Suchbegriffe**	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

[24] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)" sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	PubMed
Datum der Suche	01.07.2026
Zeitsegment	Keine Einschränkungen
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format

Zeile	Suche	Treffer
#1	pegvaliase[tiab] OR Palynziq[tiab] OR BMN165[tiab] OR “BMN-165”[tiab] OR “BMN 165”[tiab] OR “rAvPAL-PEG”[tiab] OR “rAvPAL PEG”[tiab] OR “pegvaliase-pqpz”[tiab] OR “PEG-PAL”[tiab] OR “pegylated recombinant phenylalanine ammonia lyase”[tiab] OR “pegylated recombinant Anabaena variabilis phenylalanine ammonia lyase”[tiab]	108
#2	(“randomized controlled trial”[pt] OR “controlled clinical trial”[pt] OR “randomized”[tiab] OR “placebo”[tiab] OR “clinical trials as topic”[MeSH Terms:noexp] OR “randomly”[tiab] OR “trial”[ti]) NOT (“animals”[MeSH] NOT “humans”[MeSH])	1675138
#3	#1 AND #2	15

Datenbankname	Cochrane Library
Suchoberfläche	Cochrane Library
Datum der Suche	01.07.2026
Zeitsegment	Keine Einschränkungen
Suchfilter	Internal filter “Trials”

Zeile	Suche	Treffer
#1	(pegvaliase OR Palynziq OR BMN165 OR “BMN 165” OR rAvPAL-PEG OR “rAvPAL PEG” OR “pegvaliase-pqpz” OR “PEG-PAL” OR “pegylated recombinant phenylalanine ammonia lyase” OR “pegylated recombinant Anabaena variabilis phenylalanine ammonia lyase”):ti,ab,kw	25

Cochrane Reviews	0
Cochrane Protocols	0
Trials	25
Editorials	0
Special Collections	0
Clinical Answers	0

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 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.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov (ct.gov)
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	22.06.2026
Suchstrategie	**Condition/disease:** Phenylketonuria OR Phenylketonurias OR PKU **Intervention/treatment:** pegvaliase OR Palynziq OR BMN165 OR “BMN-165” OR “BMN 165” OR “rAvPAL-PEG” OR “rAvPAL PEG” OR “pegvaliase-pqpz” OR “PEG-PAL” OR “pegylated recombinant phenylalanine ammonia lyase” OR “pegylated recombinant Anabaena variabilis phenylalanine ammonia lyase” **Study Type:** Interventional
Treffer	11

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	22.06.2026
Suchstrategie	(Phenylketonuria OR Phenylketonurias OR PKU) AND (pegvaliase OR Palynziq OR BMN165 OR “BMN-165” OR “BMN 165” OR “rAvPAL-PEG” OR “rAvPAL PEG” OR “pegvaliase-pqpz” OR “PEG-PAL” OR “pegylated recombinant phenylalanine ammonia lyase” OR “pegylated recombinant Anabaena variabilis phenylalanine ammonia lyase”)
Treffer	2

Studienregister	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	22.06.2026
Suchstrategie	**Contain any of these terms:** pegvaliase, Palynziq, BMN165, BMN-165, BMN 165, rAvPAL-PEG, rAvPAL PEG, pegvaliase-pqpz, PEG-PAL, pegylated recombinant phenylalanine ammonia lyase, pegylated recombinant Anabaena variabilis phenylalanine ammonia lyase
Treffer	1

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) 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.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen 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.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Register-Nr.	Titel	Hyperlink	Einschluss/ Ausschluss
ct.gov				
1	NCT00634660	A Phase I, Open-Label, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Single, Subcutaneous Doses of rAvPAL-PEG in Subjects With Phenylketonuria	https://clinicaltrials.gov/study/NCT00634660	A6 - Studiendauer
2	NCT00925054	Phase 2, Open-Label Dose-Finding Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Tolerability of Multiple Subcutaneous (SC) Doses of rAvPAL-PEG in Subjects With PKU	https://clinicaltrials.gov/study/NCT00925054	A5 - Studiendesign
3	NCT00924703	Long-term Extension of a Phase 2, Open-Label Dose-Finding Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Tolerability of Multiple Subcutaneous Doses of rAvPAL-PEG in Subjects With PKU	https://clinicaltrials.gov/study/NCT00924703	A5 - Studiendesign

4	NCT01212744	A Phase 2, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Subcutaneous Dose Levels of rAvPAL-PEG Administered Daily in Subjects With Phenylketonuria	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01212744	A5 - Studiendesign
5	NCT01560286	A Phase II, Multi-center, Open-label, Dose-finding Study to Evaluate Safety, Efficacy and Tolerability of Subcutaneously (SC) Administered rAvPAL-PEG in Patients With PKU for 24 Weeks	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01560286	A5 - Studiendesign
6	NCT01889862	A Four-Part, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled, Four-Arm, Discontinuation Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Subcutaneous Injections of BMN 165 Self-Administered by Adults With Phenylketonuria (PKU)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01889862	A1 - Population
7	NCT01819727	A Phase 3, Open-Label, Randomized, Multi-Center Study to Assess the Safety & Tolerability of an Induction, Titration, and Maintenance Dose Regimen of BMN 165 Self Administered by Adults With PKU Not Previously Treated With BMN 165	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01819727	A1 - Population
8	NCT03694353	An Open-label Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Subcutaneous Injections of Pegvaliase (> 40 mg/Day Dose) in Adults With Phenylketonuria	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03694353	A1 - Population
9	NCT05270837	A Phase 3 Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Subcutaneous Injections of Pegvaliase in Adolescent Subjects (Ages 12-17) With Phenylketonuria Featuring an Open-Label Randomized Two-Arm	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05270837	eingeschlossen

		(Active vs Diet-Only Control) Design		
10	NCT06780332	A Phase 4 Study to Evaluate the Impact of a Rapid Drug Desensitization (RDD) Protocol for Adults With Phenylketonuria and Experiencing Hypersensitivity Reactions to Palynziq	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06780332	A1 - Population
11	NCT07477691	A Phase 4 Study of Immune Modulation During Palynziq® Treatment in Adults With Phenylketonuria (PKU)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07477691	A1 - Population
EU-CTR				
1	2021-005058-27	A Phase 3 Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Subcutaneous Injections of Pegvaliase in Adolescent Subjects (Ages 12-17) with Phenylketonuria Featuring an Open-Label Randomized	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005058-27	eingeschlossen
2	2018-000648-25	A Phase 3b, Open-Label, Single Arm, Multi-Centre Study to Assess the Safety and Efficacy of Pegvaliase (BMN 165) Treatment in adults With Phenylketonuria Not Controlled With Current Management	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000648-25	A1 - Population
CTIS				
1	2024-510875-39-00	A Phase 3 Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Subcutaneous Injections of Pegvaliase in Adolescent Subjects (Ages 12-17) with Phenylketonuria Featuring an Open-Label Randomized Two-Arm (Active vs Diet-Only Control) Design	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510875-39-00	eingeschlossen

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-82 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie 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.

Tabelle 4-82: (Anhang) Studiendesign und -methodik für Studie PEGASUS

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Hauptziel der Studie PEGASUS (165-306) war die Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von subkutanen Injektionen von Pegvaliase bei jugendlichen Patienten (Alter 12 bis < 18 Jahre) mit PKU. Die Studienhypothese lautete, dass Patienten, die Pegvaliase erhielten, nach 72 Wochen im Vergleich zur Kontrollgruppe, die eine *Phe*-restriktive-Diät erhielt, eine stärkere Reduktion des *Phe* im Blut aufweisen würden. **Hauptziel:** • Bewertung der Wirksamkeit von Pegvaliase bei jugendlichen Patienten mit PKU • Bewertung der Sicherheit von Pegvaliase bei jugendlichen Patienten mit PKU **Sekundäre Ziele:** • Charakterisierung der gesamten Proteinaufnahme über die Nahrung bei jugendlichen Patienten mit PKU nach der Behandlung mit Pegvaliase • Charakterisierung der Pharmakokinetik (PK) von Pegvaliase bei jugendlichen Patienten mit PKU **Explorative Ziele:** • Bewertung der Auswirkungen der Pegvaliase-Behandlung auf neurokognitive Ergebnisse bei jugendlichen Patienten mit PKU • Bewertung von Veränderungen der PKU-Symptome und -Auswirkungen • Vergleich der optimalen Erhaltungsdosis von Pegvaliase bei Patienten verschiedener Altersgruppen innerhalb der Studie • Untersuchung der biochemischen, molekularen und zellulären Aspekte von PKU • *PAH*-Genotypisierung
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (zum Beispiel parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie PEGASUS ist eine offene, randomisierte, kontrollierte Phase-3-Studie mit zwei Behandlungsarmen (Aktive Behandlung vs. Kontrollgruppe mit *Phe*-restriktiver Diät). Es gab zwei Behandlungsphasen: Der erste Studienabschnitt stellt die primäre Behandlungsphase dar, die über 72 Wochen stattfand, und der zweite Studienabschnitt, welcher die die Extensionsphase abbildet, in der die Patienten ab Woche 73für bis zu weitere 142 Wochen (bis Woche 215) mit der Pegvaliase weiterbehandelt wurden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Mit der Umsetzung des Protokolländerung 2.0 wurden die Patienten im Verhältnis 2:1 in die folgenden Behandlungsarme randomisiert: **1. Studienabschnitt** Aktiver Behandlungsarm: Pegvaliase über 72 Wochen unter Verwendung eines I/T/M-Dosierungsschemas. Die Induktion bestand aus einem 4-wöchigen Zeitraum, in dem die in den aktiven Behandlungsarm randomisierten Patienten Pegvaliase subkutan mit einer Fertigspritze in einer festen Dosis von 2,5 mg/Woche erhielten, ohne Anpassung des Dosierungsschemas basierend auf den Blut-*Phe*-Konzentrationen. Nach Abschluss der Induktion titrierten die Patienten auf eine Dosis von 10 mg/Tag hoch (die Prüfärzte konnten nach eigenem Ermessen auch eine Dosierung von 5 mg/Tag einschließen). Die Dosierungshäufigkeit wurde während der Titrationsphase schrittweise auf täglich (7 Tage/Woche) erhöht. Während der Erhaltungsphase wurde die Dosis nach Ermessen des Prüfarztes auf 20 mg/Tag, 40 mg/Tag und 60 mg/Tag erhöht, abhängig von der individuellen Wirksamkeit der Blut-*Phe*-Senkung. Kontrollbehandlungsarm: Die Patienten wurde ausschließlich mit *Phe*-restriktiver-Diät behandelt. **2. Studienabschnitt** Nach Abschluss des ersten Studienabschnitts setzten die in den aktiven Behandlungsarm (Pegvaliase) randomisierten Patienten die Dosierung mit Pegvaliase in ihrer optimalen Erhaltungsdosis für bis zu weitere 142 Wochen fort. Die in den Kontrollbehandlungsarm (*Phe*-restriktive-Diät) randomisierten Patienten begannen nach Abschluss vom ersten Studienabschnitt mit der Pegvaliase-Behandlung und folgten von Woche 73 bis Woche 215 demselben Zeitplan für Dosierung, Studienbesuche und Bewertungen wie die Patienten des aktiven Arms.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (zum Beispiel Ein-/Ausschluss-kriterien), mit Begründung	Zwei Änderungen wurden am ursprünglichen Protokoll vom 22.09.2021 vorgenommen. **Änderung 1 (26.01.2022)** • Es wurde klargestellt, dass Pegvaliase bei Patienten abgesetzt werden sollte, die nach 16 Wochen kontinuierlicher Behandlung mit 60 mg/Tag keine ausreichende Reaktion (< 600 µmol/l) erzielt haben, als Reaktion auf das Beratungsschreiben/ Informationsanforderungsschreiben der FDA vom 02.12.2021 gemäß der US-Verschreibungsinformation. • Die Formulierung des Einschlusskriteriums wurde dahingehend geändert, dass Patienten sowohl an der Behandlung mit Sapropterindihydrochlorid als auch an der *Phe*-restriktiven Diät gescheitert sein müssen, und nicht an

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		einer „und/oder" der anderen, als Reaktion auf das Beratungsschreiben/Informationsanforderungsschreiben der FDA vom 02.12.2021. • Es wurde hinzugefügt: „Einschlusskriterium zur Aufnahme der Bereitschaft der Patienten, eine stabile Diät unter der Aufsicht eines Studien-Diätassistenten oder eines entsprechend geschulten Beauftragten nach Ermessen des Prüfarztes während der Studienteilnahme aufrechtzuerhalten", gemäß Vereinbarung mit dem PDCO, wie im Genehmigungsschreiben zur PIP-Änderung (EMEA-001951-PIP01-16-M02) festgehalten. • Ein zusätzlicher explorativer Endpunkt wurde hinzugefügt, der den Vergleich der optimalen Erhaltungsdosis von Pegvaliase zwischen verschiedenen Altersgruppen innerhalb der Studie betrifft, gemäß Vereinbarung mit dem PDCO, wie im Genehmigungsschreiben zur PIP-Änderung (EMEA-001951-PIP01-16-M02) festgehalten. • Es wurde klargestellt, dass die Verabreichung der Dosierung in einem Krankenhaus für die ersten 8 Wochen und für alle nachfolgenden Dosiseskalationen erfolgen sollte, gemäß Vereinbarung mit dem PDCO, wie im Genehmigungsschreiben zur PIP-Änderung (EMEA-001951-PIP01-16-M02) festgehalten. • Die Abkürzung „US" und das Einschlusskriterium bezüglich des Alters (12 bis 15 Jahre (EU), einschließlich) wurden hinzugefügt, um das Einschlusskriterium bezüglich des Alters der Patientengruppen für die EU und die USA zu klären, da Pegvaliase in den USA für Personen ab 18 Jahren und in der EU für Personen ab 16 Jahren zugelassen ist. • Es wurde eine klärende Formulierung zu Patienten hinzugefügt, die erneut gescreent werden, um klarzustellen, welche erneut gescreenten Patienten alle Screening-Besuchsverfahren und Bewertungen durchführen müssen, wenn sie erneut gescreent werden. • Es wurde hinzugefügt: „Eine Probe vor der Dosierung sollte innerhalb von 2 Stunden nach der Dosierung entnommen werden", um das PK-Fenster für die Probe vor der Dosierung zu spezifizieren und Konsistenz bei der zeitlichen Planung der PK-Proben für alle Patienten sicherzustellen. • Die Stratifikation der Blut-*Phe*-Messung wird nur zwei, während des Screenings/Run-in durchgeführte, Blut-*Phe*-Messungen umfassen. Die Blut-*Phe*-Probe vor der Dosierung an Tag 1 für die Stratifikation wurde fälschlicherweise aufgenommen und entfernt. Die zwei, während des Screenings/Run-in durchgeführten, Blut-*Phe*-Proben sind für die Behandlungsstratifizierung ausreichend. **Änderung 2 (23.10.2023)** • Es wurden explorative Endpunkte zur klinischen Ergebnismessung hinzugefügt: PKU-SSIS v2.0 (Adoleszenten-Version) und begleitende globale Items (*Patient Global Impression of Severity/Change* [PGIS/C], *Caregiver Global Impression of Severity/Change* [GaGIS/C]

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und *Clinician Global Impression of Severity* [CGIS]). Die PKU-SSIS v2.0 (Adoleszenten-Version) ist ein neu entwickeltes PKU-spezifisches patientenberichtetes Ergebnismaß (PRO), das Symptome und Auswirkungen von PKU bei Jugendlichen mit PKU bewertet. Die globalen Eindrucks-Items sollten die Validierung von PKU-SSIS in dieser Patientengruppe unterstützen. • Es wurde klargestellt, dass eine Pegvaliase-Dosisreduktion bei Hypophenylalaninämie erforderlich ist. Die vorherige Formulierung schlug vor, dass entweder eine Dosisreduktion oder Änderungen der diätetischen Proteinaufnahme akzeptable Maßnahmen zur Risikominderung für die Normalisierung der Hypophenylalaninämie seien. Eine Dosisreduktion muss durchgeführt werden, und eine Änderung der diätetischen Proteinaufnahme ist eine zusätzliche Option zur Behandlung der Hypophenylalaninämie. • Es wurden Zeitfenster für die PK-Probenentnahme hinzugefügt, um Flexibilität bei den Probenentnahmezeiten zu ermöglichen. • Die Dauer vom zweiten Studienabschnitt wurde von 80 Wochen auf 142 Wochen verlängert (Gesamtdauer der Studie: 214 Wochen) aufgrund einer längeren Einschreibungsperiode. • Es wurde eine zusätzliche Option für eine Dosisstufe von 5 mg während der Induktion/Titration hinzugefügt, um den Prüfern die Möglichkeit zu geben, eine zusätzliche Dosierungsoption während der Induktion/Titration zu verwenden. • Der Urin-N-Methylhistamin-Test wurde an Tag 1 und beim Überempfindlichkeitsbesuch in die Aktivitätenpläne aufgenommen, um Diskrepanzen im Protokoll zu klären. • Die vorherige Anforderung, dass Blut-*Phe* ≤ 360 µmol/l für Dosissteigerung sein muss, wurde von einer Anforderung zu einer Empfehlung geändert, um mit dem Ermessen des Prüfarztes übereinzustimmen. • Die gesamte diätetische Proteinaufnahme sollte in Gramm pro Kilogramm (g/kg) gemessen werden, um die Einheit der gesamten diätetischen Proteinaufnahme zu klären.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**<u>Einschlusskriterien</u>** Patienten waren nur dann berechtigt, in die Studie aufgenommen zu werden, wenn alle der folgenden Kriterien zutrafen: **Alter** 1. War zu Beginn der Screening-/Run-in-Periode (Tag -28) zwischen 12 und 17 Jahre alt (USA) oder zwischen 12 und 15 Jahre alt (EU). **Art des Patienten und Krankheitsmerkmale** 2. Diagnose von PKU und Unfähigkeit, empfohlene Blut-*Phe*-Werte unter bestehender Behandlung aufrechtzuerhalten (definiert als Versagen sowohl der Behandlung mit Sapropterindihydrochlorid als auch der *Phe*-restriktiven Diät), nachgewiesen durch 2 Blut-Phe-Konzentrationsmessungen > 600 µmol/l während der Screening-/Run-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		in-Periode (7 bis 10 Tage zwischen den Blut-*Phe*-Bewertungen) und eine durchschnittliche Blut-*Phe*-Konzentration > 600 µmol/l über die letzten 12 Monate (laut verfügbarer Daten). 3. War bereit und in der Lage, die diätetische und medizinische Proteinaufnahme gemäß dem Studienprotokoll unter der Aufsicht eines Studien-Diätassistenten oder eines entsprechend geschulten Beauftragten nach Ermessen des Prüfarztes während der Studienteilnahme anzupassen und aufrechtzuerhalten. 4. Bei Einnahme von Medikamenten gegen ADHS, Depressionen oder andere psychiatrische Erkrankungen: stabile Medikamentendosis für ≥ 8 Wochen vor der Aufnahme und Bereitschaft, die stabile Dosis beizubehalten, es sei denn, eine Änderung ist medizinisch angezeigt. 5. Es wurde ein Erwachsener (≥ 18 Jahre) identifiziert, der bereit und kompetent war, den Patienten während der Verabreichung des Studienmedikaments und für mindestens 1 Stunde nach der Verabreichung zu beobachten. 6. War in der Lage und bereit, alle Studienverfahren einzuhalten. 7. Allgemein bei guter Gesundheit, wie durch körperliche Untersuchung, klinische Laborevaluierungen (Hämatologie, Chemie und Urinanalyse) und Elektrokardiogramm (EKG)-Tests beim Screening nachgewiesen. **Geschlecht und Anforderungen an Verhütung/Barriere** 8. Männliche und weibliche Patienten waren berechtigt, an dieser klinischen Studie teilzunehmen. 9. Weibliche Patienten mit gebärfähigem Potenzial mussten beim Screening/Run-in einen negativen Schwangerschaftstest haben und bereit sein, während der Studie zusätzliche Schwangerschaftstests durchzuführen. 10. Wenn sexuell aktiv, durften männliche oder weibliche Patienten nicht geplant haben, schwanger zu werden (selbst oder Partner) und waren verpflichtet, während der Teilnahme an der Studie ab dem Screening und für 4 Wochen nach Absetzen des Studienmedikaments 2 akzeptable Verhütungsmethoden anzuwenden. Die Verhütungsmethoden mussten den im Protokoll angegebenen Richtlinien entsprechen. Akzeptable Verhütungsmethoden umfassten: • Primäre Methoden: Hormonelle (Kombinationspillen, Pflaster, Vaginalring oder intrauterines Gerät) oder nicht-hormonelle (kupferhaltiges intrauterines Gerät). • Sekundäre Methoden: Barrieremethoden und andere Formen der Empfängnisverhütung, die Spermizid enthalten mussten (z. B. männliches Kondom; weibliches Kondom ist keine akzeptable sekundäre Methode). 11. Die Verhütungsmethoden mussten den lokalen Vorschriften bezüglich der Methoden der Empfängnisverhütung für Patienten an klinischen Studien entsprechen. **Einwilligungserklärung** 12. Patienten mussten in der Lage sein, eine unterzeichnete Einwilligungserklärung gemäß dem Protokoll abzugeben, die die Einhaltung der Anforderungen und Einschränkungen in der Einwilligungserklärung (ICF) und im Studienprotokoll umfasste. Im Falle von Patienten unter dem durch regionale Gesetze oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Vorschriften definierten Alter mussten Eltern oder Erziehungsberechtigte bereit und in der Lage sein, eine schriftliche, unterzeichnete Einwilligungserklärung abzugeben, nachdem die Natur der Studie erklärt wurde und vor Durchführung einer forschungsbezogenen Maßnahme. Patienten unter dem Volljährigkeitsalter mussten bereit und in der Lage sein, eine schriftliche Zustimmung abzugeben (falls von lokalen Vorschriften oder der Institutional Review Board/Independent Ethics Committee IRB/IEC gefordert), nachdem die Natur der Studie erklärt wurde und vor Durchführung einer forschungsbezogenen Maßnahme. **<u>Ausschlusskriterien</u>** Patienten r wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf: **Medizinische Bedingungen** 1. Gleichzeitige Erkrankung oder Zustand, der die Studienteilnahme oder Sicherheit beeinträchtigen würde (z. B. klinisch signifikante kardiovaskuläre, pulmonale, hepatische, renale, hämatologische, gastrointestinale, endokrine, immunologische, dermatologische, neurologische, onkologische oder psychiatrische Erkrankungen). **Vorherige/Gleichzeitige Therapien** 2. Einnahme von im Protokoll aufgeführten verbotenen Medikamenten, siehe Ausschlusskriterien 4, 5 und 7. 3. Vorherige Behandlung mit Pegvaliase. 4. Einnahme eines Medikaments zur Behandlung von PKU, einschließlich der Verwendung von großen neutralen Aminosäuren, innerhalb von 14 Tagen vor der Verabreichung des Studienmedikaments an Tag 1. 5. Einnahme oder geplante Einnahme von injizierbaren Medikamenten, die PEG enthalten (außer Pegvaliase), einschließlich Medroxyprogesteron-Injektion, innerhalb von 3 Monaten vor Beginn des Screenings/Run-in und während der Studienteilnahme, mit Ausnahme von COVID-19-Impfungen. 6. In der Vergangenheit Organtransplantationen oder chronische immunsuppressive Therapie. **Vorherige/Gleichzeitige klinische Studienerfahrung** 7. Einnahme eines Prüfpräparats (IP) oder eines experimentellen Medizinprodukts innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening/Run-in oder Bedarf an einem experimentellen Wirkstoff vor Abschluss aller geplanten Studienbewertungen. **Diagnostische Bewertungen** 8. Ein positiver Test auf HIV-Antikörper, Hepatitis-B-Oberflächenantigen oder Hepatitis-C-Antikörper. 9. Alanin-Aminotransferase (ALT)-Konzentration > 2 × der oberen Normgrenze (Upper Limit of Normal, ULN). 10. Kreatinin > 1,5 × ULN. **Sonstige Ausschlüsse** 11. In der Vergangenheit Substanzmissbrauch (wie definiert durch die *American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) in den letzten 12 Monaten oder aktueller

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Alkohol- oder Drogenmissbrauch. 12. Schwangerschaft oder Stillen oder geplante Schwangerschaft (selbst oder Partner) oder Stillen zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie. 13. Geplante größere Operation während des Studienzeitraums. 14. Unfähigkeit, Symptome einer möglichen Anaphylaxie aufgrund kognitiver Beeinträchtigung oder anderer Gründe zu erkennen und/oder anderen mitzuteilen. 15. Unwilligkeit oder Unfähigkeit des Patienten/Betreuers, jederzeit ein Auto-Injektionsgerät mit Epinephrin mitzuführen. 16. Jeder Zustand, der nach Ansicht des Prüfarztes den Patienten einem hohen Risiko für eine schlechte Therapietreue oder einen vorzeitigen Studienabbruch aussetzt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 16 Standorten in zwei Ländern, den Vereinigte Staaten von Amerika (USA) und Deutschland.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration *et cetera*	Pegvaliase wurde in einer Fertigspritze (PFS) bereitgestellt, die jeweils mit mindestens 0,5 oder 1,0 ml einer Formulierung gefüllt war, die 2,5, 10 oder 20 mg Pegvaliase enthielt, und wurde subkutan injiziert. Pegvaliase, BMN 165, rAvPAL-PEG (PEGyliertes rekombinantes Anabaena variabilis Phenylalanin-Ammoniak-Lyase), mit dem Handelsnamen Palynziq®, ist ein Prüfpräparat (IMP), das zentral vom Sponsor bereitgestellt wurde. Das Arzneimittel wurde mit Chargen- und Identifikationsnummern gekennzeichnet und in einer Box geliefert, die mit der Studiennummer versehen war und als Prüfpräparat identifiziert wurde. Zusätzlich zu Pegvaliase umfasste die Behandlung in dieser Studie eine *Phe*- restriktive Diät, bei der die gesamte Proteinaufnahme (definiert als die Summe der Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln und intakter Nahrung) stabil und konsistent mit den Ausgangswerten für Patienten in beiden Behandlungsarmen bleiben musste. Der Kontrollbehandlungsarm bestand aus einer *Phe*-restriktiven Diät. In der primären Behandlungsphase (1. Studienabschnitt), die 72 Wochen dauerte, wurde die Pegvaliase-Behandlung nach einem I/T/M-Dosierungsschema verabreicht. Die Induktion bestand aus einem Zeitraum von vier Wochen, in dem die in den aktiven Behandlungsarm randomisierten Patienten Pegvaliase subkutan mit einer PFS in einer festen Dosis von 2,5 mg/Woche erhielten, und das Dosierungsschema wurde nicht basierend auf der Blut-*Phe*-Konzentration angepasst. Nach Abschluss der Induktion titrierten die Patienten auf eine Dosis von 10 mg/Tag hoch (die Prüfärzte konnten nach eigenem Ermessen auch eine Dosierung von 5 mg/Tag einschließen). Die Dosis wurde auf 40 mg/Tag erhöht, wenn die Blut-*Phe*-Konzentration nach 24 Wochen mit einer Dosierung von 20 mg/Tag > 360 µmol/l war, und auf 60 mg/Tag erhöht, wenn die Blut-*Phe*-Konzentration nach 16 Wochen mit einer Dosierung von 40 mg/Tag > 600 µmol/l war. Wenn die Blut-*Phe*-Konzentration eines Patienten nach 16 Wochen kontinuierlicher Behandlung mit Pegvaliase bei 60 mg/Tag > 600 µmol/l war, sollte Pegvaliase dauerhaft abgesetzt werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Nach Abschluss vom ersten Studienabschnitt traten die in den aktiven Behandlungsarm randomisierten Patienten in die Verlängerungsphase (2. Studienabschnitt) ein, in der sie die Behandlung mit Pegvaliase in ihrer optimalen Erhaltungsdosis für bis zu weitere 142 Wochen fortsetzten. Patienten, die während des ersten Studienabschnitts in den Behandlungsarm mit *Phe*-restriktiver Diät randomisiert wurden, wiederholten den Bewertungszeitplan vom ersten Studienabschnitt mit der Pegvaliase-Behandlung ab Woche 73 bis Woche 215.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, gegebenenfalls alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (zum Beispiel Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und gegebenenfalls Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**<u>Primärer Endpunkte:</u>** **Wirksamkeit**: Änderung der Blut-*Phe*-Konzentration vom behandlungsnaiven Ausgangswert nach 72 Wochen in der Studie. Die Messungen wurden wöchentlich in den ersten 9 Wochen, zweiwöchentlich bis Woche 21, alle 4 Wochen bis Woche 213 und ein weiteres Mal in Woche 215 durchgeführt. Die Änderung der Blut-*Phe*-Konzentration zu Baseline wurde zwischen Patienten in der aktiven Behandlungsgruppe (Pegvaliase) und der Kontrollgruppe (*Phe*- restriktive Diät) verglichen. Der Ausgangswert der Blut-*Phe*-Konzentration wird als Mittelwert von zwei prätherapeutischen (Screening/Run-in) Messungen definiert, die im Abstand von 7 bis 10 Tagen während der Screening/Run-in-Phase durchgeführt wurden. Die Blut-*Phe*-Messung nach 72 Wochen in der Studie wird als Durchschnitt der Blut-*Phe*-Messungen in Woche 69 und Woche 73 definiert. **Sicherheit:** • Unerwünschte Ereignisse (UE), einschließlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE): o Wöchentlich bewertet von Woche 1 bis Woche 9, zweiwöchentlich bis Woche 21, alle 4 Wochen bis Woche 213 und in Woche 215. • Ergebnisse klinischer Labortests (Chemie, Hämatologie und Urinanalyse): o Klinische Sicherheitslabortests wurden wöchentlich bis Woche 9, danach alle 4 Wochen bis Woche 213 und in Woche 215 durchgeführt. o Das Albumin/Kreatinin-Verhältnis im Urin wurde alle 8 Wochen während der gesamten Studie gemessen o N-Methylhistamin im Urin wurde in Woche 1 und Woche 73 für die Pegvaliase-Behandlungsgruppe sowie in Woche 73 für die *Phe*- restriktive Diät-Behandlungsgruppe bewertet. o Schwangerschaftstests im Urin wurden wöchentlich bis Woche 9 und danach alle 4 Wochen bis Woche 213 und in Woche 215 durchgeführt. o C-reaktives Protein wurde alle 8 Wochen während der gesamten Studie bewertet. o Die Erythrozytensedimentationsrate wurde in Woche 1 in der Pegvaliase-Behandlungsgruppe sowie zu Beginn und am Ende vom ersten Studienabschnitt in der *Phe*- restriktiven-Diät-Kontrollgruppe bewertet, in Woche 1 und Woche 73.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Serum-Cortisol wurde alle 24 Wochen bis Woche 121 und ab dann alle 32 Wochen bis Woche 189 in der Pegvaliase-Behandlungsgruppe sowie alle 24 Wochen bis zum Ende der Studie in der *Phe*- restriktiven-Diät-Behandlungsgruppe bewertet. ○ Komplementfaktoren C3 und C4 wurden alle 4 Wochen bis Woche 25, danach alle 8 Wochen bis Woche 209 und in Woche 215 bewertet. ○ Tryptase wurde zu Beginn und am Ende vom ersten Studienabschnitt (Woche 1 und Woche 73) bewertet. • Vitalzeichen: ○ Wöchentlich bewertet von Woche 1 bis Woche 9, alle 4 Wochen bis Woche 213 und in Woche 215. • Körperliche Untersuchung (einschließlich Größe und Gewicht): ○ Körperliche Untersuchung einschließlich Gewicht wurde wöchentlich von Woche 1 bis Woche 9 und alle 4 Wochen bis Woche 213 und in Woche 215 durchgeführt. ○ Größe wurde alle 4 Wochen von Woche 1 bis Woche 213 und in Woche 215 bewertet. • Elektrokardiogramm (EKG)-Testergebnisse: ○ Bewertung wurde in Woche 1 und Woche 73 in der Pegvaliase-Behandlungsgruppe sowie in der *Phe*-restriktiven-Diät-Gruppe durchgeführt. • Ergebnisse der Immunogenitätstests (Anti-PEG IgG, Anti-PEG IgM, Anti-PAL IgG, Anti-PAL IgM, TAb, NAb und Anti-Pegvaliase IgE [nur bei Besuchen zur Bewertung von Überempfindlichkeitsreaktionen]): ○ Immunogenitätsbewertungen wurden wöchentlich von Woche 1 bis Woche 9, alle 4 Wochen bis Woche 25 und danach alle 8 Wochen bis Woche 215 nur für die Pegvaliase-Behandlungsgruppe durchgeführt. **<u>Sekundärer Endpunkte:</u>** • Die gesamte Aufnahme von Nahrungsprotein musste stabil bleiben, damit die Änderung der Blut-*Phe*-Konzentration, der primäre Endpunkt, genau bewertet werden konnte. Um die Stabilität der gesamten Proteinaufnahme zu beurteilen, wurde die Änderung der gesamten Nahrungsproteinaufnahme (gemessen in Gramm pro Kilogramm [g/kg]) vom Ausgangswert bis Woche 73 gemessen (definiert als die Summe der Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln und intakter Nahrung). • 3-Tage-Ernährungstagebücher wurden wöchentlich von Woche 1 bis Woche 9, zweiwöchentlich bis Woche 21 und alle vier Wochen von Woche 21 bis Woche 213 sowie in Woche 215 bewertet. Die Gesamtproteinaufnahme zu Baseline wurde als der Mittelwert der gesamten Nahrungsproteinaufnahme definiert, der aus drei separaten 3-Tage-Ernährungstagebüchern berechnet wurde, die während der Screening/Run-in-Phase gesammelt wurden. Die gesamte Nahrungsproteinaufnahme nach 72 Wochen in der Studie wird als der Mittelwert der gesamten Nahrungsproteinaufnahme definiert, der aus

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ernährungstagebüchern berechnet wurde, die bei den Besuchen in Woche 69 und Woche 73 gesammelt wurden. • Talplasmakonzentration-PK-Proben wurden gemäß den Vorgaben des SoA gesammelt und analysiert. Die mit intensiver PK-Sammlung bewerteten PK-Parameter umfassten $AUC_{0\text{-}24hr,ss}$, $C_{max,ss}$, $T_{max,ss}$, $t_{1/2}$, $CL_{ss/F}$ und $V_{dz/F}$. Für Patienten, die der aktiven Behandlungsgruppe (Pegvaliase) zugeordnet wurden, sollte eine intensive PK-Sammlung in Woche 73 und bei Dosissteigerung auf 20, 40 und 60 mg/Tag durchgeführt werden. Für Patienten, die der Kontrollgruppe (*Phe*-restriktive Diät) zugeordnet wurden, wurden im ersten Studienabschnitt keine PK-Bewertungen durchgeführt. Im zweiten Studienabschnitt sollte eine intensive PK-Messung in Woche 145 und bei Dosissteigerung auf 20, 40 und 60 mg/Tag durchgeführt werden. • PK (Plasma-Pegvaliase) wurde alle 4 Wochen bis Woche 215 in der Pegvaliase-Behandlungsgruppe analysiert und im zweiten Studienabschnitt in der *Phe*-restriktiven-Diät-Behandlungsgruppe alle 4 Wochen von Woche 73 bis Woche 215 gemessen. **<u>Explorativer Endpunkt:</u>** • Die *Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale-Investigator-rated* (ADHD RS-IV) Unaufmerksamkeits-Subskala, bewertet durch Eltern/Erziehungsberechtigte, wurde zu Baseline (Tag 1, vor der Dosis) und alle 12 Wochen während der Studie durchgeführt. • Die *Behavior Rating Inventory of Executive Function, Second Edition* (BRIEF2), bewertet durch Eltern/Erziehungsberechtigte, wurde zu Baseline (Tag 1, vor der Dosis) und alle 12 Wochen während der Studie durchgeführt. • Änderung gegenüber der *PKU Symptom Severity and Impacts Scale* (PKU-SSIS) Version 2.0-Scores. Die Erhebung des PKU-SSIS begann mit der ersten Visite nach Inkrafttreten des Protokoll-Amendments 2 vom 23. Oktober 2023 und wurde alle zwölf Wochen sowie bei der Visite zum Studienende bzw. bei vorzeitigen Beendigung der Studie erhoben. • Änderung in den globalen Schweregrad-Items (*Patient Global Impression of Severity* [PGIS], *Caregiver Global Impression of Severity* [CaGIS] und *Clinician Global Impression of Severity* [CGIS]). Die Erhebung der PGIS, CaGIS und CGIS begann mit der ersten Visite nach Inkrafttreten des Protokoll-Amendments 2 vom 23. Oktober 2023 und wurde alle zwölf Wochen sowie bei der Visite zum Studienende bzw. bei vorzeitigen Beendigung der Studie erhoben • Änderung in den globalen Änderungs-Items (*Patient Global Impression of Change [*PGIC] und *Caregiver Global Impression of Change* [CaGIC]). Die Erhebung des PGIC und CaGIC begann mit der ersten Visite nach Inkrafttreten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		des Protokoll-Amendments 2 vom 23. Oktober 2023 und wurde zu Woche 37 und 73 sowie bei der Visite zum Studienende bzw. bei vorzeitigen Beendigung der Studie erhoben. • Zeit bis zur optimalen Erhaltungsdosis der Patienten im Vergleich zu älteren Altersgruppen. • Anzahl der Patienten, die die höchste Erhaltungsdosis (60 mg/Tag) benötigen. • Prozentsatz/Anzahl der Patienten in den Zielbereichen der Blut-*Phe*-Konzentration von < 600 µmol/l und < 360 µmol/l. • Blut-*Phe* und Tyrosin wurden wöchentlich bis Woche 9, danach zweiwöchentlich bis Woche 21 und anschließend alle vier Wochen bis Woche 213 sowie in Woche 215 bewertet. • Blut wurde abgenommen, um biochemische, molekulare und zelluläre Aspekte von PKU zu bewerten und die für diese Bewertungen verwendeten Assays zu entwickeln. • Blut für explorative Analysen wurde alle 4 Wochen während der Studie bis Woche 213 und in Woche 215 bewertet. • Tests für die *PAH*-Genotypisierung wurden an Proben durchgeführt, die am Tag 1 vor der Dosis entnommen wurden, sofern dies von den lokalen Gesundheitsbehörden und der Ethikkommission/Institutional Review Board (EC/IRB) erlaubt war. Folgende Untersuchungen wurden ebenfalls zum Zeitpunkt des Screenings durchgeführt: • EKG • Körperliche Untersuchung einschließlich Gewicht und Größe • Vitalzeichen • Klinische Labortests einschließlich C-reaktives Protein und Erythrozytensedimentationsrate sowie Schwangerschaftstest im Urin • 3-Tage-Ernährungstagebuch • Blut-*Phe*, Tyrosin • Unerwünschte Ereignisse Folgende Untersuchungen wurden ebenfalls zum Zeitpunkt des Besuchs bei einer Überempfindlichkeitsreaktion durchgeführt: • Körperliche Untersuchung einschließlich Gewicht • Vitalzeichen • Klinische Labortests einschließlich C-reaktives Protein, Komplementfaktoren C3 und C4, Tryptase, Albumin/Kreatinin-Verhältnis im Urin, N-Methylhistamin im Urin und Schwangerschaftstest im Urin • Blut-*Phe*, Tyrosin • Immunogenitätsbewertungen • Unerwünschte Ereignisse

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Folgende Untersuchungen wurden ebenfalls beim Studienabschluss-/Frühabbruch-Besuch durchgeführt: • EKG • Körperliche Untersuchung einschließlich Gewicht und Größe • Vitalzeichen • Klinische Labortests einschließlich C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate, Serum-Cortisol, Komplementfaktoren C3 und C4, Albumin/Kreatinin-Verhältnis im Urin und Schwangerschaftstest im Urin • 3-Tage-Ernährungstagebuch • PK (Plasma-Pegvaliase) • Blut für explorative Analysen • Blut-*Phe*, Tyrosin • Immunogenitätsbewertungen • ADHS-RS-IV • BRIEF2 • PKU-SSIS • PGIS, CaGIS und CGIS • PGIC und CaGIC • Unerwünschte Ereignisse (UE) Die Schulung der Studienmedikamenten-Beobachter fand während der Screening-Phase statt, und die Schulung zur Medikamentenverabreichung wurde in Woche 1 durchgeführt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Klarstellung, dass Pegvaliase bei Patienten, die nach 16 Wochen kontinuierlicher Behandlung mit 60 mg/Tag keine ausreichende Reaktion (< 600 µmol/l) erzielt haben, gemäß der Empfehlung/Informationsanfrage der FDA abgesetzt werden sollte. Hinzugefügt: „Einschlusskriterium, das die Bereitschaft der Patienten einschließt, während der Studienteilnahme eine stabile Diät unter der Aufsicht eines Studien-Diätassistenten oder eines vom Prüfarzt entsprechend geschulten Beauftragten einzuhalten", gemäß Vereinbarung mit dem PDCO, wie im Genehmigungsschreiben zur Änderung des PIP (EMEA-001951-PIP01-16-M02) reflektiert. Zusätzlicher explorativer Endpunkt hinzugefügt in Bezug auf den Vergleich der optimalen Erhaltungsdosis von Pegvaliase bei Patienten in verschiedenen Altersgruppen innerhalb der Studie, gemäß Vereinbarung mit dem PDCO, wie im Genehmigungsschreiben zur Änderung des PIP reflektiert. Explorative Endpunkte zur klinischen Ergebnismessung hinzugefügt: PKU-SSIS v2.0 (adoleszente Version) und dazugehörige globale Items (PGIS/C, GaGIS/C und CGIS. Die PKU-SSIS v2.0 (adoleszente Version) ist ein neu entwickeltes, PKU-spezifisches patientenberichtetes Ergebnismaß (PRO), das Symptome und Auswirkungen von PKU bei Jugendlichen mit PKU bewertet. Die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		globalen Eindrucks-Items sollen die Validierung von PKU-SSIS in dieser Patientengruppe unterstützen. Zeitfenster für die Probenentnahme von PK wurden hinzugefügt, um Flexibilität bei den Entnahmezeiten zu ermöglichen. Zusätzliche Option einer 5-mg-Dosierung während der Einleitung/Titration hinzugefügt, um den Prüfern die Möglichkeit zu geben, eine zusätzliche Dosierungsoption während der Einleitung/Titration zu nutzen. Ein zusätzlicher explorativer Endpunkt wurde hinzugefügt in Bezug auf den Vergleich der optimalen Erhaltungsdosis von Pegvaliase bei Patienten in verschiedenen Altersgruppen innerhalb der Studie, gemäß Vereinbarung mit dem PDCO, wie im Genehmigungsschreiben zur Änderung des PIP (EMEA-001951-PIP01-16-M02) reflektiert. Die Dauer vom zweiten Studienabschnitt wurde von 80 Wochen auf 142 Wochen verlängert (Gesamtdauer der Studie: 214 Wochen) aufgrund einer längeren Einschreibungsperiode. Die Anforderung, dass Blut-*Phe* ≤ 360 µmol/l für Dosissteigerung sein muss, wurde in eine Empfehlung geändert, um mit dem Ermessensspielraum der Prüfer übereinzustimmen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Stichprobengröße wurde basierend auf dem primären Endpunkt bestimmt, welcher die Veränderung der Blut-*Phe*-Konzentration gegenüber dem Ausgangswert nach 72 Wochen in der Studie war. Die getestete Hypothese lautete, dass Patienten, die Pegvaliase erhielten, nach 72 Wochen in der Studie eine stärkere Reduktion der Blut-*Phe*-Konzentration zeigen würden als Patienten in der Kontrollgruppe mit *Phe*-restriktiver Diät. Basierend auf der Annahme, dass die mittlere (SD) Reduktion der *Phe*-Konzentration nach 72 Wochen in der Studie in der Pegvaliase-Gruppe 640 (570) µmol/l und in der Kontrollgruppe mit *Phe*-restriktiver Diät 100 (250) µmol/l betragen würde, wurde eine Stichprobengröße von 54 Patienten erwartet, um mit mehr als 90 % Teststärke einen Behandlungsunterschied zu erkennen, basierend auf dem Zwei-Stichproben-T-Test mit ungleicher Varianz und einem Signifikanzniveau von 0,05 (zweiseitig). Es war geplant, dass etwa 72 Patienten für die Studienteilnahme gescreent werden, um etwa 54 Patienten einzuschließen. Die endgültige Fallzahl von 55 Patienten (36 Patienten im Pegvaliase-Arm und 19 Patienten im Kontrollarm mit *Phe*-restriktiver Diät) wurde festgelegt, um eine robuste statistische Signifikanz für die Wirksamkeitsanalyse sicherzustellen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie sind keine Zwischenanalysen geplant. Der Zwischenbericht enthält Wirksamkeitsdaten aus dem 1.Studienabschnitt (Primärbehandlungsphase) sowie Sicherheitsdaten bis zum Datenschnitt am 14. Januar 2025, einschließlich Daten aus dem 2. Studienabschnitt (Extensionsphase) für einige Patienten. Eine endgültige Analyse wird durchgeführt, nachdem alle Patienten die Studie abgeschlossen oder die Teilnahme an der Studie abgebrochen haben. Hinsichtlich der Abbruchkriterien der Studie war das unabhängige *Data Monitoring Committee* (DMC) dafür verantwortlich, eine Nutzen-Risiko-Bewertung von Pegvaliase in der Patientengruppe vierteljährlich und nach Bedarf während der Studie durchzuführen und Empfehlungen an BioMarin bezüglich der Studienführung abzugeben. Der Vorsitzende des DMC sollte über alle Patienten informiert werden, die die individuellen Abbruchkriterien für die Bewertung von Nebenwirkungen während der Pegvaliase-Behandlung erfüllen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden zentral im Verhältnis 2:1 randomisiert, um entweder Pegvaliase oder eine Behandlung mit *Phe*-restriktiver Diät zu erhalten.
8b	Einzelheiten (zum Beispiel Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Behandlungszuweisungen wurden nach der Blut-*Phe*-Konzentration während des Screenings/Run-in (Mittelwert der 2 Blut-*Phe*-Bewertungen vor der Behandlung, die während der Screening-/Run-in-Periode durchgeführt wurden) von ≤ 1000 µmol/l oder > 1000 µmol/l stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (zum Beispiel nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Patienten wurden einer spezifischen Intervention mithilfe eines IVRS/IWRS (*Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System*) zugewiesen. Es war geplant, dass die Studienzentren das IVRS/IWRS vor Beginn der Studienmedikamentenverabreichung pro Patient kontaktieren und die Intervention im entsprechenden Fallberichtformular dokumentieren, falls zutreffend. Ein potenzieller Bias wurde durch zentrale Randomisierung reduziert.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde zentral durchgeführt. Screening-Protokolle wurden von den Prüfern geführt, um die Details aller gescreenten Patienten zu dokumentieren und die Eignung zu bestätigen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verbildung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die PEGASUS-Studie (165-306) war eine offene Studie, in der die Patienten entweder offen Pegvaliase oder eine reine Diätbehandlung erhielten. Ein offener Kontrollarm mit *Phe*-restriktiver Diät wurde als bester Vergleich für diese Altersgruppe festgelegt, da tägliche Placebo-Injektionen eine unzumutbare Belastung für jugendliche PKU-Patienten darstellen würden. Obwohl es sich um eine offene Studie handelte, wurde die spezifische Intervention, die ein Patienten erhalten sollte, mittels eines IVRS/IWRS zugewiesen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	

12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primärer Wirksamkeitsendpunkt:** Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde unter Verwendung eines ANCOVA-Modells bewertet, das Blut-*Phe*-Werte als Kovariaten, Randomisierungsstrata (Baseline-*Phe* ≤ 1000 µmol/l oder > 1000 µmol/l) und Behandlungsgruppen als Faktoren einschließt. Der *Least-Square*-(LS)-Mittelwert und das 95 %-Konfidenzintervall (CI) wurden für den Behandlungsunterschied zwischen Pegvaliase- und *Phe*-restriktiver-Diät-Armen in der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert nach 72 Wochen in der Studie berechnet (berechnet als Durchschnitt von Woche 69 und Woche 73). Die primäre Analyse basierte auf der ITT-Population. Im zweiten Studienabschnitt wurden die Veränderung und prozentuale Veränderung der Blut-*Phe*-Konzentration gegenüber dem Durchschnitt der Besuche in Woche 69 und Woche 73 auch für Patienten zusammengefasst, die vom Kontrollarm zu Pegvaliase wechselten, basierend auf den im zweiten Studienabschnitt geplanten Besuchen. **Umgang mit fehlenden Daten:** Fehlende Daten wurden durch multiple Imputation behandelt. Die Imputation wurde unter Verwendung des SAS-Verfahrens PROC MI durchgeführt; die Variablenliste für die Imputation umfasste Blut-*Phe*-Messungen vor und nach der Baseline und wurde nach Behandlung stratifiziert. Die MCMC-Methode wurde verwendet, um 100 Imputationsdatensätze zu generieren. **Sensitivitätsanalyse:** Dasselbe statistische Modell wie in der primären Analyse wurde in der Per-Protokoll-(PP)-Population wiederholt. Darüber hinaus wurde das primäre Analysemodell (ANCOVA) in der ITT-Population unter Verwendung von nur beobachteten Daten sowie beobachteten Daten und fehlenden Daten, die durch *Last Observation Carried Forward* (LOCF) imputiert wurden, wiederholt. **Sekundärer Endpunkt:** Für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert der gesamten diätetischen Proteinaufnahme wurden die beobachteten Werte, die Veränderung und die prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei jedem Besuch nach Behandlungsgruppe zusammengefasst. Eine ähnliche Zusammenfassung wurde auch separat für die Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln und aus intakter Nahrung bereitgestellt. Die Werte, die im Drei-Tage-Ernährungstagebuch gesammelt wurden, wurden für jeden Parameter bei jedem Besuch gemittelt, bevor sie zusammengefasst wurden. Im zweiten Studienabschnitt wurden die Veränderung und prozentuale Veränderung der diätetischen Proteinaufnahme gegenüber dem Durchschnitt der Besuche in Woche 69 und Woche 73 auch für Patienten zusammengefasst, die vom Kontrollarm (*Phe*-restriktive Diät) zu Pegvaliase wechselten. Für Patienten, die Pegvaliase im zweiten Studienabschnitt fortsetzten, wurden die Veränderung und prozentuale Veränderung der diätetischen Proteinaufnahme gegenüber der Baseline vom ersten Studienabschnitt für die im zweiten Studienabschnitt gesammelten Daten zusammengefasst. Für Plasmaproben des Talplasmakonzentration-PK wurde eine

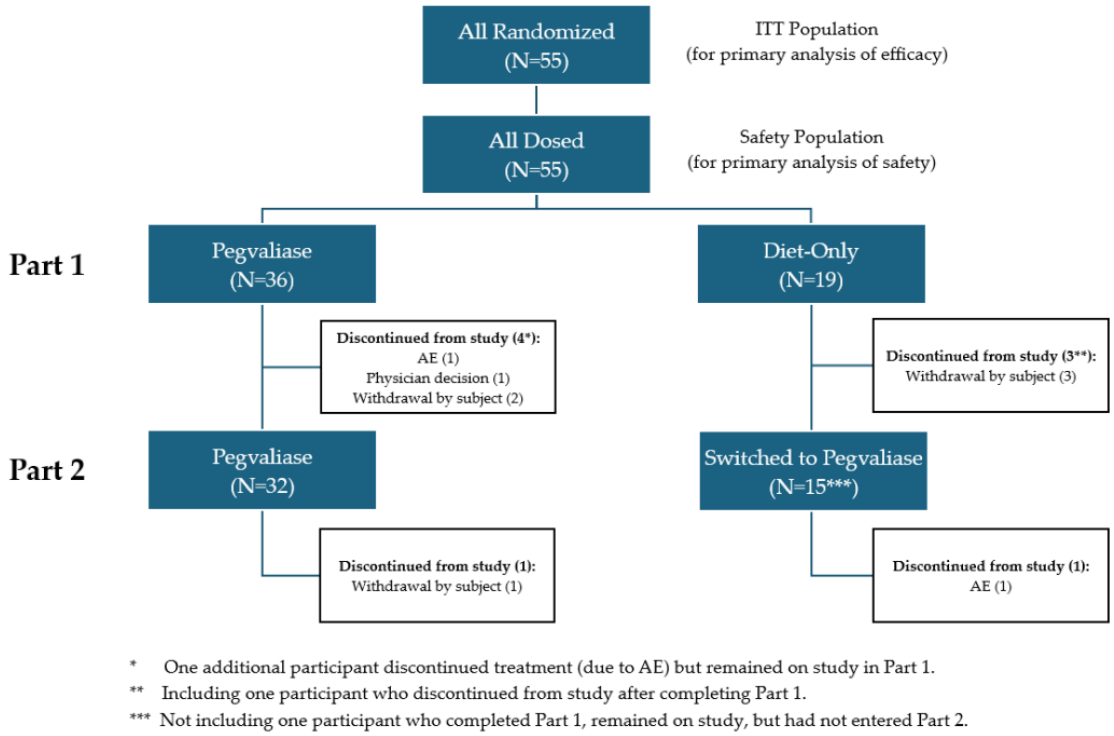
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		tabellarische Zusammenfassung und eine Liste der Patienten mit dem beobachteten Werte bei jedem Besuch bereitgestellt. Die aus den intensiven PK-Proben abgeleiteten PK-Parameter wurden ebenfalls zusammengefasst. **Sicherheitsanalysen** UEs wurden gemäß MedDRA (Version 24.1) kodiert. Die Inzidenz und Häufigkeit aller behandlungsbedingten UEs wurden nach *System Organ Class* (SOC), *Preferred Term* (PT), Beziehung zum Studienmedikament und Schweregrad gemäß den *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) des *National Cancer Institute* (NCI) zusammengefasst. Für UEs, die während der Studie mehr als einmal auftraten, wurde die maximale Schwere verwendet, um die UE nach Schweregrad zusammenzufassen. Wenn das Anfangsdatum eines UE vollständig fehlte, wurde das UE als behandlungsbedingt angesehen. **Analysepopulationen:** Die Analysepopulationen waren wie folgt: • Alle eingeschlossenen Patienten: Alle Patienten, die nach Abschluss des Einwilligungsprozesses und Feststellung der Studienberechtigung zugestimmt haben, an der klinischen Studie teilzunehmen (durch ihre Eltern/Erziehungsberechtigten, falls zutreffend). • ITT-Population: Alle Patienten, die randomisiert wurden. Patienten wurden für die Wirksamkeitsanalyse gemäß ihrer randomisierten Behandlung analysiert. • Sicherheitspopulation: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung (Pegvaliase oder *Phe*-restriktive-Diät-Management von PKU) erhalten haben. Patienten wurden für die Sicherheitsanalyse gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert. • Per-Protokoll-(PP)-Population: Alle Patienten in der ITT-Population, die das Protokoll eingehalten haben und keine wichtigen Protokollabweichungen hatten, die die primäre Wirksamkeitsanalyse beeinflussen. Die PP-Population wurde vom Studienteam durch Datenüberprüfung vor dem Datenbanksnapshot für die primäre Analyse bestimmt. PK-Population: Alle Patienten, die Pegvaliase erhalten haben und mindestens eine PK-Messung hatten
12b	Weitere Analysen, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die folgende Subgruppenanalyse wurde für den primären Endpunkt durchgeführt: • Baseline-*Phe*: ≤ 1000 µmol/l oder > 1000 µmol/l • Geschlecht • Baseline-Alter (12 bis < 16 Jahre, 16 bis < 18 Jahre) • Geographische Region

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisiert: n = 55 • Pegvaliase n = 36 • *Phe*-restriktive Diät n = 19 b) 1. Studienabschnitt abgeschlossen: • Pegvaliase n = 32 • *Phe*-restriktive Diät n = 17 c) Stand des Datenstichtags (14. Januar 2025): • Pegvaliase n = 31 • *Phe*-restriktive Diät n = 15 d) Die primäre Analyse basierte auf der ITT-Population (alle Patienten, die randomisiert wurden).
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Bis Woche 73 (Ende vom ersten Studienabschnitt; primäre Behandlungsphase) brach im Pegvaliase-Arm ein Patienten die Studie aufgrund eines UE ab, ein Patient brach nach Ermessen des Arztes ab und zwei Patienten zogen ihre Einwilligung zurück. Im *Phe*-restriktiven-Diät-Arm zogen drei Patienten ihre Einwilligung zurück, darunter einer, der nach Abschluss vom ersten Studienabschnitt aus der Studie ausschied. Im zweiten Studienabschnitt (Verlängerungsphase) zog ein weiterer Patient im Pegvaliase-Arm seine Einwilligung zurück, und ein Patient im *Phe*-restriktiven-Diät-Arm schied nach dem Wechsel zum zweiten Studienabschnitt und der Einleitung von Pegvaliase aufgrund eines UE aus.
14	Aufnahme/Rekrutierung	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studiendauer betrug bis zu 222 Wochen für Patienten, die in die aktive Behandlung (Pegvaliase) randomisiert wurden. Dies umfasste eine vierwöchige Screening-/Run-in-Periode, bis zu 214 Wochen Pegvaliase-Behandlung im ersten Studienabschnitt und zweiten Studienabschnitt sowie den Studienabschluss-/vorzeitigen Abbruchbesuch (SC/ET) vier Wochen nach der letzten Pegvaliase-Dosis. Die Studiendauer betrug ebenfalls 222 Wochen für Patienten, die in die Kontrollbehandlung (*Phe*-restriktive Diät) randomisiert wurden. Dies umfasste eine vierwöchige Screening-/Run-in-Periode, 72 Wochen PKU-Management mit *Phe*-restriktive Diät unter Einhaltung des Bewertungszeitplans vom ersten Studienabschnitt, 142 Wochen Pegvaliase-Behandlung unter Einhaltung desselben Bewertungszeitplans wie die Patienten im aktiven Behandlungsarm sowie den SC/ET-Besuch 4 Wochen nach der letzten Pegvaliase-Dosis.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Ein Patient wird als Studienabschluss betrachtet, wenn er/sie alle geplanten Besuche, einschließlich der Verfahren, die beim Studienabschluss-/vorzeitigen Abbruchbesuch geplant sind, abgeschlossen hat oder die Studie vom Sponsor beendet wird. Das Ende der Studie wird als Datum des letzten Besuchs des letzten Patient in der Studie definiert. Zum Zeitpunkt des Datenstichtags (14. Januar 2025) nahmen 31 Patienten (86,1 %) im Pegvaliase-Arm und 15 Patienten (78,9 %) im *Phe*-restriktive-Diät-Arm, die zu Pegvaliase gewechselt hatten, weiterhin an der Studie teil.
a: nach CONSORT 2010. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Figure 10.1.1: Participant Disposition



* One additional participant discontinued treatment (due to AE) but remained on study in Part 1.
** Including one participant who discontinued from study after completing Part 1.
*** Not including one participant who completed Part 1, remained on study, but had not entered Part 2.

Abbildung 4-7: Patientenfluss der Studie PEGASUS

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium" alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen gegebenenfalls, auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (zum Beispiel A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-83 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PEGASUS (165-306)

Studie: PEGASUS (165-306)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
BioMarin International Ltd. 2025. Clinical Study Report: A Phase 3 Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Subcutaneous Injections of Pegvaliase in Adolescent Subjects (Ages 12-17) with Phenylketonuria Featuring an Open-Label Randomized Two-Arm (Active vs Diet-Only Control) Design – Version 1.0 – 08.08.2025 [6]	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie PEGASUS (165-306) handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, unverblindete, multizentrische Phase-3-Studie (A).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment")

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PEGASUS handelt es sich um eine offene Studie (A).

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PEGASUS handelt es sich um eine offene Studie (A).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen endpunktübergreifenden Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können (A).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PEGASUS handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte, unverblindete, multizentrische Phase-3-Studie. Die Randomisierung erfolgte zentral und computergestützt über ein IVRS/IWRS-System, wodurch eine Selektionsverzerrung ausgeschlossen wurde. Aufgrund der deutlich unterschiedlichen Prüf- und Vergleichstherapie war eine Verblindung der Studieninterventionen nicht möglich. Bei den primären und sekundären Studienendpunkten handelt es sich um objektiv messbare Zielgrößen, die nicht durch die Kenntnis der Behandlung beeinflusst werden konnten. So wurde beispielsweise die Veränderung der Phe-Konzentration im Blut unter standardisierten Bedingungen als primärer Wirksamkeitsendpunkt gemessen. Die objektive Endpunkterhebung gewährleistet zuverlässige und robuste Ergebnisse, sodass trotz offenem Studiendesign kein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen ist. Eine fehlende Verblindung der Patienten und der behandelnden Personen kann bei einzelnen Endpunkten, wie z. B. PRO zu Verzerrungen führen, bedingt jedoch kein Verzerrungspotenzial der Studie als Ganzes. Im Studienbericht wurden keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden, und es konnten auch keine sonstigen Aspekte identifiziert werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial der Studie trotz des offenen Designs als niedrig eingestuft werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie PEGASUS nicht als präspezifizierter Endpunkt erhoben. Die Erfassung der Todesfälle erfolgte im Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen. Es wurden keine Todesfälle dokumentiert

Endpunkt: Phenylalanin-Konzentration im Blut

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PEGASUS handelt es sich um eine offene Studie (A). Es fand keine Verblindung statt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung basiert auf der Bestimmung der Phe-Konzentration im Blut durch ein unabhängiges, zentrales Labor. Da es sich hierbei um einen objektiv gemessenen Laborparameter handelt, der unabhängig von subjektiven Einschätzungen und nicht durch das Wissen über die zugewiesene Behandlung beeinflusst werden kann, wird das Verzerrungspotential trotz fehlender Verblindung der Endpunkterheber als niedrig eingestuft. Für die Analysen des patientenrelevanten Endpunkts wird die ITT-Population herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist somit in der Studie PEGASUS adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Daher wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Endpunkt: Proteinaufnahme

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PEGASUS handelt es sich um eine offene Studie (A). Es fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung basiert auf der Ermittlung der Gesamtproteinaufnahme aus medizinischen und aus natürlichen Lebensmitteln mithilfe eines patientengeführten Ernährungstagebuchs, welches jeweils über drei Tage vor der jeweiligen Studienvisite dokumentiert wurde. Die Angaben wurden durch einen qualifizierten Diätassistenten geprüft. Bei Feststellung unvollständiger oder nicht plausibler Angaben wurden die Patienten angewiesen die Dokumentation der aufgenommenen Nahrungsquellen über drei Tage zu wiederholen und die Studienvisite wurde entsprechend verschoben. Die Patienten waren angehalten ihre Proteinaufnahme konstant zu halten. Dies galt als erfüllt, wenn die Veränderungen der Proteinzufuhr sowohl aus medizinischen als auch aus natürlichen Nahrungsquellen weniger als 15 %, verglichen mit dem Baseline-Wert, betrug. Da dieser Endpunkt auf patientenberichteten Daten basiert, ist eine Informationsverzerrung, bspw. durch Erinnerungs- oder Dokumentationsfehler, nicht gänzlich auszuschließen. Allerdings wurde das Risiko für systematische Fehler in der Datenerhebung durch die strukturierte Überprüfung der Ernährungstagebücher durch geschultes Fachpersonal sowie die verpflichtende Wiederholung der Dokumentation bei unzureichender Datenqualität minimiert. Bei dem Endpunkt Proteinaufnahme handelt es sich um einen objektiv gemessenen Endpunkt anhand der erhobenen Daten des Ernährungstagebuchs, wodurch das Verzerrungspotential trotz fehlender Verblindung als niedrig eingeschätzt wird. Gemäß Studienprotokoll waren Anpassungen der Proteinaufnahme aus medizinischen und aus natürlichen Lebensmitteln erlaubt, wenn der *Phe*-Spiegel im Blut auf 30 µmol/l abfiel. Die daraus resultierende Anpassung der Proteinaufnahme wurde als neue Referenzgrundlage für die Proteinaufnahme für zukünftige Bewertungen verwendet. Durch die Verwendung einer veränderten Referenz-Baseline nach erfolgten Anpassungen der Proteinaufnahme bei gleichzeitiger Vorgabe einer konstanten Diäteinhaltung ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial. Für die Analysen des patientenrelevanten Endpunkts wird die ITT-Population herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist somit in der Studie PEGASUS adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als hoch eingestuft.

Endpunkt: ADHD RS-IV

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PEGASUS handelt es sich um eine offene Studie (A). Es fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung basiert auf der Fremdbeurteilung eines Elternteils/ Erziehungsberechtigen mittels der Unaufmerksamkeit-Subskala des ADHD RS-IV. Da die bewertenden Personen im Rahmen der Studie nicht verblindet waren und es sich um einen subjektiven, beobachtungsabhängigen Endpunkt handelt, ist ein Einfluss von Erwartungshaltungen und Beobachtereffekten nicht auszuschließen. Daher ist für diesen Endpunkt von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen. Für die Analysen des patientenrelevanten Endpunkts wird die ITT-Population herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist somit in der Studie PEGASUS adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Andere endpunktspezifische Verzerrungsaspekte konnten nicht identifiziert werden. Entsprechend wird das endpunktspezifische Verzerrungspotential insgesamt als hoch eingestuft.

Endpunkt: BRIEF2

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PEGASUS handelt es sich um eine offene Studie (A). Es fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung basiert auf der Fremdbeurteilung eines Elternteils/ Erziehungsberechtigen mittels des BRIEF2-Instruments. Da die bewertenden Personen im Rahmen der Studie nicht verblindet waren und es sich um einen subjektiven, beobachtungsabhängigen Endpunkt handelt, ist ein Einfluss von Erwartungshaltungen und Beobachtereffekten nicht auszuschließen. Daher ist für diesen Endpunkt von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen. Für die Analysen des patientenrelevanten Endpunkts wird die ITT-Population herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist somit in der Studie PEGASUS adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene konnten nicht identifiziert

werden. Entsprechend wird das endpunktspezifische Verzerrungspotential insgesamt als hoch eingestuft.

Endpunkt: PGIS

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PEGASUS handelt es sich um eine offene Studie (A). Es fand keine Verblindung statt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der patientenberichtete Endpunkt wurde selbstständig von den Patienten mittels des PGIS-Fragebogens erhoben. Das Instrument wurde im Rahmen des Protokoll-Amendments 2 in die Studie aufgenommen. Aufgrund dessen liegen keine klassischen Baseline-Werte vor Beginn der Studienintervention vor. Es handelt sich bei dem PGIS um ein standardisiertes und etabliertes Instrument zur Erfassung der allgemeinen Krankheitsschwere. Die Datenerhebung wurde gemäß Studienprotokoll strukturiert und einheitlich durchgeführt, wodurch systematische Unterschiede in der Erfassung weitgehend reduziert

werden konnten. Diese implementierten Maßnahmen zur Verminderung des Verzerrungspotenzials stellen sicher, dass die Ergebnissicherheit des Endpunkts PGIS trotz des unverblindeten Studiendesigns gewährleistet ist. Für die Analysen des patientenrelevanten Endpunkts wird die ITT-Population herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist somit in der Studie PEGASUS adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene konnten nicht identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts insgesamt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: PGIC

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PEGASUS handelt es sich um eine offene Studie (A). Es fand keine Verblindung statt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der patientenberichtete Endpunkt wurde selbstständig von den Patienten mittels des PGIC-Fragebogens erhoben. Es handelt sich bei dem PGIC um ein standardisiertes und validiertes Instrument zur patientenberichteten Erhebung der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes. Die Datenerhebung wurde gemäß Studienprotokoll strukturiert und einheitlich durchgeführt, wodurch systematische Unterschiede in der Erfassung weitgehend reduziert werden konnten. Diese implementierten Maßnahmen zur Verminderung des Verzerrungspotenzials stellen sicher, dass die Ergebnissicherheit des Endpunkts PGIC trotz des unverblindeten Studiendesigns gewährleistet ist. Für die Analysen des patientenrelevanten Endpunkts wird die ITT-Population herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist somit in der Studie PEGASUS adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene konnten nicht identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts insgesamt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: CaGIS

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PEGASUS handelt es sich um eine offene Studie (A). Es fand keine Verblindung statt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung basiert auf der Beurteilung durch ein Elternteil/ Erziehungsberechtigen mittels des CaGIS-Instruments. Der CaGIS wurde im Rahmen des Protokoll-Amendments 2 in die Studie aufgenommen. Aufgrund dessen liegen keine klassischen Baseline-Werte vor Beginn der Studienintervention vor. Es handelt sich bei dem CaGIS um ein standardisiertes und etabliertes Instrument zur Erfassung der allgemeinen Krankheitsschwere. Die Datenerhebung wurde gemäß Studienprotokoll strukturiert und einheitlich durchgeführt, wodurch systematische Unterschiede in der Erfassung weitgehend reduziert werden konnten. Diese implementierten Maßnahmen zur Verminderung des Verzerrungspotenzials stellen sicher, dass die Ergebnissicherheit des Endpunkts CaGIS trotz des unverblindeten Studiendesigns gewährleistet ist. Für die Analysen des patientenrelevanten Endpunkts wird die ITT-Population herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist somit in der Studie PEGASUS adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene konnten nicht identifiziert werden. Entsprechend wird das endpunktspezifische Verzerrungspotential insgesamt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: CaGIC

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PEGASUS handelt es sich um eine offene Studie (A). Es fand keine Verblindung statt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung basiert auf der Beurteilung durch ein Elternteil/ Erziehungsberechtigen mittels des CaGIS-Instruments. Der CaGIC wurde im Rahmen des Protokoll-Amendments 2 in die Studie aufgenommen. Aufgrund dessen liegen keine klassischen Baseline-Werte vor Beginn der Studienintervention vor. Es handelt sich bei dem CaGIC um ein standardisiertes und etabliertes Instrument zur Erfassung der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands. Die Datenerhebung wurde gemäß Studienprotokoll strukturiert und einheitlich durchgeführt, wodurch systematische Unterschiede in der Erfassung weitgehend reduziert werden konnten. Diese implementierten Maßnahmen zur Verminderung des Verzerrungspotenzials stellen sicher, dass die Ergebnissicherheit des Endpunkts CaGIS trotz des unverblindeten Studiendesigns gewährleistet ist. Für die Analysen des patientenrelevanten Endpunkts wird die ITT-Population herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist somit in der Studie PEGASUS adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene konnten nicht identifiziert werden. Entsprechend wird das endpunktspezifische Verzerrungspotential insgesamt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: CGIS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PEGASUS handelt es sich um eine offene Studie (A). Es fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung basiert auf der Beurteilung durch den behandelnden Prüfarzt oder den zuständigen Arzt mittels des CGIS-Fragebogens. Der CGIS wurde im Rahmen des Protokoll-Amendments 2 in die Studie aufgenommen. Aufgrund dessen liegen keine klassischen Baseline-Werte vor Beginn der Studienintervention vor. Es handelt sich bei dem CGIS um ein standardisiertes und etabliertes Instrument zur Fremderhebung der allgemeinen Krankheitsschwere. Die Datenerhebung wurde gemäß Studienprotokoll strukturiert und einheitlich durchgeführt, wodurch systematische Unterschiede in der Erfassung weitgehend reduziert werden konnten. Diese implementierten Maßnahmen zur Verminderung des Verzerrungspotenzials stellen sicher, dass die Ergebnissicherheit des Endpunkts CGIS trotz des unverblindeten Studiendesigns gewährleistet ist. Für die Analysen des patientenrelevanten Endpunkts wird die ITT-Population herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist somit in der Studie PEGASUS adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene konnten nicht identifiziert werden. Entsprechend wird das endpunktspezifische Verzerrungspotential insgesamt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: PKU-SSIS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PEGASUS handelt es sich um eine offene Studie (A). Es fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der PKU-SSIS-Fragebogen wurde im Rahmen des Protokoll-Amendments 2 in die Studie aufgenommen, nachdem die Baseline-Visiten der Teilnehmer abgeschlossen waren. Daher liegen keine klassischen Baseline-Erhebungen vor, um die PKU-Erfahrung der Teilnehmer vor Behandlungsbeginn zu beurteilen. Bei dem PKU-SSIS handelt es sich um ein validiertes und reliables Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Jugendlichen mit PKU und wird selbstständig von den Patienten ausgefüllt. Die Datenerhebung wurde gemäß Studienprotokoll strukturiert und einheitlich durchgeführt, wodurch systematische Unterschiede in der Erfassung weitgehend reduziert wurden. Da die Patienten in der Studie nicht verblindet waren, können Berichtsverzerrungen nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Für die Analysen des patientenrelevanten PKU-SSIS- Endpunkts wird die ITT-Population herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist somit in der Studie PEGASUS adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene konnten nicht identifiziert werden. Entsprechend wird das endpunktspezifische Verzerrungspotential insgesamt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Sicherheit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PEGASUS handelt es sich um eine offene Studie (A). Es fand keine Verblindung statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die UE wurden anhand objektiver und standardisierter Kriterien systematisch erfasst und klassifiziert. Sämtliche relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen dokumentiert und berichtet. Für die Analysen Safety-Population herangezogen. Diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist somit in der Studie PEGASUS adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige endpunktspezifische Verzerrungsaspekte konnten nicht identifiziert werden. Für die Analysen der UE ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Endpunktebene auszugehen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (zum Beispiel computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment")

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (zum Beispiel per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (zum Beispiel. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, zum Beispiel. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- *Gegebenenfalls. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

zum Beispiel
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Zum Beispiel
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante

Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Supportive Analysen

Dieser Anhang wird als zusätzliches Dokument beigefügt.