Pegvaliase (Phenylketonurie)

Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: G26-23 Version: 1.0 Stand: 28.10.2026 IQWiG-Berichte – Nr. 2383

DOI: 10.60584/G26-23

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Pegvaliase (Phenylketonurie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

21.07.2026

Interne Projektnummer

G26-23

DOI-URL

https://doi.org/10.60584/G26-23

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: info@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pegvaliase (Phenylketonurie); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: https://doi.org/10.60584/G26-23.

Schlagwörter

Pegvaliase, Phenylketonurie, Adoleszent, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Pegvaliase, Phenylketonurias, Adolescent, Health Care Costs, Epidemiology

Medizinisch-fachliche Beratung

- Anibh Martin Das, Medizinische Hochschule, Hannover

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater erhielt jedoch keine Einsicht in das Dossier des pU und war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Die Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Reza Fathollah-Nejad
- Anna-Lena Firle
- Corinna ten Thoren
- Sarah Mostardt

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis v
Abbildungsverzeichnis vi
Abkürzungsverzeichnis vii
1 Hintergrund 1
2 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie 2
2.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) 2
2.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 2
2.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation 2
2.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU 2
2.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU 5
2.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten 7
2.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung 7
2.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) 7
2.2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch 8
2.2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels 8
2.2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 8
2.2.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung 9
2.2.5 Versorgungsanteile 10
3 Literatur 11
Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen 14

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation 7
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr 9

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation 3

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HPA	Hyperphenylketonurie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Phe	Phenylalanin
PKU	Phenylketonurie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) beauftragte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) im Hinblick auf die folgenden Angaben zu bewerten:

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

Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.07.2026 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den GBA übermittelt, der ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sowie über die Kosten der Therapie für die GKV beschließt der GBA.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des GBA sowie die Module 1 bis 4 des Dossiers des pU finden sich auf der Website des GBA (www.g-ba.de).

2 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

2.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

2.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Phenylketonurie (PKU) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Laut Fachinformation [1] wird Pegvaliase für die Behandlung von Patientinnen und Patienten ab dem Alter von 12 Jahren mit PKU angewendet, deren Phenylalanin(Phe)-Werte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phe-Werte im Blut von über 600 µmol/l).

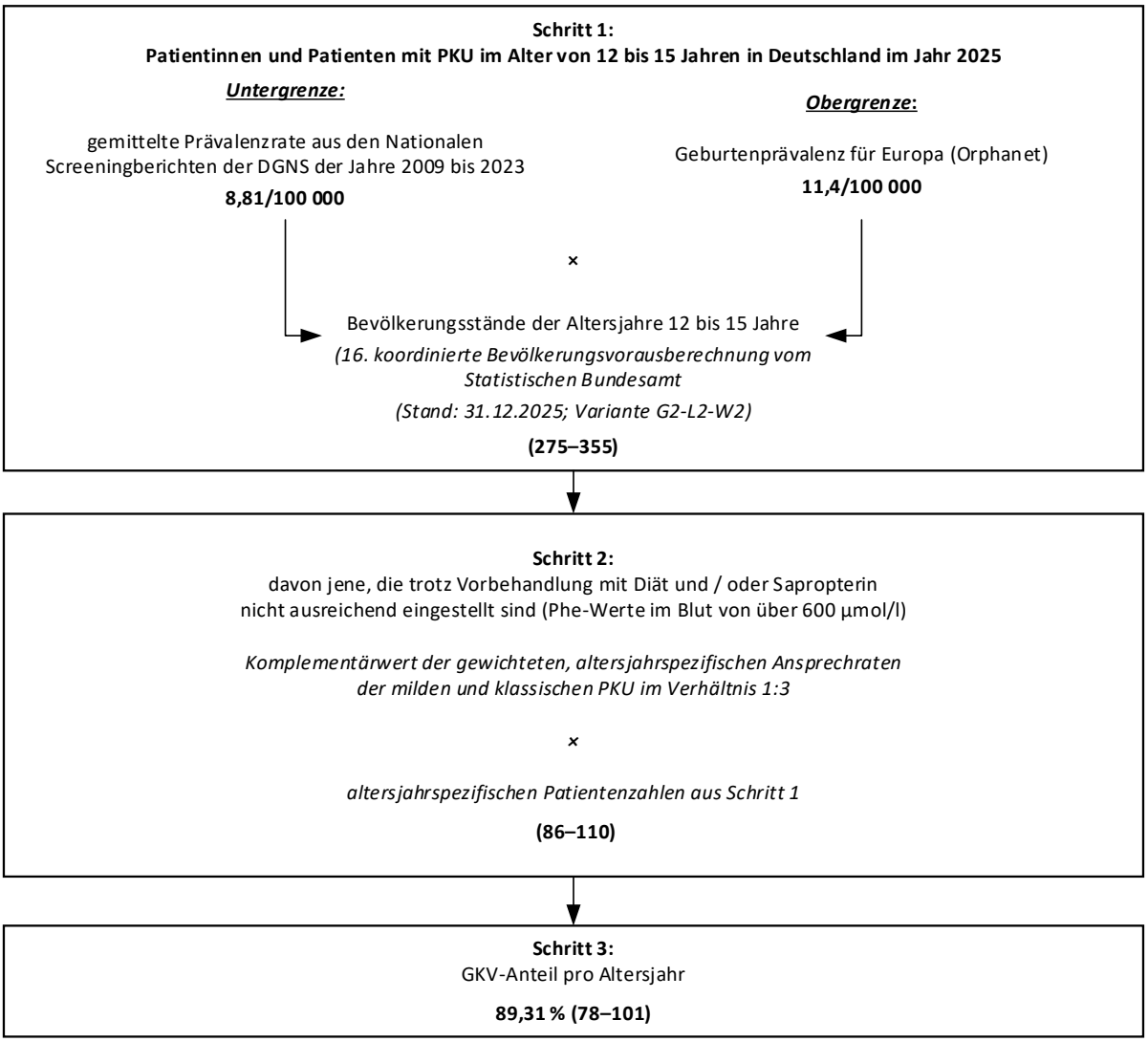
Die Zielpopulation besteht gemäß der Erweiterung der Zulassung von Pegvaliase aus Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 15 Jahren, deren Phe-Werte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phe-Werte im Blut von über 600 µmol/l). Dies entspricht der Charakterisierung durch den pU.

2.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

2.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind, und anschließend beschrieben werden.

Zusätzlich ermittelt der pU für die einzelnen Schritte die jeweiligen Patientenzahlen für die Altersgruppe der 16- bis 80-Jährigen. Diese werden – da sie nicht Teil vorliegenden Anwendungsgebietes sind (siehe Abschnitt 2.1.1) – nicht beschrieben und bewertetet. Jedoch wird die als GKV-Zielpopulation für diese Altersgruppe ausgewiesen Anzahl bei der Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren berücksichtigt.



PKU: Phenylketonurie

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit PKU im Alter von 12 bis 15 Jahren in Deutschland im Jahr 2025

Für die Untergrenze ermittelt der pU eine gemittelten Prävalenzrate in Höhe von 8,81/100 000 Einwohnern aus den Nationalen Screeningberichten der Deutschen Gesellschaft für Neugeborenenscreening (DGNS) der Jahre 2009 bis 2023 und den dort jeweils berichteten PKU-Fällen und Geburtenzahlen [2-16]. Anschließend multipliziert er die gemittelte Prävalenzrate mit den jeweiligen Bevölkerungsständen der Altersjahre 12 bis 15 Jahre gemäß den Ergebnissen der 16. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung vom Statistischen Bundesamt (Basis: 31.12.2024) in der Variante G2-L2-W2 (Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung) für Deutschland zum Stand

31.12.2025 [17] und berechnet schließlich als Summe [18] eine Anzahl von 275 Patientinnen und Patienten für die Untergrenze.

Für die Obergrenze zieht der pU die in der Orphanet Berichtsreihe zu seltenen Krankheiten ausgewiesene Geburtenprävalenz für Europa in Höhe von 11,4/100 000 Einwohnern [19] heran. Analog zum Vorgehen bei der Untergrenze multipliziert er diese Angabe mit den jeweiligen Bevölkerungsständen der Altersjahre 12 bis 15 Jahre des Statistischen Bundesamtes. Er berechnet die Summe [18] und weist anschließend eine Anzahl von 355 Patientinnen und Patienten aus.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten, die trotz Vorbehandlung mit Diät und / oder Sapropterin nicht ausreichend eingestellt sind (Phe-Werte im Blut von über 600 µmol/l)

Der pU weist darauf hin, dass nach aktuellen europäischen Leitlinien eine PKU mit Phe-Werten im Blut von über 600 µmol/l als behandlungspflichtig gilt [20].

Für den Anteilswert zieht er die retrospektive, multizentrische Längsschnittstudie von Pinto et al. (2024) [21] heran. Diese bewertete mithilfe klinischer Daten die langfristige Qualität der Phe-Einstellung über die gesamte Lebensspanne von Patientinnen und Patienten mit PKU bzw. Hyperphenylketonurie (HPA) aus 9 spezialisierten Behandlungszentren im Vereinigten Königreich, den Niederlanden, Frankreich, Portugal, Polen, Dänemark, Spanien, Italien und der Türkei im Zeitraum von 2012 bis 2018. Patientinnen und Patienten jeder Altersgruppe wurden eingeschlossen, wenn sie im Rahmen des Neugeborenenscreenings (NBS) eine PKU- bzw. HPA-Diagnose erhalten und innerhalb der ersten 3 Lebensmonate eine Ernährungstherapie begonnen hatten. Patientinnen und Patienten wurden ausgeschlossen, wenn ihre Diagnose später als 3 Monate nach der Geburt gestellt wurde oder wenn sie andere Grunderkrankungen aufwiesen, welche einen Einfluss auf die Stoffwechselregulation hätten haben können. Auf diese Weise wurden 1323 Patientinnen und Patienten identifiziert und bei diesen Angaben zu einer Ernährungstherapie bzw. zu einer Behandlung mit Sapropterin erhoben. Um die Kontrolle des Phe-Blutspiegels zu messen, wurden Patientinnen und Patienten zunächst über mehrere Messzeitpunkte hinweg entsprechend ihrer Phe-Werte im Blut kategorisiert (HPA: Phe-Werte im Blut von < 600 µmol/l; milde PKU: Phe-Wert im Blut von 600 bis 1200 µmol/l; klassische PKU: Phe-Wert im Blut über 1200 µmol/l). Zudem wurden Zielbereiche für die Phe-Werte im Blut auf Basis der europäischen Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der PKU aus dem Jahr 2017 [22] (unverändert in der Revision der Leitlinie aus dem Jahr 2025 [20]) definiert. Diese lagen für 0- bis 12-Jährige bei 120 bis 360 µmol/l und für Jugendliche ab 13 Jahren bei 120 bis 600 µmol/l [22].

Der mittlere Anteil von Patientinnen und Patienten, deren Phe-Werte innerhalb des therapeutischen Zielbereiches lag, betrug in der Altersgruppe von 6 bis 12 Jahren bei Patientinnen und Patienten mit milder PKU 68 % und mit klassischer PKU bei 59 %. In der

Altersgruppe von 13 bis 18 Jahren lag der mittlere Anteil bei Patientinnen und Patienten mit milder PKU bei 91 % und mit klassischer PKU bei 66 % Da sich die Ansprechraten auf die Behandlung zwischen milder und klassischer PKU unterscheiden, schätzt der pU das Verhältnis von milder zu klassischer PKU und geht für sein weiteres Vorgehen von einem Verhältnis von 1:3 aus [23]. Darauf basierend überträgt der pU die Angaben zu den Ansprechraten für milde und klassische PKU auf die jeweilige Altersgruppe der 12- bis 15-Jährigen und berechnet pro Altersgruppe einen gewichteten Mittelwert. Anschließend multipliziert er den jeweiligen Komplementärwert (Anteil der Patientinnen und Patienten außerhalb des Zielbereichs) mit den in Schritt 1 ermittelten altersjahrspezifischen Prävalenzspannen und berechnet daraus in der Summe [18] eine Anzahl von 86 bis 110 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

Schritt 3: Anteil der Patientinnen und Patienten in der GKV

Der pU multipliziert einen berechneten GKV-Anteil von 89,31 % [17,24] jeweils mit den altersjahrspezifischen Patientenzahlen aus Schritt 2 und berechnet so eine Anzahl von 78 bis 101 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

2.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Spanne der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Die wesentlichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit PKU im Alter von 12 bis 80 Jahren in Deutschland im Jahr 2025

Der pU geht davon aus, dass im Rahmen des NBS nahezu alle Fälle von PKU erfasst werden und weist gleichzeitig darauf hin, dass die europäische Leitlinie für die Diagnose und Behandlung der PKU bei eingewanderten Personen aus Ländern ohne etabliertes NBS dieses nachzuholen ist [20]. Über den gewählten Ansatz des pU sind jene Patientinnen und Patienten, die nicht in Deutschland geboren sind und somit nicht über das NBS erfasst sind, nicht berücksichtigt, sodass die Untergrenze unterschätzt sein kann.

Die für Obergrenze herangezogene Geburtenprävalenz für Europa Orphanet Berichtsreihe zu seltenen Krankheiten [19] ist mit Unsicherheit behaftet. Zwar wird in der Quelle allgemein auf die Nutzung verschiedenen Datenquellen verwiesen, jedoch fehlen für die im Bericht ausgewiesenen epidemiologischen Kennzahlen – so wie auch für die hier verwendete Geburtenprävalenz – die jeweiligen Angaben zu den methodischen Grundlagen. Zudem weisen die Herausgeber auf methodische Limitationen, z. B. der ungeprüften Validität genutzter Primärquellen, hin.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten, die trotz Vorbehandlung mit Diät und / oder Sapropterin nicht ausreichend eingestellt sind (Phe-Werte im Blut von über 600 µmol/l)

Die vom pU aus der Studie von Pinto et al. (2024) [21] herangezogenen Ansprechraten auf die Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit milder und klassischer PKU sind für die Altersgruppe der 12-Jährigen nicht geeignet und damit mit Unsicherheit behaftet. In der Studie wurde eine akzeptable Stoffwechselkontrolle anhand der therapeutischen Zielbereiche für den Phe-Spiegel im Blut aus der europäischen Leitlinie [22] wie folgt definiert: 0- bis 12-Jährige bei 120 bis 360 µmol/l; ab 13 Jahren bei 120 bis 600 µmol/l. Während bei Betroffenen ab 13 Jahren eine fehlende Erreichung des therapeutischen Zielbereichs bei einem für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Grenzwert von über 600 µmol/l angenommen wird, gilt dies nicht zwingend für die Altersgruppe der 12-Jährigen. Bei Nichterreichen des dortigen Zielbereichs (120 bis 360 µmol/l) kann der Phe-Spiegel im Blut dennoch unter dem hier zulassungsrelevanten Grenzwert von 600 µmol/l liegen.

Darüber hinaus liegen weitere grundsätzliche Unsicherheiten in Bezug auf die verwendeten Ansprechraten vor. Aus der Studie von Pinto et al. [21] geht hervor, dass insgesamt lediglich für 88 % der Patientinnen und Patienten Daten zur Ernährungskontrolle und damit zu einer der möglichen Vortherapien vorlagen. Hinweise auf fehlende Daten zur medikamentösen Behandlung gibt es in der Publikation hingegen nicht. Zusätzlich lässt sich der Quelle entnehmen, dass nicht alle Studienteilnehmenden eine Vortherapie (Ernährungs- oder Medikamententherapie) erhielten und somit nicht das gemäß der Fachinformation von Pegvaliase [1] notwendige Kriterium der vorausgegangenen Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen erfüllen.

Darüber hinaus kann das Verhältnis von milder zu klassischer PKU auch abweichen: Aus der ebenfalls vom pU vorgelegten Studie von Pinto et al. (2024) [21] kann beispielsweise ein Verhältnis von ca. 1:1,75 berechnet werden, welches in einer niedrigeren Untergrenze der Patientenzahlen für diesen Schritt resultiert.

Schließlich weisen Pinto et al. selbst auf mögliche Limitationen ihrer Studie hin (u. a. unterschiedliche Sensitivität der verschiedenen Labore, unvollständige Daten, national abweichende Zielwerte), die zu weiteren Unsicherheiten führen.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Wie in Abschnitt 2.1.1 beschrieben handelt es sich bei dem vorliegenden Verfahren um eine Indikationserweiterung in Bezug auf die Altersgruppe von 12 bis 15 Jahren der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet. Pegvaliase wurde im selben Anwendungsgebiet für die Altersgruppe ab 16 Jahren im Jahr 2019 bewertet [25]. Die im damaligen Dossier vorgelegte Anzahl von 435 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation wurde wegen methodischer Mängel – insbesondere durch die fehlende Berücksichtigung derjenigen, die vor

dem Jahr 1970 geboren wurden – als unterschätzt bewertet. Darüber hinaus wich die Operationalisierung von Patientinnen und Patienten mit Vortherapie sowie mit Phe-Werten im Blut von über 600 µmol/l methodisch vom Vorgehen des pU im vorliegenden Verfahren deutlich ab. Auch diese Anteilswerte wurden als unsicher bewertet.

Das Verfahren zu Sepiapterin aus dem Jahr 2025 [26] stellt ein weiteres Verfahren in einem vergleichbaren, aber weiter gefassten Anwendungsgebiet dar (Hyperphenylalaninämie bei erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit PKU). Die im damaligen Dossier vorgelegte Spanne der GKV-Zielpopulation (4689 bis 6773 Patientinnen und Patienten) wurde insgesamt als unsicher bewertet. Aus den in diesem Verfahren ebenfalls auf Grundlage der Angaben der Nationalen Screeningberichte der DGNS ermittelten Prävalenzangaben für die PKU ergibt sich mit Bezug auf die Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren eine Spanne von 5405 bis 6989 Patientinnen und Patienten in der GKV (eigene Berechnung auf Grundlage der Angabe im Dossier und einem GKV-Anteil von 89,31 %).

2.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Ausgehend von nur geringen Schwankungen ohne erkennbaren Trend in Bezug auf die Geburtenprävalenzen der Jahre 2009 bis 2023 geht der pU davon aus, dass sich auch in den nächsten 5 Jahren keine wesentlichen Änderungen in der Größe der Zielpopulation ergeben werden.

2.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten[a]	Kommentar
Pegvaliase	Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 15 Jahren mit Phenylketonurie, deren Phe-Werte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phe-Werte im Blut von über 600 µmol/l)	78 bis 101	Die vom pU angegebene Spanne ist insgesamt unsicher.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Phe: Phenylalanin; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

2.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten macht der pU jeweils Angaben sowohl für das 1. Jahr als auch für die Folgejahre. In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die Angaben zu den Folgejahren dargestellt und bewertet. Der Grund hierfür ist, dass der Fachinformation [1] keine maximale Behandlungsdauer zu entnehmen ist. Somit wird von einer kontinuierlichen Therapie ausgegangen.

2.2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch

Der pU gibt 365 Behandlungstage pro Patientin bzw. Patient pro Jahr an. Dies ist plausibel, da laut Zulassung die Behandlung täglich erfolgt [1]. Der pU setzt für den Verbrauch die empfohlene Dosis für die Erhaltungstherapie in einer Spanne von 20 mg bis 60 mg täglich an. Dies ist nachvollziehbar und entspricht den Angaben der Fachinformation [1].

2.2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Pegvaliase geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2026 wieder.

2.2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt Kosten für eine monatliche Überwachung des Phe-Wertes im Blut an. Laut Fachinformation [1] handelt sich um eine empfohlene GKV-Leistung.

Gemäß Fachinformation [1] müssen Patientinnen und Patienten angewiesen werden, während der Behandlung mit Pegvaliase ständig ein Adrenalingerät für die Adrenalininjektion bei sich zu tragen. Hierfür setzt der pU Kosten eines Adrenalin-Fertigens an, die er haltbarkeitsbedingt (2 Jahre) hälftig auf das Jahr ansetzt. Da gemäß Fachinformation [1] die in klinischen Prüfungen von Patientinnen und Patienten berichteten Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxien jederzeit auftreten können, können die Bedarfe an Adrenalininjektionen und somit die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sein.

2.2.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Arzneimittel-kosten in €[a]**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €[a]**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €[a]**	**Jahres-therapie-kosten in €[a]**	**Kommentar**
Pegvaliase	Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 15 Jahren mit Phenylketonurie, deren Phe-Werte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phe-Werte im Blut von über 600 µmol/l)	114 751,26–344 253,77	145,72[b]	0	114 896,98–344 399,49	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen.

a. Angabe des pU
b. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Phe: Phenylalanin; pU: pharmazeutischer Unternehmer

2.2.5 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass nicht die gesamte GKV-Zielpopulation die Therapie in Anspruch nehmen wird. Er verweist auf eine Publikation von Longo et al. (2019) [27], in der Patientengruppen beschrieben werden, die keine Behandlung mit Pegvaliase erhalten sollten. Dazu zählen laut Autorinnen und Autoren Patientinnen und Patienten, die keinen geschulten Betreuenden haben oder nicht in der Lage sind, sich Pegvaliase langfristig selbstständig oder mit Hilfe von geschulten Betreuenden zu injizieren. Zusätzlich sollte Vorsicht bei einer Behandlung von Patientinnen und Patienten geboten sein, welche nicht in der Lage sind, auftretende Nebenwirkungen zu kommunizieren.

Pegvaliase ist nach Angaben des pU für die Anwendung sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich geeignet. Da eine stationäre Behandlung nicht explizit notwendig sei und die Fertigspritze die Eigeninjektion ermöglicht, geht der pU davon aus, dass die Therapie mit Pegvaliase regulär ambulant erfolgen wird. Eine präzise Bezifferung dieser Anteile ist laut pU jedoch nicht möglich.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. BioMarin International. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - PALYNZIQ 2,5 mg/ 10 mg/ 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. 06.2026.

2. Brockow I, Blankenstein O, Ceglarek U et al. Nationaler Screeningreport Deutschland 2021 - Stand der Information: April 2024. 2024.

3. Brockow I, Blankenstein O, Ceglarek U et al. Nationaler Screeningreport Deutschland 2022 - Stand der Information: Dezember 2024. 2024.

4. Brockow I, Blankenstein O, Ceglarek U et al. Nationaler Screeningreport Deutschland 2020 - Stand der Information: November 2022. 2022.

5. Brockow I, Blankenstein O, Breuer S et al. Nationaler Screeningreport Deutschland 2019 - Stand der Information: September 2021. 2021.

6. Brockow I, Blankenstein O, Ceglarek U et al. Nationaler Screeningreport Deutschland 2018 - Stand der Information: Februar 2021. 2021.

7. Nennstiel U, Lüders A, Blankenstein O et al. Nationaler Screeningreport Deutschland 2017 - Stand der Information: Juli 2019. 2019.

8. Nennstiel U, Lüders A, Blankenstein O et al. Nationaler Screeningreport Deutschland 2016 - Stand der Information: Juli 2018. 2018.

9. Nennstiel-Ratzel U, Lüders A, Blankenstein O et al. Nationaler Screeningreport Deutschland 2015 - Stand der Information: Juli 2017. 2017.

10. Nennstiel-Ratzel U, Lüders A, Blankenstein O et al. Nationaler Screeningreport Deutschland 2014 - Stand der Information: Juli 2016. 2016.

11. Nennstiel-Ratzel U, Lüders A, Blankenstein O et al. Nationaler Screeningreport Deutschland 2013 - Stand der Information: September 2015. 2015.

12. Nennstiel-Ratzel U, Lüders A, Blankenstein O et al. Nationaler Screeningreport Deutschland 2012 - Stand der Information: Juni 2014. 2014.

13. Nennstiel-Ratzel U, Lüders A, Blankenstein O et al. Nationaler Screeningreport Deutschland 2011 - Stand der Information: Juli 2013. 2013.

14. Nennstiel-Ratzel U, Lüders A, Blankenstein O et al. Nationaler Screeningreport Deutschland 2010 - Stand der Information: Juli 2012. 2012.

15. Nennstiel-Ratzel U, Lüders A, Blankenstein O et al. Nationaler Screeningreport 2009 - Stand der Information: 20.07.2011. 2011.

16. Brockow I, Blankenstein O, Ceglarek U et al. Nationaler Screeningreport Deutschland 2023 - Stand der Information: Dezember 2025. 2025.

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

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

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

20. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K et al. European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria: First revision. Mol Genet Metab 2025; 145(2): 109125. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2025.109125.

21. Pinto A, Ahring K, Almeida MF et al. Blood Phenylalanine Levels in Patients with Phenylketonuria from Europe between 2012 and 2018: Is It a Changing Landscape? Nutrients 2024; 16(13). https://doi.org/10.3390/nu16132064.

22. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. Orphanet J Rare Dis 2017; 12(1): 162. https://doi.org/10.1186/s13023-017-0685-2.

23. Hillert A, Anikster Y, Belanger-Quintana A et al. The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria. Am J Hum Genet 2020; 107(2): 234-250. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.06.006.

24. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2025 [online]. 2026. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.

25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pegvaliase (Phenylketonurie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g19-12_pegvaliase_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.

26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sepiapterin (Phenylketonurie); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://doi.org/10.60584/G25-23.

27. Longo N, Dimmock D, Levy H et al. Evidence-and consensus-based recommendations for the use of pegvaliase in adults with phenylketonuria. Genet Med 2019; 21(8): 1851-1867.

Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Das, Anibh Martin	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft,

einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinprodukthersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinprodukthersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?