GBA
Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Pegvaliase

Neues Anwendungsgebiet: Phenylketonurie; 12 bis < 16 Jahre

Datum der Veröffentlichung: 2. November 2026
Version 1.0

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis 3
Abbildungsverzeichnis 4
Abkürzungsverzeichnis 5
Hintergrund 6
1 Fragestellung 7
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien 8
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung 8
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie 8
2.3 Endpunkte 15
2.3.1 Mortalität 16
2.3.2 Morbidität 16
2.3.3 Sicherheit 26
2.3.4 Erhebungszeitpunkte 28
2.4 Statistische Methoden 29
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene 31
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie 33
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation 33
3.2 Mortalität 39
3.3 Morbidität 39
3.4 Lebensqualität 44
3.5 Sicherheit 44
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse 50
4.1 Design und Methodik der Studie 50
4.2 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation 53
4.3 Zusammenfassende Beurteilung zum Verzerrungspotential und zur Ergebnissicherheit 54
4.4 Mortalität 54
4.5 Morbidität 55
4.6 Lebensqualität 56
4.7 Sicherheit 56
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung 58
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung 59
Referenzen 60
Anhang 62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis 8
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie PEGASUS 8
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie PEGASUS 12
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention während der RCT-Phase der Studie PEGASUS 13
Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie PEGASUS 15
Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der RCT-Phase der Studie PEGASUS 28
Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie PEGASUS 31
Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie PEGASUS 32
Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studie PEGASUS 33
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie PEGASUS 33
Tabelle 11: Geschätzte tägliche Proteinaufnahme aus medizinischen Nahrungsmitteln; Studie PEGASUS, ITT-Population (Datenschnitt: 14.01.2025) 36
Tabelle 12: Änderung der Phe-Konzentration im Blut von Baseline zu Woche 73; Studie PEGASUS, ITT-Population (Datenschnitt 14.01.2025)[j] 40
Tabelle 13: Responderanalysen zur Phe-Konzentration im Blut zu Woche 73; Studie PEGASUS, ITT-Population (Datenschnitt: 26.06.2026) 41
Tabelle 14: Responderanalysen zur Verbesserung und Verschlechterung auf der Unaufmerksamkeitsskala der ADHD-RS-IV zu Woche 73; Studie PEGASUS, ITT-Population (Datenschnitt: 26.06.2025) 42
Tabelle 15: Responderanalysen zur Verbesserung und Verschlechterung auf der Symptom- bzw. Impact-Skala des PGI-C zu Woche 73; Studie PEGASUS, ITT-Population (Datenschnitt: 26.06.2025) 43
Tabelle 16: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der RCT-Phase; Studie PEGASUS, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 26.06.2025) 44
Tabelle 17: UE mit Inzidenz ≥ 10 % der Personen oder bei ≥ 10 Personen und ≥ 1 % der Personen, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie PEGASUS, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 26.06.2025) 45
Tabelle 18: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Personen oder bei ≥ 10 Personen und ≥ 1 % der Personen aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie PEGASUS, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 26.06.2025) 49
Tabelle 19: SUE, die bei ≥ 5 % der Personen oder bei ≥ 10 Personen und ≥ 1 % der Personen aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie PEGASUS, Sicherheitspopulation (Datenschnitt 26.06.2025) 49
Tabelle 20: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie PEGASUS (Datenschnitt: 26.06.2025) 59
Tabelle 21: Geschätzte Gesamtproteinaufnahme aus medizinischen und natürlichen Nahrungsmitteln; Studie PEGASUS, ITT-Population (Datenschnitt: 14.01.2025) 62
Tabelle 22: Responderanalysen zur Verbesserung und Verschlechterung auf der Symptom- bzw. Impact-Skala des CaGI-C; Studie PEGASUS, ITT-Population (Datenschnitt: 26.06.2025) 65

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Empfohlenes Dosierungsschema gemäß Fachinformation..... 7
Abbildung 2: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie PEGASUS..... 11

Abkürzungsverzeichnis

ADHD-RS-IV	Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale-IV
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BRI	Verhaltensregulationsindex (Behavioral Regulation Index)
BRIEF	Behavior Rating Inventory of Executive Function
BRIEF2	Behavior Rating Inventory of Executive Function, Second Edition
CaGI-C	Caregiver Global Impression of Change
CaGI-S	Caregiver Global Impression of Severity
CGI-S	Clinician Global Impression of Severity
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CRI	Kognitionsregulationsindex (Cognitive Regulation Index)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DRE	Krankheitsbedingtes Ereignis (Disease Related Event)
EMA	European Medicines Agency
ERI	Emotionsregulationsindex (Emotion Regulation Index)
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Squares
MAR	Missing at Random
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
Phe	Phenylalanin
PKU	Phenylketonurie
PKU-SSIS	Phenylketonuria Symptom Severity and Impacts Scale
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des GBA

Hintergrund

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

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der GBA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den GBA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den GBA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der GBA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des GBA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pegvaliase zieht der GBA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Pegvaliase in seiner Sitzung am 27. Oktober 2026 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 21. Juli 2026 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 2. November 2026 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des GBA (http://www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der GBA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Pegvaliase (Palynziq®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der GBA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [3]:

> Behandlung von Patienten ab dem Alter von 12 Jahren [und < 16 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).

Pegvaliase ist seit dem 03.05.2019 für Patientinnen und Patienten ab dem Alter von 16 Jahren mit PKU zugelassen. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet von 12 bis < 16 Jahren.

Gemäß Fachinformation wird folgendes Dosierungsschema abhängig von der Verträglichkeit empfohlen:

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

[1] Wenn die Phenylalaninwerte im Blut unter 30 Mikromol/l liegen, muss die Proteinaufnahme aus der Nahrung auf geeignete Mengen erhöht werden, anschließend sollte, wenn nötig, die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

[2] Je nach Verträglichkeit für den Patienten kann eine längere Zeit bis zur nächsten Dosiseskalation erforderlich sein.

[3] Die Erhaltungsdosis wird individuell auf die Erreichung von Phenylalanin-Blutwerten zwischen 120 und 600 Mikromol/l abgestimmt.

[4] Wenn mehrere Injektionen für eine einzelne Dosis gebraucht werden, müssen die Injektionen zur selben Tageszeit erfolgen und die Injektionsstellen mindestens 5 cm voneinander entfernt sein. Die Dosen dürfen nicht über den Tag verteilt werden (siehe „Art der Anwendung“).

Abbildung 1: Empfohlenes Dosierungsschema gemäß Fachinformation [3]

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzen-bewertung	Ausschlussgrund
Studie zum Wirkstoff				
PEGASUS (165-306)[1)]	Ja	Ja	Ja	-

[1)] Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie entspricht derjenigen Studie, auf der die Einschätzungen des pU zum Zusatznutzen basieren.

Zur Nutzenbewertung für Pegvaliase herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Pegvaliase [1, 2]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Report [10]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie PEGASUS (165-306) [4, 5, 7]
- Fachinformation zu Pegvaliase [3]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Pegvaliase im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der Zulassungsstudie PEGASUS (165-306). Die Studie und die Intervention werden in Tabelle 2, Tabelle 3 und Tabelle 4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie PEGASUS

Charakteris-tikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	Randomisierte, kontrollierte, unverblindete, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pegvaliase in Kombination mit einer Phe-restriktiven Diät im Vergleich zu einer Phe-restriktiven Diät bei jugendlichen Patientinnen und Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit PKU. **Randomisierung und Intervention** • Randomisierung im Verhältnis 2:1 auf die folgenden Behandlungsgruppen: o Interventionsarm: Pegvaliase + Phe-restriktive Diät o Kontrollarm: Phe-restriktive Diät • Stratifizierung nach Phe-Werten ≤ 1.000 µmol/l oder > 1.000 µmol/l während der Screening-/Run-in-Phase. **Studienphasen** (siehe auch Abbildung 2) Screening-/Run-in-Phase • Dauer: 4 Wochen vor Studieneinschluss. • Aufrechterhaltung einer konstanten Proteinaufnahme aus medizinischen und natürlichen Nahrungsmitteln.

Charakteristikum	Beschreibung
	1. Studienteil (RCT-Phase) • Woche 1 bis Woche 73. • Interventionsarm: Pegvaliase (Induktions-, Titrations- und Erhaltungs-Dosierungsschema) + konstante Proteinaufnahme aus medizinischen und natürlichen Nahrungsmitteln (Phe-restriktive Diät). • Kontrollarm: Konstante Proteinaufnahme aus medizinischen und natürlichen Nahrungsmitteln (Phe-restriktive Diät). 2. Studienteil (Extensionsphase) • Woche 73 bis Woche 215. • Interventionsarm: Pegvaliase in der Erhaltungsdosis. • Kontrollarm: Behandlung mit Pegvaliase (Induktions-, Titrations- und Erhaltungs-Dosierungsschema). Zur Nutzenbewertung wird die 72-wöchige RCT-Phase herangezogen (von Woche 1 bis zu Woche 73). Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung ist die Studie noch nicht abgeschlossen.
Population	**Wesentliche Einschlusskriterien** • Alter zu Beginn der Screening-/Run-in-Phase (Tag -28): o USA: 12–17 Jahre[1)] o EU: 12–15 Jahre • PKU-Diagnose und Unfähigkeit, empfohlene Phe-Werte im Blut unter bestehender Behandlung aufrechtzuerhalten (definiert als Versagen sowohl der Behandlung mit Sapropterindihydrochlorid als auch der Phe-restriktiven Diät), nachgewiesen durch 2 Phe-Konzentrationsmessungen > 600 µmol/l während der Screening-/Run-in-Phase und eine durchschnittliche Blut-Phe-Konzentration > 600 µmol/l über die letzten 12 Monate (nach Verfügbarkeit der Daten)[2)]. • Bereit und fähig, die diätische und medizinische Proteinaufnahme gemäß Studienprotokoll unter Aufsicht eines Studien-Diätassistenten oder eines entsprechend geschulten Beauftragten nach Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals während der Studienteilnahme anzupassen und aufrechtzuerhalten. • Bei Einnahme von Medikamenten gegen ADHS, Depressionen oder andere psychiatrische Erkrankungen: stabile Medikamentendosis für ≥ 8 Wochen vor Studieneinschluss und Bereitschaft, die stabile Dosis beizubehalten, es sei denn, eine Änderung ist medizinisch angezeigt. • Identifikation eines Erwachsenen (≥ 18 Jahre), der bereit und kompetent ist, den Patienten/die Patientin während der Verabreichung des Studienmedikaments und für mind. 1 Stunde nach der Verabreichung zu beobachten. • Allgemein bei guter Gesundheit[3)], durch körperliche Untersuchung, klinische Laborevaluierungen (Hämatologie, Chemie und Urinanalyse) und EKG-Tests beim Screening nachgewiesen. **Wesentliche Ausschlusskriterien** • Begleiterkrankung 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 Behandlung mit Pegvaliase. • Einnahme eines Medikaments zur Behandlung von PKU, einschl. der Verwendung von großen neutralen Aminosäuren, innerhalb von 14 Tagen vor Verabreichung des Studienmedikaments an Tag 1. • Einnahme oder geplante Einnahme von injizierbaren Medikamenten, die PEG enthalten (außer Pegvaliase), einschl. Medroxyprogesteron-Injektion, innerhalb

Charakteristikum	Beschreibung
	von 3 Monaten vor Beginn der Screening-/Run-in-Phase und während der Studienteilnahme, mit Ausnahme von COVID-19-Impfungen. • Vorherige Organtransplantation oder chronische immunsuppressive Therapie. • ALT > 2 × ULN. • Kreatinin > 1,5 × ULN. • Vorgeschichte eines Substanzmissbrauchs in den letzten 12 Monaten oder aktueller Alkohol- oder Drogenmissbrauch. • Geplante größere Operation während des Studienzeitraums. • Unfähigkeit, Symptome einer möglichen Anaphylaxie aufgrund kognitiver Beeinträchtigung oder anderer Gründe zu erkennen und/oder anderen mitzuteilen. • Unwilligkeit oder Unfähigkeit der Patientin / der Patientin bzw. der Betreuerin / des Betreuers, jederzeit ein Auto-Injektionsgerät mit Epinephrin mitzuführen. • Jeder Umstand, der nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals die Patientin / den Patienten einem hohen Risiko für eine schlechte Therapietreue oder einen vorzeitigen Studienabbruch aussetzt.
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	Gescreent gesamt: k. A. Randomisiert/Eingeschlossen: N = 55 Intervention: N = 36 Kontrolle: N = 19
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	**Studienzentren** 16 Studienzentren in Deutschland (n = 3) und den USA (n = 13). **Studienzeitraum** • Erste Person erste Visite: 17.06.2022 • Letzte Person letzte Visite: k. A. • Voraussichtliches Studienende: Oktober 2027 **Datenschnitte** • 14.01.2025 (präspezifiziert)[4)] • 26.06.2025 (EMA; Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung)
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	**Primärer Endpunkt** • Änderung der Phe-Konzentration im Blut vom behandlungsnaiven Ausgangswert zu Woche 73. • Sicherheit und Verträglichkeit. **Sekundäre Endpunkte** • Änderung der gesamten Nahrungsproteinaufnahme vom Ausgangswert bis Woche 73. • Pharmakokinetik von Pegvaliase **Explorative Endpunkte** • Neurokognitive Funktion: o ADHD-RS-IV o BRIEF2 o PKU-SSIS • Symptomatik gemessen mittels PGI-S, CaGI-S und CGI-S. • Veränderung der Symptomatik gemessen mittels PGI-C und CaGI-C. • Zeit bis zur optimalen Erhaltungsdosis der Patientinnen und Patienten im Vergleich zu älteren Altersgruppen. • Anzahl der Personen, die die höchste Erhaltungsdosis (60 mg/Tag) benötigen. • Prozentsatz / Anzahl der Personen in den Zielbereichen der Phe-Konzentration < 600 µmol/l und < 360 µmol/l. • Biochemische, molekulare und zelluläre Aspekte der PKU. • PAH-Genotypisierung.

[1] Die Altersspanne von 16-17 Jahren ist zwar von der Zulassungspopulation gemäß Fachinformation umfasst [3], entspricht jedoch nicht dem der vorliegenden Nutzenbewertung zugrundeliegenden neuen Anwendungsgebiet (von 12 bis < 16 Jahren).

[2] Es konnten keine Informationen identifiziert werden, wie das Einschlusskriterium „Blut-Phe-Konzentration > 600 µmol/l über die letzten 12 Monate“ geprüft wurde.

[3] Es ist unklar, ob und inwiefern „allgemein bei guter Gesundheit“ in der Studie einheitlich operationalisiert war. Abweichungen gegenüber der Zulassungspopulation sind möglich.

[4] Der primäre Datenschnitt der Studie PEGASUS war für den Zeitpunkt geplant, an dem alle Patientinnen und Patienten die RCT-Phase (1. Studienteil) abgeschlossen hatten.

Abkürzungen: ADHD-RS-IV: Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale-IV; ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung; ALT: Alanin-Aminotransferase; BRIEF2: Behavior Rating Inventory of Executive Function, Second Edition; CaGI-C: Caregiver Global Impression of Change; CaGI-S: Caregiver Global Impression of Severity; CGI-S: Clinician Global Impression of Severity; EMA: European Medicines Agency; k. A.: keine Angabe; PAH: Phenylalaninhydroxylase; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; Phe: Phenylalanin; PKU: Phenylketonurie; PKU-SSIS: Phenylketonuria Symptom Severity and Impacts Scale; RCT: Randomized Controlled Trial; ULN: Upper Limit of Normal.

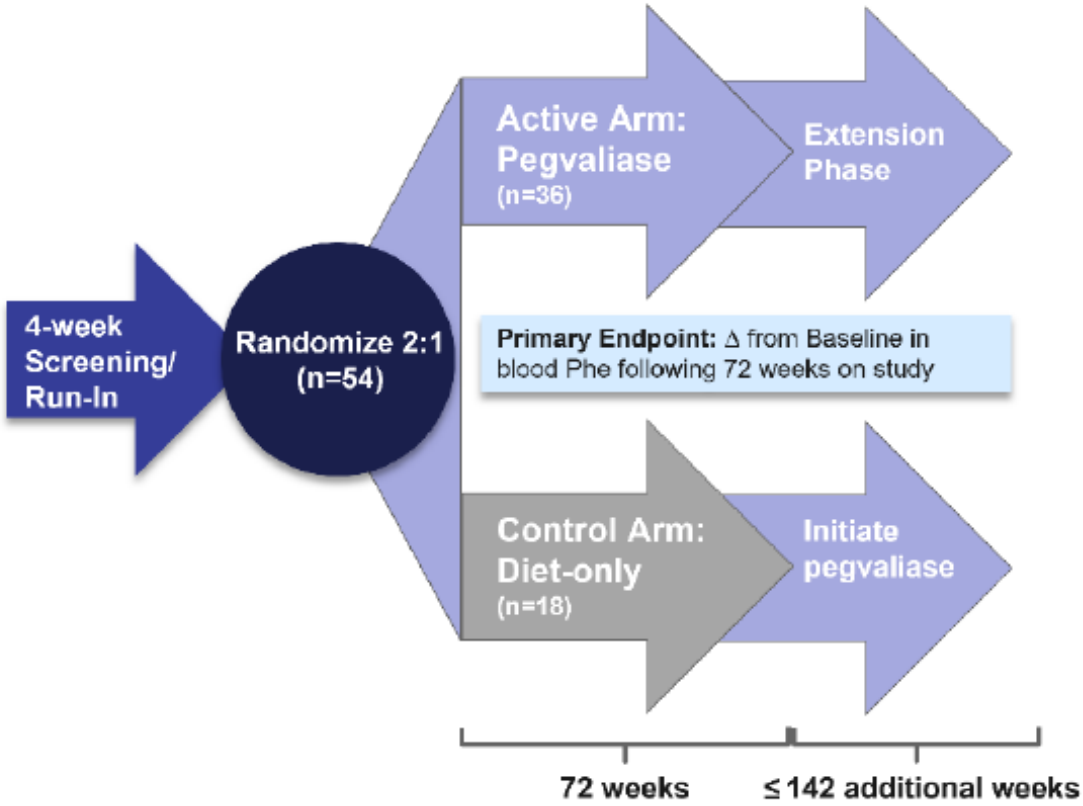


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie PEGASUS [2]

Protokolländerungen

Es wurden 2 Änderungen des Originalprotokolls vom 22.09.2021 vorgenommen. Zum Zeitpunkt der ersten Protokolländerung (Amendment 1 vom 26.01.2022) waren noch keine Patientinnen und Patienten eingeschlossen (erste Visite am 17.06.2022). In der zweiten Änderung (Amendment 2 vom 23.10.2023) wurden u. a. mehrere explorative Endpunkte zur Erhebung der Symptomatik hinzugefügt (Tabelle 3).

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie PEGASUS

Amendment	Wesentliche Änderungen
Amendment 2 vom 23.10.2023 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	• Hinzufügen explorativer Endpunkte: o PKU-SSIS, Version 2.0 (Adoleszenten-Version) o PGI-S/PGI-C o CaGI-S/CaGI-C o CGI-S • Klarstellung, dass eine Pegvaliase-Dosisreduktion bei Hypophenylalaninämie erforderlich ist. • Hinzufügen einer zusätzlichen Option für eine Dosisstufe von 5 mg während der Induktion/Titration, um dem Studienpersonal die Möglichkeit zu geben, eine zusätzliche Dosierungsoption während der Induktion/Titration zu verwenden (siehe Tabelle 4). • Die vorherige Anforderung, dass Blut-Phe-Werte > 360 µmol/l für eine Dosis-steigerung vorliegen müssen, wurde von einer Anforderung zu einer Empfehlung geändert.

Abkürzungen: CaGI-C: Caregiver Global Impression of Change; CaGI-S: Caregiver Global Impression of Severity; CGI-S: Clinician Global Impression of Severity; k. A.: keine Angabe; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; Phe: Phenylalanin; PKU-SSIS: Phenylketonuria Symptom Severity and Impacts Scale.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention während der RCT-Phase der Studie PEGASUS

<table>
<tr><th>Intervention</th><th>Kontrolle</th></tr>
<tr><td colspan="2">Pegvaliase + Phe-restriktive Diät
<u>Vorbehandlung</u>
Ca. 2–3 Stunden vor jeder Dosis Vorbehandlung mit einem H1-Antagonisten, einem H2-Antagonisten und einem Antipyretikum bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis und während der Erhaltungsdosis nach Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals.
<u>Pegvaliase</u>
• Verabreichung als Fertigspritze zur subkutanen Selbstinjektion.
• Dosierung gemäß Induktions-, Titrations- und Erhaltungsphase (I/T/E; E definiert als Zeitpunkt, an dem unter einer stabilen Dosis von Pegvaliase Phe-Werte im Blut ≤ 600 µmol/l erreicht werden).
• Induktionsphase
o Wochen 1–4: 2,5 mg 1 x pro Woche[1)]
• Titrationsphase (Wochen 5–9)[2)]
o Woche 5: 2,5 mg 2 x pro Woche
o Woche 6: 10 mg 1 x pro Woche
o Woche 7: 10 mg 2 x pro Woche
o Woche 8: 10 mg 4 x pro Woche
o Woche 9: 10 mg 7 x pro Woche
• Erhaltungsphase (Wochen 10–72)[3)]
o Wochen 10–33: 20 mg 7 x pro Woche[4)]
o Wochen 34–49: 40 mg 7 x pro Woche
o Wochen 50–72: 60 mg 7 x pro Woche
<u>Dosisanpassungen</u>
• Die Dauer zwischen den einzelnen Schritten der Dosistitration kann als Reaktion auf UE verlängert werden.
• Dosisreduktionen aufgrund von UE oder Hypophenylalaninämie (bestätigt durch 2 aufeinanderfolgende Phe-Werte im Blut < 30 µmol/l) konnten jederzeit während der Studie nach Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals vorgenommen werden.
<u>Regeln zum Abbruch der Studienmedikation</u>
Pegvaliase sollte bei Personen, deren Phe-Wert im Blut nach 16 Wochen kontinuierlicher Behandlung mit 60 mg/Tag Pegvaliase bei > 600 µmol/l lag, dauerhaft abgesetzt werden.</td><td>Phe-restriktive Diät
siehe unten</td></tr>
<tr><td colspan="2">Phe-restriktive Diät
• Die Proteinaufnahme sollte im Rahmen einer Phe-restriktiven Diät in beiden Armen möglichst stabil und konsistent zu den Baseline-Werten gehalten werden. Eine stabile Diät war definiert als ein Ernährungsregime, bei dem die Abweichungen der Proteinzufuhr aus medizinischen und natürlichen Nahrungsmitteln weniger als 15 % gegenüber dem Ausgangswert betragen.[5)] Das gesamte Nahrungsprotein ist definiert als Summe der Proteinaufnahme aus medizinischen und natürlichen Nahrungsmitteln.[6)]
• Eine Anpassung der Ernährung sollte vorgenommen werden, wenn die Phe-Werte unter 30 µmol/l liegen und dies durch eine wiederholte Messung (innerhalb von etwa 2 Wochen) bestätigt wird. Die Personen erhalten eine Beratung zur Anpassung der Aufnahme von Protein aus natürlichen und medizinischen Nahrungsmitteln auf Grundlage der zum Zeitpunkt der Blutuntersuchung erfassten Aufnahmemenge.</td></tr>
</table>

Intervention	Kontrolle
Nicht erlaubte Begleitmedikation • Jegliche Medikamente zur Behandlung von PKU, einschl. der Einnahme von großen neutralen Aminosäuren, ab 14 Tagen vor der ersten Studienmedikationsgabe an Tag 1. • Alle injizierbaren Arzneimittel, die Polyethylenglykol enthalten, einschl. Medroxyprogesteron-Injektionen, ab 3 Monaten vor Beginn der Screening-/Run-in-Phase und während der Studienteilnahme, mit Ausnahme von COVID-19-Impfungen und Pegvaliase (im entsprechenden Arm). • Im Notfall dürfen erforderliche Medikamente ohne vorherige Genehmigung verschrieben werden; der medizinische Monitor muss jedoch unverzüglich über die Verwendung kontraindizierter Medikamente informiert werden. **Erlaubte Begleitmedikation** • Möglichkeit einer Tyrosin-Supplementierung (500 mg, dreimal täglich zu den Mahlzeiten) nach Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals. • Stabile Medikation zur Behandlung von ADHS, Depressionen oder anderen psychiatrischen Störungen über ≥ 8 Wochen vor Studieneinschluss und während der gesamten Studiendauer (es sei denn, eine Änderung ist medizinisch indiziert). • Das ärztliche Prüfpersonal darf während der Studie zusätzliche Medikamente verschreiben, sofern die verschriebenen Medikamente nicht durch das Protokoll untersagt sind.	

[1)] Die Dosierung sollte während der Induktionsphase nicht hinsichtlich der Phe-Werte im Blut angepasst werden.

[2)] Die Patientinnen und Patienten sollten eine Dosierung von bis zu 10 mg/Tag (oder 5 mg/Tag nach Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals) erhalten. Die Dosierungshäufigkeit sollte schrittweise während der Titrationsphase auf eine tägliche Gabe erhöht werden. Die Dauer zwischen den Dosistitrationsschritten konnte in Reaktion auf UE verlängert werden. Die Option für 5 mg/Tag wurde mit Protokoll-Amendment 2 vom 23.10.2023 eingeführt, um dem Studienpersonal die Option zu geben, einen weiteren Titrationsschritt zwischen 2,5 und 10 mg vorzunehmen. Laut Fachinformation besteht die Option für den zusätzlichen Titrationsschritt nicht und es ist unklar, in welchen Titrationsschritten (z. B. Wochen 5 und 6) 5 mg Pegvaliase in der Studie PEGASUS angewendet wurden.

[3)] Während der Erhaltungsphase sollte die Dosis je nach individueller Senkung des Blut-Phe-Werts nach Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals auf 20 mg/Tag, 40 mg/Tag und anschließend 60 mg/Tag erhöht werden. 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.

[4)] Laut Fachinformation kann die Dosierung von 20 mg/Tag zwischen 12 und 24 Wochen lang gegeben werden bzw. je nach Verträglichkeit auch längere Zeit bis zur nächsten Dosiseskalation. Damit weichen die Empfehlungen in der Fachinformation vom Dosierungsschema der Studie PEGASUS ab, da in der Studie PEGASUS die Dosierung von 20 mg/Tag standardmäßig über 24 Wochen gegeben werden sollte.

[5)] Die tägliche gesamte Proteinaufnahme wurde während der Studie in einem Diättagebuch dokumentiert und durch eine Ernährungsberatung überwacht. Wenn bei einer Person eine Veränderung der Proteinaufnahme um ≥ 15 % gegenüber dem Ausgangswert festgestellt wird, soll eine Ernährungsberatung oder das Studienpersonal die Person anweisen, zur Ausgangsernährung zurückzukehren, und es kann nach 2 Wochen eine weitere 3-Tage-Ernährungsprotokollierung sowie eine Bestimmung der Phe-Konzentration im Blut durchgeführt werden. Weist die Person beim nächsten geplanten Studienbesuch einen Anstieg der Proteinaufnahme aus natürlichen und/oder medizinischen Nahrungsmitteln um 15 % auf, kann nach Ermessen des Studienpersonals ein Gespräch mit dem medizinischen Monitor erforderlich sein, um weitere Maßnahmen im Zusammenhang mit der Nichteinhaltung einer konsistenten Proteinzufuhr über die gesamte Studiendauer hinweg zu besprechen.

[6)] Unter medizinischen Nahrungsmitteln werden Phe-freie, mit Aminosäuren angereicherte Nahrungsmittel gefasst und zu den natürlichen Nahrungsmitteln zählen alle anderen Nahrungsmittel, die Phe enthalten.

Abkürzungen: ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung; Phe: Phenylalanin; PKU: Phenylketonurie; RCT: Randomized Controlled Trial; UE: Unerwünschtes Ereignis.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studie (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie PEGASUS

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Todesfälle[1)]	Mortalität	Ja	Ja
Phe-Konzentration im Blut[2)]	Morbidität	Ja	Ergänzend
Geschätzte Proteinaufnahme		Ja	Nein[3)]
Neurokognitive Funktion • ADHD-RS-IV • BRIEF2		 Ja Ja	 Ergänzend Nein
Allgemeiner Gesundheitszustand • PGI-S • CaGI-S • CGI-S • PGI-C • CaGI-C • PKU-SSIS[4)]		 Nein Nein Nein Ja Ja Ja	 Nein[5)] Nein[5)] Nein[5)] Ergänzend Nein[6)] Nein[5)]
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

[1)] Im Rahmen der Sicherheit erhoben.

[2)] Primärer Endpunkt.

[3)] Der Endpunkt wird als Compliance-Parameter für die Therapie mit Pegvaliase betrachtet und wird im Anhang dargestellt.

[4)] Der Endpunkt wurde vom pU in Modul 4 der Morbidität zugeordnet. Da der Endpunkt für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wird, wird die Zuteilung zur Endpunktkategorie „Morbidität" nicht weiter bewertet.

[5)] Der Endpunkt wurde erst mit Amendment 2 des Studienprotokolls der Studie PEGASUS am 23.10.2023 (etwa 70 Wochen nach der Erstvisite) eingeführt. Aufgrund fehlender Baseline-Erhebungen wird der Endpunkt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Auf eine weitere Beschreibung des Endpunkts wird daher verzichtet.

[6)] Der Endpunkt wird nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da in der Studie PEGASUS eine Selbsteinschätzung der Patientinnen und Patienten mittels PGI-C vorliegt. Der Endpunkt wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

Abkürzungen: ADHD-RS-IV: Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale-IV; BRIEF2: Behavior Rating Inventory of Executive Function, Second Edition; CaGI-C: Caregiver Global Impression of Change; CaGI-S: Caregiver Global Impression of Severity; CGI-S: Clinician Global Impression of Severity; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; Phe: Phenylalanin; PKU-SSIS: Phenylketonuria Symptom Severity and Impacts Scale; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

2.3.1 Mortalität

Todesfälle

Der Endpunkt „Todesfälle“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Erfassung von Todesfällen erfolgte in der Studie PEGASUS im Rahmen der Erhebung von UE, die bei jeglicher Dosis zum Tod führten. Alle UE und SUE wurden während der Screening-/Run-in-Phase, ab dem ersten Studientag, zu jeder geplanten Studienvisite und bis 4 Wochen nach der letzten Studienbehandlung bzw. nach Abschluss der Studie erfasst.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Die Erhebung des Endpunkts „Todesfälle“ wird als valide eingeschätzt.

2.3.2 Morbidität

Phe-Konzentration im Blut

Bei dem Endpunkt „Phe-Konzentration im Blut“ handelt es sich um den primären Endpunkt der Studie PEGASUS. Dieser wird als nicht unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt, ist jedoch ein klinisch relevanter Parameter, der unter anderem der Therapiesteuerung dienen kann. Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Phenylalanin (Phe)- und Tyrosin-Konzentration im Blut wurden im Labor mittels einer validierten Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie-Methode (LC-MS/MS) gemessen, mit einem quantitativen Kalibrierungsbereich von 2 bis 2.500 µmol/l für beide Aminosäuren. Regelmäßige Eignungsprüfungen wurden laut pU durchgeführt, um eine geeignete und konsistente Assay-Leistung während der gesamten Analyse der Studienproben sicherzustellen. Ein separates Dokument mit Referenzwerten für Phenylalanin liegt vor [6], ein Labormanual mit Informationen zur Blutgewinnung, Verarbeitung und Versendung konnte nicht identifiziert werden.

Der Baseline-Phe-Wert im Blut war definiert als das arithmetische Mittel von 3 Messungen vor Beginn der Behandlung (während Screening-/Run-in- und Tag 1 der primären Behandlungsphase).

Damit der primäre Endpunkt der Phe-Konzentration im Blut abhängig von der Studienmedikation valide gemessen werden konnte, war es notwendig, dass die Patientinnen und Patienten ihre gesamte Proteinaufnahme aus medizinischen sowie natürlichen Nahrungsmitteln ab der Screening-/Run-in-Phase und bis Woche 73 der RCT-Phase hinweg konstant hielten. In der Regel treten die höchsten Phe-Spiegel im Blut bei PKU am frühen Morgen nach einer nächtlichen Fastenphase auf und sinken im Laufe des Tages [14]. In der Studie PEGASUS sollten die Patientinnen und Patienten vor jeder Blutentnahme 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. Ob die Blutentnahmen in der Regel immer um dieselbe Tageszeit erfolgten, konnte den Studienunterlagen nicht entnommen werden. Die Blutentnahmen erfolgten in der Regel im Studienzentrum. Zusätzlich waren laut Studienprotokoll 5 Blutentnahmen erforderlich,

die entweder im Studienzentrum oder an einem anderen Ort, z. B. zu Hause, durchgeführt werden konnten. Diese waren in den Wochen 11, 15 und 19 sowie 2 Wochen vor den geplanten Dosiserhöhungen auf 40 mg und 60 mg pro Tag durchzuführen [4].

Für den Endpunkt „Phe-Konzentration im Blut" reichte der pU eine naive Post-hoc-Analyse zur Änderung des Blut-Phe-Werts von Baseline zu Woche 73 sowie verschiedene Responderanalysen ein. In den Responderanalysen wertete der pU aus, wie viele Patientinnen und Patienten jeweils einen Anstieg bzw. eine Reduktion der Phe-Werte im Blut um mindestens 15 %, 20 %, 30 % und 50 % (post hoc) hatten und wie viele Patientinnen und Patienten Blut-Phe-Werte ≤ 600 µmol/l (präspezifiziert), ≤ 360 µmol/l (präspezifiziert) und ≤ 120 µmol/l (post hoc) zu Woche 73 erreichten. Zudem legte der pU eine Analyse vor, bei wie vielen Personen im Verlauf der RCT-Phase eine Hypophenylalaninämie, definiert als 2 aufeinanderfolgende Phe-Spiegel im Blut ≤ 30 µmol/l (präspezifziert), auftrat. In den Kapiteln 3.3 und 4.5 wird näher zu Empfehlungen von Leitlinien bzgl. Behandlungszielbereichen von Blut-Phe-Konzentrationen ausgeführt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar. In der Regel verändern sich die Phe-Spiegel im Blut über den Tagesverlauf. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, ob die Blutentnahmen bei der Studie PEGASUS immer möglichst zur gleichen Tageszeit erfolgen sollte. Inwiefern und durch wen die Blutentnahmen in den Wochen 11, 15 und 19 sowie 2 Wochen vor den geplanten Dosiserhöhungen auf 40 mg und 60 mg pro Tag auch an einem anderen Ort als im Studienzentrum durchgeführt werden konnten, ist den Studienunterlagen nicht zu entnehmen. Es ist unklar, ob diese Blutentnahmen nach der gleichen Methode wie im Studienzentrum erfolgten.

Patientenrelevanz

Bei der Phe-Konzentration im Blut handelt es sich um einen Laborparameter, der als nicht unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt wird. Geeignete Studien, die eine Surrogatvalidierung der Phe-Konzentration für einen patientenrelevanten Endpunkt zeigen, legte der pU nicht vor. Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich bei der Phe-Konzentration im Blut jedoch um einen klinisch relevanten Parameter, der zur Diagnose und zur Therapiesteuerung herangezogen wird [14]. Daher wird der Endpunkt ergänzend dargestellt.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt. Mit dem Dossier weist der pU auf Studien hin, die einen Zusammenhang zwischen hohen Phe-Spiegeln bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit PKU und neurokognitiven Symptomen zeigen. Die referenzierten Studien erheben nicht den Anspruch einer Surrogatvalidierung.

Geschätzte Proteinaufnahme

Der Endpunkt „Geschätzte Proteinaufnahme" (in Modul 4 „Proteinaufnahme") wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da es sich bei diesem Endpunkt in der Studie PEGASUS um einen Compliance-Parameter handelt. Diesbezügliche Daten werden im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Für die Studie PEGASUS sollten alle Patientinnen und Patienten ihre Proteinaufnahme ab der Screening-/Run-in-Phase und über die RCT-Phase hinweg konstant halten, damit die für den primären Endpunkt gemessenen Phe-Werte im Blut und deren potentielle Veränderung nicht von diätetischen Einflüssen abhängen.

Zur Erfassung der Proteinaufnahme erhielten die Patientinnen und Patienten ein Ernährungstagebuch, in dem sie alle Nahrungsmittel und Getränke eintragen sollten, die sie während der 3 aufeinanderfolgenden Tage vor der jeweiligen Studienvisite konsumiert haben. In der Screening-/Run-in-Phase mussten die Patientinnen und Patienten das 3-Tage-Ernährungstagebuch ebenfalls

an den 3 Tagen vor den beiden Blutentnahmen, die im Abstand von 7 bis 10 Tagen stattfinden sollten, und vor der Baseline-Visite ausfüllen. Die Tagebuchdaten wurden von einer Ernährungsberaterin / einem Ernährungsberater oder einer entsprechend geschulten Person am Tag der Visite geprüft und anschließend von einer Ernährungssoftware (Metabolic Pro®) analysiert. Die Gesamtproteinmenge wurde in g/kg erfasst.

Bei der Gesamtproteinaufnahme waren nur Schwankungen von ± 15 % bei der Proteinaufnahme von natürlichen Lebensmitteln und/oder ± 15 % bei medizinischen proteinhaltigen Nahrungsmitteln gegenüber Baseline (Werte aus der Screening-/Run-in-Phase) erlaubt. Bei Veränderungen von mehr als 15 % der Proteinaufnahme über natürliche und/oder medizinische Nahrungsmittel wurde eine Ernährungsberaterin / ein Ernährungsberater hinzugezogen, um die Ernährung entsprechend anzupassen und die Baseline-Werte wieder zu erreichen.

Bei einem Abfall des Phe-Spiegels unter 30 µmol/l (bei 2 Messungen innerhalb von ca. 2 Wochen) sollten gemäß Studienprotokoll die Dosis von Pegvaliase (nur im Interventionsarm) sowie die Ernährung durch eine Ernährungsberaterin / einen Ernährungsberater angepasst werden (siehe Tabelle 4).

Für den Endpunkt „Geschätzte Proteinaufnahme“ legte der pU jeweils präspezifizierte Auswertungen der absoluten und relativen Änderung der Gesamtproteinaufnahme, der Proteinaufnahme aus medizinischen Nahrungsmitteln und der Proteinaufnahme aus natürlichen Nahrungsmitteln von Baseline zu Woche 73 vor. Zudem stellte der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten dar, die ihre Proteinaufnahme aus medizinischen Nahrungsmitteln um 100 % zu Woche 73 reduzieren konnten (post hoc). Für Patientinnen und Patienten, die im Laufe der RCT-Phase Phe-Konzentrationen im Blut ≤ 30 µmol/l aufwiesen, legte der pU zusätzliche Auswertungen vor, wie sich deren Proteinaufnahme aus medizinischen bzw. natürlichen Lebensmitteln zu Woche 73 im Vergleich zu Baseline änderte (post hoc).

Bewertung

Die Operationalisierung ist nur teilweise nachvollziehbar. Das Ernährungstagebuch sollte von den Patientinnen und Patienten jeweils an den 3 Tagen vor jeder Visite ausgefüllt werden. Die Standardisierung der Erhebungstage ist positiv zu werten. Jedoch nehmen die Erhebungszeitpunkte im Verlauf der Studie ab. Während in den ersten 9 Wochen wöchentlich Visiten und damit Erhebungen zur Ernährung stattfanden, erfolgten die Visiten danach nur noch alle 2 bzw. 4 Wochen. In Ermangelung entsprechender Nachweise scheint dabei nicht gesichert, dass die Proteinaufnahme an den jeweils 3 Tagen vor einer Visite ausreichend repräsentativ für die Tage bzw. Wochen ohne Erhebung sind. Im Kontext einer fehlenden Verblindung der Behandlungsarme können Einflüsse auf die Erhebungen nicht ausgeschlossen werden.

Die Anwendung einer Software zur Berechnung der Proteinmengen wird als positiv im Sinne einer einheitlichen Auswertung der Ernährungstagebücher eingeschätzt. Erläuterungen, wie die Software-Anwendung die Proteinmenge von Speisen und Getränken berechnet, konnten in den Studienunterlagen jedoch nicht identifiziert werden.

Zusammenfassend bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Repräsentativität der 3-tägigen Ernährungserhebungen alle 2 bzw. 4 Wochen für die geschätzte Gesamtproteinaufnahme.

Patientenrelevanz

In der primären Behandlungsphase waren alle Patientinnen und Patienten dazu angehalten, ihre tägliche Proteinaufnahme aus natürlichen und medizinischen Nahrungsmitteln weitestgehend konstant zu halten. Es handelt sich daher bei der „geschätzten Proteinaufnahme“ in der Studie PEGASUS um einen Compliance-Parameter zur Überprüfung der Behandlungsanweisungen, der nicht unmittelbar patientenrelevant ist.

Da die Proteinaufnahme Auswirkungen auf die Auswertung des primären Endpunkts haben kann, werden die Ergebnisse zum Endpunkt „Geschätzte Proteinaufnahme“ im Anhang dieser

Nutzenbewertung dargestellt und mögliche Auswirkungen auf die Phe-Konzentration im Blut im Rahmen des primären Endpunkts diskutiert.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Neurokognitive Funktion

ADHD-RS-IV

Der Endpunkt „ADHD-RS-IV“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund der Gesamtschau von Patientenrelevanz und Validität, insbesondere hinsichtlich der Unklarheiten im Zuge der Fremdbewertung, ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Bei der „Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale-IV“ (ADHD-RS-IV) handelt es sich um ein Instrument zur Fremdbeurteilung von Unaufmerksamkeits- und Hyperaktivitätssymptomen von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) gemäß „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM-IV). Es gibt eine Version zum Ausfüllen durch die Eltern und eine für Lehrerinnen und Lehrer. In der Studie PEGASUS wurde die Eltern-Version angewendet.

Die ADHD-RS-IV besteht aus 18 Items, die in 2 Skalen – „Unaufmerksamkeit“ sowie „Hyperaktivität/ Impulsivität“ – unterteilt sind. Beide Skalen enthalten jeweils 9 Items, die jeweils auf einer 4-Punkte-Likert-Skala (0 = nie/selten; 1 = manchmal; 2 = oftmals; 3 = sehr häufig) beantwortet und im Zuge der Auswertung aufsummiert werden, sodass für jede Skala Werte im Bereich von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 27 (größtmögliche Beeinträchtigung) möglich sind. Zusätzlich ist die Berechnung eines Gesamtscores aus der Summe der beiden Skalen möglich.

Die ADHD-RS-IV wurde in der Studie PEGASUS als Fremdbeurteilung für die Betroffenen von einem Elternteil oder Erziehungsberechtigten ausgefüllt. Über den Verlauf der Studie sollte es sich dabei möglichst immer um dieselbe Person handeln. Die Recall-Periode für die ADHD-RS-IV betrug in der Studie PEGASUS 1 Monat. Der Fragebogen sollte zu Baseline und alle 12 Wochen bei den Visiten in der primären Behandlungsphase ausgefüllt werden.

Der pU legte in Modul 4 des Dossiers für die Nutzenbewertung präspezifizierte Auswertungen zur Veränderung der Scores der Unaufmerksamkeitsskala der ADHD-RS-IV von Baseline zu Woche 73 (Ende der RCT-Phase) vor sowie post hoc definierte Responderanalysen für die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die sich um 2,5 bzw. 4,05 Punkte (4,05 Punkte entspricht einer Veränderung von 15 %) auf der Unaufmerksamkeitsskala der ADHD-RS-IV zu Woche 73 im Vergleich zu Baseline verbessert oder verschlechtert haben. Zusätzlich legte der pU im Anhang von Modul 4 Auswertungen zur absoluten und relativen Veränderung der ADHD-RS-IV über alle Erhebungszeitpunkte für beide Skalen und den Gesamtscore vor.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar. Die ADHD-RS-IV sollte immer von derselben erziehungsberechtigten Person bei den Visiten ausgefüllt werden. Inwiefern dies in der Studie PEGASUS sichergestellt werden konnte, ist unklar. Die Recall-Periode des Instruments beträgt 6 Monate, wohingegen die Eltern/Erziehungsberechtigten in der Studie PEGASUS das Verhalten ihrer Kinder in Bezug auf die letzten 4 Wochen beurteilen sollten, was als adäquat eingeschätzt wird.

Patientenrelevanz

Die mit der ADHD-RS-IV erfassten Symptome zur Unaufmerksamkeit werden im Anwendungsgebiet als patientenrelevant erachtet. Ob es sich auch bei der mit der ADHD-RS-IV erfassten Hyperaktivität/Impulsivität um patientenrelevante Symptome der PKU handelt, scheint nicht gesichert (siehe Validität).

Es wurde vom pU im Dossier keine Rationale für die Durchführung einer Fremdeinschätzung zur Erhebung der Unachtsamkeit in der Population der Studie PEGASUS dargelegt. Grundsätzlich wird eine Selbsteinschätzung der betroffenen Person zum eigenen Krankheitszustand – sofern möglich – im Vergleich zu einer Fremdeinschätzung für die Nutzenbewertung bevorzugt. Die Patientinnen und Patienten in der Studie PEGASUS waren zwischen 12 und 17 Jahren alt, einem Alter, in dem grundsätzlich eine Selbsteinschätzung zum Gesundheitszustand möglich scheint. Zudem wurden in die Studie laut Einschlusskriterien nur Patientinnen und Patienten bei gutem allgemeinem Gesundheitszustand eingeschlossen. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Betroffenen ihren Gesundheitszustand selbst einschätzen können. Zur Einschätzung der spezifischen Symptomatik „Unaufmerksamkeit" kann jedoch auch eine Fremdeinschätzung durch nahestehende Personen sinnvoll sein, weshalb der Endpunkt in der Gesamtschau mit der Bewertung der Validität ergänzend dargestellt wird.

Validität

Die ADHD-RS-IV wurde entwickelt für das Screening und die Diagnose von ADHS bei Kindern und Jugendlichen sowie zur Beurteilung von Therapien bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS.

Die psychometrischen Eigenschaften der ADHD-RS-IV wurden in einer Stichprobe von 71 Kindern im Alter von 5 bis 17 Jahren untersucht, die zufällig aus zwei Schulbezirken in Pennsylvania und New Jersey in den USA ausgewählt wurden. Die ADHD-RS-IV wurde von den Eltern bzw. Lehrerinnen und Lehrern der Kinder ausgefüllt. Für den Gesamtscore sowie für die Skalen war die interne Konsistenz der Eltern-Version gut und die Test-Retest-Reliabilität stark. Die Interrater-Reliabilität zwischen Lehrern und Eltern (n = 62 Kinder) war moderat für den Gesamtscore und die Skalen. Die Kriteriumsvalidität der ADHD-RS-IV (untersucht mittels „Conners Teacher Rating Scale-39" und „Conners Parent Rating Scale-48") war akzeptabel. Die Known-Groups-Validität der ADHD-RS-IV wurde anhand einer Stichprobe von 92 Kindern untersucht, die an ein ADHS-Untersuchungs- und Behandlungsprogramm in Philadelphia (USA) überwiesen worden waren. Basierend auf einer Untersuchung im Rahmen des Programms wurden die Kinder in 3 verschiedene Gruppen eingeteilt: 1) vorwiegend Unaufmerksamkeit-Subtyp (n = 30); 2) ADHS, kombinierter Subtyp (n = 25); 3) klinische Kontrollgruppe von Kindern, die die Kriterien für keinen der ADHS-Subtypen erfüllten (n = 35) [13]. Kritisch anzumerken ist, dass keine Gruppe für den Hyperaktivität-Subtyp gebildet werden konnte. Anschließend füllten die Eltern und Lehrerinnen/Lehrer der Kinder die ADHD-RS-IV aus und es zeigte sich, dass die Unaufmerksamkeitsskala gut zwischen Kindern mit Unaufmerksamkeit bzw. mit Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität gegenüber einer Kontrollgruppe ohne ADHS unterscheiden konnte. Für die Hyperaktivitätsskala konnte dies analog nicht gezeigt werden [13].

Die Inhaltsvalidität der ADHD-RS-IV zur Anwendung bei PKU wurde anhand einer qualitativen Studie mit 15 Eltern von Kindern mit PKU, die zwischen 8 und 17 Jahre alt waren, untersucht. Die Eltern wurden befragt, inwiefern die ADHD-RS-IV für das Verhalten ihres Kindes relevante Fragen enthält; Änderungen basierend auf den Rückmeldungen wurden am Fragebogen nicht vorgenommen. Es zeigte sich, dass nur 3 Eltern (20 %) alle Items der ADHD-RS-IV als relevant für ihr Kind mit PKU einschätzten, 8 Eltern (53 %) gaben an, dass nur ein Teil der Fragen relevant waren und 4 (27 %) gaben an, dass keine der Fragen relevant war. Während nur 8 Eltern (53 %) berichteten, dass die Hyperaktivitätsskala von Relevanz für ihr Kind war, waren 11 Eltern von Kindern mit PKU (73 %) der Meinung, dass alle Items der Skala „Unaufmerksamkeit" relevante Fragen enthielten. Alle Teilnehmenden haben nach eigenen Angaben die Anleitungen, Fragen und die Recall-Periode (1 Monat) der ADHD-RS-IV verstanden, wenngleich 5 Personen (33 %) angaben,

abweichend den Zeitraum des aktuellen Schuljahres bei der Beantwortung des Fragebogens berücksichtigt zu haben [16]. Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen erste Hinweise auf eine vorliegende Inhaltsvalidität bei Kindern und Jugendlichen mit PKU, jedoch scheinen weitere diesbezügliche Untersuchungen unter direktem Einbezug von Betroffenen sinnvoll sowie Untersuchungen, ob durch die ADHD-RS-IV alle relevanten Symptome von Unaufmerksamkeit bei PKU erfasst werden.

Da nur rund die Hälfte der Eltern von Kindern mit PKU die Skala zu Hyperaktivität/Impulsivität als relevant betrachteten, wurde deren Inhaltsvalidität für Kinder und Jugendliche mit PKU von den Autorinnen und Autoren als nicht gegeben eingeschätzt. Daher untersuchten sie in einer zweiten Studie die psychometrischen Eigenschaften der ADHD-RS-IV bei Kindern mit PKU ausschließlich für die Skala „Unaufmerksamkeit", nicht jedoch für die Skala „Hyperaktivität/ Impulsivität" [15].

Die psychometrischen Eigenschaften der Eltern-Version der Unaufmerksamkeitsskala der ADHD-RS-IV wurden von Wyrwich et al. (2015) in einer quantitativen Studie mit 86 Kindern mit PKU im Alter von 8 bis 17 Jahren (Median: 12,9 Jahre) untersucht. Bei der Studie handelte es sich um eine randomisierte kontrollierte Phase-IIIb-Studie, in der Sapropterin mit Placebo verglichen wurde. Die Analysen der Autorinnen und Autoren zeigten eine sehr gute interne Konsistenz (Cronbach's Alpha: 0,93), starke Test-Retest-Reliabilität (Intraclass Correlation Coefficient: 0,87) sowie eine gute Known-Groups- und strukturelle Validität der Unaufmerksamkeitsskala. Die konvergente Validität der Unaufmerksamkeitsskala wurde mittels Korrelationen mit dem „Clinician Global Impression of Severity" (CGI-S) und der Eltern-Version des „Behavior Rating Inventory of Executive Function" (BRIEF) untersucht, wobei moderate ($r \geq 0,56$) bzw. hohe ($r \geq 0,76$) Korrelationswerte berichtet wurden. Der Erhebungsinhalt bzw. Symptombezug des CGI-S ist nicht bekannt. Untersuchungen zur diskriminanten Validität der ADHD-RS-IV liegen nicht vor. Insgesamt liegen damit nur begrenzte Untersuchungen zur Konstruktvalidität der ADHD-RS-IV bei PKU vor. Hinsichtlich der Änderungssensitivität (nach 13 Wochen) konnten lediglich schwache Korrelationen der Unaufmerksamkeitsskala der ADHD-RS-IV mit dem CGI-S ($r \geq 0,20$) und dem BRIEF ($r \geq 0,43$) gezeigt werden [15].

Die Validität der Hyperaktivitätsskala der ADHD-RS-IV kann für die vorliegende Nutzenbewertung aufgrund von Unsicherheiten in Bezug auf die Inhaltsvalidität bei Kindern und Jugendlichen mit PKU und mangels verfügbarer Untersuchungen ihrer psychometrischen Eigenschaften in dieser Patientenpopulation nicht abschließend beurteilt werden.

Die Unaufmerksamkeitsskala der ADHD-RS-IV wird als ausreichend valides Instrument zur Einschätzung von Unaufmerksamkeit bei Kindern und Jugendlichen ab 8 Jahren mit PKU bewertet. Kritisch gesehen werden jedoch die kleine Stichprobe von 15 Eltern bei der inhaltlichen Validierung der ADHD-RS-IV für Kinder und Jugendliche mit PKU, die schwache Änderungssensitivität des Instruments und dass keine Informationen dazu vorliegen, inwiefern das Instrument stets vom selben Elternteil in der Studie PEGASUS ausgefüllt werden sollte bzw. wurde.

BRIEF2

Der Endpunkt „BRIEF2“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund von Unsicherheiten hinsichtlich der Validität nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der „Behavior Rating Inventory of Executive Function, Second Edition“ (BRIEF2; eine aktualisierte Version des BRIEF) ist ein generischer Fragebogen zur Beurteilung alltäglicher Verhaltensweisen, die exekutive Funktionen widerspiegeln, bei Kindern zwischen 5 und 18 Jahren.

Der BRIEF2 umfasst separate Fragebogenversionen zur Fremdbeurteilung durch Eltern und Lehrerinnen/Lehrer, die jeweils 63 Items enthalten, sowie eine Version für Kinder und Jugendliche zwischen 11 und 18 Jahren zum selbständigen Ausfüllen mit 55 Items.

In der Studie PEGASUS wurde die BRIEF2-Version zum Ausfüllen durch die Eltern/Erziehungsberechtigten eingesetzt. Die 63 Items der BRIEF2-Version sind in 9 klinische Skalen und 3 Validitätsskalen unterteilt. Die klinischen Skalen bilden 3 Indizes, während mit den Validitätsskalen ausschließlich die Antwortenmuster der Teilnehmenden evaluiert werden:

- Verhaltensregulationsindex (BRI)
  - Hemmung (8 Items)
  - Selbstüberwachung (4 Items)
- Emotionsregulationsindex (ERI)
  - Umstellfähigkeit (8 Items)
  - Emotionskontrolle (8 Items)
- Kognitionsregulationsindex (CRI)
  - Initiative (5 Items)
  - Arbeitsgedächtnis (8 Items)
  - Planen/Organisieren (8 Items)
  - Aufgabenüberwachung (5 Items)
  - Materialorganisation (6 Items)
- Validitätsskalen
  - Inkonsistenz (1 Item; gibt an, inwieweit die Teilnehmerin / der Teilnehmer ähnliche BRIEF2-Items im Vergleich zur klinischen Stichprobe inkonsistent beantwortete)
  - Negativität (1 Item; gibt an, inwieweit die Teilnehmerin / der Teilnehmer ausgewählte BRIEF2-Items im Vergleich zur klinischen Stichprobe ungewöhnlich negativ beantwortete)
  - Seltenheit (1 Item; gibt an, inwieweit die Teilnehmerin / der Teilnehmer Items auf atypische Weise beantwortete)

Der BRI beschreibt die Fähigkeit des Kindes/Jugendlichen, sein Verhalten effektiv zu regulieren und zu kontrollieren. Der ERI erfasst die Fähigkeit, emotionale Reaktionen zu regulieren und sich auf Veränderungen in der Umgebung, bei Menschen, Plänen oder Anforderungen einzustellen bzw. anzupassen und der CRI spiegelt die Fähigkeit des Kindes/Jugendlichen wider, kognitive Prozesse zu steuern und zu kontrollieren sowie Probleme effektiv zu lösen. Zusätzlich kann ein globaler Exekutivfunktions-Gesamtscore berechnet werden, der alle klinischen Skalen bzw. Indizes (BRI, ERI und CRI) umfasst und die allgemeine exekutive Funktion der Patientin / des Patienten widerspiegelt [9, 11, 12].

Die Items des BRIEF2 werden auf einer 3-Punkte-Likert-Skala (1 = niemals; 2 = manchmal; 3 = oft) beantwortet. Daraus werden für die Skalen, Indizes und den Gesamtscore in einem ersten Schritt Summenscores gebildet. Für die weitere Auswertung wird ein T-Score durch lineare Transformation dieser Rohwerte für die klinischen Skalen, die Indizes und den Gesamtscore berechnet, um einen Vergleich mit einer Referenzgruppe zu ermöglichen. Ein höherer Wert indiziert schlechtere exekutive Funktionen. Als mittlerer Normwert wird ein T-Score von 50 (Standardabweichung: 10) angegeben. Für die 9 klinischen Skalen und den Gesamtscore gelten T-Scores von 60 bis 64 als

leicht erhöht und T-Scores von 65 bis 69 als potentiell klinisch erhöht, was auf Schwierigkeiten mit der exekutiven Funktion hinweist. T-Scores von 70 oder mehr gelten als klinisch erhöht. Angaben zur zugrundeliegenden Referenzpopulation der T-Scores liegen nicht vor. Für die Validitätsskalen wird ebenfalls ein Summenscore gebildet, jedoch werden hier keine T-Scores gebildet.

Der BRIEF2 sollte nach Möglichkeit von demselben Elternteil/Erziehungsberechtigten ausgefüllt werden.

Der pU legte für die Nutzenbewertung Post-hoc-Responderanalysen zu Woche 73 (Ende der RCT-Phase) für die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit T-Scores < 65 (klinisch unauffällig) bzw. ≥ 65 (klinisch auffällig) im Pegvaliase- vs. Kontrollarm für alle Skalen, Indizes und den Gesamtscore vor. Zusätzlich legte der pU Auswertungen der Rohwerte über alle Erhebungszeitpunkte hinweg für alle Skalen, Indizes und den Gesamtscore vor. Auswertungen zu den Validitätsskalen konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar. Jedoch wurde das Instrument teilweise nicht korrekt vom pU beschrieben; in der Beschreibung des Instruments werden scheinbar die Originalversion und die BRIEF2-Version vermischt. So enthält der BRIEF2 3 Validitätsskalen und nicht wie vom pU in den Studienunterlagen beschrieben 2 Validitätsskalen (wie in der Originalversion des BRIEF). Des Weiteren wurde im Studienprotokoll der Studie PEGASUS beschrieben, dass der BRIEF2 aus 8 klinischen Skalen besteht, aus denen 2 Indizes gebildet werden, wohingegen in Modul 4 und in der Literatur angegeben ist, dass der BRIEF2 9 klinische Skalen enthält, woraus 3 Indizes gebildet werden (siehe oben). Ergebnisse wurden in den Studienunterlagen für 9 klinische Skalen und 3 Indizes angegeben, sodass davon ausgegangen werden kann, dass in der Studie PEGASUS die BRIEF2-Version verwendet wurde. Inwiefern in der Studie PEGASUS sichergestellt werden konnte, dass immer dieselbe erziehungsberechtigte Person den BRIEF2-Fragebogen bei den Visiten ausfüllte, ist unklar.

<u>Patientenrelevanz</u>

Grundsätzlich wird eine Erhebung von exekutiven Funktionen bei Patientinnen und Patienten mit PKU als patientenrelevant erachtet.

Es wird kritisch angemerkt, dass in der Studie PEGASUS die Version des BRIEF2 für Eltern/Erziehungsberechtigte verwendet wurde, obwohl für den BRIEF2 auch eine Version für Kinder und Jugendliche zwischen 11 und 18 Jahren zum Selbstausfüllen zur Verfügung steht. Da das Alter der Population in der Studie PEGASUS zwischen 12 und 17 Jahren lag, wäre – sofern die Validität sichergestellt ist – eine Anwendung der BRIEF2-Version für Kinder und Jugendliche möglich gewesen. Grundsätzlich wird eine Selbsteinschätzung der betroffenen Person zum eigenen Krankheitszustand – sofern möglich – im Vergleich zu einer Fremdeinschätzung für die Nutzenbewertung bevorzugt.

<u>Validität</u>

Der BRIEF2 (2015) ist eine neuere Version des ursprünglich im Jahr 2000 entwickelten Originalinstruments BRIEF. Im Vergleich zur Originalversion enthält der BRIEF2 weniger Items (63 statt 86), einige Items wurden verändert, um ihre Verständlichkeit zu verbessern und es wurden Items für einen Validitätsindex hinzugefügt [9, 11].

Die Validität der Originalversion des generischen BRIEF-Fragebogens wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren beurteilt und in diesen Verfahren als valide eingeschätzt. Für den BRIEF2 liegen jedoch keine Beurteilungen aus vorherigen Nutzenbewertungen vor. Da eine inhaltliche Überarbeitung des BRIEF zum BRIEF2 stattgefunden hat und dies u. a. mit einer Reduktion um 26 Items der 3 Indizes einherging, wird eine Übertragung der Validität von der Originalversion auf den BRIEF2 als nicht adäquat eingeschätzt.

Zur Validierung des BRIEF2 legte der pU 2 Quellen vor, wovon eine Referenz einen Test-Review darstellt, der sich für die Bewertung der Validität im Zuge der Nutzenbewertung nicht eignet [11]. Ein Manual bzw. die Validierungsstudie des BRIEF2 wurde für die Nutzenbewertung hingegen nicht vorgelegt. Als zweite Referenz wurde durch den pU eine retrospektive Studie von Jacobson et al. (2016) eingereicht, in der psychometrische Eigenschaften des BRIEF2 anhand von Datenbankeinträgen an einer ambulanten neuropsychologischen Klinik untersucht werden sollten. Dabei lagen jedoch keine tatsächlichen BRIEF2-Dateneinträge vor. Stattdessen wurden für die retrospektive Auswertung Erhebungsdaten des ursprünglichen BRIEF aus den Jahren 2010 bis 2014 verwendet, um die Items der Originalversion anschließend der neuen Skalen- und Indizes-Struktur des BRIEF2 zuzuordnen und dann auszuwerten. Da die ursprünglichen Items des BRIEF im Zuge der Überarbeitung zum BRIEF2 sprachlich angepasst wurden und der Umfang dieser Item-Anpassungen zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung nicht bekannt ist, können basierend auf dieser Quelle keine belastbaren Informationen über die psychometrischen Eigenschaften des BRIEF2 herangezogen werden.

Kritisch gesehen wird zudem, dass keine Informationen dazu vorliegen, inwiefern das Instrument stets vom selben Elternteil in der Studie PEGASUS ausgefüllt werden sollte bzw. wurde.

In der Gesamtschau liegen für die Nutzenbewertung keine belastbaren Informationen zur Validität des BRIEF2 vor, sodass diese unklar ist.

Allgemeiner Gesundheitszustand

PGI-C

Der Endpunkt „PGI-C“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund von Unsicherheiten hinsichtlich der statistischen Auswertungen des Endpunkts ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie PEGASUS bestand das generische Instrument „Patient Global Impression of Change“ (PGI-C) aus 2 Items, die auf einer 5-Punkte-Likert-Skala (0 = viel besser; 1 = etwas besser; 2 = keine Veränderung; 3 = etwas schlechter; 4 = viel schlechter) von den Patientinnen und Patienten bei den Visiten selbständig ausgefüllt werden sollten:

1. Symptom-Skala: Bitte wähle unten die Antwort aus, die die allgemeine Veränderung Deiner PKU (z. B. Konzentrationsschwierigkeiten, Angstgefühle, Stimmungsschwankungen oder Reizbarkeit oder Tagesmüdigkeit usw.) seit Beginn der Studie am besten beschreibt.
2. Impact-Skala: Bitte wähle unten die Antwort aus, die die allgemeine Veränderung der Auswirkungen der PKU auf Dein Leben (z. B. Verspätungen bei Terminen oder geplanten Aktivitäten, das Verlegen von Alltagsgegenständen oder die Abhängigkeit von anderen usw.) seit Beginn der Studie am besten beschreibt.

Der PGI-C wurde erst mit Amendment 2 des Studienprotokolls der Studie PEGASUS vom 23.10.2023 eingeführt. Die Erhebungen erfolgten in der RCT-Phase zu den Wochen 37 und 73 sowie bei der Visite zum Studienende bzw. bei vorzeitiger Beendigung der Studie.

Der pU legte in Modul 4 des Dossiers für die Nutzenbewertung Post-hoc-Responderanalysen für die Anzahl der Patientinnen und Patienten vor, die eine leichte oder starke Verbesserung bzw. Verschlechterung auf der Symptom- bzw. Impact-Skala des PGI-C aufwiesen. Zusätzlich stellte der pU im Anhang von Modul 4 Auswertungen zur absoluten Veränderung der Symptom- bzw. Impact-Skala des PGI-C zu Woche 37 und zu Woche 73 dar.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Einschätzungen der Patientinnen und Patienten zur Veränderung der jeweils eigenen erkrankungsspezifischen Symptomatik und Auswirkungen der Symptomatik auf das tägliche Leben werden grundsätzlich als patientenrelevant eingeschätzt.

Methodisch werden dabei in der Regel Erhebungsinstrumente bevorzugt, die sowohl zu Baseline als auch zu Post-Baseline-Studienvisiten erhoben werden. Veränderungseinschätzungen gegenüber Baseline ohne eigenständige Baseline-Erhebung können demgegenüber unter Umständen weniger aussagekräftige Ergebnisse liefern. Mögliche Einflussfaktoren auf die Aussagekraft der Erhebungen von Instrumenten ohne Baseline-Erhebungen (wie dem PGI-C) sind u. a. Art und Schwere der Symptomatik, Länge der Erinnerungsintervalle und systematische Berücksichtigung geeigneter anderweitiger Baseline-Erhebungen. In der Studie PEGASUS wurde der PGI-C erst mit Amendment 2 des Studienprotokolls eingeführt und Erhebungen liegen nur für Woche 37 und Woche 73 vor, was einem Erinnerungsintervall von 9 bzw. 18 Monaten entspricht. Diese Zeitspanne wird als relativ lang gewertet. Vergleichbare Instrumente mit erfolgten Baseline-Erhebungen liegen in der Studie PEGASUS nicht vor.

Bei den vom pU vorgelegten Auswertungen zu diesem Endpunkt bestehen Unsicherheiten, wie fehlende Werte imputiert wurden (siehe Kapitel 2.4). Daher wird der Endpunkt ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

CaGI-C

Der Endpunkt „CaGI-C“ wird nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da in der Studie PEGASUS eine Selbsteinschätzung der Patientinnen und Patienten zur Veränderung ihres klinischen Zustands mittels PGI-C vorliegt. Aus Transparenzgründen wird der Endpunkt im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie PEGASUS bestand der „Caregiver Global Impression of Change“ (CaGI-C) aus 2 Items, die auf einer 5-Punkte-Likert-Skala (0 = viel besser; 1 = etwas besser; 2 = keine Veränderung; 3 = etwas schlechter; 4 = viel schlechter) von den Eltern/Erziehungsberechtigten bei den Studienvisiten ausgefüllt werden sollten, um den Zustand ihrer Kinder zu bewerten:

1. Symptom-Skala: Bitte wählen Sie unten die Antwort aus, die die allgemeine Veränderung der PKU Ihres Kindes (z. B. Konzentrationsschwierigkeiten, Angstgefühle, Stimmungsschwankungen oder Gereiztheit oder Tagesmüdigkeit usw.) seit Beginn der Studie am besten beschreibt.
2. Impact-Skala: Bitte wählen Sie unten die Antwort aus, die die allgemeine Veränderung der Auswirkungen der PKU auf das Leben Ihres Kindes (z. B. Verspätungen bei Terminen oder geplanten Aktivitäten, das Verlegen von Alltagsgegenständen oder die Abhängigkeit von anderen usw.) seit Beginn der Studie am besten beschreibt.

Der CaGI-C wurde erst mit Amendment 2 des Studienprotokolls der Studie PEGASUS vom 23.10.2023 eingeführt. Die Erhebungen erfolgten in der RCT-Phase zu den Wochen 37 und 73 sowie bei der Visite zum Studienende bzw. bei vorzeitiger Beendigung der Studie.

Der pU legte in Modul 4 des Dossiers für die Nutzenbewertung Post-hoc-Responderanalysen für die Anzahl der Patientinnen und Patienten vor, die eine leichte oder starke Verbesserung bzw. Verschlechterung auf der Symptom- bzw. Impact-Skala des CaGI-C aufwiesen. Zusätzlich stellte der pU im Anhang von Modul 4 Auswertungen zur absoluten Veränderung der Symptom- bzw. Impact-Skala des CaGI-C zu Woche 37 und zu Woche 73 dar.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Die Einschätzung der Eltern zur Veränderung der Symptome und der Beeinträchtigungen der Studienteilnehmenden wird in der vorliegenden Patientenpopulation ab 12 Jahren als nicht patientenrelevant bewertet. Grundsätzlich wird die Selbsteinschätzung der betroffenen Person zum eigenen Krankheitszustand im Vergleich zu einer Fremdeinschätzung für die Nutzenbewertung bevorzugt.

Zur Einschätzung der Validität, siehe Ausführungen beim Endpunkt „PGI-C".

2.3.3 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse" wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einer Person, 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. Ein UE kann somit ein ungünstiges und unbeabsichtigtes Anzeichen (einschließlich eines auffälligen Laborbefunds), Symptom oder eine Erkrankung (neu aufgetreten oder verschlimmert) sein, das/die zeitlich mit der Anwendung der Studienintervention in Zusammenhang stehen. Dazu zählen:

- Alle auffälligen Laborbefunde oder andere Sicherheitsbeurteilungen (z. B. EKG, radiologische Untersuchungen, Messungen der Vitalparameter), einschließlich solcher, die sich gegenüber dem Ausgangswert verschlechtern und nach medizinischer und wissenschaftlicher Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals als klinisch bedeutsam angesehen werden (d. h. nicht im Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Grunderkrankung stehen).
- Verschlimmerung einer chronischen oder intermittierenden Vorerkrankung, einschließlich einer Zunahme der Häufigkeit und/oder Intensität der Erkrankung.
- Neue Erkrankungen, die nach der Verabreichung der Studienintervention festgestellt oder diagnostiziert wurden.
- Anzeichen, Symptome oder klinische Folgeerscheinungen einer vermuteten Arzneimittelwechselwirkung.
- Anzeichen, Symptome oder klinische Folgeerscheinungen einer vermuteten Überdosierung entweder der Studienintervention oder eines Begleitmedikaments.
- „Mangelnde Wirksamkeit" oder das „Ausbleiben der erwarteten pharmakologischen Wirkung" an sich werden nicht als UE oder SUE berichtet. Solche Fälle werden im Rahmen der Wirksamkeitsbewertungen erfasst. Die aus der mangelnden Wirksamkeit resultierenden Anzeichen, Symptome und/oder klinischen Folgeerscheinungen werden jedoch als UE oder SUE erfasst, sofern sie die Definition eines UE oder SUE erfüllen.

Die Kodierung der UE erfolgte mittels „Medical Dictionary for Regulatory Activities" (MedDRA; Version 24.1) nach Systemorganklasse und Preferred Term. Die Einteilung des Schweregrads basierte auf den „Common Terminology Criteria for Adverse Events" (CTCAE; Version 5.0) des „National Cancer Institute". Bei UE, die während der Studie mehrmals auftraten, wurde der maximale Schweregrad verwendet, um die UE nach Schweregrad zusammenzufassen.

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei jeglicher Dosierung:

- zum Tod führte,
- lebensbedrohlich war,
- eine stationäre Krankenhausaufnahme oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts erforderlich machte,
- zu einer dauerhaften Behinderung/Invalidität führte,
- zu einer angeborenen Anomalie / einem Geburtsfehler bei den Nachkommen einer/eines Studienteilnehmenden führte.
- Bedeutende medizinische Ereignisse, die weder zum Tod führen noch lebensbedrohlich sind noch eine Hospitalisierung erfordern, können – basierend auf einer angemessenen medizinischen Beurteilung – als schwerwiegend eingestuft werden, wenn sie die Patientin / 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.

Eine Überdosierung an sich wird nicht als UE oder SUE gemeldet, es sei denn, es handelt sich um eine absichtliche Überdosierung mit möglicher suizidaler oder selbstverletzender Absicht.

Hyperphenylalaninämie ist gemäß den Angaben des pU ein häufiges krankheitsbedingtes Ereignis (DRE) bei Patientinnen und Patienten mit PKU und kann schwerwiegend sein; solche Ereignisse werden nicht gemäß dem Standardverfahren als SUE gemeldet, auch wenn das Ereignis der Definition eines SUE entspricht. Erhöhte Phe-Werte im Blut sollten gemäß der Standardpraxis in der zentralen Labordatenbank erfasst werden; wenn eine der folgenden Bedingungen zutrifft, muss das Ereignis als SUE anstelle von DRE aufgezeichnet und gemeldet werden:

- Das Ereignis ist nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals von größerer Intensität, Häufigkeit oder Dauer als erwartet.
- Das ärztliche Prüfpersonal ist der Ansicht, dass es eine begründete Möglichkeit gibt, dass das Ereignis mit der Studienbehandlung zusammenhängt.

Alle UE und SUE wurden ab Studienbehandlung (Studientag 1, also ab der ersten Dosis Pegvaliase + Phe-restriktive Diät im Interventionsarm bzw. ab Beginn der Phe-restriktiven Diät im Kontrollarm), zu jeder geplanten Studienvisite und bis 4 Wochen nach der letzten Studienbehandlung oder Abschluss der Studie, je nachdem welcher Zeitraum länger war, erfasst. UE sollten von der Patientin / dem Patienten, einer Pflegeperson, einer bevollmächtigten Person oder gesetzlich bestellten Vertreterin/Vertreter der Patientin / des Patienten gemeldet und vom Studienpersonal dokumentiert werden. Das Studienpersonal sollte offene und nicht suggestive mündliche Fragen stellen, um Informationen über das Auftreten von UE einzuholen.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist überwiegend nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar. Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Der Endpunkt wird als valide bewertet. Der pU legte – abgesehen von der erhebungsspezifischen Einschränkung zu Hyperphenylalaninämie – keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

2.3.4 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der RCT-Phase der Studie PEGASUS

Studienvisite / Endpunkt	SCR	Baseline / Woche	RCT-Phase / Woche[1)]																											EoT[2)]
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	11	13	15	17	19	21	25	29	33	37	41	45	49	53	57	61	65	69	73	
Mortalität		Kontinuierlich																												
Veränderung der Phe-Konzentration[3)4)]	x[5)]	x[5)]	x	x	x	x	x	x	x	x	x[6)]	x	x[6)]	x	x[6)]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
ADHD-RS-IV[4)]		x										x					x			x			x			x			x	x
PGI-C[4)]																				x									x	x
Unerwünschte Ereignisse	x[7)]	Kontinuierlich																												

[1)] Für die Wochen 1–11 betrug das Erhebungsfenster ± 3 Tage; für die Wochen 13–73 betrug das Erhebungsfenster ± 7 Tage.

[2)] Die Patientinnen und Patienten sollten die Abschlussvisite 4 Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder nach Beendigung der Studienteilnahme wahrnehmen, je nachdem, welcher Zeitpunkt später liegt. Bei vorzeitigem Ausscheiden aus der Studie, findet die EoT-Visite innerhalb von 4 Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder nach dem Ausscheiden aus der Studie statt, je nachdem, welcher Zeitpunkt später liegt. Personen, die die Einnahme des Studienmedikaments vorzeitig beenden, werden gebeten, die verbleibenden Studienuntersuchungen bis zum Abschluss der Studie fortzusetzen, sofern eine solche fortgesetzte Teilnahme nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals keine nachteiligen Auswirkungen auf die Gesundheit, Sicherheit und das Wohlergehen der Person hat.

[3)] Primärer Endpunkt.

[4)] Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

[5)] Während der 4-wöchigen Screening-/Run-in-Phase erfolgten 2 Blutentnahmen im Abstand von 7 bis 10 Tagen; eine dritte Messung erfolgte zu Baseline an Tag 1 der RCT-Phase, wobei die Blutentnahme im Interventionsarm vor Verabreichung der ersten Dosis Pegvaliase erfolgte.

[6)] Die Blutentnahmen erfolgten in der Regel im Studienzentrum. Laut Studienprotokoll konnten 5 Blutentnahmen in den Wochen 11, 15 und 19 sowie zwei Wochen vor den geplanten Dosiserhöhungen auf 40 mg und 60 mg/Tag im Studienzentrum oder an einem anderen Ort, z. B. zu Hause, durchgeführt werden.

[7)] Während der Screening-/Run-in-Phase wurden mit Unterzeichnung der Einverständniserklärung SUE erfasst, die in Zusammenhang mit dem Studienverfahren standen.

Abkürzungen: ADHD-RS-IV: Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale-IV; EoT: End of Treatment; PGI-C: Patient Global Impression of Change; Phe: Phenylalanin; RCT: Randomized Controlled Trial; SCR: Screening-/Run-in-Phase; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

2.4 Statistische Methoden

Der SAP der Studie PEGASUS wurde zweimal nach dem ersten Datenschnitt vom 14.01.2025 geändert; die letzte Version 3.0 des SAP ist auf den 12.02.2026 datiert und wurde somit nach dem 2. Datenschnitt vom 26.06.2025 finalisiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung ergeben sich aus den Änderungen des SAP keine relevanten Auswirkungen.

Analysepopulationen

- Intention-to-Treat (ITT)-Population: Alle Personen, die in der Studie randomisiert wurden. Die Wirksamkeitsendpunkte wurden anhand der ITT-Population gemäß der randomisierten Behandlung ausgewertet.
- Sicherheitspopulation: Alle Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Pegvaliase + Phe-restriktive Diät oder Phe-restriktive Diät) erhalten haben. Die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend der jeweils tatsächlich erhaltenen Behandlung für die Sicherheitsendpunkte analysiert.

Datenschnitte

Laut Studienunterlagen war der primäre Datenschnitt der Studie PEGASUS für den Zeitpunkt geplant, an dem alle Patientinnen und Patienten die RCT-Phase (1. Studienteil) abgeschlossen hatten.

In Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung nennt der pU 2 Datenschnitte:

- 1. Datenschnitt vom 14.01.2025 (präspezifiziert)
  Laut Studienbericht hatten zu diesem Zeitpunkt 49 von 55 Personen (89 %) die RCT-Phase (primäre Behandlungsphase bis Woche 73) abgeschlossen: 32 (89 %) im Pegvaliase-Arm und 17 im Kontrollarm (90 %); die übrigen 6 Personen (n = 4 im Pegvaliase-Arm; n = 2 im Kontrollarm) brachen die Studie während der RCT-Phase ab.
- 2. Datenschnitt vom 26.06.2025
  Laut pU wurde dieser Datenschnitt von der „European Medicines Agency“ (EMA) für zusätzliche Daten aus der Extensionsphase der Studie PEGASUS gefordert. Dieser Datenschnitt wurde vom pU für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Da bereits zum 1. Datenschnitt vom 14.01.2025 alle in der Studie befindlichen Patientinnen und Patienten die RCT-Phase abgeschlossen oder abgebrochen hatten, wird davon ausgegangen, dass sich für die RCT-Phase keine Unterschiede in den Ergebnissen für den 1. und 2. Datenschnitt ergeben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der aktuellere Datenschnitt vom 26.06.2025 herangezogen, es sei denn, für diesen Datenschnitt liegen relevante Analysen nicht vor. In diesem Falle werden stattdessen Analysen vom Datenschnitt vom 14.01.2025 dargestellt.

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Für die zur Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte wurden weder Subgruppenanalysen präspezifiziert noch eingereicht.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Für den primären Endpunkt „Phe-Konzentration im Blut“ wurde im SAP der Studie PEGASUS eine primäre Analyse anhand eines Kovarianzanalyse (ANCOVA)-Modells präspezifiziert. Das Modell wurde für die Variablen Baseline-Phe-Werte im Blut, den dichotomen Stratifikationsfaktor Baseline-Phe-Werte im Blut ≤ 1.000 µmol/l oder > 1.000 µmol/l sowie die Behandlungsgruppe adjustiert. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation ersetzt. Des Weiteren wurden für die Phe-Konzentration im Blut explorative Responderanalysen für Phe-Konzentrationen

< 600 µmol/l und < 360 µmol/l präspezifiziert. Zudem wurden weitere Post-hoc-Responderanalysen vom pU vorgelegt (siehe Kapitel 2.3.2).

Für die Instrumente ADHD-RS-IV und PGI-C wurden jeweils Post-hoc-Responderanalysen zur Verbesserung und zur Verschlechterung vom pU vorgelegt.

In Modul 4 gibt der pU an, dass für dichotome Analysen der p-Wert mittels Fisher-Exakt-Test berechnet wurde; eine Adjustierung für Baseline- bzw. Stratifizierungsvariablen erfolgte bei den Analysen nicht.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Für die präspezifizierte Auswertung des primären Endpunkts „Phe-Konzentration im Blut" wurden fehlende Daten mittels multipler Imputation auf Grundlage vorheriger Messungen der Phe-Werte im Blut (stratifiziert nach Behandlungsarm) ersetzt. Bei der multiplen Imputation wird davon ausgegangen, dass die Daten zufällig fehlen („Missing at Random" (MAR)) und nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen.

Bei den post hoc durchgeführten Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung beim PGI-C wurden fehlende Daten imputiert.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Phe-Konzentration im Blut

Das präspezifizierte ANCOVA-Modell zur Auswertung des primären Endpunkts adjustierte sowohl für die dichotomisierte Stratifizierungsvariable Baseline-Phe-Werte im Blut ≤ 1.000 µmol/l oder > 1.000 µmol/l als auch den kontinuierlichen Baseline-Phe-Wert im Blut. Die EMA merkte an, dass die geplante Analyse grundsätzlich den Empfehlungen der EMA-Guidelines folgt (Adjustierung für Baseline-Werte und Adjustierung für Stratifikationsfaktoren), diese jedoch im vorliegenden Fall aufgrund der Multikollinearität der Variable Baseline-Phe-Werte im Blut und Stratifizierung nach Baseline-Phe-Werten im Blut ≤ 1.000 µmol/l oder > 1.000 µmol/l problematisch sein könnte. Eine Sensitivitätsanalyse ohne den dichotomisierten Baseline-Phe-Wert im Blut zeigte laut EMA jedoch vergleichbare Ergebnisse. [10]

Fehlende Werte für den primären Endpunkt wurden mittels multipler Imputation unter MAR-Annahme ersetzt. Da fehlende Werte in engem Zusammenhang mit dem Abbruch der Behandlung stehen können und die Blut-Phe-Spiegel nach Absetzen von Pegvaliase wieder auf den Ausgangswert zurückkehren würden, wird die MAR-Annahme analog zur EMA-Einschätzung kritisch gesehen. Eine „Jump to Reference"-Sensitivitätsanalyse, in der die fehlenden Werte unter Annahme von „Missing Not at Random" ersetzt wurden, zeigten gemäß CHMP-Bericht einen geringeren Unterschied beim Behandlungseffekt zwischen Pegvaliase- und Kontrollarm. Genaue Angaben zur Methodik der Sensitivitätsanalyse und vollständige Ergebnisse konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Die Ergebnisse waren laut EMA jedoch weiterhin signifikant. [10]

Die Analysen zum Endpunkt werden ergänzend dargestellt.

PGI-C

Die PKU gilt generell als behandelbare Erkrankung, bei der Verbesserungen hinsichtlich der Symptomatik grundsätzlich möglich sind bei einer guten Einstellung bzw. Kontrolle der Blut-Phe-Werte (für Leitlinien-Empfehlungen zu Behandlungszielbereichen siehe Kapitel 3.3 und 4.5). In die Studie PEGASUS wurden Jugendliche eingeschlossen, deren Phe-Werte im Blut trotz vorausgegangener Therapien mit Sapropterin/Sapropterindihydrochlorid und einer Phe-restriktiven Diät nicht ausreichend eingestellt waren (Phe-Werte im Blut > 600 µmol/l). Daher werden die Responderanalysen zur Verbesserung präferiert dargestellt. Angaben zur Beurteilung des Gesundheitszustands und der Krankheitsschwere der Studienpopulation liegen jedoch nur eingeschränkt

vor, wobei die Teilnehmenden laut Einschlusskriterien bei allgemein guter Gesundheit sein sollten. Da für den PGI-C keine Baseline-Werte vorliegen, kann nicht beurteilt werden, ob sich alle Personen in der Studie überhaupt verbessern oder verschlechtern konnten. Dies ist bei der Interpretation der Responderanalysen zur Verbesserung zu berücksichtigen. Da eine nicht adäquate Einstellung der Blut-Phe-Werte, z. B. bei einem Nichtansprechen auf die Therapie, zu einer Verschlechterung der Symptome führen kann, werden zusätzlich auch die Responderanalysen zur Verschlechterung dargestellt.

Für die Auswertungen des PGI-C wurden keine Angaben gemacht, wie mit fehlenden Werten umgegangen wurde. Für die Responderanalysen wurden Ergebnisse anhand der ITT-Population vorgelegt. Jedoch lagen zu Woche 73 für den PGI-C nur für 86,1 % im Pegvaliase-Arm bzw. 84,2 % im Kontrollarm Auswertungen vor. Der Endpunkt wird daher ergänzend dargestellt.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie PEGASUS

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
PEGASUS	Ja	Ja	Nein[1)]	Nein[1)]	Nein	Nein	Niedrig[2)]

[1)] Bei der Studie PEGASUS handelt es sich um eine offene Studie.
[2)] Der Einfluss der fehlenden Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie PEGASUS

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Mortalität					
Todesfälle[1)]	Nein[2)]	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Morbidität					
Phe-Konzentration im Blut (ergänzend)	Nein[2)]	Ja	Nein	Ja[3)]	Unklar
ADHD-RS-IV (ergänzend)	Nein[2)]	Ja	Nein	Nein	Hoch
PGI-C (ergänzend)	Nein[2)]	Ja	Nein	Ja[4)]	Hoch
Unerwünschte Ereignisse					
Schwere UE (Gesamtrate, SOC/PT)	Nein[2)]	Ja	Nein	Nein	Niedrig
SUE (Gesamtrate, SOC/PT)	Nein[2)]	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Abbruch wegen UE (Gesamtrate)	Nein[2)]	Ja	Nein	Nein	Hoch
UE, jeglichen Schweregrades (SOC/PT)	Nein[2)]	Ja	Nein	Nein	Hoch

[1)] Die Erfassung von Todesfällen erfolgte in der Studie PEGASUS im Rahmen der Erhebung von UE. Für den Endpunkt liegen nur deskriptive Daten vor; es traten keine Todesfälle in der Studie PEGASUS auf.

[2)] Bei der Studie PEGASUS handelt es sich um eine offene Studie.

[3)] In den Studienunterlagen der Studie PEGASUS konnten keine Informationen identifiziert werden, ob die Blutentnahmen zur Messung der Phe-Konzentration bei allen Personen zu einer bestimmten Tageszeit erfolgen sollten und auch nicht, ob die Blutentnahmen bei den einzelnen Personen während der RCT-Phase immer zu derselben Tageszeit bzw. einer ähnlichen Uhrzeit erfolgten. Die Tageszeit der Blutentnahme kann bei der Messung der Phe-Konzentration einen Einfluss haben, da die höchsten Phe-Spiegel im Blut bei PKU in der Regel am frühen Morgen nach einer nächtlichen Fastenphase auftreten und sie sinken dann im Laufe des Tages [14]. In der Studie PEGASUS wurde lediglich gefordert, dass die Patientinnen und Patienten mind. 2,5 Stunden vor der Blutentnahme keine Nahrung zu sich nehmen sollten. Eine obere Grenze, wie lange die Patientinnen und Patienten maximal vor der Blutentnahme fasten sollten, wurde nicht festgelegt.

[4)] Die Responderanalysen waren nicht präspezifiziert und es bleibt unklar, wie fehlende Werte imputiert wurden.

Abkürzungen: ADHD-RS-IV: Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale-IV; ITT: Intention to Treat; PGI-C: Patient Global Impression of Change; Phe: Phenylalanin; PKU: Phenylketonurie; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial; SOC: Systemorganklasse; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studie PEGASUS

Studie PEGASUS Allgemeine Angaben	**Pegvaliase + Diät N = 36**	**Diät N = 19**
ITT-Population[1)], n (%) Sicherheitspopulation, n (%)	36 (100) 36 (100)	19 (100) 19 (100)
Vorzeitiger Abbruch der Studienmedikation in der RCT-Phase, n (%)	k. A.[2)]	k. A.[2)]
Vorzeitiger Abbruch der RCT-Phase, n (%) Aufgrund von: UE Entscheidung Ärztin/Arzt Entzug der Einverständniserklärung	4 (11,1) 1 (2,78) 1 (2,78) 2 (5,56)	2 (10,5) 0 (0) 0 (0) 2 (10,5)[3)]
Abschluss der RCT-Phase der Studie, n (%)	32 (88,9)	17 (89,5)
Mediane Behandlungsdauer in der RCT-Phase in Wochen (min; max)	74 (0,14; 74,0)	72 (1,57; 74,9)
Mediane Beobachtungsdauer in der RCT-Phase in Wochen (min; max)	74 (3,00; 74,0)	72 (1,57; 74,9)

[1)] Definition, siehe Kapitel 2.4.

[2)] Der pU legte keine expliziten Daten dazu vor, wie viele Personen die Studienmedikation während der RCT-Phase abbrachen. Es wird lediglich angegeben, dass eine Person im Pegvaliase-Arm die Studienmedikation aufgrund von UE vorzeitig abbrach, jedoch während der RCT-Phase in der Studie verblieb.

[3)] Eine weitere Person entzog die Einverständniserklärung nach Abschluss der RCT-Phase.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: Randomized Controlled Trial; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie PEGASUS

Studie PEGASUS Charakterisierung der Studienpopulation	**Pegvaliase + Diät N = 36**	**Diät N = 19**
Alter (Jahre) MW (SD) Median (min; max)	 14,4 (1,27) 14,0 (12,0; 17,0)	 14,1 (1,29) 14,0 (12,0; 16,0)
Altersgruppe (Jahre), n (%) 12 bis < 16 16 bis < 18[1)]	 30 (83,3) 6 (16,7)	 17 (89,5) 2 (10,5)
Geschlecht, n (%) männlich weiblich	 14 (38,9) 22 (61,1)	 11 (57,9) 8 (42,1)
Abstammung (genetisch), n (%) kaukasisch/weiß asiatisch schwarz oder afro-amerikanisch nicht berichtet	 30 (83,3) 1 (2,8) 2 (5,6) 3 (8,3)	 18 (94,7) 0 (0) 0 (0) 1 (5,3)
Region, n (%) USA Deutschland	 28 (77,8) 8 (22,2)	 16 (84,2) 3 (15,8)
BMI (kg/m²)[2)] MW (SD) Median (min; max)	 24,9 (5,42) 23,9 (16,4; 37,8)	 24,0 (6,32) 22,3 (16,6; 43,7)

Studie PEGASUS **Charakterisierung der Studienpopulation**	**Pegvaliase + Diät** **N = 36**	**Diät** **N = 19**
PKU-Erstdiagnose bei Geburt	k. A.	k. A.
Phe-Wert im Blut (µmol/l)		
MW (SD)	1.025,3 (254,1)	1.028,6 (199,4)
Median	996,0	1.051,0
(min; max)	(635,3; 1.554,7)	(686,7; 1.414,3)
Stratifikationsfaktor nach Phe-Werten während Screening-/Run-in Phase, n (%)		
≤ 1000 µmol/l	18 (50,0)	10 (52,6)
> 1000 µmol/l	18 (50,0)	9 (47,4)
Tägliche Gesamtproteinaufnahme aus natürlichen und medizinischen Nahrungsmitteln (g/kg)		
MW (SD)	1,06 (0,37)	1,10 (0,41)
Median (min; max)	0,99 (0,38; 1,91)	1,04 (0,26; 1,97)
Tägliche Proteinaufnahme aus natürlichen Lebensmitteln (g/kg)		
MW (SD)	0,30 (0,20)	0,24 (0,15)
Median (min; max)	0,24 (0,08; 0,98)	0,20 (0,08; 0,73)
Tägliche Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln (g/kg)		
MW (SD)	0,76 (0,33)	0,86 (0,35)
Median (min; max)	0,75 (0,00; 1,49)	0,81 (0,15; 1,43)
Proteinrestriktive Diät[3)], n (%)		
Ja	19 (52,8)	13 (68,4)
Nein	17 (47,2)	6 (31,6)
PAH-Genotypisierung, n (%)		
Positiv für 1 mögliche pathogene Mutation	2 (5,56)	0 (0)
Positiv für 2 mögliche pathogene Mutationen	33 (91,7)	19 (100)
Fehlende Genotypisierung	1 (2,78)	0 (0)
Vortherapie zu Studienbeginn, n (%)		
PKU-relevante und -assoziierte Vortherapien	30 (83,3)	16 (84,2)
Sapropterin[4)]	3 (8,33)	0 (0)
Sapropterindihydrochlorid[4)]	8 (22,2)[5)]	4 (21,1)
Krankheitssymptomatik aus der medizinischen Vorgeschichte (SOC ≥ 10 %), n (%)		
Erkrankungen des Immunsystems	15 (41,7)	5 (26,3)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (30,6)	8 (42,1)
Psychiatrische Erkrankungen	7 (19,4)	6 (31,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	8 (22,2)	5 (26,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (19,4)	5 (26,3)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	8 (22,2)	2 (10,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (13,9)	4 (21,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (13,9)	4 (21,1)
Untersuchungen	4 (11,1)	4 (21,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (13,9)	2 (10,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (8,33)	4 (21,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	5 (13,9)	2 (10,5)
Augenerkrankungen	4 (11,1)	2 (10,5)

[1)] Pegvaliase ist seit dem 03.05.2019 für Patientinnen und Patienten ab dem Alter von 16 Jahren mit PKU zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet von 12 bis < 16 Jahren. Personen von 16 bis < 18 Jahren entsprechen demnach nicht dem neuen Anwendungsgebiet.

[2] Die Interpretation der BMI-Werte ist eingeschränkt, da ausschließlich Personen unter 18 Jahren eingeschlossen wurden. z-standardisierte Werte für den BMI liegen nicht vor.
[3] Personen gelten als unter Protein-restriktiver Diät stehend, wenn mehr als 75 % der gesamten Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln stammte.
[4] Laut Einschlusskriterien der Studie PEGASUS sollten alle Studienteilnehmenden ein Versagen einer vorherigen Therapie mit Sapropterin/Sapropterindihydrochlorid vorweisen. Laut pU wurden für die Personen, für die keine Vortherapie mit Sapropterin/Sapropterindihydrochlorid bei den Baseline-Charakteristika dokumentiert war, auf ein Ansprechen auf Sapropterin/Sapropterindihydrochlorid getestet. Daten dazu konnten jedoch nicht in den Studienunterlagen identifiziert werden.
[5] Die Angaben wurden dem Studienbericht entnommen. Es liegt eine Diskrepanz zu den Angaben in Modul 4 des Dossiers des pU vor; dort ist angegeben, dass 9 Personen (25 %) eine Vortherapie mit Sapropterindihydrochlorid erhielten. Es wird davon ausgegangen, dass es sich bei den Angaben im Studienbericht um die korrekten Werte handelt.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; Phe: Phenylalanin; PAH: Phenylalaninhydroxylase; PKU: Phenylketonurie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse.

Protokollverletzungen

Zwei Personen im Pegvaliase-Arm der Studie PEGASUS wiesen eine schwerwiegende Protokollverletzung bezüglich der Einschlusskriterien auf, da sie zuvor nie mit Sapropterindihydrochlorid behandelt worden waren (die Einschlusskriterien der Studie PEGASUS erforderten ein Versagen sowohl der Behandlung mit Sapropterindihydrochlorid als auch der Phe-restriktiven Diät). Beide Personen verblieben nach Randomisierung in der Studie und wurden in die ITT-Population eingeschlossen.
Laut Einschätzung der EMA beeinflusste dies aber die Ergebnisse der Studie PEGASUS nicht, da davon ausgegangen wird, dass keine unterschiedlichen Behandlungseffekte von Pegvaliase abhängig von einer Vorbehandlung mit Sapropterindihydrochlorid zu erwarten wären. Zudem erläuterte die EMA, dass sich bei einer Sensitivitätsanalyse (ohne die beiden Personen mit der Protokollverletzung) der primären Wirksamkeitsanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Hauptanalyse gezeigt hätten. [10]

In der Gesamtschau ergeben sich anhand der in der Studie PEGASUS dokumentierten Protokollverletzungen keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Begleitmedikation

Anhand der in der Studie PEGASUS dokumentierten Begleitmedikation ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens. Die Therapie der PKU besteht hauptsächlich aus einer Phe-restriktiven Diät, wofür Patientinnen und Patienten mit PKU die Proteinaufnahme aus natürlichen Nahrungsmitteln reduzieren und Protein-Substitute aus medizinischen Nahrungsmitteln einnehmen müssen [14]. Gemäß Studienplanung sollte die Proteinaufnahme im Rahmen einer Phe-restriktiven Diät in beiden Armen möglichst stabil und konsistent zu den Baseline-Werten gehalten werden. Eine stabile Diät war definiert als ein Ernährungsregime, bei dem die Abweichungen der Proteinzufuhr aus medizinischen und natürlichen Nahrungsmitteln weniger als 15 % gegenüber dem Ausgangswert betragen. Im Pegvaliase-Arm hatten 7 % der Patientinnen und Patienten und im Kontrollarm 11 % Abweichungen (höhere Proteinaufnahme) von mehr als 15 %.

In Tabelle 11 ist die geschätzte Proteinaufnahme aus medizinischen Nahrungsmitteln dargestellt. Die geschätzte Gesamtproteinaufnahme (g/kg) wird im Anhang dargestellt. Diese wird als Parameter bzw. Schätzung der Compliance gegenüber der patientenindividuellen Phe-restriktiven Diät, die während der gesamten Studiendauer stabil gehalten werden sollte, gewertet.

Tabelle 11: Geschätzte tägliche Proteinaufnahme aus medizinischen Nahrungsmitteln; Studie PEGASUS, ITT-Population (Datenschnitt: 14.01.2025)

Studie PEGASUS **Geschätzte Proteinaufnahme aus medizinischen Nahrungsmitteln (g/kg)**[1)]	**Pegvaliase + Diät** **N = 36**	**Diät** **N = 19**
Baseline[2)]		
n MW (SD) Median (min; max)	36 0,76 (0,33) 0,75 (0,00; 1,49)	19 0,86 (0,35) 0,81 (0,15; 1,43)
Woche 2		
n MW (SD) Median (min; max)	35 0,75 (0,32) 0,80 (0,00; 1,35)	18 0,85 (0,34) 0,84 (0,15; 1,47)
Woche 3		
n MW (SD) Median (min; max)	34 0,75 (0,32) 0,75 (0,08; 1,33)	17 0,84 (0,38) 0,84 (0,16; 1,52)
Woche 4		
n MW (SD) Median (min; max)	32 0,75 (0,34) 0,73 (0,00; 1,34)	17 0,87 (0,37) 0,82 (0,16; 1,49)
Woche 5		
n MW (SD) Median (min; max)	29 0,79 (0,32) 0,79 (0,00; 1,40)	18 0,85 (0,34) 0,83 (0,14; 1,46)
Woche 6		
n MW (SD) Median (min; max)	32 0,78 (0,31) 0,80 (0,08; 1,37)	17 0,87 (0,34) 0,83 (0,15; 1,45)
Woche 7		
n MW (SD) Median (min; max)	33 0,74 (0,35) 0,77 (0,00; 1,32)	17 0,85 (0,33) 0,84 (0,15; 1,43)
Woche 8		
n MW (SD) Median (min; max)	31 0,74 (0,32) 0,77 (0,00; 1,31)	15 0,89 (0,41) 0,83 (0,15; 1,46)
Woche 9		
n MW (SD) Median (min; max)	28 0,73 (0,37) 0,78 (0,00; 1,32)	17 0,84 (0,37) 0,83 (0,14; 1,42)
Woche 11		
n MW (SD) Median (min; max)	17 0,78 (0,29) 0,80 (0,00; 1,30)	k. A.[3)]

Studie PEGASUS Geschätzte Proteinaufnahme aus medizinischen Nahrungsmitteln (g/kg)[1)]	**Pegvaliase + Diät N = 36**	**Diät N = 19**
Woche 13		
n MW (SD) Median (min; max)	32 0,71 (0,34) 0,74 (0,00; 1,39)	17 0,86 (0,33) 0,83 (0,15; 1,39)
Woche 15		
n MW (SD) Median (min; max)	17 0,79 (0,20) 0,71 (0,52; 1,28)	k. A.[3)]
Woche 17		
n MW (SD) Median (min; max)	30 0,67 (0,32) 0,67 (0,00; 1,31)	17 0,84 (0,30) 0,82 (0,20, 1,39)
Woche 19		
n MW (SD) Median (min; max)	15 0,74 (0,20) 0,71 (0,47; 1,23)	k. A.[3)]
Woche 21		
n MW (SD) Median (min; max)	30 0,70 (0,36) 0,74 (0,00; 1,27)	17 0,89 (0,30) 0,83 (0,46; 1,44)
Woche 25		
n MW (SD) Median (min; max)	32 0,65 (0,32) 0,69 (0,00; 1,23)	17 0,85 (0,37) 0,81 (0,00; 1,42)
Woche 29		
n MW (SD) Median (min; max)	32 0,67 (0,35) 0,70 (0,00; 1,24)	17 0,84 (0,35) 0,81 (0,21; 1,36)
Woche 33		
n MW (SD) Median (min; max)	32 0,66 (0,35) 0,75 (0,00; 1,28)	17 0,89 (0,34) 0,94 (0,25; 1,36)
Woche 37		
n MW (SD) Median (min; max)	31 0,67 (0,38) 0,72 (0,00; 1,33)	17 0,91 (0,35) 0,94 (0,37; 1,40)
Woche 41		
n MW (SD) Median (min; max)	32 0,61 (0,38) 0,67 (0,00; 1,27)	17 0,91 (0,32) 0,91 (0,47; 1,41)
Woche 45		
n MW (SD) Median (min; max)	31 0,67 (0,36) 0,74 (0,00; 1,26)	17 0,87 (0,41) 0,93 (0,00; 1,39)

Studie PEGASUS Geschätzte Proteinaufnahme aus medizinischen Nahrungsmitteln (g/kg)[1)]	Pegvaliase + Diät N = 36	Diät N = 19
Woche 49		
n MW (SD) Median (min; max)	30 0,67 (0,36) 0,74 (0,00; 1,27)	17 0,90 (0,34) 0,93 (0,26; 1,39)
Woche 53		
n MW (SD) Median (min; max)	30 0,63 (0,37) 0,71 (0,00; 1,28)	17 0,90 (0,33) 0,90 (0,33; 1,39)
Woche 57		
n MW (SD) Median (min; max)	28 0,65 (0,37) 0,71 (0,00; 1,28)	16 0,87 (0,35) 0,86 (0,20; 1,41)
Woche 61		
n MW (SD) Median (min; max)	30 0,64 (0,35) 0,68 (0,00; 1,26)	17 0,90 (0,33) 0,89 (0,47; 1,41)
Woche 65		
n MW (SD) Median (min; max)	31 0,61 (0,37) 0,69 (0,00; 1,26)	17 0,86 (0,37) 0,91 (0,07; 1,37)
Woche 69		
n MW (SD) Median (min; max)	31 0,59 (0,43) 0,63 (0,00; 1,66)	17 0,92 (0,30) 0,97 (0,47; 1,38)
Woche 73		
n MW (SD) Median (min; max)	31 0,55 (0,39) 0,59 (0,00; 1,25)	17 0,91 (0,28) 0,91 (0,48; 1,38)

[1)] Geschätzt anhand eines Ernährungstagebuchs, das die Patientinnen und Patienten während der 3 aufeinanderfolgenden Tage vor der jeweiligen Studienvisite ausgefüllt haben und in das sie alle Nahrungsmittel und Getränke eintrugen, die sie konsumiert haben.

[2)] Der Baseline-Wert der Proteinaufnahme ist definiert als das Mittel der Proteinaufnahme, die aus den Ernährungstagebüchern während der Screening-/Run-in-Phase erfasst wurden. Während der Screening-/Run-in-Phase wurden die Ernährungstagebücher dreimal für je 3 Tage aufgefüllt.

[3)] Zu diesem Erhebungszeitpunkt liegen keine Daten für den Kontrollarm vor. Laut Studienprotokoll konnten die Blutentnahmen u. a. in den Wochen 11, 15 und 19 in beiden Studienarmen an einem anderen Ort, z. B. zu Hause, durchgeführt werden (siehe Kapitel 2.3.2). Informationen, weshalb für den Kontrollarm keine Daten erhoben wurden, konnten nicht identifiziert werden.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Folgetherapien

In der RCT-Phase hat keine Person eine Folgetherapie nach Abbruch der Studienmedikation erhalten.

3.2 Mortalität

In der Studie PEGASUS traten bis zum Datenschnitt vom 26.06.2025 keine Todesfälle auf.

3.3 Morbidität

Phe-Konzentration im Blut (ergänzend dargestellt)

In der europäischen Leitlinie von 2025 zur Diagnose und Behandlung von PKU wird ein Behandlungszielbereich von 120 bis 600 µmol/l für Jugendliche zwischen 12 und 18 Jahren empfohlen [14]. Dies entspricht auch dem Behandlungsziel für Pegvaliase gemäß Fachinformation. Die Fachinformation sieht zudem bei einer Hypophenylalaninämie, d. h. hier bei 2 aufeinanderfolgenden Unterschreitungen eines Werts von 30 µmol/l, Dosisanpassungen vor [3]. Seit August 2026 liegt eine aktuelle deutsche PKU-Leitlinie der „Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften“ (AWMF) vor, die abweichende Zielbereiche für Patientinnen und Patienten mit PKU definiert. Die empfohlene Untergrenze des Zielbereichs für Blut-Phe-Werte liegt gemäß AWMF-Leitlinie unabhängig vom Alter bei 60 µmol/l. Die Empfehlung für die Obergrenze liegt für Kinder und Jugendliche von 13 bis einschließlich 15 Jahren bei 600 µmol/l und für Jugendliche ab 16 Jahren bei 900 µmol/l. Abhängig von der klinischen Situation sollen gemäß AWMF-Leitlinie in den Grenzen der altersentsprechenden Zielbereiche individuelle Zielkorridore (d. h. Untergrenzen können höher und/oder Obergrenzen niedriger angesetzt werden) festgelegt werden, woraus engere Zielbereiche resultieren können. Die Ober- und Untergrenzen geben dabei Hinweise auf notwendige Anpassungen der Behandlung, sofern diese bei 3 aufeinanderfolgenden Messungen unter- bzw. überschritten werden [8]. Zum Auswertungszeitpunkt zu Woche 73 waren in der Studie PEGASUS alle Personen mindestens 13 Jahre alt und ein unbekannter Anteil der Studienpopulation war älter als 16 Jahre.

Der pU legte keine Analysen zum Erreichen (und Beibehalten) der oben genannten Zielbereiche vor. Vorgelegt wurde u. a. eine Responderanalyse zu Woche 73 zum Unterschreiten des Schwellenwerts von 600 µmol/l, der gemäß den Empfehlungen der europäischen Leitlinie und der Fachinformation von Pegvaliase die relevante Obergrenze des Zielbereichs für die Population der Studie PEGASUS definiert (Tabelle 13). Jedoch inkludiert diese Responderanalyse auch Personen, die unter die Untergrenze von 120 µmol/l (Empfehlung der europäischen Leitlinie und Fachinformation) bzw. 60 µmol/l (Empfehlung der AWMF-Leitlinie) fielen. Gemäß den vorliegenden Ergebnissen hatten 7 Personen im Pegvaliase-Arm und 0 Personen im Kontrollarm Blut-Phe-Werte ≤ 120 µmol/l zu Woche 73. Ebenso umfasst von der Responderanalysen waren Patientinnen und Patienten, bei denen eine Hypophenylalaninämie (mindestens 2 Blut-Phe-Werte < 30 µmol/l) auftrat. Demnach kann auf Basis der vorliegenden Responderanalyse nicht bewertet werden, wie viele Patientinnen und Patienten die empfohlenen deutschen und europäischen Behandlungszielbereiche im Pegvaliase-Arm gegenüber dem Kontrollarm zu Woche 73 der RCT-Phase erreichten.

In der Studie PEGASUS war analog zu den Vorgaben der Fachinformation bei 2 aufeinanderfolgenden Blut-Phe-Werten < 30 µmol/l eine Intervention in Form von einer Dosisreduktion und einer Erhöhung der Proteinaufnahme über die Nahrung präspezifiziert. Laut Studienbericht der Studie PEGASUS trat eine solche Hypophenylalaninämie bei 9 Personen (25,0 %) im Pegvaliase-Arm während der RCT-Phase auf (keine Ereignisse im Kontrollarm). Abweichend vom Studienbericht, berichtete der pU in Modul 4 eine Hypophenylalaninämie bei nur 7 Personen (19,4 %). Wie viele Personen von der Hypophenylalaninämie bei der Erhebung zu Woche 73 betroffen waren, ist nicht bekannt. Im Median dauerten diese Hypophenylalaninämie-Ereignisse 8,14 Wochen (min; max: 4,00; 25,4) an. Die betroffenen Patientinnen und Patienten wiesen entsprechend im Zuge der Sicherheit erniedrigte Aminosäurespiegel auf (siehe Abschnitt 3.4) auf. Dies ist bei der Interpretation der Wirksamkeitsergebnisse zur Phe-Konzentration im Blut (Tabelle 12 und Tabelle 13) zu berücksichtigen.

Tabelle 12: Änderung der Phe-Konzentration im Blut von Baseline zu Woche 73; Studie PEGASUS, ITT-Population (Datenschnitt 14.01.2025)[1)]

Studie PEGASUS **Änderung der Phe-Konzentration im Blut (µmol/l) (ergänzend dargestellt)**	**Pegvaliase + Diät** **N = 36**	**Diät** **N = 19**
Baseline		
N (%) MW (SD)	36 (100) 1.025,3 (254,1)	19 (100) 1.028,6 (199,4)
Woche 73[2)]		
N (%) MW (SD)	36 (100) 575,4(388,5)	19 (100) 994,1 (263,1)
Veränderung von Baseline zu Woche 73[3)]		
MW (SD) LS Mean [95%-KI]	-449,9 (292,3) -449,6 [-546,1; -353,1]	-34,4 (272,1) -40,4 [-180,2; 99,4]
LS Mean Difference [95%-KI][4)] p-Wert[4)]	-409,2 [-578,5; -239,9][5)] < 0,0001	

[1)] Es liegen keine Ergebnisse zum Datenschnitt vom 26.06.2025 vor. Stattdessen werden die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 14.01.2025 dargestellt. Da die RCT-Phase zu diesem Zeitpunkt schon abgeschlossen war, wird nicht von abweichenden Ergebnissen ausgegangen (siehe Kapitel 2.4).

[2)] Der Phe-Wert im Blut zu Woche 73 wurde berechnet als der Mittelwert der Phe-Werte im Blut aus Woche 69 und Woche 73.

[3)] Es gab keine wesentlichen Unterschiede bei der geschätzten Gesamtproteinaufnahme zwischen den Studienarmen während der RCT-Phase (siehe Tabelle 21).

[4)] Die Analyse basiert auf einem ANCOVA-Modell mit multipler Imputation von fehlenden Werten und mit den Adjustierungsvariablen Baseline Phe-Wert im Blut, Stratifikationsfaktoren (Baseline Phe-Werte im Blut ≤ 1.000 µmol/l oder > 1.000 µmol/l) und Behandlungsgruppe.

[5)] Der pU legte in Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung eine naive Analyse ohne Imputation fehlender Werte und ohne Adjustierungsvariablen vor. Die Ergebnisse fielen vergleichbar zu den hier dargestellten Ergebnissen aus der im Studienprotokoll präspezifizierten Analyse aus.

Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; Phe: Phenylalanin; RCT: Randomized Controlled Trial; SD: Standardabweichung; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Tabelle 13: Responderanalysen zur Phe-Konzentration im Blut zu Woche 73; Studie PEGASUS, ITT-Population (Datenschnitt: 26.06.2026)

Studie PEGASUS Responderanalysen zur Phe-Konzentration im Blut (ergänzend dargestellt)	**Pegvaliase + Diät N = 36**	**Diät N = 19**
Phe-Werte im Blut zwischen 60 und 600 µmol/l zu Woche 73		
Personen mit Ereignis, n (%)	k. A.	k. A.
RR [95%-KI] p-Wert		k. A.
Phe-Werte im Blut zwischen 120 und 600 µmol/l zu Woche 73		
Personen mit Ereignis, n (%)	k. A.	k. A.
RR [95%-KI] p-Wert		k. A.
Phe-Werte im Blut ≤ 600 µmol/l zu Woche 73[1)]		
Personen mit Ereignis, n (%)	17 (47,2)[2)3)]	1 (5,26)[2)]
RR [95%-KI][4)5)] p-Wert[5)6)]		8,97 [1,29; 62,4] 0,002

[1)] Während der RCT-Phase gab es keine wesentlichen Unterschiede bei der geschätzten Gesamtproteinaufnahme zwischen den Studienarmen.

[2)] Die dargestellten Ergebnisse beinhalten auch Personen, welche die Leitlinien-konforme Schwelle von 60 bzw. 120 bis 600 µmol/l und ggf. einen kritischen Wert von 30 µmol/l unterschreiten konnten (siehe Kapitel 2.3). Gemäß den vorliegenden Ergebnissen hatten 7 Personen im Pegvaliase-Arm und 0 Personen im Kontrollarm einen Wert ≤ 120 µmol/l zu Woche 73. Angaben zu Personen, die Phe-Werte im Blut < 60 µmol/l zu Woche 73 aufwiesen, liegen nicht vor. Neun Personen im Pegvaliase-Arm und keine Personen im Kontrollarm unterschritten an mind. 2 aufeinanderfolgenden Messungen im Verlauf der RCT-Phase einen Wert von 30 µmol/l (vgl. Angaben zu erniedrigten Aminosäurespiegel in Kapitel 3.4).

[3)] Bei 2 Personen im Pegvaliase-Arm lag eine schwere Protokollverletzung vor, da diese keine Vortherapie mit Sapropterin/Sapropterindihydrochlorid erhielten, wie in den Einschlusskriterien der Studie verlangt. Die beiden Personen verblieben trotzdem in der Studie und gingen in die Auswertungen ein.

[4)] Das 95%-KI wurde mittels Wald-Methode berechnet.

[5)] Den Unterlagen des pU konnte nicht entnommen werden, dass für Baseline- bzw. Stratifizierungsvariablen adjustiert wurde.

[6)] Der p-Wert wurde mittels Fischer-Exakt-Test berechnet.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Phe: Phenylalanin; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko.

ADHD-RS-IV (ergänzend dargestellt)

Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung um 15 % zu Woche 73 auf der Unaufmerksamkeitsskala der ADHD-RS-IV sind in Tabelle 14 ergänzend dargestellt.

Für die Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass der mediane Score auf der Unaufmerksamkeitsskala der ADHD-RS-IV zu Baseline bei 8,5 (min; max: 0; 21) im Pegvaliase-Arm und bei 9,0 (min; max: 0; 19) im Kontrollarm lag (bei einer möglichen Score-Spanne von 0 bis 27). Demnach konnten sich alle Patientinnen und Patienten um mindestens 15 % verschlechtern. In beiden Studienarmen gab es jedoch Patientinnen und Patienten, die zu Baseline keinerlei oder nur wenige Symptome von Unaufmerksamkeit zeigten und sich nicht um mindestens 15 % verbessern konnten. Gleichzeitig lag bei insgesamt 7 Personen (12,7 %) mit einer ADHS-Diagnose eine relevante Komorbidität vor, die Einflüsse auf die Ergebnisse haben kann (4 Personen (11,1 %) im Pegvaliase-Arm, 3 Personen (15,8 %) im Kontrollarm).

Tabelle 14: Responderanalysen[1)] zur Verbesserung und Verschlechterung auf der Unaufmerksamkeitsskala der ADHD-RS-IV zu Woche 73; Studie PEGASUS, ITT-Population (Datenschnitt: 26.06.2025)

Studie PEGASUS **Verbesserung und Verschlechterung um ≥ 15 % auf der Unaufmerksamkeitsskala der ADHD-RS-IV[2)] (ergänzend dargestellt)**	**Pegvaliase + Diät** **N = 36**	**Diät** **N = 19**
Verbesserung um ≥ 15 % zu Woche 73		
Personen mit Ereignis, n (%)	2 (5,56)	2 (10,5)
RR [95%-KI][3)4)] p-Wert[4)5)]		0,53 [0,08; 3,46] 0,60
Verschlechterung um ≥ 15 % zu Woche 73		
Personen mit Ereignis, n (%)	10 (27,8)	3 (15,8)
RR [95%-KI][3)4)] p-Wert[4)5)]		1,76 [0,55; 5,64] 0,51

[1)] Post-hoc-Auswertungen.

[2)] Die Skala enthält 9 Items, die auf einer 4-Punkte-Likert-Skala (0 = nie/selten; 1 = manchmal; 2 = oftmals; 3 = sehr häufig) beantwortet und im Zuge der Auswertung aufsummiert werden, sodass für jede Skala Werte im Bereich von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 27 (größtmögliche Beeinträchtigung) möglich sind.

[3)] Das 95%-KI wurde mittels Wald-Methode berechnet.

[4)] Den Unterlagen des pU konnte nicht entnommen werden, dass für Baseline- bzw. Stratifizierungsvariablen adjustiert wurde.

[5)] Der p-Wert wurde mittels Fisher-Exakt-Test berechnet.

Abkürzungen: ADHD-RS-IV: Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale-IV; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko.

PGI-C (ergänzend dargestellt)

Responderanalysen zur Verbesserung und Verschlechterung auf der Symptom- bzw. Impact-Skala des PGI-C sind in Tabelle 15 ergänzend dargestellt. Der PGI-C wurde mit Protokoll-Amendment 2 vom 23.10.2023 eingeführt. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass zu Woche 73 nur für 31 Personen im Pegvaliase-Arm und 16 Personen im Kontrollarm Erhebungen vorlagen. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie mit diesen fehlenden Werten in den Responderanalysen umgegangen wurde. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass keine Angaben zu den Symptomen und Beeinträchtigungen der Studienpopulation und im Vergleich zwischen den Armen zu Baseline vorliegen.

Tabelle 15: Responderanalysen[1)] zur Verbesserung und Verschlechterung auf der Symptom- bzw. Impact-Skala des PGI-C zu Woche 73; Studie PEGASUS, ITT-Population (Datenschnitt: 26.06.2025)

Studie PEGASUS Verbesserung und Verschlechterung gemäß PGI-C[2)] (ergänzend dargestellt)	**Pegvaliase + Diät N = 36[3)]**	**Diät N = 19[4)]**
Symptom-Skala		
Verbesserung („etwas besser“, „viel besser“)		
Personen mit Ereignis, n (%)	24 (66,7)	7 (36,8)
RR [95%-KI][5)6)] p-Wert[6)7)]		1,81 [0,96; 3,41] 0,047[8)]
Verschlechterung („etwas schlechter“, „viel schlechter“)		
Personen mit Ereignis, n (%)	6 (16,7)	4 (21,1)
RR [95%-KI][5)6)] p-Wert[6)7)]		0,79 [0,25; 2,47] 0,72
Impact-Skala		
Verbesserung („etwas besser“, „viel besser“)		
Personen mit Ereignis, n (%)	25 (69,4)	10 (52,6)
RR [95%-KI][5)6)] p-Wert[6)7)]		1,32 [0,82; 2,13] 0,25
Verschlechterung („etwas schlechter“, „viel schlechter“)		
Personen mit Ereignis, n (%)	4 (11,1)	0 (0)[9)]
RR [95%-KI][5)6)] p-Wert[6)7)]		4,86 [0,28; 85,86] 0,29

[1)] Post-hoc-Auswertungen.

[2)] Der PGI-C umfasste folgende Antwortmöglichkeiten: 0 = viel besser; 1 = etwas besser; 2 = keine Veränderung; 3 = etwas schlechter; 4 = viel schlechter.

[3)] Zu Woche 73 lagen nur für 31 Personen im Pegvaliase-Arm Erhebungen vor. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie mit diesen fehlenden Werten in den Responderanalysen umgegangen wurde.

[4)] Zu Woche 73 nur für 16 Personen im Kontrollarm Erhebungen vor. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie mit diesen fehlenden Werten in den Responderanalysen umgegangen wurde.

[5)] Das 95%-KI wurde mittels Wald-Methode berechnet.

[6)] Den Unterlagen des pU konnte nicht entnommen werden, dass für Baseline- bzw. Stratifizierungsvariablen adjustiert wurde.

[7)] Der p-Wert wurde mittels Fisher-Exakt-Test berechnet.

[8)] Die vom pU mit dem Dossier eingereichte und post hoc erfolgte Auswertung weist diskrepante Ergebnisse zwischen KI und p-Wert auf. Zur Ableitung der Signifikanz wird in der vorliegenden Studienkonstellation mit einer geringen Populationsgröße der p-Wert mit Berechnung anhand eines exakten Tests bevorzugt.

[9)] Es wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 angewendet.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; PGI-C: Patient Global Impression of Change; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko.

3.4 Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie „Lebensqualität“ legte der pU keine geeigneten Daten vor.

3.5 Sicherheit

In Tabelle 16, Tabelle 17, Tabelle 18 und Tabelle 19 sind die Ergebnisse zu den UE in der Sicherheitspopulation dargestellt, die ab dem Start der Studienbehandlung (Studientag 1, also ab der ersten Dosis Pegvaliase + Phe-restriktive Diät im Interventionsarm bzw. ab Beginn der Phe-restriktiven Diät im Kontrollarm) und bis 4 Wochen nach der letzten Studienbehandlung oder Abschluss der Studie, je nachdem welcher Zeitraum länger war, erfasst wurden. Die mediane Beobachtungsdauer in der Studie PEGASUS betrug 74 (min; max: 3,00; 74,0) bzw. 72 Wochen (min; max: 1,57; 74,9) im Pegvaliase- bzw. Kontrollarm.

Das als DRE definierte UE „Hyperphenylalaninämie“ sollte in der Studie PEGASUS nur unter bestimmten Umständen als UE dokumentiert werden (siehe Kapitel 2.3.3). Insgesamt wurde 1 solches Ereignis als SUE im Kontrollarm registriert (siehe Tabelle 19). Weitere DRE wurden nicht präspezifiziert.

Der pU legte – abgesehen von der erhebungsspezifischen Einschränkung zu Hyperphenylalaninämie – keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von weiteren erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die UE-Erfassung eingingen.

Tabelle 16: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der RCT-Phase; Studie PEGASUS, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 26.06.2025)

Studie PEGASUS **Zusammenfassung der UE** *Personen mit mindestens einem …*	**Pegvaliase + Diät** **N = 36** *n (%)*[1)]	**Diät** **N = 19** *n (%)*[1)]	**Pegvaliase + Diät vs. Diät**[2)] *RR [95%-KI]*[3)] *p-Wert*[4)]
UE (ergänzend dargestellt)	36 (100)	17 (89,5)	1,13 [0,95; 1,34] 0,12
schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	8 (22,2)	1 (5,26)	4,22 [0,57; 31,3] 0,14
SUE	2 (5,56)	1 (5,26)	1,06 [0,10; 10,9] 1,00
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	2 (5,56)	0 (0)[5)]	2,70 [0,14; 53,6] 0,53

[1)] Für die dargestellten Ergebnisse in der Tabelle wurden zu den Prozentangaben der Stichprobengrößen in Modul 4 des Dossiers für die Nutzenbewertung keine Nachkommastellen angegeben. Diese basieren auf Eigenberechnungen.

[2)] Post-hoc-Auswertungen. Den Unterlagen des pU konnte nicht entnommen werden, dass für Baseline- bzw. Stratifizierungsvariablen adjustiert wurde.

[3)] Das 95%-KI wurde mittels Wald-Methode berechnet.

[4)] Der p-Wert wurde mittels Fisher-Exakt-Test berechnet.

[5)] Es wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 angewendet.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 17: UE mit Inzidenz ≥ 10 % der Personen oder bei ≥ 10 Personen und ≥ 1 % der Personen, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie PEGASUS, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 26.06.2025)

Studie PEGASUS **UE** ***MedDRA-Systemorganklasse***[1)] *Preferred Term*[1)]	**Pegvaliase + Diät** **N = 36** *n (%)*[2)]	**Diät** **N = 19** *n (%)*[2)]	**Pegvaliase + Diät vs. Diät**[3)] *RR [95%-KI]*[4)] *p-Wert*[5)]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**28 (77,8)**	**13 (68,4)**	**1,14 [0,80; 1,62]** **0,52**
COVID-19	1 (2,78)	4 (21,1)	0,13 [0,02; 1,10] 0,04[6)]
Nasopharyngitis	4 (11,1)	5 (26,3)	0,42 [0,13; 1,39] 0,25
Rhinitis	2 (5,56)	2 (10,5)	0,53 [0,08; 3,46] 0,60
Sinusitis	0 (0)[7)]	2 (10,5)	0,11 [0,01; 2,14] 0,12
Infektion der oberen Atemwege	15 (41,7)	7 (36,8)	1,13 [0,56; 2,29] 0,78
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**34 (94,4)**	**6 (31,6)**	**2,99 [1,54; 5,83]** **< 0,0001**
Ermüdung	8 (22,2)	2 (10,5)	2,11 [0,50; 8,97] 0,47
Grippeähnliche Erkrankung	2 (5,56)	2 (10,5)	0,53 [0,08; 3,46] 0,60
Blauer Fleck an der Injektionsstelle	8 (22,2)	0 (0)[7)]	9,19 [0,56; 151,1] 0,04[6)]
Erythem an der Injektionsstelle	28 (77,8)	0 (0)[7)]	30,81 [1,98; 478,4] < 0,0001
Verhärtung an der Injektionsstelle	12 (33,3)	0 (0)[7)]	13,5 [0,84; 216,5] 0,005[6)]
Ödem an der Injektionsstelle	6 (16,7)	0 (0)[7)]	7,03 [0,42; 118,4] 0,08
Schmerzen an der Injektionsstelle	22 (61,1)	0 (0)[7)]	24,3 [1,56; 380,2] < 0,0001
Jucken an der Injektionsstelle	19 (52,8)	0 (0)[7)]	21,1 [1,34; 331,1] < 0,0001
Ausschlag an der Injektionsstelle	6 (16,7)	0 (0)[7)]	7,03 [0,42; 118,4] 0,078
Reaktion an der Injektionsstelle	6 (16,7)	0 (0)[7)]	7,03 [0,42; 118,4] 0,08
Schwellung an der Injektionsstelle	17 (47,2)	0 (0)[7)]	18,9 [1,20; 298,3] 0,0001
Urtikaria an der Injektionsstelle	5 (13,9)	0 (0)[7)]	5,95 [0,35; 102,1] 0,08

Studie PEGASUS **UE** ***MedDRA-Systemorganklasse***[1)] *Preferred Term*[1)]	**Pegvaliase + Diät** **N = 36** *n (%)*[2)]	**Diät** **N = 19** *n (%)*[2)]	**Pegvaliase + Diät vs. Diät**[3)] *RR [95%-KI]*[4)] *p-Wert*[5)]
Wärmegefühl an der Injektionsstelle	7 (19,4)	0 (0)[7)]	8,11 [0,49; 134,8] 0,04[6)]
Fieber	15 (41,7)	1 (5,26)	7,92 [1,13; 55,4] 0,01
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**31 (86,1)**	**6 (31,6)**	**2,73 [1,39; 5,35]** **0,0001**
Arthralgie	27 (75,0)	1 (5,26)	14,3 [2,10; 96,9] < 0,0001
Rückenschmerzen	6 (16,7)	3 (15,8)	1,06 [0,30; 3,76] 1,00
Gelenkschwellung	5 (13,9)	0 (0)[7)]	5,95 [0,35; 102,1] 0,08
Myalgie	7 (19,4)	1 (5,26)	3,69 [0,49; 27,9] 0,24
Nackenschmerzen	1 (2,78)	2 (10,5)	0,26 [0,03; 2,73] 0,27
Schmerz in einer Extremität	10 (27,8)	2 (10,5)	2,64 [0,64; 10,8] 0,18
Erkrankungen des Nervensystems	**26 (72,2)**	**9 (47,4)**	**1,52 [0,91; 2,55]** **0,08**
Schwindelgefühl	11 (30,6)	2 (10,5)	2,90 [0,72; 11,8] 0,18
Kopfschmerzen	24 (66,7)	8 (42,1)	1,58 [0,89; 2,82] 0,09
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**18 (50,0)**	**11 (57,9)**	**0,86 [0,52; 1,43]** **0,78**
Schmerzen Oberbauch	4 (11,1)	3 (15,8)	0,70 [0,18; 2,83] 0,68
Diarrhö	1 (2,78)	4 (21,1)	0,13 [0,02; 1,10] 0,04[6)]
Übelkeit	11 (30,6)	3 (15,8)	1,94 [0,61; 6,11] 0,33
Erbrechen	10 (27,8)	2 (10,5)	2,64 [0,64; 10,84] 0,18
Untersuchungen	**23 (63,9)**	**4 (21,1)**	**3,03 [1,23; 7,50]** **0,004**
Aminosäurespiegel erniedrigt[8)]	9 (25,0)	0 (0)[7)]	10,3 [0,63; 167,4] 0,01[6)]
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	5 (13,9)	0 (0)[7)]	5,95 [0,35; 102,1] 0,08
Komplementfaktor C4 erniedrigt	4 (11,1)	0 (0)[7)]	4,86 [0,28; 85,9] 0,29

Studie PEGASUS **UE** ***MedDRA-Systemorganklasse***[1)] *Preferred Term*[1)]	**Pegvaliase + Diät** **N = 36** *n (%)*[2)]	**Diät** **N = 19** *n (%)*[2)]	**Pegvaliase + Diät vs. Diät**[3)] *RR [95%-KI]*[4)] *p-Wert*[5)]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**16 (44,4)**	**10 (52,6)**	**0,84 [0,48; 1,48]** **0,58**
Husten	8 (22,2)	7 (36,8)	0,60 [0,26; 1,41] 0,34
Nasenverstopfung	9 (25,0)	7 (36,8)	0,68 [0,30; 1,54] 0,37
Schmerzen im Oropharynx	8 (22,2)	6 (31,6)	0,70 [0,29; 1,73] 0,52
Rhinorrhoe	5 (13,9)	2 (10,5)	1,32 [0,28; 6,17] 1,00
Sinus-Sekretstauung	4 (11,1)	0 (0)[7)]	4,86 [0,28; 85,9] 0,29
Niesen	0 (0)[7)]	2 (10,5)	0,11 [0,01; 2,14] 0,12
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	**20 (55,6)**	**3 (15,8)**	**3,52 [1,20; 10,4]** **0,01**
Alopezie	4 (11,1)	0 (0)[7)]	4,86 [0,28; 85,9] 0,29
Erythem	6 (16,7)	0 (0)[7)]	7,03 [0,42; 118,4] 0,08
Pruritus	5 (13,9)	1 (5,26)	2,64 [0,33; 21,0] 0,65
Ausschlag	7 (19,4)	1 (5,26)	3,69 [0,49; 27,9] 0,24
Urtikaria	7 (19,4)	0 (0)[7)]	8,11 [0,49; 134,8] 0,04[6)]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**10 (27,8)**	**8 (42,1)**	**0,66 [0,31; 1,39]** **0,37**
Kontusion	3 (8,3)	2 (10,5)	0,79 [0,15; 4,34] 1,00
Sonnenbrand	0 (0)[7)]	2 (10,5)	0,11 [0,01; 2,14] 0,12
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**11 (30,6)**	**3 (15,8)**	**1,94 [0,61; 6,11]** **0,33**
Anämie	4 (11,1)	0 (0)[7)]	4,86 [0,28; 85,9] 0,29
Psychiatrische Erkrankungen	**10 (27,8)**	**2 (10,5)**	**2,64 [0,64; 10,8]** **0,18**
Injektionsangst	4 (11,1)	0 (0)[7)]	4,86 [0,28; 85,9] 0,29
Panikattacke	4 (11,1)	0 (0)[7)]	4,86 [0,28; 85,9] 0,29

Studie PEGASUS **UE** ***MedDRA-Systemorganklasse***[1)] *Preferred Term*[1)]	**Pegvaliase + Diät** **N = 36** *n (%)*[2)]	**Diät** **N = 19** *n (%)*[2)]	**Pegvaliase + Diät vs. Diät**[3)] *RR [95%-KI]*[4)] *p-Wert*[5)]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**9 (25,0)**	**1 (5,26)**	**4,75 [0,65; 34,7]** **0,14**
Appetit vermindert	4 (11,1)	1 (5,26)	2,11 [0,25; 17,6] 0,65
Erkrankungen des Immunsystems	**5 (13,9)**	**2 (10,5)**	**1,32 [0,28; 6,17]** **1,00**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**5 (13,9)**	**1 (5,26)**	**2,64 [0,33; 21,0]** **0,65**
Gefäßerkrankungen	**5 (13,9)**	**1 (5,26)**	**2,64 [0,33; 20,99]** **0,65**
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	**3 (8,33)**	**2 (10,5)**	**0,79 [0,15; 4,34]** **1,00**
Dysmenorrhoe	2 (5,56)	2 (10,5)	0,53 [0,08; 3,46] 0,60

1) Die Kodierung erfolgte nach MedDRA-Version 24.1.

2) Für die dargestellten Ergebnisse in der Tabelle wurden zu den Prozentangaben der Stichprobengrößen in Modul 4 des Dossiers für die Nutzenbewertung keine Nachkommastellen angegeben. Diese basieren auf Eigenberechnungen.

3) Post-hoc-Auswertungen. Den Unterlagen des pU konnte nicht entnommen werden, dass für Baseline- bzw. Stratifizierungsvariablen adjustiert wurde.

4) Das 95%-KI wurde mittels Wald-Methode berechnet.

5) Der p-Wert wurde mittels Fisher-Exakt-Test berechnet.

6) Die vom pU mit dem Dossier eingereichte und post hoc erfolgte Auswertung weist diskrepante Ergebnisse zwischen KI und p-Wert auf. Zur Ableitung der Signifikanz wird in der vorliegenden Studienkonstellation mit einer geringen Populationsgröße der p-Wert mit Berechnung anhand eines exakten Tests bevorzugt.

7) Es wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 angewendet.

8) Bei diesen Personen trat eine Hypophenylalaninämie definiert als Phe-Konzentrationen im Blut < 30 µmol/l bei mind. 2 aufeinanderfolgenden Messungen auf. Weitere UE, die von ≥ 10 % dieser Patientinnen und Patienten berichtet wurden, waren „Arthralgie“ (n = 8), „Erythem an der Injektionsstelle“ (n = 7), „Schwellung an der Injektionsstelle“ und „Kopfschmerzen“ (je n = 6).

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; Phe: Phenylalanin; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 18: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Personen oder bei ≥ 10 Personen und ≥ 1 % der Personen aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie PEGASUS, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 26.06.2025)

Studie PEGASUS **Schwere UE** ***MedDRA-Systemorganklasse***[1)] *Preferred Term*[1)]	**Pegvaliase + Diät** **N = 36** *n (%)*[2)]	**Diät** **N = 19** *n (%)*[2)]	**Pegvaliase + Diät vs. Diät**[3)] *RR [95%-KI]*[4)] *p-Wert*[5)]
Erkrankungen des Immunsystems	**3 (8,33)**	**0 (0)**[6)]	**3,78 [0,21; 69,7]** **0,29**
Anaphylaktische Reaktion	3 (8,33)	0 (0)[6)]	3,78 [0,21; 69,7] 0,29
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**2 (5,56)**	**0 (0)**[6)]	**2,70 [0,46; 53,6]** **0,53**
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	**0 (0)**[6)]	**1 (5,26)**	**0,18 [0,01; 4,22]** **0,12**
Hyperphenylalaninämie	0 (0)[6)]	1 (5,26)	0,18 [0,01; 4,22] 0,12

[1)] Die Kodierung erfolgte nach MedDRA-Version 24.1.
[2)] Für die dargestellten Ergebnisse in der Tabelle wurden zu den Prozentangaben der Stichprobengrößen in Modul 4 des Dossiers für die Nutzenbewertung keine Nachkommastellen angegeben. Diese basieren auf Eigenberechnungen.
[3)] Post-hoc-Auswertungen. Den Unterlagen des pU konnte nicht entnommen werden, dass für Baseline- bzw. Stratifizierungsvariablen adjustiert wurde.
[4)] Das 95%-KI wurde mittels Wald-Methode berechnet.
[5)] Der p-Wert wurde mittels Fisher-Exakt-Test berechnet.
[6)] Es wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 angewendet.
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 19: SUE, die bei ≥ 5 % der Personen oder bei ≥ 10 Personen und ≥ 1 % der Personen aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie PEGASUS, Sicherheitspopulation (Datenschnitt 26.06.2025)

Studie PEGASUS **SUE** ***MedDRA-Systemorganklasse***[1)] *Preferred Term*[1)]	**Pegvaliase + Diät** **N = 36** *n (%)*[2)]	**Diät** **N = 19** *n (%)*[2)]	**Pegvaliase + Diät vs. Diät**[3)] *RR [95%-KI]*[4)] *p-Wert*[5)]
Erkrankungen des Immunsystems	**2 (5,56)**	**0 (0)**[6)]	**2,70 [0,14; 53,6]** **0,53**
Anaphylaktische Reaktion	2 (5,56)	0 (0)[6)]	2,70 [0,14; 53,6] 0,53
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	**0 (0)**[6)]	**1 (5,26)**	**0,18 [0,01; 4,22]** **0,12**
Hyperphenylalaninämie	0 (0)[6)]	1 (5,26)	0,18 [0,01; 4,22] 0,12

[1)] Die Kodierung erfolgte nach MedDRA-Version 24.1.
[2)] Für die dargestellten Ergebnisse in der Tabelle wurden zu den Prozentangaben in Modul 4 des Dossiers für die Nutzenbewertung keine Nachkommastellen angegeben. Diese basieren auf Eigenberechnungen.
[3)] Post-hoc-Auswertungen. Den Unterlagen des pU konnte nicht entnommen werden, dass für Baseline- bzw. Stratifizierungsvariablen adjustiert wurde.
[4)] Das 95%-KI wurde mittels Wald-Methode berechnet.
[5)] Der p-Wert wurde mittels Fisher-Exakt-Test berechnet.
[6)] Es wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 angewendet.
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

Pegvaliase ist seit dem 03.05.2019 für Patientinnen und Patienten ab dem Alter von 16 Jahren mit PKU zugelassen, deren Phenylalanin (Phe)-Werte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phe-Werte im Blut von über 600 µmol/l). Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet von 12 bis < 16 Jahren.

4.1 Design und Methodik der Studie

Studiendesign

Die vorliegende Nutzenbewertung stützt sich auf die Studie PEGASUS, eine randomisierte, kontrollierte, unverblindete, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pegvaliase im Vergleich zu einer Phe-restriktiven Diät bei jugendlichen Patientinnen und Patienten (12 bis 17 Jahre) mit PKU.

Die Randomisierung erfolgte in der Studie PEGASUS im Verhältnis 2:1 auf den Interventionsarm, in dem die Patientinnen und Patienten Pegvaliase erhielten und eine Phe-restriktive Diät einhalten sollten, und den Kontrollarm, in dem die Patientinnen und Patienten lediglich die patienten-individuelle Phe-restriktive Diät befolgen sollten. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Phe-Werten ≤ 1.000 µmol/l oder > 1.000 µmol/l während der Screening-/Run-in-Phase.

Die Studie PEGASUS war in 2 Studienteile aufgeteilt: In der 72-wöchigen RCT-Phase (Woche 1 bis zu Woche 73) erhielten die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm Pegvaliase nach einem spezifischen Induktions-, Titrations- und Erhaltungs-Dosierungsschema. Beide Vergleichsarme sollten ihre Gesamtproteinaufnahme konstant halten, damit die für den primären Endpunkt gemessenen Phe-Werte nicht von diätetischen Einflüssen beeinflusst wurden. Eine angemessene Diät kann bei vielen Betroffenen mit PKU ein wichtiger Teil des Behandlungsschemas darstellen [14]. Im 2. Teil der Studie PEGASUS, der Extensionsphase (Woche 74 bis Woche 215) erhielten die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm weiterhin Pegvaliase in ihrer optimalen Erhaltungsdosis und die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm begannen die Behandlung mit Pegvaliase mit demselben Dosierungsschema wie für den Interventionsarm der RCT-Phase definiert. Die Nutzenbewertung stützt sich auf die vergleichende RCT-Phase der Studie PEGASUS.

Die Studie PEGASUS wurde in 16 Studienzentren durchgeführt, 3 in Deutschland und 13 in den USA. Die primären Endpunkte waren die Änderung der Phe-Konzentration im Blut von Baseline zu Woche 73 sowie die Sicherheit und Verträglichkeit von Pegvaliase. Weitere Endpunkte waren u. a. Änderung der Proteinaufnahme, neurokognitive Funktion (mittels ADHD-RS-IV und BRIEF2) und allgemeiner Gesundheitszustand (mittels PGI- CaGI- und CGI-Fragebögen sowie PKU-SSIS).

Der primäre Datenschnitt der Studie PEGASUS war definiert als der Zeitpunkt, an dem alle Patientinnen und Patienten die RCT-Phase abgeschlossen hatten und wurde am 14.01.2025 vollzogen. Zu diesem Zeitpunkt hatten 32 Personen (88,9 %) im Pegvaliase-Arm und 17 Personen im Kontrollarm (89,5 %) die RCT-Phase abgeschlossen. Die Studie abgebrochen hatten zu diesem Datenschnitt folglich 4 Personen (11,1 %) im Pegvaliase-Arm und 2 Personen (10,5 %) im Kontrollarm. Der pU legte einen weiteren Datenschnitt vom 26.06.2025 vor, der laut pU von der EMA für zusätzliche Daten aus der Extensionsphase der Studie PEGASUS gefordert wurde. Da bereits zum 1. Datenschnitt vom 14.01.2025 alle sich in der Studie befindlichen Patientinnen und Patienten die RCT-Phase abgeschlossen hatten, wird davon ausgegangen, dass sich für die RCT-Phase keine Unterschiede in den Ergebnissen für den 1. und 2. Datenschnitt ergeben. Die vorliegende Nutzenbewertung stützt sich auf den Datenschnitt vom 26.06.2025, es sei denn relevante Analysen zu diesem Datenschnitt in Modul 4 waren nicht verfügbar. In diesen Fällen wurden Analysen des Datenschnitts vom 14.01.2025 aus dem Studienbericht herangezogen.

Studienpopulation

Eingeschlossen wurden in die Studie PEGASUS Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einer PKU-Diagnose. Für die Nutzenbewertung ist gemäß Erweiterung des Anwendungsgebiets die Altersgruppe der Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren und unter 16 Jahren relevant. In der Studie PEGASUS gehörten mehr als 80 % der Studienpopulation dieser Altersgruppe an, mit 30 bzw. 17 Personen (83,3 bzw. 89,5 %) im Pegvaliase- bzw. Kontrollarm. Im Median waren die Jugendlichen in beiden Studienarmen 14 Jahre alt (min; max: 12; 17). Des Weiteren war ein Einschlusskriterium der Studie PEGASUS, dass bei den Patientinnen und Patienten ein Versagen sowohl einer Therapie mit Sapropterindihydrochlorid als auch einer Phe-restriktiven Diät vorliegen musste, d. h. Blut-Phe-Konzentrationen > 600 µmol/l bei 2 Messungen während der Screening-/Run-in-Phase und über die letzten 12 Monate hinweg. Angaben dazu, bei wie vielen Personen Blut-Phe-Konzentrationen > 600 µmol/l während der letzten 12 Monate dokumentiert wurden, konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

Insgesamt erhielten laut Studienbericht nur 12 Personen (21,8 %) der Studie PEGASUS eine Vortherapie mit Sapropterindihydrochlorid (laut Modul 4 des Dossiers 13 Personen) und 3 Personen (5,5 %) eine Vortherapie mit Sapropterin. Der pU gibt in Modul 4 des Dossiers an, dass die weiteren in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in ihrer medizinischen Vorgeschichte auf das Ansprechen von Sapropterin getestet wurden. Daten dazu konnten jedoch nicht identifiziert werden.

In der Studie PEGASUS wurde zudem von 2 Personen (5,6 %) im Pegvaliase-Arm berichtet, die entgegen den Einschlusskriterien nie zuvor mit Sapropterindihydrochlorid behandelt wurden, was als schwere Protokollverletzung in den Studienunterlagen dokumentiert wurde. Beide Personen verblieben in der Studie; für die Nutzenbewertung wird nicht davon ausgegangen, dass die Studienergebnisse aufgrund der beiden fälschlich eingeschlossenen Personen relevant verzerrt sind.

Im Pegvaliase-Arm war der Anteil der weiblichen Personen (61,1 %) deutlich größer als im Kontrollarm (42,1 %). Die meisten Patientinnen und Patienten waren kaukasischer Abstammung (87,3 %) und stammten aus den USA (80,0 %); aus Deutschland waren 20 % der Studienteilnehmenden. Angaben dazu, wann bei den Patientinnen und Patienten der Studie PEGASUS eine PKU diagnostiziert wurde (z. B. bei Geburt) konnten nicht identifiziert werden.

Die medianen Phe-Spiegel im Blut zu Baseline waren in beiden Studienarmen vergleichbar mit 996,0 µmol/l (min; max: 635,3; 1.554,7) im Pegvaliase-Arm und 1.051,0 µmol/l (min; max: 686,7; 1.414,3) im Kontrollarm. Mit 52,8 % gegenüber 68,5 % gab es im Pegvaliase-Arm im Vergleich zum Kontrollarm prozentual weniger Patientinnen und Patienten, bei denen aufgrund der Phe-restriktiven Diät mehr als 75 % der Gesamtproteinaufnahme aus medizinischen Nahrungsmitteln bestand. Die Proteinaufnahme wurde in der Studie PEGASUS in einem Diättagebuch dokumentiert, das die Studienteilnehmenden immer an den 3 vorangehenden Tagen einer jeden Studienvisite, bei der unter anderem die Phe-Konzentration im Blut gemessen wurde, ausfüllen sollten. Zu Baseline war die mediane geschätzte Gesamtproteinaufnahme in beiden Armen vergleichbar mit 0,99 g/kg (min; max: 0,38; 1,91) im Pegvaliase-Arm und 1,04 g/kg (min; max: 0,26; 1,97) im Kontrollarm. In den ersten 9 Wochen der RCT-Phase erfolgten die Studienvisiten wöchentlich und somit wurde auch das Ernährungstagebuch an 3 Tagen pro Woche ausgefüllt. Im weiteren Verlauf der RCT-Phase fanden die Studienvisiten nur noch alle 2 bzw. 4 Wochen statt. Inwiefern die geschätzte Proteinaufnahme aus 3 Tagen Ernährungstagebuch repräsentativ für bis zu 4 Wochen sein kann, ist fraglich.

Studienmedikation

Pegvaliase wurde subkutan anhand einer Fertigspritze injiziert. In der Studie PEGASUS erhielten die Patientinnen und Patienten Pegvaliase in der RCT-Phase nach einem Dosierungsschema bestehend aus Induktions- (4 Wochen), Titrations- (5 Wochen) und Erhaltungsphase (62 Wochen). In der Induktionsphase sollte die Pegvaliase-Dosis nicht hinsichtlich der Blut-Phe-Werte angepasst werden. Während der Titrationsphase sollten die Patientinnen und Patienten schrittweise von 2,5 mg/Woche auf 10 mg/Tag gesteigert werden. Dafür wurde in der Studie PEGASUS mit einem Studienprotokoll-Amendment (23.10.2023) die Option für einen zusätzlichen Titrationsschritt von 5 mg/Tag ermöglicht. In welcher Woche (z. B. Woche 5 oder 6) die 5 mg angewendet werden konnten, wurde nicht angegeben. In der Fachinformation von Pegvaliase ist ein solcher Titrationsschritt von 5 mg nicht vorgesehen. Laut Fachinformation kann die Pegvaliase-Dosis jedoch beim Auftreten von Hypophenylalaninämie auf bis zu 5 mg/Tag reduziert werden [3]. Generell konnte die Dauer zwischen den einzelnen Titrationsschritten in der Studie PEGASUS als Reaktion auf UE verlängert werden; beim Auftreten von UE oder Hypophenylalaninämie (2 aufeinanderfolgende Blut-Phe-Werte < 30 µmol/l) konnten jederzeit Dosisreduktionen vorgenommen werden. In der Erhaltungsphase sollte die Pegvaliase-Dosis je nach individueller Senkung des Phe-Werts im Blut nach Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals, auf 20 mg/Tag, 40 mg/Tag und anschließend 60 mg/Tag erhöht werden. Während in der Studie PEGASUS die Gabe von 20 mg/Tag für 24 Wochen vorgesehen war, kann diese Dosis gemäß Fachinformation zwischen 12 und 24 Wochen bzw. je nach Verträglichkeit auch länger gegeben werden [3].

Alle in den Interventionsarm eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten mindestens eine Dosis Pegvaliase. Angaben dazu, inwiefern das Induktions-, -Titrations- und Erhaltungsschema in der Studie PEGASUS eingehalten wurde, konnten nicht identifiziert werden. Insgesamt erhielten 34 Patientinnen und Patienten (94,4 %) im Verlauf der RCT-Phase eine Dosis zwischen 20 mg und < 40 mg täglich, Dosierungen zwischen 40 mg und < 60 mg täglich erhielten 26 Personen (72,2 %) und 14 Personen (38,9 %) erhielten eine tägliche Pegvaliase-Dosis ≥ 60 mg (min; max: 56; 60).

Die mediane Behandlungsdauer betrug 74 Wochen im Pegvaliase-Arm und 72 Wochen im Kontrollarm; die mediane Beobachtungsdauer war vergleichbar mit jeweils 74 bzw. 72 Wochen im Pegvaliase- bzw. Kontrollarm. Im Pegvaliase-Arm brachen 4 Patientinnen und Patienten die RCT-Phase vorzeitig ab (davon 1 Person aufgrund von UE), im Kontrollarm brachen 2 Personen die RCT-Phase ab. Im Pegvaliase-Arm brach zusätzlich 1 Person (2,78 %) die Behandlung mit der Studienmedikation während der RCT-Phase aufgrund von UE ab (keine Person im Kontrollarm), verblieb aber in der Studie. Insgesamt schlossen somit 32 (88,9 %) bzw. 17 (89,5 %) Patientinnen und Patienten im Pegvaliase- bzw. Kontrollarm die RCT-Phase der Studie PEGASUS ab. Explizite Angaben, wie viele Patientinnen und Patienten die Studienmedikation insgesamt abbrachen, liegen nicht vor. Folgetherapien wurden für keine Person, die die Studie abbrach, dokumentiert.

4.2 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation

Zulassungsstatus und Anwendungsgebiet

Pegvaliase wird laut Fachinformation angewendet zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab dem Alter von 12 Jahren mit PKU, deren Phe-Werte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phe-Werte im Blut von über 600 µmol/l) [3]. Pegvaliase ist seit dem 03.05.2019 für dieses Anwendungsgebiet ab einem Alter von 16 Jahren zugelassen. Am 22.05.2026 sprach das CHMP der EMA eine „Positive Opinion" für die Zulassung von Pegvaliase im gleichen Anwendungsgebiet ab einem Alter von 12 Jahren aus. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet für die Altersspanne von 12 bis < 16 Jahren. In die Studie PEGASUS waren 8 Personen (14,5 %) mit 16 bzw. 17 Jahren eingeschlossen (siehe Kapitel 4.1 zur Studienpopulation).

Die Fachinformation zu Pegvaliase empfiehlt ein spezifisches Induktions- Titrations- und Erhaltungsdosierungsschema. In der Fachinformation wird jedoch auch empfohlen, die Dauer zwischen den Titrationsschritten nach patientenindividueller Verträglichkeit anzupassen [3]. Wie in Kapitel 4.1 zur Studienmedikation beschrieben, sah die Studie PEGASUS leichte Abweichungen von den Empfehlungen des Dosierungsschemas der Fachinformation vor. Angaben, inwiefern das Dosierungsschema eingehalten wurde, konnten nicht identifiziert werden. Es liegen lediglich Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten < 20 mg, zwischen 20 und 40 mg, zwischen 40 und 60 mg und ≥ 60 mg erhielten (siehe Kapitel 4.1). Insgesamt werden die Unterschiede im vorgesehenen Dosierungsschema der Studie PEGASUS im Vergleich zur Fachinformation als nicht wesentlich eingeschätzt, sodass davon ausgegangen wird, dass die Abweichungen keine Auswirkung auf die externe Validität der Studie haben.

Gemäß Fachinformation wird Pegvaliase angewendet, wenn zuvor trotz Anwendung verfügbarer Therapieoptionen keine ausreichende Kontrolle der Blut-Phe-Werte erreicht werden konnte [3]. Für Patientinnen und Patienten mit PKU ab 12 Jahren sind außer Pegvaliase noch Sapropterin und Sepiapterin zugelassen. In der Studie PEGASUS sollten jedoch nur Personen mit PKU eingeschlossen werden, die ein Versagen einer vorherigen Therapie mit Sapropterin sowie einer Phe-restriktiven Diät aufwiesen. Es liegen keine prüfbaren Informationen dazu vor, ob dies auf alle bzw. fast alle Personen zutraf (siehe Kapitel 4.1). Zudem hatte laut Studienunterlagen keine bzw. keiner der Jugendlichen in der Studie PEGASUS eine vorherige Therapie mit Sepiapterin erhalten. Allerdings erfolgte die Zulassung von Sepiapterin erst im Juli 2025, d. h. nach Ende der RCT-Phase der Studie PEGASUS. Demnach waren nicht alle zum heutigen Zeitpunkt verfügbaren zugelassenen Therapieoptionen ausgeschöpft und es ergibt sich eine Abweichung zwischen der Studien- und gegenwärtigen Zulassungspopulation.

Ein Kriterium der Studie PEGASUS war, dass die Patientinnen und Patienten mit PKU bei allgemein guter Gesundheit (basierend auf körperlicher Untersuchung, Laboruntersuchungen und EKG) für eine Teilnahme an der Studie sein sollten. Da nicht weiter spezifiziert wurde, wie ein „allgemein guter Gesundheitszustand" definiert wurde, bleibt unklar, inwiefern sich diese Einschränkung bei den Einschlusskriterien auf die Zulassungspopulation auswirkt. Laut Ausschlusskriterien der Studie PEGASUS, sollten die Studienteilnehmenden zudem keine Begleiterkrankungen aufweisen, die die Studienteilnahme oder Sicherheit beeinträchtigen würde (z. B. klinisch signifikante kardiovaskuläre, pulmonale, hepatische, renale, hämatologische, gastrointestinale, endokrine, immunologische, dermatologische, neurologische, onkologische oder psychiatrische Erkrankungen), oder Anzeichen für ein hohes Risiko für eine schlechte Therapietreue oder einen vorzeitigen Therapieabbruch aufzeigen. Diese Ausschlusskriterien scheinen sehr weit gefasst und es ist unklar, inwieweit die eingeschlossene Population von der Zulassungspopulation infolgedessen abweicht. Diese Unklarheiten sind auch bei der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext zu berücksichtigen.

Übertragbarkeit auf deutschen Versorgungskontext

Die Studie PEGASUS wurde in den USA und in Deutschland durchgeführt. Aus Deutschland wurden insgesamt 11 Patientinnen und Patienten (20,0 %) an 3 Studienzentren eingeschlossen.

Wie bereits in Kapitel 4.2 zum Zulassungsstatus ausgeführt, scheinen Ein- und Ausschlusskriterien der Studie in Teilen sehr weit gefasst. Wenngleich einige Komorbiditäten zu Baseline bei den Studienteilnehmenden berichtet wurden, kann nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern der Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit klinisch signifikanten Begleiterkrankungen oder Anzeichen für eine schlechte Therapietreue die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie PEGASUS auf den deutschen Versorgungskontext beeinflusst. Ferner sind die ebenfalls bereits ausgeführten Einschränkungen zu den möglichen Vortherapien zu berücksichtigen, da die Zulassung für Sepiapterin erst im Juli 2025 erfolgte. Diese Einschränkung betrifft auch die Frage, ob die Durchführung einer Phe-restriktiven Diät im Kontrollarm übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext ist, da keine Vortherapie mit Sepiapterin erfolgt ist, das im Anwendungsgebiet zugelassen ist und mittlerweile als Therapieoption im deutschen Versorgungskontext infrage käme.

In der Gesamtschau zeigen sich mögliche Abweichungen bzgl. Population und Dosierungsschema zwischen der Studienpopulation und der Population im deutschen Versorgungskontext. Die Studienergebnisse werden insgesamt jedoch als weitgehend übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext eingeschätzt.

4.3 Zusammenfassende Beurteilung zum Verzerrungspotential und zur Ergebnissicherheit

Zusammenfassend zeigt die Studie PEGASUS ein geringes Verzerrungspotential auf Studienebene. Bei der Dosissteigerung von Pegvaliase während der Titrationsphase zeigten sich in der Studie PEGASUS leichte Unterschiede zur Fachinformation. Die Ergebnissicherheit der Studie wird dadurch jedoch nicht eingeschränkt. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie PEGASUS könnten einen Einfluss auf die externe Validität der Studie haben, da die Patientinnen und Patienten bei allgemein guter Gesundheit sein und keine signifikanten Komorbiditäten haben sollten; zusätzlich sind die oben genannten Einschränkungen bezüglich der mittlerweile zur Verfügung stehenden Therapieoption mit Sepiapterin zu berücksichtigen (siehe Kapitel 4.1 und 4.2). Einschränkungen bei der Ergebnissicherheit ergeben sich auch durch die kleine Stichprobengröße der Studie PEGASUS mit 36 Personen im Pegvaliase- und 19 Personen im Kontrollarm; zudem entsprachen hinsichtlich des Alters nur 85,5 % der Population dem neuen Anwendungsgebiet, da auch Jugendliche im Alter von 16 bzw. 17 Jahren eingeschlossen wurden (siehe Kapitel 4.1 und 4.2). Das Verzerrungspotential bei den patientenberichteten Endpunkten und den Sicherheitsendpunkten „Abbruch wegen UE“ und „UE jeglichen Schweregrades“ wird aufgrund des unverblindeten Studiendesigns als hoch eingeschätzt.

4.4 Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserfassung dokumentiert. Im Verlauf der RCT-Phase der Studie PEGASUS war keine Person verstorben.

4.5 Morbidität

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ legte der pU in Modul 4 Daten zu den Endpunkten „Phe-Konzentration im Blut“, „Geschätzte Proteinaufnahme“, „ADHD-RS-IV“, „BRIEF2“, „PGI-S“, „CaGI-S“, CGI-S“, „PGI-C“, „CaGI-C“ und „PKU-SSIS“ vor. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Morbiditätsendpunkte „Phe-Konzentration im Blut“, „ADHD-RS-IV“ und „PGI-C“ ergänzend dargestellt. Die ebenfalls in der Kategorie „Morbidität“ eingereichte „Geschätzte Proteinaufnahme“ wird in der Nutzenbewertung nicht als Endpunkt berücksichtigt, da es sich dabei um einen Compliance-Parameter handelt (siehe Kapitel 2.3.2). Diesbezügliche Daten werden jedoch im Anhang dargestellt. Zum CaGI-C finden sich Ergebnisse ebenfalls im Anhang. Die weiteren vom pU eingereichten Endpunkte („PGI-S“, „CaGI-S“, „CGI-S“ und „PKU-SSIS“) konnten aufgrund fehlender Baseline-Erhebungen nicht herangezogen werden. Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist in Kapitel 2.3.2abgebildet.

Bei dem primären Endpunkt „Phe-Konzentration im Blut“ handelt es sich um einen Laborparameter, der nicht als unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt wird. Bei der PKU dient die Phe-Konzentration im Blut jedoch der Diagnose und Therapiesteuerung, weshalb der Endpunkt ergänzend dargestellt wird. Für den Endpunkt liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pegvaliase vor (LS Mean Difference [95%-KI]: -409,2 [-578,5; -239,9]); $p < 0,0001$) basierend auf einem im Studienprotokoll präspezifiziertem ANCOVA-Modell mit Adjustierung für Baseline- bzw. Stratifizierungsvariablen und multipler Imputation für fehlende Werte. Eine naive Berechnung der LS Mean Difference ohne Adjustierung und ohne Imputation fehlender Werte, die vom pU in Modul 4 des Dossiers für die Nutzenbewertung eingereicht wurde, kam zu vergleichbaren Ergebnissen. Die geschätzte Gesamtproteinaufnahme gemessen über ein 3-tägiges Ernährungstagebuch vor jeder Studienvisite bzw. Blutentnahme war während der RCT-Phase vergleichbar zwischen den beiden Studienarmen (siehe Anhang).

Der pU legte zudem verschiedene Responderanalysen in Bezug auf die Phe-Konzentration im Blut vor, u. a. zu Phe-Konzentrationen im Blut ≤ 600, ≤ 360 und ≤ 120 µmol/l zu Woche 73 sowie ≤ 30 µmol/l bei mindestens 2 aufeinanderfolgenden Messungen im Verlauf der RCT-Phase. In der europäischen Leitlinie von 2025 zur Diagnose und Behandlung von PKU wird ein Behandlungszielbereich von 120 bis 600 µmol/l für Jugendliche zwischen 12 und 18 Jahren empfohlen [14]. Dies entspricht auch dem Behandlungszielbereich für Pegvaliase gemäß Fachinformation [3]. In einer kürzlich veröffentlichten deutschen Leitlinie der AWMF liegt die empfohlene Untergrenze des Zielbereichs für Blut-Phe-Werte unabhängig vom Alter bei 60 µmol/l. Als Obergrenze werden für Jugendliche von 13 bis einschließlich 15 Jahren 600 µmol/l und für Jugendliche ab 16 Jahren 900 µmol/l empfohlen. Diese Ober- und Untergrenzen sollen Hinweise auf notwendige Anpassungen bei der Behandlung geben, sofern sie bei 3 aufeinanderfolgenden Messungen unter- bzw. überschritten werden. Abhängig von der klinischen Situation können laut AWMF-Leitlinie aber auch engere Zielkorridore für die Phe-Konzentration im Blut innerhalb des empfohlenen Zielbereichs festgelegt werden [8]. Zum Ende der RCT-Phase (zu Woche 73) waren in der Studie PEGASUS alle Patientinnen und Patienten mindestens 13 Jahre alt und ein unbekannter Anteil der Studienpopulation war älter als 16 Jahre.

In der Studie PEGASUS wurde eine Unterschreitung von 30 µmol/l als kritischer, sicherheitsrelevanter Schwellenwert definiert, bei dem die Pegvaliase-Dosis und die Proteinaufnahme über die Ernährung angepasst werden sollte. Dies entspricht auch den Empfehlungen der Fachinformation [3].

Für den deutschen bzw. europäischen Versorgungskontext werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Zielbereiche einer Phe-Konzentration im Blut von 60 bis 600 µmol/l und 120 bis 600 µmol/l als relevant betrachtet. Während Ergebnisse für den Schwellenwert von ≤ 600 µmol/l zu Woche 73 vorliegen, wurden für die genannten Zielbereiche keine Daten vorgelegt. Für das Erreichen einer Phe-Konzentration im Blut ≤ 600 µmol/l zu Woche 73 zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Pegvaliase (RR [95%-KI]: 8,97 [1,29; 62,4]; $p = 0,002$). Da

die Responderanalyse auch Personen enthält, die Phe-Konzentrationen im Blut von unter 120 µmol/l, unter 60 µmol/l oder gar unter dem kritischen Wert von 30 µmol/l einschließt, sind diese Einschränkungen bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

In Modul 4 des Dossiers für die Nutzenbewertung gibt der pU an, dass im Pegvaliase-Arm bei 7 Patientinnen und Patienten (19,4 %) Blut-Phe-Konzentrationen unter 30 µmol/l im Verlauf der RCT-Phase auftraten. Im Studienbericht der Studie PEGASUS wurde jedoch angegeben, dass bei insgesamt 9 Patientinnen und Patienten (25,0 %) im Pegvaliase-Arm bei mindestens 2 aufeinanderfolgenden Messungen eine Phe-Konzentration im Blut < 30 µmol/l auftrat. Es ist unklar, weshalb die Angaben in Modul 4 von denen im Studienbericht abweichen. Im Kontrollarm traten keine Ereignisse mit Phe-Konzentrationen im Blut ≤ 30 µmol/l auf.

Das Verzerrungspotential des Endpunkts „Phe-Konzentration im Blut" wird als unklar eingeschätzt. In den Studienunterlagen der Studie PEGASUS konnten keine Informationen identifiziert werden, ob die Blutentnahmen bei allen Patientinnen und Patienten zu einer bestimmten Tageszeit erfolgen sollten und auch nicht, ob die Blutentnahmen bei den einzelnen Personen während der RCT-Phase immer zu derselben Tageszeit bzw. einer ähnlichen Uhrzeit erfolgten. Die Tageszeit der Blutentnahme kann bei der Messung der Phe-Konzentration einen Einfluss haben, da die höchsten Phe-Spiegel im Blut bei PKU in der Regel am frühen Morgen nach einer nächtlichen Fastenphase auftreten und sie sinken dann im Laufe des Tages [14]. In der Studie PEGASUS wurde lediglich gefordert, dass die Patientinnen und Patienten mindestens 2,5 Stunden vor der Blutentnahme keine Nahrung zu sich nehmen sollten. Eine obere Grenze, wie lange die Patientinnen und Patienten maximal vor der Blutentnahme fasten sollten, wurde nicht festgelegt.

Da die Studie PEGASUS nicht verblindet war sowie weder ein fester Tageszeitpunkt zur Erhebung festgelegt noch spezifiziert wurde, dass die Erhebungen bei den jeweiligen Personen immer möglichst zur gleichen Tageszeit stattfinden sollten, können mögliche Verzerrungen bei diesem Endpunkt nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund fehlender Informationen zum Vorgehen in beiden Behandlungsarmen ergibt sich ein unklares Verzerrungspotential.

In der Gesamtschau zeigt sich während der RCT-Phase der Studie PEGASUS bei unklarem Verzerrungspotential bei der Veränderung der Phe-Konzentration im Blut zu Woche 73 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pegvaliase im Vergleich zum Kontrollarm. Weitere Responderanalysen, wie viele Patientinnen und Patienten Behandlungszielbereiche einer Phe-Konzentration im Blut zwischen 60 und 600 µmol/l bzw. zwischen 120 und 600 µmol/l erreichten, wären wünschenswert für eine adäquate Interpretation der Ergebnisse.

4.6 Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie „Lebensqualität" legte der pU keine geeigneten Daten vor.

4.7 Sicherheit

Die Erfassung der UE erfolgte ab dem Start der Studienbehandlung (also ab der ersten Dosis Pegvaliase + Phe-restriktive Diät im Interventionsarm bzw. ab Beginn der Phe-restriktiven Diät im Kontrollarm) bis 4 Wochen nach der letzten Studienbehandlung bzw. Abschluss der Studie. UE konnten sowohl vom Studienpersonal als auch von der Patientin / dem Patienten oder deren Eltern/Erziehungsberechtigen berichtet werden. Die mediane Behandlungsdauer betrug im Pegvaliase-Arm 74 Wochen und im Kontrollarm 72 Wochen. Die Erfassung der UE in der Studie PEGASUS wird als valide erachtet. Da der pU – abgesehen von der erhebungsspezifischen Einschränkung zu Hyperphenylalaninämie – keine Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen vorlegte, ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

Insgesamt trat bei 36 Personen (100 %) im Pegvaliase-Arm und bei 17 Personen (89,5 %) im Kontrollarm mindestens ein UE auf. Zwar wurden schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) häufiger im Interventionsarm beobachtet mit 8 Personen (22,2 %) im Pegvaliase-Arm gegenüber 1 Person (5,26 %) im Kontrollarm, jedoch gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichsarmen. Auch hinsichtlich SUE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor und diese wurden insgesamt mit geringen Inzidenzen berichtet. Bei 2 Personen (5,56 %) bzw. 1 Person (5,26 %) im Pegvaliase- bzw. Kontrollarm traten SUE auf; UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, traten bei 2 Personen im Pegvaliase-Arm und bei keiner Person im Kontrollarm auf.

Die häufigsten UE nach Systemorganklasse waren „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (77,8 bzw. 68,4 % der Personen im Pegvaliase- bzw. Kontrollarm), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (94,4 bzw. 31,6 %) und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (86,1 bzw. 31,6 %). Statistisch signifikante Unterschiede wurden bei folgenden Systemorganklassen beobachtet: „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (RR [95%-KI]: 2,99 [1,54; 5,83]; p < 0,0001), „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (RR [95%-KI]: 2,73 [1,39; 5,35]; p = 0,0001), „Untersuchungen“ (RR [95%-KI]: 3,03 [1,23; 7,50]; p = 0,004) und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (RR [95%-KI]: 3,52 [1,20; 10,4]; p = 0,01).

Für die Endpunkte „Schwere UE“ und „SUE“ wird das Verzerrungspotential als niedrig eingeschätzt. Für die Endpunkte „Abbruch wegen UE“ und „UE jeglichen Schweregrades“ wird das Verzerrungspotential aufgrund des unverblindeten Studiendesigns als hoch eingeschätzt.

Die EMA beschreibt in ihrem CHMP-Bericht, dass die in der Studie PEGASUS aufgetretenen UE konsistent mit Inzidenzen sind, die für die Erwachsenen-Population berichtet wurden, wobei UE am häufigsten während der Induktionsphase von Pegvaliase auftraten [10].

In der Gesamtschau zeigt sich während der 72-wöchigen RCT-Phase der Studie PEGASUS bei niedrigem („Schwere UE“, „SUE“) bzw. hohem („Abbruch wegen UE“, „UE jeglichen Schweregrades“) Verzerrungspotential in der Endpunktkategorie „Sicherheit“ kein Effekt von Pegvaliase im Vergleich zur Kontrollgruppe.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Pegvaliase ist laut Fachinformation zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten ab dem Alter von 12 Jahren mit Phenylketonurie (PKU), deren Phenylalanin (Phe)-Werte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phe-Werte im Blut über 600 µmol/l) [3]. Die Nutzenbewertung von Pegvaliase bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet von Patientinnen und Patienten zwischen 12 und < 16 Jahre und basiert auf der zulassungsbegründenden Studie PEGASUS, eine randomisierte, kontrollierte unverblindete, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pegvaliase in Kombination mit einer Phe-restriktiven Diät im Vergleich zu einer Phe-restriktiven Diät bei jugendlichen Patientinnen und Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit PKU.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Pegvaliase ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 20: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie PEGASUS (Datenschnitt: 26.06.2025)

Studie PEGASUS Darstellung der Ergebnisse	**Pegvaliase + Diät N = 36**		**Diät N = 19**		**Pegvaliase + Diät vs. Diät**	**Effekt**
Mortalität						
Todesfälle[1)]	*N*[2)]	*Personen mit Ereignis, n (%)*	*N*[2)]	*Personen mit Ereignis, n (%)*	*Effektschätzer*	
	36	0 (0)	19	0 (0)	k. A.	↔
Sicherheit[3)]						
Unerwünschte Ereignisse	*N*[2)]	*Personen mit Ereignis, n (%)*	*N*[2)]	*Personen mit Ereignis, n (%)*	*RR [95%-KI]*[4)5)] *p-Wert*[5)6)]	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)[7)]	36	8 (22,2)	19	1 (5,26)	4,22 [0,57; 31,3] 0,14	↔
SUE	36	2 (5,56)	19	1 (5,26)	1,06 [0,10; 10,9] 1,00	↔
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	36	2 (5,56)	19	0 (0)[8)]	2,70 [0,14; 53,6] 0,53	↔

[1)] Todesfälle wurden über die Sicherheit erhoben.

[2)] ITT-/Sicherheitspopulation (siehe Kapitel 2.4). Im vorliegenden Fall ist die ITT-Population identisch mit der Sicherheitspopulation.

[3)] Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.4 dargestellt.

[4)] Das 95%-KI wurde mittels Wald-Methode berechnet.

[5)] Post-hoc-Auswertungen. Den Unterlagen des pU konnte nicht entnommen werden, dass für Baseline- bzw. Stratifizierungsvariablen adjustiert wurde.

[6)] Der p-Wert wurde mittels Fisher-Exakt-Test berechnet.

[7)] Die Schweregradeinteilung erfolgte gemäß CTCAE (Version 5.0).

[8)] Es wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 angewendet.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **BioMarin International.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Anhang 4-G zu Modul 4 A: Pegvaliase (Palynziq), 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 [unveröffentlicht]. 16.07.2026.
2. **BioMarin International.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Pegvaliase (Palynziq), 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 [unveröffentlicht]. 16.07.2026.
3. **BioMarin International.** Palynziq 2,5 mg / 10 mg / 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 06.2026. Frankfurt/Main (GER). [Zugriff: 15.10.2026]. URL: https://www.fachinfo.de/fi/pdf/022971/palynziq-r-2-5mg-10mg-20mg.
4. **BioMarin International.** 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); clinical study protocol, amendment 2 [unveröffentlicht]. 2023.
5. **BioMarin International.** 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); clinical study report [unveröffentlicht]. 2025.
6. **BioMarin International.** 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); documentation of inter-lab standardization methods [unveröffentlicht]. 2020.
7. **BioMarin International.** 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); statistical analysis plan, version 3.0 [unveröffentlicht]. 2026.
8. **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ).** Diagnostik, Therapie und Versorgung der durch Phenylalaninhydroxylasemangel bedingte Hyperphenylalaninämie (HPA)/Phenylketonurie (PKU); S3-Leitlinie, Langfassung, Version 3.1 [online]. AWMF-Registernummer 027-002. Stand: 08.2026. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2025. [Zugriff: 15.10.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/027-002l_S2k_Diagnostik-Therapie-Versorgung-Phenylalaninhydroxylasemangel-Hyperphenylalaninaemie-Phenylketonurie_2026-08_1.pdf.
9. **Dodzik P.** Behavior Rating Inventory of Executive Function, second edition Gerard A. Gioia, Peter K. Isquith, Steven C. Guy, and Lauren Kenworthy. Journal of Pediatric Neuropsychology 2017;3(3-4):227-231. https://dx.doi.org/10.1007/s40817-017-0044-1.

10. **European Medicines Agency (EMA).** Palynziq (Pegvaliase): CHMP group of variations including an extension of indication assessment report, EMA/VR/0000302032 [unveröffentlicht]. 21.05.2026.

11. **Hendrickson NK, McCrimmon AW.** 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 2018;34(1):73-78. https://dx.doi.org/10.1177/0829573518797762.

12. **Jacobson LA, Pritchard AE, Koriakin TA, Jones KE, Mahone EM.** Initial examination of the BRIEF2 in clinically referred children with and without ADHD symptoms. J Atten Disord 2016;24(12):1775–1784. https://dx.doi.org/10.1177/1087054716663632.

13. **Pappas D.** ADHD Rating Scale-IV: checklists, norms, and clinical interpretation. Journal of Psychoeducational Assessment 2006;24(2):172-178. https://dx.doi.org/10.1177/0734282905285792.

14. **Van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Beblo S, Blau N, et al.** European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria: first revision. Mol Genet Metab 2025;145(2):109125. https://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2025.109125.

15. **Wyrwich KW, Auguste P, Yu R, Zhang C, Dewees B, Winslow B, et al.** 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 Health 2015;18(4):404-412. https://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2015.01.008.

16. **Wyrwich KW, Shaffer S, Gries K, Auguste P, Mooney KH, Prasad S, et al.** 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 2016;4:2326409816639316. https://dx.doi.org/10.1177/2326409816639316.

Anhang

Geschätzte Proteinaufnahme

Tabelle 21: Geschätzte Gesamtproteinaufnahme aus medizinischen und natürlichen Nahrungsmitteln; Studie PEGASUS, ITT-Population (Datenschnitt: 14.01.2025)

Studie PEGASUS **Geschätzte tägliche Gesamtproteinaufnahme aus medizinischen und natürlichen Nahrungsmitteln (g/kg)[1)]**	**Pegvaliase + Diät** **N = 36**	**Diät** **N = 19**
Baseline[2)]		
n MW (SD) Median (min; max)	36 1,06 (0,37) 0,99 (0,38; 1,91)	19 1,10 (0,41) 1,04 (0,26; 1,97)
Woche 2		
n MW (SD) Median (min; max)	35 1,06 (0,34) 0,99 (0,35; 1,89)	18 1,06 (0,35) 1,08 (0,31; 1,72)
Woche 3		
n MW (SD) Median (min; max)	34 1,05 (0,33) 1,03 (0,44; 1,90)	17 1,09 (0,39) 1,05 (0,38; 1,80)
Woche 4		
n MW (SD) Median (min; max)	32 1,09 (0,36) 1,07 (0,29; 2,00)	17 1,11 (0,43) 1,03 (0,30; 2,10)
Woche 5		
n MW (SD) Median (min; max)	29 1,05 (0,38) 1,00 (0,43; 1,97)	18 1,05 (0,36) 1,06 (0,25; 1,70)
Woche 6		
n MW (SD) Median (min; max)	32 1,08 (0,33) 1,06 (0,26; 1,89)	17 1,11 (0,38) 1,10 (0,28; 1,78)
Woche 7		
n MW (SD) Median (min; max)	33 1,04 (0,34) 1,08 (0,10; 1,74)	17 1,08 (0,34) 1,10 (0,31; 1,67)
Woche 8		
n MW (SD) Median (min; max)	31 1,04 (0,31) 1,02 (0,23; 1,80)	15 1,13 (0,47) 1,02 (0,29; 2,03)
Woche 9		
n MW (SD) Median (min; max)	28 1,08 (0,38) 1,10 (0,23; 1,94)	17 1,06 (0,41) 1,03 (0,32; 1,90)
Woche 11		
n MW (SD) Median (min; max)	17 1,11 (0,31) 1,04 (0,75; 1,90)	k. A.[3)]

Studie PEGASUS **Geschätzte tägliche Gesamtproteinaufnahme aus medizinischen und natürlichen Nahrungsmitteln (g/kg)[1)]**	**Pegvaliase + Diät** **N = 36**	**Diät** **N = 19**
Woche 13		
n MW (SD) Median (min; max)	32 1,03 (0,34) 0,99 (0,23; 1,89)	17 1,08 (0,36) 1,16 (0,23; 1,61)
Woche 15		
n MW (SD) Median (min; max)	17 1,08 (0,30) 1,00 (0,76; 1,70)	k. A.[3)]
Woche 17		
n MW (SD) Median (min; max)	30 1,01 (0,34) 0,99 (0,34; 1,98)	17 1,06 (0,28) 1,05 (0,47; 1,56)
Woche 19		
n MW (SD) Median (min; max)	15 1,04 (0,33) 0,93 (0,64; 1,96)	k. A.[3)]
Woche 21		
n MW (SD) Median (min; max)	30 1,07 (0,31) 1,03 (0,55; 1,89)	17 1,10 (0,37) 1,03 (0,72; 2,08)
Woche 25		
n MW (SD) Median (min; max)	32 0,99 (0,34) 0,99 (0,12; 1,82)	17 1,04 (0,36) 0,98 (0,29; 1,68)
Woche 29		
n MW (SD) Median (min; max)	32 1,05 (0,35) 0,99 (0,19; 1,94)	17 1,09 (0,44) 0,98 (0,54; 2,23)
Woche 33		
n MW (SD) Median (min; max)	32 1,02 (0,32) 1,01 (0,40; 1,96)	17 1,09 (0,35) 1,09 (0,56; 1,70)
Woche 37		
n MW (SD) Median (min; max)	31 1,06 (0,35) 1,05 (0,40; 1,83)	17 1,13 (0,40) 1,08 (0,69; 1,94)
Woche 41		
n MW (SD) Median (min; max)	32 1,00 (0,41) 1,02 (0,22; 1,94)	17 1,16 (0,42) 1,07 (0,70; 2,31)
Woche 45		
n MW (SD) Median (min; max)	31 1,09 (0,33) 1,07 (0,42; 1,74)	17 1,14 (0,45) 1,06 (0,45; 2,33)

Studie PEGASUS Geschätzte tägliche Gesamtproteinaufnahme aus medizinischen und natürlichen Nahrungsmitteln (g/kg)[1)]	Pegvaliase + Diät N = 36	Diät N = 19
Woche 49		
n MW (SD) Median (min; max)	30 1,08 (0,29) 1,04 (0,48; 1,72)	17 1,13 (0,36) 1,06 (0,60; 1,83)
Woche 53		
n MW (SD) Median (min; max)	30 1,03 (0,33) 1,05 (0,21; 1,59)	17 1,13 (0,35) 1,04 (0,66; 1,80)
Woche 57		
n MW (SD) Median (min; max)	28 1,10 (0,34) 1,12 (0,19; 1,78)	16 1,06 (0,33) 0,99 (0,45; 1,59)
Woche 61		
n MW (SD) Median (min; max)	30 1,12 (0,32) 1,16 (0,52; 1,95)	17 1,12 (0,32) 1,03 (0,75; 1,68)
Woche 65		
n MW (SD) Median (min; max)	31 1,04 (0,32) 1,10 (0,28; 1,61)	17 1,04 (0,38) 1,01 (0,16; 1,56)
Woche 69		
n MW (SD) Median (min; max)	31 1,10 (0,34) 1,07 (0,41; 1,91)	17 1,15 (0,34) 1,11 (0,74; 1,72)
Woche 73		
n MW (SD) Median (min; max)	31 1,09 (0,36) 1,11 (0,37; 1,92)	17 1,15 (0,30) 1,12 (0,61; 1,60)

[1)] Geschätzt anhand eines Ernährungstagebuchs, das die Patientinnen und Patienten während der 3 aufeinanderfolgenden Tage vor der jeweiligen Studienvisite ausgefüllt haben und in das sie alle Nahrungsmittel und Getränke eintrugen, die sie konsumiert haben.

[2)] Der Baseline-Wert der Proteinaufnahme ist definiert als das Mittel der Proteinaufnahme, die aus den Ernährungstagebüchern während der Screening-/Run-in-Phase erfasst wurden. Während der Screening-/Run-in-Phase wurden die Ernährungstagebücher dreimal für je 3 Tage aufgefüllt.

[3)] Zu diesem Erhebungszeitpunkt liegen keine Daten für den Kontrollarm vor. Laut Studienprotokoll konnten die Blutentnahmen u. a. in den Wochen 11, 15 und 19 in beiden Studienarmen an einem anderen Ort, z. B. zu Hause, durchgeführt werden (siehe Kapitel 2.3.2). Informationen, weshalb für den Kontrollarm keine Daten erhoben wurden, konnten nicht identifiziert werden.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

CaGI-C

Analog zum Vorgehen zu den ergänzend dargestellten Responderanalysen des PGI-C werden in Tabelle 22 Responderanalysen zur Verbesserung und Verschlechterung auf der Symptom- bzw. Impact-Skala des CaGI-C aus Transparenzgründen dargestellt. Der CaGI-C wurde mit Protokoll-Amendment 2 vom 23.10.2023 eingeführt. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass zu Woche 73 nur für 30 Personen im Pegvaliase-Arm und 16 im Kontrollarm Erhebungen vorlagen. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie mit diesen fehlenden Werten in den Responderanalysen umgegangen wurde.

Tabelle 22: Responderanalysen[1)] zur Verbesserung und Verschlechterung auf der Symptom- bzw. Impact-Skala des CaGI-C; Studie PEGASUS, ITT-Population (Datenschnitt: 26.06.2025)

Studie PEGASUS **Verbesserung gemäß CaGI-C**	**Pegvaliase + Diät** **N = 36[2)]**	**Diät** **N = 19[3)]**
Symptom-Skala		
Verbesserung („etwas besser“, „viel besser“)		
Personen mit Ereignis, n (%)	22 (61,1)	4 (21,1)
RR [95%-KI][4)5)] p-Wert[6)]		2,90 [1,17; 7,20] 0,01
Verschlechterung („etwas schlechter“, „viel schlechter“)		
Personen mit Ereignis, n (%)	3 (8,33)	2 (10,5)
RR [95%-KI][4)5)] p-Wert[6)]		0,79 [0,15; 4,34] 1,00
Impact-Skala		
Verbesserung („etwas besser“, „viel besser“)		
Personen mit Ereignis, n (%)	23 (63,9)	3 (15,8)
RR [95%-KI][4)5)] p-Wert[5) 6)]		4,05 [1,39; 11,8] 0,001
Verschlechterung („etwas schlechter“, „viel schlechter“)		
Personen mit Ereignis, n (%)	5 (13,9)	2 (10,5)
RR [95%-KI][4)5)] p-Wert[5) 6)]		1,32 [0,28; 6,17] 1,00

[1)] Post-hoc-Auswertungen.

[2)] Zu Woche 73 lagen nur für 30 Personen im Pegvaliase-Arm Erhebungen vor. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie mit diesen fehlenden Werten in den Responderanalysen umgegangen wurde.

[3)] Zu Woche 73 lagen nur für 16 Personen im Kontrollarm Erhebungen vor. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie mit diesen fehlenden Werten in den Responderanalysen umgegangen wurde.

[4)] Das 95%-KI wurde mittels Wald-Methode berechnet.

[5)] Den Unterlagen des pU konnte nicht entnommen werden, dass für Baseline- bzw. Stratifizierungsvariablen adjustiert wurde.

[6)] Der p-Wert wurde mittels Fisher-Exakt-Test berechnet.

Abkürzungen: CaGI-C: Caregiver Global Impression of Change; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko.