

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pegvaliase (Palynziq™)

BioMarin International Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.06.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse der Langzeitdaten aus Teil 4 der Studie BMN 165-302 im Vergleich zu Baseline BMN 165-301(ITT-Population)	13
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADHD	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)
ADHD RS-IV	Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale Version IV
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BH4	Tetrahydrobiopterin
BMN 165	Pegvaliase
CTCAE	Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
g	Gramm
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
I/T/M	Induction / Titration / Maintenance
iTT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
LSM	Least squares means
MCID	Minimal clinical important difference
MedRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
mITT	Modified Intention-to-treat
PAH	Phenylalaninhydroxylase
PKU	Phenylketonurie
PKUDOS	Phenylketonuria Demographic, Outcomes, and Safety Registry
POMS	Profile of Mood State
POMS – TMD	Profile of Mood State - Total Mood Disturbance
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOK	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	BioMarin Deutschland GmbH
Anschrift:	Westerbachstr. 28, D-61476 Kronberg

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Claudia Schröder
Position:	Associate Director Market Access & Health Policies
Adresse:	BioMarin Deutschland GmbH Westerbachstraße 28 D-61476 Kronberg im Taunus Deutschland
Telefon:	+49 (0)6173 98 90 100
Fax:	+49 6173 98 90 109
E-Mail:	infogmbh@bmrn.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	BioMarin International Ltd.
Anschrift:	6. Stock, 2 Grand Canal Square, Dublin 2, D02 A342, Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Pegvaliase ist für die Behandlung von Patienten ab dem Alter von 16 Jahren mit Phenylketonurie (PKU) indiziert, deren Phenylalaninwerte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phenylalaninwerte im Blut von über 600 µmol/l). Bei PKU Patienten ist das Enzym Phenylalaninhydroxylase (PAH) mangelhaft oder defekt, welches im intakten Zustand in Anwesenheit des Kofaktors Tetrahydrobiopterin (BH₄) den Abbau von Phenylalanin zu Tyrosin katalysiert. Dadurch akkumuliert sich bei PKU Patienten Phenylalanin im Gehirn und in Geweben und wirkt dort neurotoxisch.

Pegvaliase ist ein pegyliertes rekombinantes Phenylalanin-Ammoniak-Lyase (rAvPAL)-Enzym, das aus dem Cyanobakterium *Anabaena variabilis* isoliert wurde. Da es sich um ein bakterielles Protein handelt, wurde es pegyliert, um seine Immunogenität und damit Nebenwirkungen zu reduzieren sowie die Halbwertszeit zu erhöhen. Pegvaliase wandelt Phenylalanin in Ammoniak und Transzimisäure um, die von der Leber verstoffwechselt bzw. im Urin ausgeschieden werden. Die defekte PAH wird durch Pegvaliase substituiert und der Phenylalaninspiegel durch einen alternativen Abbauweg im Blut gesenkt. Damit unterscheidet sich Pegvaliase von einer Enzymersatztherapie. Im Gegensatz zu PAH wirkt Pegvaliase im Plasma zudem unabhängig von BH₄. Tyrosin, welches normalerweise durch den Abbau von Phenylalanin durch die PAH entsteht, wird von Patienten in ausreichendem Maße über die Nahrung aufgenommen. Pegvaliase kann im Vergleich zur bestehenden Therapieoption

Sapropterin, welches nur für Patienten mit einer Restaktivität der PAH geeignet ist, bei allen PKU Patienten eingesetzt werden.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Pegvaliase ist für die Behandlung von Patienten ab dem Alter von 16 Jahren mit Phenylketonurie (PKU) indiziert, deren Phenylalaninwerte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phenylalaninwerte im Blut von über 600 µmol/l).	03.05.2019	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Entfällt, da es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan drug) handelt.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
		Entfällt

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 hat Pegvaliase am 28.01.2010 durch die EMA für die Indikation PKU den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) erhalten. Der Orphan Drug - Status wurde seitens der EMA am 26. März 2019 im Rahmen der „positive Opinion“ durch das zuständige Komitee bestätigt. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesen Fällen durch die Zulassung als belegt, sofern der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht überstiegen hat. Für Pegvaliase ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der für die Zulassung relevanten Studien festgestellt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Pegvaliase wird bestimmt in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte: Senkung der Phe-Werte im Blut, neurokognitive Störungen gemessen anhand von Unaufmerksamkeits- und Stimmungssymptomen, sowie der Proteinaufnahme aus natürlicher und medizinischer Nahrung unter Berücksichtigung der Sicherheit mittels der Langzeitergebnisse nach 36 Monaten der Studien BMN 165-301 und -302.

Tabelle 1-8 gibt einen Überblick über die wichtigsten Ergebnisse der Langzeitdaten aus Teil 4 der Studie BMN 165-302 im Vergleich zu Baseline BMN 165-301 (ITT-Population).

Unter Behandlung mit Pegvaliase sanken die Phe-Werte im Blut von anfänglich 1.233 $\mu\text{mol/l}$ (SD 386) um -956 $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,0001$, KI -1.112, -800) auf 341 $\mu\text{mol/l}$ (SD 465). 75 % der Patienten erreichten einen Wert unterhalb dem von Leitlinien empfohlenen Wert von 600 $\mu\text{mol/l}$. Phe wird als Surrogat für neurokognitive Störungen betrachtet, die durch die neurotoxischen Effekte von Phe bei PKU Patienten vorliegen. Dies wird durch Korrelationsanalysen und die Ergebnisse in den Endpunkten der neurokognitiven Störungen bestätigt.

Hinsichtlich der Unaufmerksamkeit konnte unter Behandlung mit Pegvaliase nach 36 Monaten eine deutliche Verbesserung beobachtet werden. Die ADHD RS IV Unaufmerksamkeits-Werte sanken von anfänglich 9,8 Punkten (SD 6,1) auf 3,7 Punkte (SD 5,0). Die gemessene Veränderung liegt demnach mit -6,7 Punkten ($p < 0,0001$, KI -8,0; -5,4) deutlich oberhalb der MCID von 5,2 Punkten, die seitens der EMA für diese Population angenommen wird und stellen somit klinisch, für den Patienten relevante Veränderungen dar. Bei Patienten mit einem anfänglichen ADHD RS IV Unaufmerksamkeitswert >9 , der als symptomatisch gilt, ist die Veränderung von anfänglich 15,3 Punkten (SD 4,1) um -10,6 Punkte ($p < 0,0001$, KI -12,5, -8,6) auf 5,1 Punkte (SD 5,6) nach 36 Monaten noch deutlicher oberhalb der MCID und klinisch relevant.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auch hinsichtlich der Stimmung auf der POMS-TMD Skala (selbstberichtet) konnte nach 36 Monaten eine signifikante Verbesserung von anfänglich 35,5 Punkten (SD 31,9) um -20,4 Punkte ($p < 0.0016$, KI -32.6, -8.1) auf 15,9 Punkte (SD 31,5) verzeichnet werden, die bei einer MCID von 15,53 eindeutig patientenrelevant ist. Hinsichtlich des PKU-POMS-TMD und dessen Verwirrtheitsskala ist eine Veränderung von -9,5 bzw. -2,2 Punkten ($p < 0,0004$, 95% KI -14,4, -4,6p, $p < 0.0001$, KI: -3.1, -1.3) nach 36 Monaten zu beobachten. Die MCIDs liegen hier bei 6,11 bzw. 1,03 Punkten und zeigen die Patientenrelevanz für diesen Endpunkt.

Die Proteinaufnahme aus natürlicher und medizinischer Nahrung bedingt aufgrund der strikten Diät eine Vielzahl von Komorbiditäten und schränkt die Lebensqualität der Patienten stark ein. Der Ausgangswert der Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung in der Studie BMN 165-301 lag bei 38,5 g/Tag (SD 27,7). Die Patienten konnten nach 36 Monaten die Proteinaufnahme um durchschnittlich 27 g ($p < 0.0001$, KI 17.1, 37.4) auf 72,2 g/Tag erhöhen. Gleichzeitig konnten die Patienten die Proteinaufnahme aus medizinischer Nahrung von anfänglich 26,3 g (SD 28,5) auf 9,18 g/Tag (SD 17,4) nach 36 Monaten reduzieren. Dies entspricht einer Veränderung von -14,6 g ($p < 0.0039$, KI -24.16, -4.94).

Pegvaliase besitzt als Enzymsubstitutionstherapie immunogenes Potenzial, geht jedoch mit einem insgesamt tolerierbaren Sicherheitsprofil einher. Die meisten UE's sind milde bis moderate Überempfindlichkeitsreaktionen und treten überwiegend in der frühen Behandlungsphase auf. Dies ist auf die Reaktion des Immunsystems zurückzuführen, welches im Laufe der Zeit ausreift. Diesem Effekt wird mit dem in der Fachinformation vorgegebenen Titrationsschema, der Anwesenheit eines Beobachters und der Prämedikation Rechnung getragen.

Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse der Langzeitdaten aus Teil 4 der Studie BMN 165-302 im Vergleich zu Baseline BMN 165-301 (ITT-Population).

	Baseline	12 Monate	18 Monate	24 Monate	36 Monate
Phenylalanin im Blut ($\mu\text{mol/l}$)					
n	261	169 ¹	125 ¹	90 ¹	48 ¹
Mittelwert (SD)	1233 (386)	587 (543)	390 (469)	345 (453)	341 (465)
Median	1221	521	145	130	80,5
Min, Max	285, 2330	0, 2001	0, 1983	0, 1778	0, 1647
Veränderung gegenüber Baseline		-639 (585)	-883 (565)	-873 (566)	-956 (536)
Mittelwert (SD)					
Median		-616 (588)	-920	-965	-913
Min, Max		2143, 596	-2186, 361	-2116, 708	-1935, 146
p-Wert		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
95 % KI		-728, -550	-983 -783	-991, -754	-1112, -800
ADHD Unaufmerksamkeits-Subskala (Prüfarzt-berichtet)					
n	253	178	175	167	97
Mittelwert (SD) Unaufmerksamkeits-Score	9,8 (6,1)	5 (4,9)	4,6 (4,7)	4,2 (4,6)	3,7 (5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Baseline	12 Monate	18 Monate	24 Monate	36 Monate
Median		3,0	3,0	3,0	1,0
Min, Max		0,0, 20,0	0,0, 25,0	0,0, 19,0	0,0, 20,0
Veränderung gegenüber Baseline (n) ²	-	n=172	n=168	n=160	n=92
Mittelwert (SD)		-4,7 (5,6)	-5,3 (5,9)	-5,9 (6,1)	-6,7 (6,4)
Median		-4	-5	-5	-5,5
Min, Max		-22,0, 12,0	-22,0, 10,0	-24,0, 9,0	-25,0, 7,0
p-Wert		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
95 % KI		-5,55, -3,86	-6,16, -4,36	-6,81, -4,92	-8,04, -5,39
ADHD Unaufmerksamkeits-Subskala (Prüfarzt-berichtet) bei Patienten mit einem Baseline-Score > 9					
n	116	80	78	76	45
Mittelwert (SD) Unaufmerksamkeits-Score	15,3 (4,1)	7,6 (4,9)	6,6 (5)	5,9 (4,9)	5,1 (5,6)
Median	15	7	5,5	5,5	3,0
Min, Max	10,0, 26,0	0, 20,0	3, 10,0	0, 19,0	0, 20,0
Veränderung gegenüber Baseline (n) ²	-	n=80	n=78	n=76	n=45
Mittelwert (SD)		-7,8 (5,5)	-8,9 (5,8)	-9,6 (5,9)	-10,6 (6,4)
Median		-7	-9	-10	-12
Min, Max		-22, 6	-22, 2	-24, 7,0	-25,0, 5,0
p-Wert		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
95 % KI		-9,06, -6,61	-10,19, -7,58	-11,-8,29	-12,48, -8,63
POMS-TMD-Skala (Selbstberichtet)					
n	170	181	178	169	100
Mittelwert (SD) Unaufmerksamkeits-Score	35,5 (31,9)	21,3 (31,2)	16,2 (29,2)	18 (29,7)	15,9 (31,5)
Median	29,5	12	9,5	10	7,5
Min, Max	-24, 128	-29, 119	-32, 131	-32, 121	-25, 155
Veränderung gegenüber Baseline (n)		130	123	117	100
Mittelwert (SD)		-16,8 (33)	-20 (34,2)	-20 (35,5)	-20,4 (43,6)
Median		-16,5	-20,0	-17,0	-18,0
Min, Max		-103, 65	-121, 82	-132, 70	-120, 155,0
p-Wert		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0016
95 % KI		-22,5, -11,2	-26,2, -14	-26,6, -13,6	-32,64, -8,11
PKU-spezifische POMS-TMD-Skala (Selbstberichtet)					
n	170	181	178	169	100
Mittelwert (SD) Unaufmerksamkeits-Score	15,9 (13,3)	8,5 (12,5)	6,4 (11,8)	6,6 (12,0)	6,1 (12,5)
Median	14,0	5,0	4,0	4,0	4,0
Min, Max	-9, 53	-11, 41	-12, 49	-12, 47	-12, 54
Veränderung gegenüber Baseline (n)		n=130	n=123	n=117	n=51
Mittelwert (SD)		-8,2 (13,7)	-9,6 (14,2)	-10,2 (14,7)	-9,5 (17,9)
Median		-9,0	-10,0	-10,0	-9

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Baseline	12 Monate	18 Monate	24 Monate	36 Monate
Min, Max		-44, 23	-48, 27	-57, 22	-46, 58
p-Wert		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0004
95 % KI		-10,5, -5,8	-12,2, -7,1	-12,9, -7,5	-14,4, -4,6
PKU-spezifische POMS Verwirrtheits-Subskala (selbst-berichtet)					
n	170	181	178	169	100
Mittelwert (SD) Verwirrtheits-Score	4 (2,7)	2,4 (2,1)	2,1 (2,2)	2 (2,1)	1,8 (2,1)
Median	4,0	2,0	2,0	1,0	1,0
Min, Max	0, 11,0	0, 8,0	0, 10,0	0, 9,0	0, 9,0
Veränderung gegenüber Baseline (n) ²	-	n=130	n=123	n=117	n=51
Mittelwert (SD)		-1,6 (2,5)	-2 (2,8)	-2,2 (2,7)	-2,2 (3,1)
Median		-1	-2	-2	-2
Min, Max		-7,0, 5,0	-9,0, 6,0	-11,0, 4,0	-11,0, 6,0
p-Wert		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
95 % KI		-2,06, -1,20	-2,46, -1,47	-2,67, -1,70	-3,06, -1,33
Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung (g)					
n	250	160	111	84	46
Mittelwert (SD)	38,5 (27,7)	47,4 (28,6)	50,29 (26,58)	54,3 (26,8)	72,2 (27,4)
Median	29,9	37,7	49,07	51,13	73,85
Min, Max	3,6, 155,5	6,9, 128,8	28,2, 66,7	11,4, 126,7	25, 153,6
Veränderung gegenüber Baseline (n) ²	-	n=154	n=106	n=81	n=44
Mittelwert (SD)		9 (25)	12 (25)	16 (28)	27 (34)
Median		4	9	14	25
Min, Max		- 76, 107,4	-60,2, 85,5	-52,7, 93,8	-57, 100,9
p-Wert		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
95 % KI		4,69, 12,76	7,27, 16,81	9,32, 21,67	17,1, 37,4
Proteinaufnahme aus medizinischer Nahrung (g)					
n	250	160	111	84	46
Mittelwert (SD)	26,3 (28,5)	24,2 (26)	18,2 (24,5)	20,3 (25,6)	9,18 (17,4)
Median	16,8	15,8	0	0	0
Min, Max	0, 120,0	0, 95,0	0, 90,0	0, 90,6	0, 62,5
Veränderung gegenüber Baseline (n) ²		154	106	81	44
Mittelwert (SD)		-4,5 (23)	-10,47 (23,1)	-9,2 (24,7)	-14,6 (31,6)
Median		0	0	0	0
Min, Max		-107, 62,5	-106,6, 62,5	-60, 90,6	-120, 62,5
p-Wert		<0,0170	<0,0001	<0,0012	<0,0039
95 % KI		-8,14, -0,81	-14,92, -6,01	-14,7, -3,77	-24,16, -4,94
SD: standard deviation, g: Gramm, n: Anzahl der Patienten, ADHD: attention deficit hyperactivity disorder, POMS: Profile of mood state, n.a.:nicht angegeben					
1 Anzahl der Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts den Zeitpunkt (Monat 12/Monat 18/Monat 24/Monat 36) der Behandlung erreicht haben und für diesen Zeitpunkt eine geplante Phenylalanin-Bewertung hatten.					
2 Die Veränderung gegenüber der Basislinie basierte auf Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Baseline	12 Monate	18 Monate	24 Monate	36 Monate
<p>Zeitpunkten. Nicht alle Probanden hatten einen Basiswert für ADHS-Unaufmerksamkeit und POMS-Verwirrungswert, der zu Beginn der Studie ermittelt wurde.</p> <p>Der ADHD RS-IV-Fragebogen zur Erfassung der Unaufmerksamkeit umfasst Werte zwischen 0 und 27 Punkten. Höhere Werte entsprechen dabei stärkeren Beeinträchtigungen und bei Werten oberhalb von 9 Punkten liegen in der Regel Symptome vor. Die MCID des ADHD RS IV Unaufmerksamkeit liegt bei 5,2 Punkten.</p> <p>Die PKU-spezifische POMS-Skala zur Messung der Gesamtstimmung (TMD) umfasst Werte zwischen -20 (bester Wert) und 144 Punkten (schlechtester Wert) und die Verwirrtheitskala Werte zwischen 0 (bester Wert) und 12 Punkten (schlechtester Wert). Die MCID des POMS TMD (selbst berichtet) liegt bei 15,53, des PKU-POMS-TMD bei 6,11 und die der PKU POMS Verwirrtheitskala bei 1,03.</p> <p>Quelle: BioMarin_blood_phe_over_time_itt, BioMarin_ADHD IA over time_ITT, BioMarin_ADHD IA GT 9 over time_ITT, BioMarin_POMS_TMD_ITT, BioMarin_PKU_POMS_TMD_ITT, BioMarin_PKU_POMS_Confusion_ITT, BioMarin_natural_protein_over_time_itt</p>					

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	PKU	Ja (beträchtlich)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p>		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

PKU ist eine schwere genetische Stoffwechselstörung, die dazu führt, dass sich Phe im Körper anreichert und vor allem im Gehirn toxisch wirkt. Damit verbunden sind starke neurokognitive und -psychiatrische Beeinträchtigungen, die sich negativ auf die Lebensqualität auswirken und den Alltag der Patienten erheblich erschweren. Hinzu kommt, dass die derzeit verfügbaren Behandlungsoptionen in Form von Sapropterin + Diät oder Diät alleine nicht für alle Patienten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

in Frage kommt und die Diät aufgrund von Nährstoffmangel zahlreiche Komorbiditäten mit sich bringt und die Lebensqualität einschränkt.

Mit Pegvaliase steht erstmals ein Arzneimittel zur Verfügung, das effektiv pathologisch erhöhte Phe-Werte absenkt, nachdem bereits alle anderen Therapieoptionen ausgeschöpft sind und damit einhergehend deren neurotoxische Effekte reduziert werden. Unter der Behandlung mit Pegvaliase verbessern sich neurokognitive Symptome wie Unaufmerksamkeit und Verwirrtheit deutlich, wodurch die mit der Krankheit verbundenen Probleme im alltäglichen Leben erheblich erleichtert werden. Von patientenrelevantem Nutzen ist ebenfalls, dass die meisten Patienten ihre Toleranz von natürlichem Nahrungsprotein deutlich steigern können und der Anteil an medizinischem Nahrungsprotein gesenkt wird, bei gleichzeitig niedrigen Phenylalaninwerten. Die Diätvorschriften sind für viele Patienten mit PKU belastend, sodass diese häufig nicht eingehalten werden und es in der Folge zu einem schädlichen Anstieg der Phenylalaninwerte kommt. Gleichzeitig sind die mit Pegvaliase verbundenen Nebenwirkungen beherrschbar und angemessene Sicherheitsvorkehrungen vorhanden.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Pegvaliase im gegenständlichen Anwendungsgebiet als beträchtlich eingestuft.

Die Aussagekraft, der der Bewertung zugrundeliegenden Phase III-Studien ist jeweils hoch, da die Studienqualität hoch ist und die herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte trotz des offenen Studiendesigns als valide anzusehen sind. Die Studien sind damit für eine Beurteilung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet.

Nach 36 Monaten wurde die mittlere Phe-Konzentration von anfänglich 1233 $\mu\text{mol/l}$ auf 341 $\mu\text{mol/l}$ gesenkt. 75 % der Patienten erreichten einen Phe-Wert $<600 \mu\text{mol/l}$. Der Vergleich mit Placebo zeigt, dass die Werte nach Absetzen von Pegvaliase wieder auf die Ausgangswerte steigen. Zusätzlich zeigt der historische Vergleich mit erwachsenen Patienten aus dem PKUDOS Register, dass unter Pegvaliase deutlich mehr Patienten Phe-Werte $<600 \mu\text{mol/l}$ erreichen, als unter Sapropterin+ Diät oder Diät alleine. Angesichts der bekannten negativen Auswirkungen zu hoher Phe-Konzentrationen, insbesondere des toxischen Einflusses auf das Gehirn ist dieses Ergebnis sowohl klinisch als auch patientenrelevant.

Erwachsene PKU-Patienten weisen häufig aufgrund hoher oder instabiler Phe-Werte Defizite in den exekutiven Funktionen auf und haben erhebliche Aufmerksamkeitsprobleme. Bei Patienten mit einem symptomatischen ADHD RS Unaufmerksamkeitsscore >9 konnte unter langfristiger Pegvaliase-Behandlung eine deutliche Verbesserung gemessen werden. Im Schnitt verbesserte sich der Wert nach 36 Monaten signifikant von anfangs 15,3 Punkten auf 5,1 Punkte ($p<0,0001$) und damit unterhalb des Grenzwertes von 9. Der MCID bei Erwachsenen liegt bei 5,2 Punkten und zeigt, dass die Ergebnisse als patientenrelevant einzustufen sind.

Des Weiteren wurden Stimmungssymptome mit Hilfe der POMS Skala und der PKU-POMS Skala gemessen. Im Vergleich zum Baseline-Wert vor der Pegvaliase Behandlung verbesserte sich die Stimmung gemessen mittels dem POMS-TMD und der Verwirrtheitssubskala des PKU-POMS nach 36 Monaten um -20,4 ($p<0,0016$, KI: -32,64, -8,11) bzw. -2,2 Punkte

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

($p < 0.0001$, KI: -3,06, -1,33). Diese Veränderungen liegen deutlich oberhalb der MCIDs von 15,53 und 1,03 und sind patientenrelevant.

Des Weiteren konnte für alle ADHD-RS IV und POMS Endpunkte eine signifikante Korrelation mit dem Phe-Wert gezeigt werden, so dass dieser als Surrogat verwendet werden kann.

Die Ergebnisse zeigen, dass bei einer langfristigen Behandlung mit Pegvaliase, die zu einer nachhaltigen Senkung der Phe-Werte führt, klinisch relevante Verbesserungen der Unaufmerksamkeits- und Stimmungs-Symptome beobachtet werden. Dies wirkt sich deutlich positiv auf den Alltag der Patienten in Bezug auf Arbeit, Beziehungen und ihre Organisationsfähigkeit aus.

Zusätzlich liegt ein medizinischer Zusatznutzen in Bezug auf den Endpunkt „Natürliche Proteinaufnahme“ vor. Die Patienten konnten ihre Proteinzufuhr aus natürlicher Nahrung steigern und gleichzeitig die Proteinzufuhr aus medizinischen Lebensmitteln senken. Nach 36 Monaten zeigte sich eine Zunahme des Proteins aus natürlicher Nahrung von 27,3 g/Tag ($p < 0.0001$, KI: 17,1, 37,4). Die Proteinzufuhr aus medizinischer Nahrung nahm um -14,6 g/Tag ($p < 0.0039$, -24,16, -4,94) ab. Da die strikte Diät einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hat, halten sich die meisten Patienten nicht an die Diätvorschriften. Zudem sind die medizinischen Lebensmittel teuer und kaum genießbar. Auch die mit der Diät verbundenen Komorbiditäten in Folge der Mangelernährung zeigen, dass Pegvaliase mit der Möglichkeit, die Diät zu lockern oder gar zu beenden, eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität darstellt.

Die Ergebnisse zur Sicherheit von Pegvaliase zeigen, dass die meisten UEs während der frühen Behandlungsphase (Induktion/Titration) auftreten und unter fortgesetzter Pegvaliase-Behandlung abnehmen. Schwere UEs traten in der frühen Behandlungsphase bei 8,4 % der Patienten auf und nach mehr als drei Jahren nur noch bei 3,3 % der Probanden. Es ist anzunehmen, dass diese Rate im klinischen Alltag niedriger sein wird, da die im Verlauf der Studie getroffenen zusätzlichen Sicherheitsvorkehrungen zu greifen scheinen. Die schweren oder sehr schweren UEs sind insgesamt beherrschbar. Zumeist handelt sich dabei im weitesten Sinne um zu erwartende Überempfindlichkeitsreaktionen und BioMarin hat diesbezüglich angemessene Sicherheitsvorkehrungen getroffen.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Pegvaliase wird zur Behandlung von Patienten mit einer bestehenden PKU eingesetzt. Die Zielpopulation von Pegvaliase umfasst erwachsene PKU Patienten ≥ 16 Jahre, die trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind und unkontrollierte Phe-Werte im Blut $>600 \mu\text{mol/l}$ aufweisen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Sapropterin stellt die erste pharmakologische Behandlungsmöglichkeit für PKU Patienten dar. Als künstliches Chaperon für die PAH unterstützt es diese in ihrer Restfunktion. Sapropterin kommt dementsprechend hauptsächlich für die Behandlung von Patienten in Frage, welche eine Restaktivität der PAH aufweisen. Dies entspricht etwa 20 – 56 % der PKU Patienten. Eine Analyse von deutschen Versorgungsdaten zeigt jedoch, dass Sapropterin bei <5 % der erwachsenen PKU Patienten eingesetzt wird.

Der derzeitige Standard der Versorgung der PKU stellt die Diät dar. Bei der Diät muss ein strenger Verzicht Phe-haltiger Nahrungsmittel befolgt werden und die dadurch entstehende Mangelernährung durch Aminosäure-Mischungen ausgeglichen werden, was vor allem für Jugendliche und Erwachsene eine große Herausforderung darstellt. Die Schwere der PKU ist negativ mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten assoziiert. Aus diesem Grund halten sich die Patienten meist nur teilweise oder gar nicht an die strengen Vorgaben und sind nicht an eine PKU-Klinik angebunden. Nur etwa 50 % der Patienten, die eine restriktive Diät einhalten, erreichen Phe-Werte $<600 \mu\text{mol/l}$. Als Folge der erhöhten Phe-Werte und/oder der Diät leiden erwachsene mit PKU unter einer Vielzahl von Komorbiditäten, insbesondere neurokognitiver und neuropsychiatrischer Natur, wie z.B. Depressionen, Angststörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Stimmungsstörungen, etc.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine Vielzahl der neuro-assoziierten Komorbiditäten sind reversibel und können durch eine effektive Senkung der Phe-Werte zurückgebildet werden.

Pegvaliase kann durch die Senkung des Phe-Wertes bei gleichzeitiger Erhöhung der Proteinzufuhr aus natürlichen Nahrungsmitteln neuropsychiatrische und -kognitive Symptome vermindern. Gleichzeitig ermöglicht es den Patienten, ihre Proteinzufuhr vermehrt aus natürlichen Nahrungsmitteln zu decken wodurch die mit der Krankheit verbundenen Probleme im alltäglichen Leben erheblich erleichtert werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	PKU	435

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	PKU	Patienten ab dem Alter von 16 Jahren mit Phenylketonurie (PKU), deren Phenylalaninwerte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phenylalaninwerte im Blut von über 600 µmol/l)	beträchtlich	435
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	PKU	Im ersten Behandlungsjahr: 203.311,06	Im ersten Behandlungsjahr: 88.440.311,1
		In den Folgejahren: 279.620,41	In den Folgejahren: 121.634.878,4
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Im ersten Behandlungsjahr: 88.440.311, 1
In den Folgejahren: 121.634.878,4

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	PKU	Patienten ≥ 16 Jahre, mit diagnostizierter PKU, deren Phenylalaninwerte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phenylalaninwerte im Blut von über 600 $\mu\text{mol/l}$)	Im ersten Behandlungsjahr: 203.311,06 In den Folgejahren: 279.620,41	Im ersten Behandlungsjahr: 88.440.311,1 In den Folgejahren: 121.634.878,4
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Im ersten Behandlungsjahr: 88.440.311,1
In den Folgejahren: 121.634.878,4

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Die Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Pegvaliase wird durch eine subkutane Injektion verabreicht, wobei jede vorgefüllte Spritze nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt ist.

Patienten müssen zu Beginn einer Behandlung mit Pegvaliase einer Induktions- und Titrationsphase unterlaufen. Es folgt innerhalb der ersten 9 Wochen eine langsame Auftitration von Pegvaliase und anschließend folgt eine Erhaltungsphase von etwa 18 Wochen bei der Patienten 20 mg Pegvaliase pro Tag erhalten. Anschließend erfolgt eine Patienten-individuelle Auftitration bis zu max. 60 mg pro Tag. Patienten sind in den ersten 6 Monaten der Behandlung dazu angehalten, als Prämedikation für mögliche Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Pegvaliase ein H1-Rezeptor-Antagonist, ein H2-Rezeptor-Antagonist und Antipyretikum einzunehmen.

Pegvaliase kann durch den Patienten selbst injiziert werden, allerdings sollte vor der Behandlung eine Schulung des Patienten und eines Betreuers durch medizinisches Fachpersonal erfolgen. Während dieser Schulung sollte der Patient die ordnungsgemäße Selbstverabreichung erlernen und sowohl der Patient als auch der Betreuer müssen darin geschult werden, die Anzeichen und Symptome einer akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktion zu erkennen, entsprechend zu handeln und gegebenenfalls Adrenalin richtig zu verabreichen. Die Patienten sollten angewiesen werden, während der Pegvaliase-Behandlung jederzeit ein Adrenalin-Injektionsgerät bei sich zu tragen.

Die Erstverabreichung(en) sollte (sollten) unter Aufsicht eines medizinischen Fachpersonals durchgeführt werden und die Patienten sollten mindestens 60 Minuten nach jeder dieser ersten Injektionen durch einen Betreuer genau beobachtet werden.

Für mindestens die ersten 6 Monate der Behandlung, wenn der Patient selbst injiziert (d.h. wenn die Verabreichung nicht unter ärztlicher Aufsicht steht), muss ein Beobachter während und mindestens 60 Minuten nach jeder Verabreichung anwesend sein. Ein Beobachter ist jemand, der während und nach der Pegvaliase-Verabreichung mit dem Patienten anwesend ist und in der Lage ist, die Anzeichen und Symptome einer akuten systemischen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Überempfindlichkeitsreaktion zu erkennen, medizinische Notfallhilfe zu rufen und bei Bedarf Adrenalin zu verabreichen. Nach 6 Monaten Behandlung sollte medizinisches Fachpersonal beurteilen, ob die Anwesenheit eines Betreuers für die folgenden Selbstinjektionen des Patienten erforderlich ist oder nicht.

Die empfohlenen Injektionsstellen am Körper sind: die vordere Mitte der Oberschenkel und der untere Teil des Bauches mit Ausnahme von 5 cm direkt um den Nabel herum. Wenn eine Pflegekraft die Injektion verabreicht, sind auch die Oberseite des Gesäßes und die Rückseite der Oberarme geeignete Injektionsstellen.

Pegvaliase sollte nicht in Leberflecken, Narben, Muttermale, Prellungen, Ausschläge oder Bereiche injiziert werden, in denen die Haut hart, empfindlich, rot, beschädigt, verbrannt, entzündet oder tätowiert ist. Die Injektionsstelle sollte auf Rötung, Schwellung oder Empfindlichkeit überprüft werden.

Patienten oder Pflegepersonal sollte empfohlen werden, die Stellen für subkutane Injektionen zu wechseln. Wenn für eine Einzeldosis mehr als eine Injektion erforderlich ist, sollte jede Injektionsstelle mindestens 5 cm von einer anderen Injektionsstelle entfernt sein.

Pegvaliase ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis hellgelbe Lösung. Die Lösung sollte nicht verwendet werden, wenn sie verfärbt oder trüb ist oder wenn sichtbare Partikel vorhanden sind.