

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pegvaliase (Palynziq™)

BioMarin International Limited

Modul 3 A

Patienten mit Phenylketonurie ab 16 Jahren mit unzureichender Phenylalanin-Kontrolle ($>600 \mu\text{mol/l}$)

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	31
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	35
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	39
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	41
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	54
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	54
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	57
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	59
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	60
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	66
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	67
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	68
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	68
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	69
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	69
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	79
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	79
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	79
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	85
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	86
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	86

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Studien, die oxidativen Stress bei PKU zeigen.....	20
Tabelle 3-2: Komorbiditäten bei Patienten mit PKU	23
Tabelle 3-3: Richtwerte für Phenylalaninwerte im Blut der europäischen und amerikanischen Leitlinie	28
Tabelle 3-4: Inzidenz der PKU von 2004-2016 in Deutschland	36
Tabelle 3-5: Prävalenz und Inzidenz der PKU in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre	38
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	39
Tabelle 3-7: Herleitung der Prävalenz	40
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	41
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	63
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	64
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	66
Tabelle 3-17: Dosierungsschema von Pegvaliase	71
Tabelle 3-18: Häufigkeit der auftretenden Nebenwirkungen während der Induktions-, Titrations und Erhaltungsphase.	77
Tabelle 3-19: Maßnahmen zur Risikominimierung	83

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1 Darstellung des Designs der Pegvaliase Phase 3 Studien.....	9
Abbildung 3-2 Stoffwechsel von Phenylalanin.....	17
Abbildung 3-3: Integrität der weißen Substanz.....	18
Abbildung 3-4: Mechanismen unterschiedlicher Auswirkungen hoher Phenylalaninwerte im Gehirn.....	21
Abbildung 3-5: Auftretende Komorbiditäten.....	25
Abbildung 3-6: Prävalenzraten ausgewählter Komorbiditäten.....	26
Abbildung 3-7: Häufigste Komorbiditäten.....	27
Abbildung 3-8: Metabolische Einstellung der bis 2015 transferierten PKU-Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten.....	32
Abbildung 3-9: Anteile von PKU-Patienten nach Altersgruppen.....	33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HIAA	Hydroxytryptophan
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
ADHD RS	Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale
BH4	Tetrahydrobiopterin
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Konfidenzintervall
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
DDD	Defined Daily Dose
DGNS	Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DOPA	3,4-Dihydroxyphenylalanin
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESPKU	European Society for Phenylketonuria and Allied Disorders Treated as Phenylketonuria
EU	Europäische Union
EURD	European Union reference dates
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomograohie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMP	Glykomakropeptide
GOP	Gebührenordnungsposition
HCP	Healthcare professional
HTP	Hydroxytryptophan
HPA	Hyperphenylanaemie
HVA	Homovanillinsäure
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IU	International Unit
I/T/M	Induktion / Titration / Maintenance
IQ	Intelligenzquotient
KI	Konfidenzintervall
LAT1	Large neutral amino acid transporter
LNAA	Large, neutral amino acid
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen
MRT	Magnetresonanztomographie
OD	Orphan Drug

Phe	Phenylalanin
PKU	Phenylketonurie
POMS	Profile of mood states
PPU	Preis des Pharmazeutischen Unternehmers
PR	Prävalenzrate
QoL	Quality of Life
RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
Tyr	Tyrosin
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Pegvaliase (Palynziq™) 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) [1].

Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 [2] 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 [3]. Der Orphan Drug - Status wurde seitens der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) am 26. März 2019 durch das zuständige Komitee (COMP) sowie im Rahmen der Zulassung bestätigt. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden 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.

Die Zulassung von Pegvaliase basiert im Wesentlichen auf zwei Phase 3 Studien [4, 5], BMN 165-301 (PRISM-1) und BMN 165-302 (PRISM-2). Die randomisierte, parallelarmige Open-Label Phase-3-Studie PRISM-1 wurde an 261 zuvor mit Pegvaliase-unbehandelten PKU Patienten im Alter zwischen 16 Jahren und 70 Jahren durchgeführt, die einen Phenylalaninwert von >600 µmol/l aufwiesen. Pegvaliase wurde in PRISM-1 in der Induktionsphase für 4 Wochen als Niedrigdosisinduktion von 2,5 mg pro Woche verabreicht, gefolgt von einer langsamen Aufwärts-Titration, um eine Erhaltungsdosis von entweder 20 mg oder 40 mg zu erreichen. Dieses Dosierungsschema wird als Induktion, Titration, Maintenance (I/T/M) bezeichnet.

Bei der BMN 165-302 (PRISM-2) Studie handelt es sich um eine randomisierte, teils doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Phase-3-Studie, bestehend aus 4 Teilen zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pegvaliase bei 250 Erwachsenen (16 bis ≤70 Jahre) mit PKU. Patienten der Studie 165-301 wurden in die Studie 165-302 aufgenommen. Zusätzlich wurden einige Patienten aus früheren Phase 2 Studien (PAL-002, PAL-004, 165-205) in die Studie 165-302 aufgenommen. Die Studie 165-302 besteht aus vier Teilen:

Teil 1: „Open label“ Periode über 13 Wochen, mit Probanden, die an einer früheren Pegvaliase Studie teilgenommen haben und in der Lage waren, ihre Dosis von 20 mg oder 40 mg aufrechtzuerhalten. Probanden, die in Teil 1 der Studie 165-302 eine mittlere Reduktion der Phenylalaninwerte im Blut von $\geq 20\%$ (basierend auf einem Mittelwert von zwei aufeinanderfolgenden Bewertungen) gegenüber den Ausgangswerten erreichten, waren zur Teilnahme an Teil 2 berechtigt. Das Einschlusskriterium für Teil 2 wurde so gewählt, um eine

Patientenpopulation zu identifizieren, bei der ein Wiederanstieg des Phenylalaninwertes im Blut unter Placebo innerhalb von 8 Wochen nachweisbar wäre. Alle übrigen Patienten wurden in Teil 4 der Studie weiterbehandelt.

Teil 2: Eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, vierarmige Unterbrechungsphase (RDT, randomized discontinuation trial) von 8 Wochen. Das RDT-Design wurde gewählt, um die Wirkung der Pegvaliase-Behandlung im Vergleich zu Placebo bezogen auf den Phenylalaninwert zu zeigen. Teil 2 wurde nach 13 Wochen begonnen, um das potenzielle Risiko der Entblindung durch Nebenwirkungen wie Überempfindlichkeitsreaktionen, die häufiger in der Frühbehandlung auftreten, zu verringern. Die relativ kurze Dauer von 8 Wochen wurde gewählt, weil es als unethisch angesehen wurde, Patienten, welche bereits eine deutliche Reduktion ihres Phenylalaninwertes erreicht hatten, länger als 8 Wochen wieder deutlich erhöhten Phenylalaninwerten auszusetzen.

Teil 3: Open label Phase zur Bewertung der Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) durch Blutentnahmen und anschließende Analysen.

Teil 4: Open-Label-Erweiterung zur Bewertung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Pegvaliase in flexibler Dosierung bis zu 60 mg/Tag. Die Probanden gingen nach Abschluss von Teil 3 in Teil 4 über oder wenn sie nicht zur Teilnahme an Teil 1 oder Teil 2 berechtigt waren. Patienten, welche in der Studie 165-301 ihre Dosis von 20 mg oder 40 mg nicht aufrechterhalten konnten, waren nicht zur Teilnahme an Teil 1 berechtigt und gingen sofort in Teil 4 über.

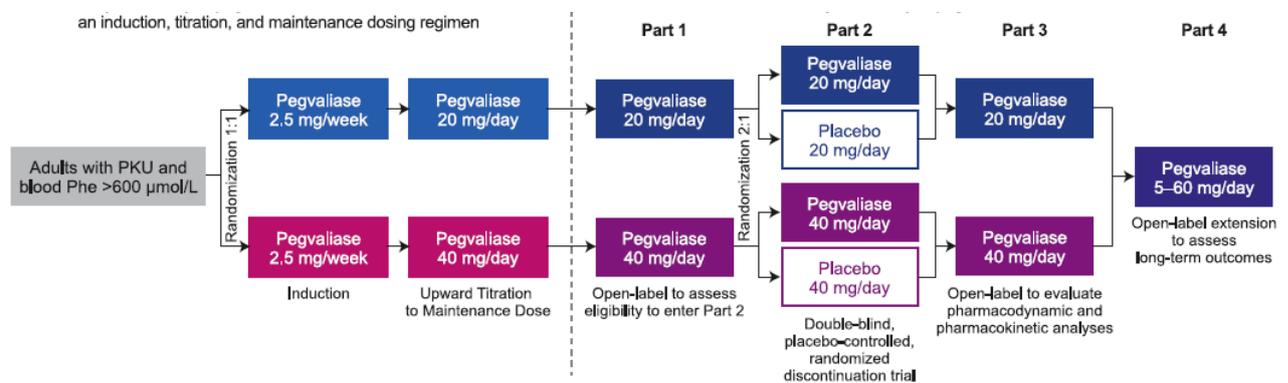


Abbildung 3-1 Darstellung des Designs der Pegvaliase Phase 3 Studien

Entnommen aus Thomas et al. (2018) [6].

Da es sich bei Pegvaliase um ein Orphan Drug handelt, muss keine zweckmäßige Vergleichstherapie benannt werden. Im Folgenden wird jedoch kurz auf die aktuellen Behandlungsoptionen eingegangen.

Derzeitige Behandlungsoptionen

Bei der PKU handelt sich um einen Mangel des Enzyms Phenylalaninhydroxylase, sodass Phenylalanin (Phe) im Körper nicht gespalten werden kann und daraus eine Anreicherung von Phenylalanin in Körperflüssigkeiten und dem Gehirn resultiert. Dies führt zu Toxizitäten und Morbiditäten/Komorbiditäten. Eine detaillierte Darstellung erfolgt in Kapitel 3.2.1, da hier im Folgenden kurz die aktuellen Behandlungsmöglichkeiten dargestellt werden sollen.

Die aktuellen Möglichkeiten der PKU-Behandlung bzw. des Managements in Deutschland sind:

- (i) Reduzierung der Phenylalanin-Aufnahme durch eine phenylalaninarme Ernährung
- (ii) Gabe von Phenylalanin-freien L-Aminosäure-Mischungen als Proteinquelle
- (iii) Sapropterin in Kombination mit phenylalaninärmer Ernährung

Das Management der PKU über die Ernährung wurde erstmalig im Jahr 1953 von Horst Bickel vorgeschlagen und stellt bis heute die Grundlage des PKU-Managements dar. Ziel der Diät ist eine strenge Restriktion der Zufuhr natürlicher Proteine, um damit die Aufnahme des für PKU Patienten toxischen Phenylalanins zu reduzieren und die Phenylalaninwerte im Blut zu senken [7]. Dabei muss auf eiweißreiche Lebensmittel (z.B. Fleisch, Fisch, Eier, herkömmliches Brot, Milch und Milchprodukte, Hülsenfrüchte) verzichtet werden. Zugleich müssen Aspartamhaltige Produkte vermieden werden, da Aspartam im Körper zu Phenylalanin abgebaut wird. Der Verzicht auf Proteine sollte durch medizinische Nahrungsergänzungsmittel ausgeglichen werden, um Mangelerscheinungen vorzubeugen. Die zur Verfügung stehenden medizinischen Produkte werden als nahezu „ungenießbar“ beschrieben [8]. Die meisten jugendlichen und erwachsenen Patienten sind nicht in der Lage, eine gute Kontrolle der Phenylalaninzufuhr allein durch die Ernährung zu erreichen und aufrechtzuerhalten [9, 10]. Enns et al. 2010 beschreiben, dass 88 % der erwachsenen PKU Patienten nicht in der Lage sind, eine Diät einzuhalten [11]. Außerdem hat sich gezeigt, dass, selbst wenn die Einhaltung der Diät gelingt, die Mehrheit der Patienten die in den EU-Behandlungsrichtlinien empfohlenen Phenylalaninwerte (<600 µmol/l) nicht erreichen kann [9, 12, 13]. Die strikte phenylalaninarme Diät beinhaltet den Verzicht auf proteinhaltige Nahrungsmittel, sodass die aufgenommene Nahrung deutlich geringere Sättigungswerte und reduzierte thermische Effekte aufweist. Dies resultiert oft, in Kombination mit vielen aufgenommen Kohlenhydraten, in Problemen mit Fettleibigkeit der betroffenen Patienten. Um trotz der restriktiven Diät eine ausreichende Energie-, Vitamin- und Eiweißzufuhr zu gewährleisten, ist die Supplementation mit phenylalaninfreien Aminosäuremischungen notwendig.

Sapropterin-Dihydrochlorid (Sapropterin, Kuvan®) ist das bisher einzige, zugelassene Medikament zur Behandlung der PKU. Der Phenylalaninhydroxylase-Aktivator Sapropterin-Dihydrochlorid ist seit Dezember 2008 als erste pharmakologische Behandlung der PKU von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) zugelassen worden [14]. Die Wirksamkeit von

Sapropterin beruht auf dem Vorhandensein restlicher Phenylalaninhydroxylase-Enzymaktivität. Bei Tetrahydrobiopterin (BH4) handelt es sich um einen natürlich vorkommenden essenziellen Cofaktor der Phenylalaninhydroxylase. Sapropterin ist eine künstliche Form des natürlichen BH4 und wirkt als pharmazeutisches Chaperon von Phenylalaninhydroxylase. Daraus resultierend erhöht es die restliche Phenylalaninhydroxylase Aktivität und damit den Stoffwechsel von Phenylalanin zu Tyrosin, wodurch die hohen Phenylalaninwerte im Blut gesenkt werden [15-17]. Sapropterin ist für die Verwendung in Verbindung mit einer phenylalaninarmen Ernährung zur Senkung des Phenylalaninwertes indiziert und wird bei Erwachsenen und Kindern jeden Alters mit PKU zur Behandlung von Hyperphenylalanämie eingesetzt, bei denen nachgewiesen wurde, dass sie auf eine solche Therapie ansprechen [17, 18]. Dies entspricht etwa 20-56 % der Patienten [17, 19, 20]. Somit ist der Bedarf einer alternativen Therapie, für bisher nicht erfolgreich behandelte PKU Patienten, hoch.

Bei Pegvaliase handelt es sich um eine Therapie, die die zugrundeliegende Ursache der PKU direkt anspricht, indem sie die fehlende oder mangelhafte Phenylalanin-metabolisierende Enzymaktivität substituiert. In einer Langzeit Studie konnte gezeigt werden, dass Pegvaliase innerhalb von 24 Monaten signifikant den Phenylalaninwert im Blut bei 69 % der Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 16 Jahre unter den empfohlenen Richtwert von $600 \mu\text{mol/l}$ senkt. 52 % der Patienten erreichten sogar Werte unter $120 \mu\text{mol/l}$, die im Normbereich von Gesunden liegen. Die Absenkung der Phenylalaninwerte im Blut hat dazu geführt, dass bei den Patienten signifikante und klinisch relevante Verbesserungen in neurokognitiven und -psychiatrischen Symptomen, wie Unaufmerksamkeit (gemessen mittels ADHD RS) und Stimmung (gemessen mittels POMS) erzielt wurden. Diese Verbesserungen der neurokognitiven Parameter korrelierten signifikant mit der Verbesserung der Phenylalaninwerte. Patienten mit den höchsten Reduktionen der Phenylalaninwerte im Blut erzielten die größte Verbesserung der neurokognitiven Parameter. Zudem waren die meisten Patienten langfristig in der Lage, die natürliche Proteinzufuhr zu erhöhen, wobei sie ihre Ernährung nicht mehr so streng kontrollieren mussten und trotzdem kontrollierte Phenylalaninwerte aufwiesen. Damit verbunden konnten sie gesundheitliche und soziale Vorteile erfahren.

Insgesamt bietet Pegvaliase eine nachhaltige Behandlung für eine klar definierte Gruppe erwachsener Patienten mit PKU und hilft ihnen, gesundheitliche und soziale Herausforderungen zu vermeiden. Dies ermöglicht den Patienten, normal am gesellschaftlichen Leben teilzunehmen.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der

Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur Anwendung von Pegvaliase fand am 15.03.2019 statt.

Beratungsanforderung: 2019-B-011

Wie bereits beschrieben, handelt es sich bei Pegvaliase um ein „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug). Der medizinische Zusatznutzen gilt damit als belegt, das Ausmaß wird auf Grundlage der Zulassungsstudien festgestellt. Für Pegvaliase ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Pegvaliase ist entsprechend Verordnung Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens [2, 3]. Bei diesen Arzneimitteln gilt gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt, sodass Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nicht vorgelegt werden müssen (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V) [21]. Daher wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Pegvaliase keine zVT durch den G-BA bestimmt.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben zur zugelassenen Indikation von Pegvaliase wurden der Fachinformation des Arzneimittels entnommen [1]. Für Pegvaliase wurde vom Komitee für Orphan Drug Arzneimittel (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) der Europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 28.01.2010 der Orphan Drug-Status bestätigt, welcher auf der Homepage der EMA dokumentiert und abrufbar ist (EU/3/09/708) [3]. Der Orphan Drug-Status von Pegvaliase wurde im Rahmen des

Zulassungsverfahrens von der EMA am 26. März 2019 bestätigt. Des Weiteren liegt die Niederschrift des G-BA Beratungsgesprächs dem Dossier bei [22].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Pegvaliase. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/palynziq-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 09.05.2019]. 2019

2. Das europäische Parlament und der Rat der europäischen Union, Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für seltene Leiden. URL: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2000R0141:20090807:DE:PDF>, [Aufgerufen am: 29.01.2019]. 1999

3. European Medicines Agency, Public summary of opinion on orphan designation Pegvaliase. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/09/708-public-summary-opinion-orphan-designation-pegylated-recombinant-phenylalanine-ammonia-lyase_en.pdf, [Aufgerufen am: 29.01.2019]. 2010

4. BioMarin International Ltd., A Phase 3, Open-Label, Randomized, Multi-Center Study to Assess the Safety and Tolerability of an Induction, Titration, and Maintenance Dose Regimen of BMN165 Self-Administered by Adults With Phenylketonuria Not Previously Treated with BMN165 [Aufgerufen am: 17 März 2017]. 2017

5. BioMarin International Ltd., A Four-Part, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Four-Arm, Discontinuation Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Subcutaneous Injections of BMN165 Self Administered by Adults with Phenylketonuria [Aufgerufen am: 28 April 2017]. 2017

6. Thomas, J., Levy, H., Amato, S., Vockley, J., Zori, R. et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Mol Genet Metab* 2018; 124(1): 27-38.

7. Macleod, E. L., Ney, D. M. Nutritional Management of Phenylketonuria. *Ann Nestle Eng* 2010; 68(2): 58-69.

8. Rohr, F. J., Munier, A. W., Levy, H. L. Acceptability of a new modular protein substitute for the dietary treatment of phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24(6): 623-30.
9. Trefz, F. K., van Spronsen, F. J., MacDonald, A., Feillet, F., Muntau, A. C. et al. Management of adult patients with phenylketonuria: survey results from 24 countries. *Eur J Pediatr* 2015; 174(1): 119-27.
10. Walter, J. H., White, F. J., Hall, S. K., MacDonald, A., Rylance, G. et al. How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *Lancet* 2002; 360(9326): 55-7.
11. Enns, G. M., Koch, R., Brumm, V., Blakely, E., Suter, R. et al. Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: revisiting the evidence. *Mol Genet Metab* 2010; 101(2-3): 99-109.
12. Thiele, A. G., Mütze, U., Rohde, C., Arelin, M., Kirmse, S. et al. Transfer, Transition und kontinuierliche Erwachsenenbetreuung von Patienten mit Phenylketonurie (PKU). *Kinder und Jugendmedizin* 2016; 6/16: 418-426.
13. van Wegberg, A. M. J., MacDonald, A., Ahring, K., Belanger-Quintana, A., Blau, N. et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12(1): 162.
14. European Medicines Agency, EPAR summary for the public. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/overview/kuvan-epar-summary-public_en.pdf, [Aufgerufen am: 29.01.2019]. 2017
15. Burton, B. K., Grange, D. K., Milanowski, A., Vockley, G., Feillet, F. et al. The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label, screening study. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30(5): 700-7.
16. Levy, H. L., Milanowski, A., Chakrapani, A., Cleary, M., Lee, P. et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2007; 370(9586): 504-10.
17. Vockley, J., Andersson, H. C., Antshel, K. M., Braverman, N. E., Burton, B. K. et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2014; 16(2): 188-200.

18. Camp, K. M., Parisi, M. A., Acosta, P. B., Berry, G. T., Bilder, D. A. et al. Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. *Mol Genet Metab* 2014; 112(2): 87-122.

19. European Medicines Agency, CHMP ASSESSMENT REPORT FOR Kuvan. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/kuvan-epar-public-assessment-report_en.pdf, [Aufgerufen am: 28.08.2018]. 2008

20. European Medicines Agency, EPAR - Product Information Kuvan. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kuvan-epar-product-information_en.pdf, [Aufgerufen am: 29.01.2019]. 2018

21. Gemeinsamer Bundesausschuss, Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1746/VerfO_2018-11-01_iK-2019-01-18.pdf, [Aufgerufen am: 29.01.2019]. 2018

22. Gemeinsamer Bundesausschuss, Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch - Pegvaliase zur Behandlung von Patienten mit Phenylketonurie ab 16 Jahren indiziert [Aufgerufen am: 07.06.2019]. 2019

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Die PKU ist eine angeborene Stoffwechselkrankheit, bei der es zu einem Mangel der Enzymaktivität der Phenylalaninhydroxylase kommt. Die Phenylalaninhydroxylase wandelt Phenylalanin in Tyrosin um. Phenylalanin ist eine aromatische Aminosäure und kommt in allen Proteinen und Peptiden vor. Somit wird Phenylalanin über die Nahrung aufgenommen. Auf Grund des Enzymmangels wird Phenylalanin bei Patienten mit PKU nicht in Tyrosin umgewandelt und es kommt zu einer Anreicherung von Phenylalanin im Körper, was zu toxikologischen Schäden und Morbiditäten/Komorbiditäten führt. Als dieser Behandlungsbedarf erkannt worden ist, entwickelte Dr. Robert Guthrie im Jahre 1963 einen

Bakterienhemmtest zur Identifikation einer bestehenden PKU aus dem Trockenblut auf einer Filterpapierkarte von Neugeborenen (Gutrietest) [1]. Dieser Test bildete die Grundlage für das 1969 flächendeckend eingeführte Neugeborenencreening zur frühen Identifikation einer bestehenden PKU bei Neugeborenen. Somit konnte erstmals bei einer genetischen Erkrankung unmittelbar nach Geburt eine frühzeitige Behandlung initiiert werden, um Folgeschäden für die betroffenen Kinder zu vermeiden. Bis heute stellt das Neugeborenencreening die Methode zur frühzeitigen Identifikation der PKU dar. Die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten bestehen aus einer phenylalaninarmen Diät, bei der die Phenylalaninzufuhr streng kontrolliert werden muss. Es wird davon ausgegangen, dass im Kindesalter durch die strikte Überwachung der Eltern und einem guten, pädiatrischen Versorgungssystem meist eine hohe Adhärenz der Diäteinhaltung vorliegt. Für erwachsene Patienten ist jedoch bekannt, dass der Großteil deutlich erhöhte, unkontrollierte Phenylalaninwerte aufweist. Aufgrund der toxischen Effekte erhöhter Phenylalaninwerte raten die EU Guidelines deshalb zu einer lebenslangen Therapie der PKU. Pegvaliase bietet diesen Patienten nun eine therapeutische Behandlungsoption, ihre Phenylalaninwerte kontrollieren zu können und dabei ihre Toleranz gegenüber natürlichem Protein zu erhöhen.

Pathogenese

PKU ist eine schwere, unheilbare, autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die durch Mutationen im Phenylalaninhydroxylase-Gen verursacht wird. Die PKU wird durch einen Mangel der Enzymaktivität von Phenylalaninhydroxylase ausgelöst, indem Phenylalanin nicht oder nicht in ausreichendem Maße abgebaut wird. Die Anreicherung von Phenylalanin im Gehirn führt zu schweren neurologischen Störungen. Normalerweise wird die Phenylalaninhydroxylase in der Leber synthetisiert und katalysiert den Umbau der Aminosäure Phenylalanin in Tyrosin. Die Phenylalaninhydroxylase besteht aus drei Domänen: einer regulatorischen, einer katalytischen und einer, die für die Tetramisierung verantwortlich ist. Hauptursache für den Funktionsverlust der Phenylalaninhydroxylase ist eine Fehlfaltung des Proteins, welche durch Mutationen in Aminosäureketten verursacht wird. Dies führt zu konformativen Veränderungen in der Tertiär- bzw. Quartärstruktur der Phenylalaninhydroxylase, wodurch die für die physiologische Funktion essenzielle Kommunikation zwischen flexiblen Regionen im gesamten Protein gestört ist [2]. Das aktive Enzym liegt als Tetramer vor und benötigt für die Hydroxylierung von Phenylalanin den Cofaktor BH₄, molekularen Sauerstoff und Eisen [3]. Der vollständige Verlust bzw. eine verminderte Enzymaktivität der Phenylalaninhydroxylase führt zu einer Akkumulation und Erhöhung von Phenylalanin [4, 5], welches toxisch auf das Gehirn wirkt [6] und strukturelle Veränderungen im Gehirn (Anomalien der weißen Substanz) mit Myelinscheidenverlust verursacht [7].

In Abbildung 3-2 wird der Stoffwechsel von Phenylalanin (5) dargestellt. Bei einem gesunden Menschen wird Phenylalanin teils für die Proteinsynthese genutzt und teils durch die Phenylalaninhydroxylase in Tyrosin umgewandelt. Bei einer defekten Phenylalaninhydroxylase kann aus Phenylalanin kein Tyrosin mehr hergestellt werden. Die gestörte Tyrosinsynthese führt zu einem DOPA-Mangel (9) und damit zu einer verringerten

Synthese von Neurotransmittern wie Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin, wodurch die Übertragung von Nervenimpulsen im Zentralnervensystem gehemmt ist. Die Beeinträchtigung der normalen Neurotransmittersynthese wirkt sich auf die Stimmung von PKU-Patienten aus [8]. Durch den DOPA-Mangel ist auch die Pigmentbildung (Melanin) in Haut, Augen und Haaren reduziert. Dies führt zu dem typischen Anzeichen der hellen und fahlen Hautfarbe bei PKU-Erkrankten [9]. Der hohe Phenylalaninwert bewirkt eine Unterversorgung des Hirngewebes mit neutralen Aminosäuren (z.B. Tyrosin, Tryptophan, Leucin), da das genutzte Transporter-Protein LAT1, welches benötigt wird, um die Blut-Hirn-Schranke zu passieren, eine höhere Affinität gegenüber Phenylalanin besitzt. Des Weiteren führen die hohen Phenylalaninwerte auch zu einer Hemmung der Proteinsynthese [10] und zu einer gestörten oder verzögerten Entwicklung von Dendriten und Synapsen in der Großhirnrinde [11]. Es kommt zu einer Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen, einschließlich der Beeinträchtigung der Fähigkeit, grundlegende kognitive Aufgaben wie Fokussierung, Gedächtnis und Planung auszuführen. Die genauen pathophysiologischen Prozesse, die zu einer Störung der Hirnentwicklung führen, sind noch weitestgehend ungeklärt [8]. Unumstritten ist, dass die hohe Konzentration von Phenylalanin im Blutserum der biochemische Ausgangspunkt der PKU ist, d.h., das Phenylalanin in höheren Konzentrationen neurotoxisch wirkt [9].

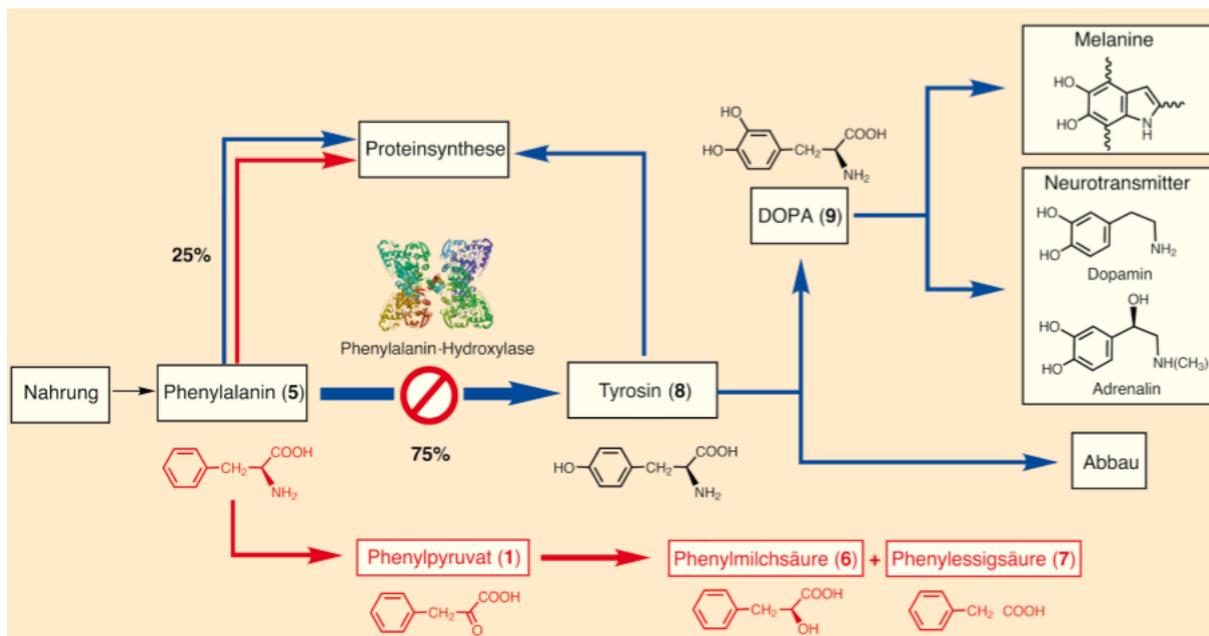


Abbildung 3-2 Stoffwechsel von Phenylalanin

Entnommen aus Roth (2018) [9].

Neurotoxizität von Phenylalanin und Einfluss auf die Neurotransmittersynthese

Viele Studien konzentrieren sich auf die Untersuchung der Pathologie der weißen Substanz im Gehirn als neuronalen Mechanismus, durch den die Kognition beeinträchtigt werden kann. Aufnahmen mittels Magnetresonanztomographie haben Anomalien der periventriculären und

subkortikalen weißen Substanz gezeigt, indem diese Bereiche bei PKU Patienten eine ungewöhnlich hohe Signalintensität aufweisen [11-14]. Eine Analyse von Histopathologie- und Neuro-Imaging-Studien bei PKU-Patienten (N=312; im Alter von 0,9-49 Jahren; n=300 mit Phenylalanin >600 µmol/L) ergab, dass 93 % (290/312) der Patienten eine abnormale Pathologie der weißen Substanz einschließlich Hypomyelinisierung (Mangel an Myelinbildung) bei spät behandelten Patienten (n=58) und intramyelinische Ödeme bei früh behandelten Patienten (n=254) aufwiesen [12]. Dabei scheint es eine Korrelation zwischen dem Ausmaß und der Schwere dieser Anomalien und den Phenylalaninwerten zu geben [15]. White et al. haben gezeigt, dass die Pathologie der weißen Substanz in Zusammenhang mit einer schlechten Stoffwechselkontrolle steht und dass einige dieser Veränderungen durch die Reduktion der Phenylalaninwerte wieder rückgängig gemacht werden können (Abbildung 3-2) [7].

Es gibt weitere Studien, die darauf hindeuten, dass die Anomalien der weißen Substanz zu einer Beeinträchtigung der Kognition [14], der Exekutivfunktion, des Arbeitsgedächtnis und der strategischen Verarbeitung führen [16]. Ein direktes Zusammenspiel zwischen mikrostruktureller Integrität der weißen Substanz, Exekutivfunktion und Phenylalaninkontrolle bei PKU-Patienten wurde von Antenor-Dorsey et al. (2013) gezeigt [16]. Die Senkung der mittleren Diffusionsfähigkeit in der weißen Substanz von PKU-Patienten war mit höheren Phenylalaninwerten im Blut und schlechteren Exekutivfunktionen verbunden.

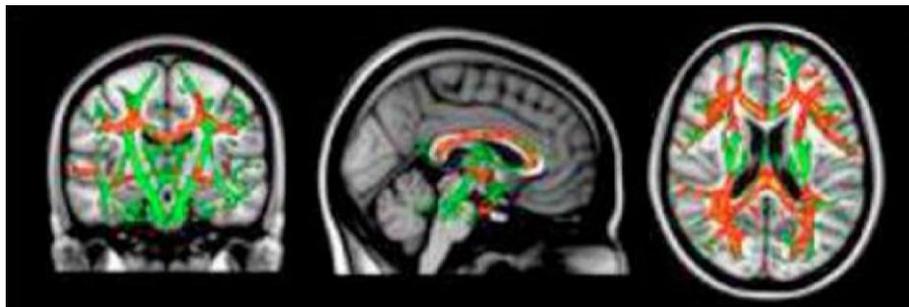


Abbildung 3-3: Integrität der weißen Substanz

Entnommen aus Antenor-Dorsey et al. (2013) [16].

Wie bereits dargestellt, beeinträchtigen hohe Phenylalaninwerte indirekt die Neurotransmittersynthese, indem der Substratspiegel im Gehirn reduziert wird. Neurotransmitter sind chemische Botenstoffe, die Signale zwischen Neuronen oder Nervenzellen und anderen Zellen im Körper transportieren, verstärken und ausgleichen. Sie sind wichtige Moleküle, um unser Gehirn funktionsfähig zu halten und unser Lern- und Konzentrationsniveau zu steuern. Mehrere Studien haben gezeigt, dass hohe Phenylalaninwerte mit einem Rückgang von Serotonin, Dopamin und Noradrenalin verbunden sind [17-23]. Tyrosin ist das Substrat für die Synthese von Dopamin und den Katecholaminen Adrenalin und Noradrenalin, während Tryptophan das Substrat für die Serotoninsynthese ist. Untersuchungen haben gezeigt, dass der Gehalt an diesen Neurotransmittern im Gehirn von PKU-Patienten

messbar niedriger ist. Dieser Effekt wird unter anderem durch eine Konkurrenz zwischen Tyrosin, Tryptophan und Phenylalanin um den Durchgang durch die Blut-Hirn-Schranke über den großen neutralen Aminosäure-Transporter (LNAA) verursacht, der eine höhere Affinität zu Phenylalanin besitzt als Tyrosin oder Tryptophan. Dies führt zu einer Reduzierung der für die Neurotransmittersynthese verfügbaren Menge an Tyrosin und Tryptophan. Darüber hinaus wirkt Phenylalanin als kompetitiver Inhibitor der Tyrosinhydroxylase und der Tryptophanhydroxylase, welche die Synthese der Neurotransmitter Dopamin und Serotonin im Gehirn katalysieren. Die Dopamin-Signalisierung im dorsolateralen präfrontalen Kortex ist wichtig für die exekutiven Funktionen, wodurch auch die reduzierte neuropsychologische Leistung bei PKU-Patienten erklärt werden kann. Die atypische Aktivierung dieser Region bei PKU-Patienten wurde durch die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) dokumentiert [15]. PKU-Patienten entwickeln bekanntlich Tremor und Ticks, die durch Dopaminmangel in den Basalganglien verursacht werden können [24]. Ein zerebraler Serotoninmangel kann das erhöhte Auftreten von Angst- und Depressionsstörungen bei PKU-Patienten erklären [14, 25].

In einer aktuellen, deutschen Studie von Pilotto et al. (2019) wurden 10 früh-behandelte Erwachsene PKU Patienten (Durchschnittsalter 38,2 Jahre) neurologisch mittels MRT untersucht. Zusätzlich wurden Liquor-Analysen durchgeführt, um die Neurotransmitterwerte von PKU Patienten mit gesunden Probanden zu bestimmen [26]. Es zeigte sich eine starke Korrelation von Phenylalanin im Liquor und Phenylalanin im Plasma ($R = 0,81$, $P < 0,004$). Zudem wiesen die Patienten im Vergleich zu der Kontrollpopulation niedrigere Konzentrationen an biogenen Aminen 5-HIAA (5-Hydroxyindolacetat) und 5-HTP (Hydroxytryptophan) auf, die auf die Hemmung der Tyrosinhydroxylase und Tryptophanhydroxylase durch Phenylalanin zurückzuführen sind [27]. Die mittleren Dopamin-Konzentrationen, die im Liquor in Form von L-DOPA- und HVA-Wert gemessen wurden, hatten tendenziell niedrigere Werte als bei gesunden Kontrollen. Anscheinend tritt die Hemmung der Dopaminsynthese nur dann ein, wenn der Phenylalaninwert etwa dreimal höher ist als für die Hemmung der Serotoninsynthese erforderlich [28].

In den von Pilotto et al. (2019) durchgeführten MRT Untersuchungen wurde festgestellt, dass höhere Phenylalaninwerte im Liquor mit einer Atrophie des rechten Parietallappens und des bilateralen Frontallappens einhergehen. Des Weiteren korrelierten Defizite von 5-HIAA und 5-HTP mit verschiedenen Atrophieclustern. Außerdem zeigte sich ein Zusammenhang zwischen niedrigeren HVA Werten im Liquor und einer Atrophie der grauen Substanz im Hinterkopflappen, die für die Integration von visuellen Reizen verantwortlich ist [26]. Dies kann die Folge von langfristigen dopaminergen Defiziten sein. Hirnschäden in den gleichen Bereichen werden unter anderem mit Demenz assoziiert. Erwachsene PKU-Patienten entwickeln auch Symptome, die auf eine beginnende Parkinson-Krankheit (einschließlich Depressionen, leichte Parkinson-Zeichen und visuelle Defizite) und Aufmerksamkeitsdefiziten bei Hyperaktivitätsstörungen hinweisen können: zwei Zustände, von denen bekannt ist, dass sie mit Dopamin-Defiziten verbunden sind [29].

Zusammenfassend weisen die Ergebnisse darauf hin, dass erhöhte Phenylalaninwerte einen negativen Einfluss auf die Neurotransmitter-Konzentrationen haben, die mit bestimmten Bereichen von Hirnschäden korrelieren. Die Studie zeigt, dass Serotonin und in geringerem Maße Dopaminmetaboliten bei erwachsenen PKU-Patienten reduziert sind [26].

Neben der Neurotransmittersynthese konnte ebenfalls ein Einfluss hoher Phenylalaninwerte auf oxidativen Stress festgestellt werden.

Einfluss von Phenylalaninwerten auf oxidativen Stress

Viele PKU Patienten weisen zelluläre oxidative Schäden, als Folge einer erhöhten Produktion reaktiver Radikale, auf. Es gibt eine Vielzahl von Studien (Tabelle 3-1), die zeigen, dass hohe Phenylalaninwerte oxidativen Stress induzieren können, was als Störung im Gleichgewicht zwischen der Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (freie Radikale) und antioxidativer Abwehr definiert ist [8]. Es hat sich herausgestellt, dass hohe Phenylalaninwerte mit DNA-, Lipid- und Proteinschäden sowie mit einer verminderten antioxidativen Abwehr bei PKU-Patienten verbunden sind. Sirtori et al. (2005) konnten zeigen, dass oxidativer Stress an der Pathophysiologie, der in der PKU nachgewiesenen Gewebeschäden beteiligt ist, was auf die eingeschränkte Ernährung und den Antioxidantienstatus zurückzuführen sein kann [30]. In der Veröffentlichung von Schuck et al. (2015) sind mehrere Studien zusammengefasst, die zeigen, dass oxidativer Stress eine wichtiger Rolle im Krankheitsprozess der PKU spielt [8].

Tabelle 3-1: Studien, die oxidativen Stress bei PKU zeigen

Reference	Sample	Findings
Schulpis et al., 2005	PKU Patients Blood	↓ TAS ↑ 8-OH-DG
Sitta et al., 2009	PKU patients leucocytes; normal Individuals leukocytes	↑ DNA damage index <i>in vivo</i> ↑ DNA damage index <i>in vitro</i>
Sirtori et al., 2005	PKU patients plasma and erythrocytes	↓ TAR, GPx ↑ TBA-RS
Sitta et al., 2009	PKU Patients Blood	↑ TAR ↓ TBA-RS
Sitta et al., 2009	PKU patients plasma and erythrocytes	↓ GSH, GPx, TAR, SH ↑ TBA-RS, protein carbonyl
Sanayama et al., 2011	PKU patients plasma and erythrocytes	↑ TAR, GPx, beta-carotene, Q10 ↑ TBA-RS, MDA-modified LDL, CAT, SOD
Ercal et al., 2002	Mice brain and red blood cells	↑ MDA, G6PD, CAT ↓ GSH/GSSG, NADPH ↑ chemiluminescence
Kienzie Hagen et al., 2002	Rat brain	↓ TRAP, CAT, GPx
Martinez-Cruz et al., 2002	Rat brain and cerebellum	↓ Ehrlich adducts, MDA, GSSG, HO-1 ↑ GPx, GR, MAPK 1/2
Fernandes et al., 2010	Rat brain	↓ TBA-RS ↑ SH, GSH
Moraes et al., 2010	Rat brain	↓ CAT, SOD, GPx, G6PD, GSH, TRAP ↑ TBA-RS, ROS
Moraes et al., 2013	Rat brain	↓ TBA-RS, protein carbonyl, SOD, ROS ↑ CAT
Deon et al., 2015	Normal individuals plasma; PKU patients plasma and urine	↑ DNA damage index ↑ 8-OH-DG
Simon et al., 2013	Rat brain and blood	↑ DNA damage index <i>in vivo</i> ↑ DNA damage index <i>in vitro</i>
Rosa et al., 2012	Rat brain	↓ G6PD

CAT – catalase; GPx – glutathione peroxidase; G6PD – glucose 6-phosphate dehydrogenase; GSH – reduced glutathione; GSSG – glutathione disulfide; GR – glutathione reductase; HO-1 – hemoxygenase-1; LDL – low density lipoprotein; MAPK 1/2 – Mitogen-activated protein kinases; MDA – malondialdehyde; NADPH – nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; PKU – phenylketonuria; Q10 – coenzyme Q10; ROS – reactive oxygen species; SH – sulphhydryl group; SOD – superoxide dismutase; TAR – total antioxidant reactivity; TAS – total antioxidant status; TBA-RS – thiobarbituric acid-reactive species; TRAP – total radical-trapping antioxidant potential 8-OH-DG – 8-hydroxy-2-deoxyguanosine.

Sitta et al. (2009) haben außerdem gezeigt, dass eine anhaltende Gewebeexposition mit hohen Phenylalaninwerten in Zellen oxidative Schäden verursacht, die durch eine frühzeitige Therapie vermieden werden können [31]. Auch in einer Studie von Schulpis et al. 2005 wird von erhöhten Konzentrationen an 8-Hydroxy-2-deoxyguanosin, einem Produkt von DNA-Oxidationsschäden, im Serum schlecht kontrollierter PKU-Patienten (mit hohem

Phenylalaninwert) berichtet und diese standen positiv in Korrelation mit den Phenylalaninwerten im Plasma [32]. Eine weitere Studie, die diese Ergebnisse bestätigt, zeigte, dass Phenylalanin in vivo und in vitro dosisabhängig DNA-Schäden bei menschlichen Leukozyten induziert [33].

Abbildung 3-4 fasst die Ursachen zusammen, welche unterschiedliche Phänotypen durch hohe Phenylalaninwerte im Gehirn von PKU Patienten bedingen [34].

1. Unterschiede im Transport von Phenylalanin und anderen großen neutralen Aminosäuren über die Blut-Hirn-Schranke.
2. Unterschiede im Transport von Phenylalanin und anderen großen neutralen Aminosäuren über Membranen verschiedener Zelltypen (Astrozyten, Oligodendrozyten, Neuronen) im Gehirn.
3. Unterschiede in der Anfälligkeit eines oder mehrerer der intrazerebralen Prozesse gegenüber hohen Phenylalaninwerten im Gehirn.

Unumstritten bleibt jedoch, dass Patienten unter einer enormen Krankheitslast bedingt durch hohe Phenylalaninwerte leiden.

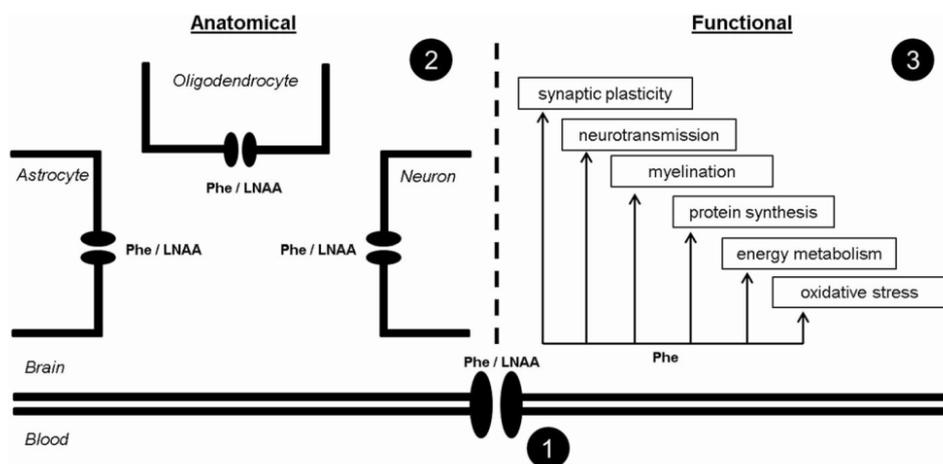


Abbildung 3-4: Mechanismen unterschiedlicher Auswirkungen hoher Phenylalaninwerte im Gehirn

Entnommen aus van Vliet et al. (2018) [34].

Genetik

Verursacht wird die PKU durch Mutationen im Phenylalaninhydroxylase-Gen, welches sich auf Chromosom 12q23.2 befindet. Aktuell sind 1.083 Varianten des Gens bekannt [35]. Sie treten in allen 13 Exons des Gens und in der Flankierungssequenz auf [36]. Eine Analyse der PAHvdb Datenbank zeigt, dass 60 % der Mutationen „missense“ Mutationen sind, bei denen Punktmutationen dazu führen, dass eine andere Aminosäure in das Protein eingebaut wird [37]. Die BioPKU Datenbank hat von mehr als 10.000 Patienten die Genotypen und Phänotypen ausgewertet, wobei sich herausgestellt hat, dass 55 % den klassischen Phänotyp besitzen, 27 % einen milden Phänotyp und der Rest milde Hyperphenylanämie. Die Mehrheit der PKU-Patienten ist „compound heterozygot“ und trägt damit unterschiedliche Mutationen auf beiden für die PAH kodierenden Allele, wodurch die genetische Heterogenität sehr hoch ist [38]. Da die PKU autosomal-rezessiv vererbt wird, sind für den PKU-Phänotyp zwei mutierte Kopien des Phenylalaninhydroxylase-Gens erforderlich. Verkürzte Proteine, große Deletionen, Mutationen an aktiven Stellen oder Missense mutationen von Spleißvarianten führen eher zu schweren Phänotypen als Mutationen in regulatorischen oder Oligomerisierungsbereichen des Phenylalaninhydroxylase Gens [39].

PKU-assoziierte Komorbiditäten

Die Komplikationen, die mit der PKU einhergehen, lassen sich grundsätzlich in reversible und irreversible Schäden einteilen. Zu irreversiblen Schäden kann es vor allem durch hohe Phenylalaninwerten während der Gehirnentwicklung im Kindesalter kommen. Dazu gehören Hirnschäden durch Veränderungen der grauen Substanz und dadurch hervorgerufene geistige Behinderungen. Die meisten Schäden können jedoch durch eine unmittelbar nach Geburt früh initiierte Behandlung vermieden werden. Reversible Komplikationen sind mit hohen Phenylalaninwerten im Jugend- oder Erwachsenenalter verbunden. Diese Komplikationen können verschiedene Bereiche bei PKU Patienten mit unterschiedlichen Auswirkungen betreffen:

Neurokognitiv: Exekutivfunktion (verbunden mit Veränderungen der weißen Substanz), Aufmerksamkeitsdefizite, vermindertes verbales Gedächtnis, gestörte Sprachverständlichkeit.

Psychiatrisch: Depressionen, generalisierte Angst, Phobien, emotionale Verhaltensauffälligkeiten, soziale Unreife, Agoraphobie, Panikattacken und soziale Isolation.

Psychosozial: (Stimmungen und Sozialisierung): Störung der emotionalen und verhaltensbezogenen Funktionsfähigkeit; Aufbau zwischenmenschlicher Beziehungen, Erreichung von Autonomie, Erreichung von Bildungszielen und gesunde emotionale Entwicklung.

Systemisch: Diabetes mellitus, Osteoporose, Übergewicht, kardiovaskuläre Schäden, Asthma und Schwindelgefühl.

Außerdem können Komplikationen bedingt durch Nährstoff-Mangel während der Einhaltung der restriktiven Diät auftreten. Dazu zählt ein Mangel an Vitamin B12, Thiamin, Riboflavin,

Vitamin B6, Folsäure und Magnesium, was zu Mangelerscheinungen und Wachstumsstörungen führen kann [40].

In einer Meta-Analyse von Bilder et al. (2016) sind 26 Komorbiditäten aufgeführt, die im Zusammenhang mit der PKU stehen, darunter schwere neurokognitive und neuropsychiatrische Komplikationen [41]. Die Prävalenzraten psychiatrischer Erkrankungen sind deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung [5, 42-45]. Vergleicht man nicht betroffene Erwachsene mit PKU-Patienten, haben deutlich mehr betroffene Erwachsene Angst ($p=0,0001$), Depressionen ($p<0,0001$) Probleme mit Unaufmerksamkeit ($p<0,0001$) und der Hemmungskontrolle ($p<0,02$) [42]. Wichtig hervorzuheben ist, dass die neurokognitiven Defizite bei Erwachsenen bei kontrollierten Phenylalaninwerten reversibel sind [7]. Zudem gibt es mehrere Studien, die zeigen, dass die Senkung von Phenylalanin neurokognitive und neuropsychiatrische Symptome verbessert und die Krankheitslast reduziert [41, 46-50]. Aus diesem Grund kann Phenylalanin als klinischer Marker für den Schweregrad der Erkrankung und das Ansprechen auf die Behandlung angesehen werden.

In Tabelle 3-2 die bei Patienten mit PKU beobachteten Komorbiditäten und koexistierenden Erkrankungen zusammengefasst.

Tabelle 3-2: Komorbiditäten bei Patienten mit PKU

Komorbiditäten	Kohorte	Referenzen
Aufmerksamkeitsdefizitstörung (ADS)	beh. oder unbeh. PKU	[41, 51]
Angstzustände	beh. oder unbeh. PKU	[41, 52]
Autismus- Spektrum-Störung	beh. oder unbeh. PKU	[41]
Bipolare Störungen	beh. oder unbeh. PKU	
Hirnpathologie (einschließlich Anomalien der weißen Substanz, Anomalien des Gehirnvolumens)	behandelte PKU	[7, 12, 14]
Demenz	beh. oder unbeh. PKU	[41, 52]
Depressionen	beh. oder unbeh. PKU	[41, 52]
Essstörungen	beh. oder unbeh. PKU	[41]
Epilepsie & Krämpfe	beh. oder unbeh. PKU	[41, 53]
Exekutive Dysfunktion	behandelte PKU	[14, 41, 54, 55]
Müdigkeit & Unwohlsein	beh. oder unbeh. PKU	[41]
geistige Behinderungen	beh. oder unbeh. PKU	[41, 53, 56, 57]
Migräne und Kopfschmerzen	beh. oder unbeh. PKU	[41]
Bewegungsstörungen / Parkinson / Tremor	beh. oder unbeh. PKU	[41]
Neurokognitive Anomalien (einschließlich Flexibilität der Aufmerksamkeit)	behandelte PKU	[41, 51, 58, 59]
Zwangsstörung	beh. oder unbeh. PKU	[41]
Osteoporose / Osteopenie	behandelte PKU	[60, 61]
Schmerzempfindlichkeit	beh. oder unbeh. PKU	[41]
Persönlichkeitsstörungen	beh. oder unbeh. PKU	[41]
Phobien	beh. oder unbeh. PKU	[41]
Psychose / Schizophrenie	beh. oder unbeh. PKU	[41, 52]
Psychosoziale Anomalien	behandelte PKU	[43, 62]

Anfälle	unbehandelte PKU	[56]
Schlafstörungen	beh. oder unbeh. PKU	[41]
Tourette's / Tic Störungen	beh. oder unbeh. PKU	[41]

Dass es eine Vielzahl an Komplikationen gibt, die mit der derzeitigen Behandlung der PKU bei Jugendlichen und Erwachsenen verbunden sind, zeigt eine Studie von Trefz et al 2019 [63]. Für diese Studie wurden Gesundheitsdaten aus der Datenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef), welche anonymisierte Gesundheitsdaten von rund 4 Millionen Menschen enthält, analysiert. Es wurde eine repräsentative Auswahl der Daten in Bezug auf Alter und Geschlecht vorgenommen, sodass diese Daten ein gutes Abbild der deutschen Bevölkerung für Messungen von Morbidität und Mortalität darstellen. Ziel dieser retrospektiven Kohortenanalyse war es, Erkenntnisse über die Krankheitslast erwachsener PKU-Patienten in Deutschland im Vergleich zu Patienten ohne PKU zu gewinnen. Insgesamt wurden 377 PKU Patienten und 3.770 Kontrollpatienten (Verhältnis 1:10) in die Studie eingeschlossen. Die PKU Patienten wurden in zwei Subgruppen unterteilt. Zum einen in frühbehandelte PKU Patienten, welche 1969 oder später geboren wurden und zum anderen in spät-diagnostizierte Patienten, welche vor Einführung des Neugeborenen Screenings geboren wurden. Die Ergebnisse wurden in einem Zeitraum von einem Jahr (1. Januar 2015 bis 31. Dezember 2015) analysiert. Es wurden dabei zwei Analyseansätze verfolgt: Zum einen wurden unvoreingenommen die 50 häufigsten Komorbiditäten betrachtet und mit der Allgemeinbevölkerung verglichen. Zum anderen wurde eine Auswahl an ausgewählten Komorbiditäten analysiert, von denen bekannt ist, dass sie bei PKU Patienten häufiger auftreten. Die Daten zeigen, dass die Gruppe der PKU-Patienten im Vergleich zu Kontrollpatienten aus der deutschen Allgemeinbevölkerung eine höhere Prävalenz an zahlreichen Komorbiditäten über mehrere Organsysteme hinweg aufweisen [64]. Zu den 50 häufigsten Komorbiditäten, die in >10 % der PKU-Kohorte vorhanden waren, waren diejenigen, die in der PKU vs. Kontrollpopulation signifikant häufiger vorkamen, folgende: Übergewicht und Fettleibigkeit (Prävalenz=15,9 %; Prävalenz Ratio [PR]=1,43; 95 % Konfidenzintervall [KI] 1,11-1,83), chronische ischämische Herzerkrankungen (Prävalenz=15,7 %; PR=1,7; 95 % KI 1,35-2,25), Asthma (Prävalenz=11,9 %; PR=1,7; 95 % KI 1,26-2,29), Schwindel und Benommenheit (Prävalenz=11,1 %; PR=1,8; 95 % KI 1,35-2,52), nicht spezifizierte Diabetes mellitus (Prävalenz=10,9 %; PR=1,7; 95 % KI 1,23-2,31), Reaktion auf schwere Stress- und Anpassungsstörungen (Prävalenz=10,9 %; PR=1,6; 95 % KI 1,15-2,14), infektiöse Gastroenteritis und Kolitis (Prävalenz=10,6 %; PR=1,7; 95 % KI 1,23-2,33), nicht anderweitig klassifizierte Nebenwirkungen (Prävalenz=10,1 %; PR=1,7; 95 % KI 1,23-2,37) [63].

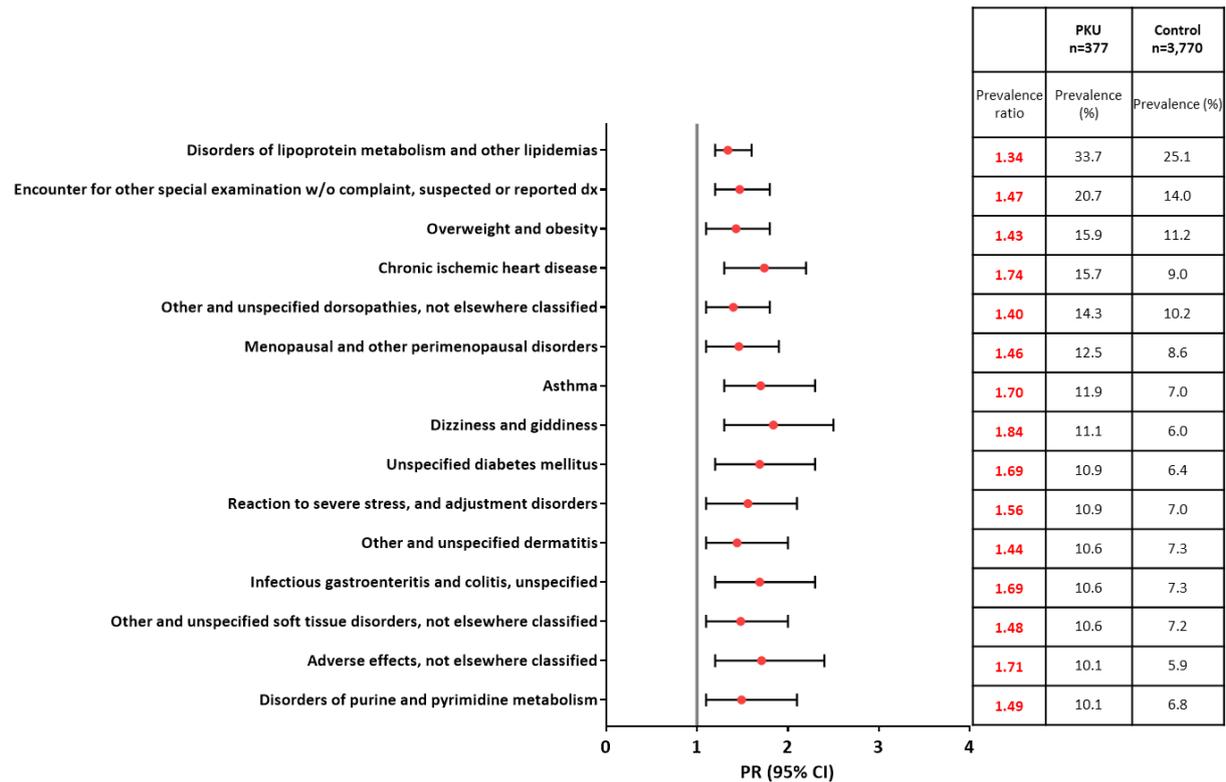


Abbildung 3-5: Auftretende Komorbiditäten

Komorbiditäten mit einer Prävalenz >10 % unter den 50 häufigsten, die in der PKU signifikant häufiger auftreten als in der Kontrollgruppe (PR = prevalence ratio; CI = Konfidenzintervall) [63].

Außerdem wurde das Prävalenzverhältnis bei ausgewählten Komorbiditäten berechnet. Es zeigte sich, dass erwachsene PKU Patienten einen deutlich schlechteren Allgemeinzustand hatten als Erwachsene ohne PKU. Zu den ausgewählten Komorbiditäten (Abbildung 3-6) die bei PKU-Patienten signifikant häufiger auftraten, gehörten geistige Behinderungen (Prävalenzrate [PR] 21,02; 95 % KI 9,97,44,30), Entwicklungsstörungen (PR 12,21; 95 % KI 5,09,29,27), Psychose/Schizophrenie (PR 2,81; 95 % KI 1,35,5,85) und Verhaltensweise (PR 2,59; 95 % KI 1,14,5,91).

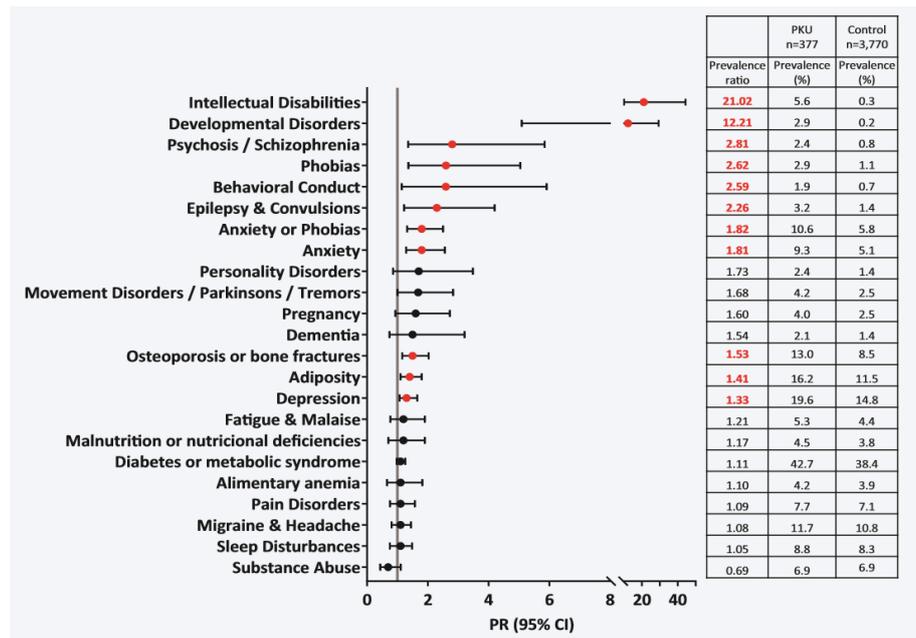


Abbildung 3-6: Prävalenzraten ausgewählter Komorbiditäten

Prävalenzraten ausgewählter Komorbiditäten bei PKU-Patienten im Vergleich zu Patienten ohne PKU in Deutschland (PR = prevalence ratio; CI = Konfidenzintervall) [63].

In einer weiteren Analyse unter Verwendung von amerikanischen Krankenversicherungsdaten wurden ebenfalls weitaus mehr Komorbiditäten bei PKU Patienten im Vergleich zu gesunden Erwachsenen identifiziert. Hierzu wurden 3.691 PKU Patienten und 18.455 Kontrollpatienten im Verhältnis 1 : 5 basierend auf Alter, Geschlecht, Region, ethnischer Herkunft, Indexjahr, Dauer der kontinuierlichen Beobachtung und Herkunft der Datenbank gematcht und in die Kohortenstudie eingeschlossen. Es wurden 14 signifikant erhöhte Komorbiditäten in der Population der PKU Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe ermittelt (Abbildung 3-7). Dabei fielen besonders neben Übergewicht Komplikationen, die die Nieren betreffen, wie Niereninsuffizienz (mit und ohne Bluthochdruck) und Nierensteine auf [65].

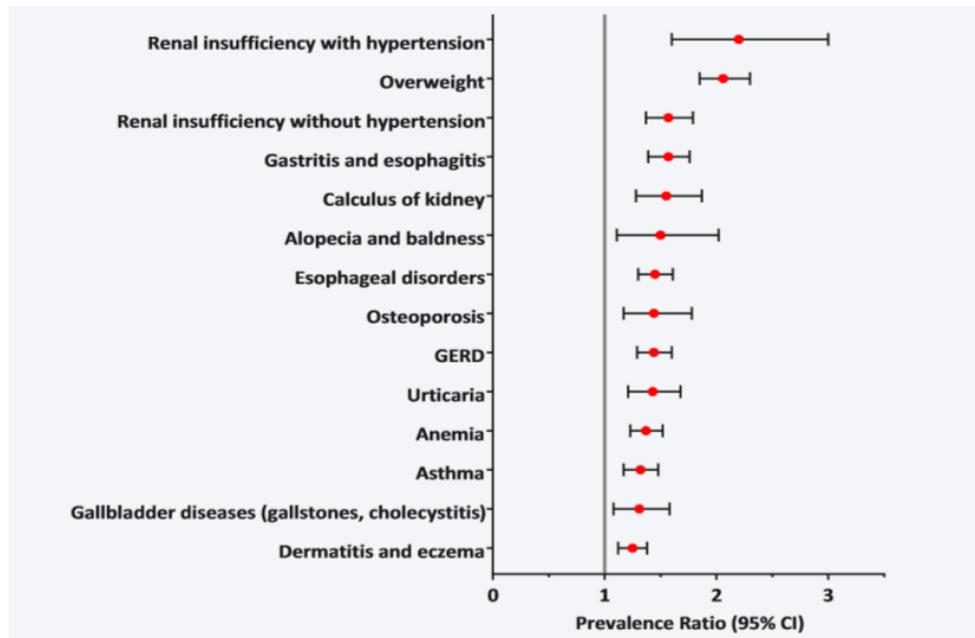


Abbildung 3-7: Häufigste Komorbiditäten

Komorbiditäten, die signifikant öfter in der erwachsenen PKU-Bevölkerung aufgetreten sind verglichen mit der amerikanischen Allgemeinbevölkerung [65].

Klassifikationen

In allen Leitlinien zur Behandlung der PKU wird mittlerweile zu einer lebenslangen Phenylalanin-Kontrolle geraten [5, 45, 66]. Die europäischen Leitlinien differenzieren die Richtwerte des Phenylalaninwerts im Blut in drei Kategorien.

1. Für Patienten unter 12 Jahren, ebenso wie für schwangere Frauen, wird ein Grenzwert von 120 – 360 $\mu\text{mol/l}$ herangezogen.
2. Der Richtwert für Patienten älter als 12 Jahre sieht eine Spanne von 120 – 600 $\mu\text{mol/l}$ vor.
3. Weiterhin empfehlen die Leitlinien bei erwachsenen Patienten mit unbehandelter PKU und Phenylalaninwerten im Blut größer als 600 $\mu\text{mol/l}$ eine lebenslange Kontrolle des Phenylalaninwerts und deren Betreuung in Spezial Kliniken [45, 66].

Die amerikanischen Leitlinien (American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)) legen einen Richtwert des Phenylalaninwerts auf 120 – 360 $\mu\text{mol/l}$ bei allen Patienten fest und geben an, diese normalen Werte anzustreben [5].

Tabelle 3-3: Richtwerte für Phenylalaninwerte im Blut der europäischen und amerikanischen Leitlinie

Guideline	Während der Schwangerschaft	< 12 Jahre	>= 12 Jahre
ESPKU[66]	120 – 360 µmol/l	120 – 360 µmol/l	120 – 600 µmol/l
AMCG [5]	120 – 360 µmol/l	120 – 360 µmol/l	120 – 360 µmol/l

Derzeitige Therapieoptionen zur Behandlung der PKU

Derzeit existieren zwei Optionen für die Behandlung der PKU in Deutschland. Der Therapiestandard stellt die phenylalaninarme Diät dar.

Diät

Der derzeitige Standard der Versorgung und Primärversorgung der PKU stellt die Diät dar, welche über die gesamte Lebenszeit eines Menschen fortgesetzt werden sollte [5, 45, 61, 66-68]. Das Hauptaugenmerk des Managements der PKU liegt in der Reduktion der Phenylalaninwerte, was durch eine Vermeidung von Phenylalanin mittels einer phenylalaninarmen Diät erreicht werden kann. Die Nahrungsmittel müssen streng auf ihren Phenylalaninwert kontrolliert werden und vor allem proteinhaltige Nahrungsmittel weisen hohe Phenylalaninwerte auf. Daraus resultierend ist die Proteinaufnahme über Nahrungsmittel sehr begrenzt. Die PKU Diät besteht aus drei verschiedenen Säulen: phenylalaninfreie Aminosäuremischungen, eiweißarme natürliche Lebensmittel und eiweißarme diätische Lebensmittel. Dies bedeutet, dass Patienten eine sehr eingeschränkte, teils ungesunde Ernährungsweise befolgen müssen. Der Verzicht auf proteinhaltige Lebensmittel wie Fleisch, Fisch, Eier, Sojaprodukte, Bohnen oder Nüsse ist unerlässlich. Die „erlaubten“ Lebensmittel sind oft sehr reich an Kohlenhydraten und in den AS-Mischungen ist sehr viel Zucker enthalten, da Süßstoffe ebenfalls nicht erlaubt sind. Eine regelmäßige Kontrolle der tatsächlichen Phenylalanin-Aufnahme im Vergleich zur vorgeschriebenen Menge ist wichtig, um die tatsächliche Phenylalanin-Toleranz zu definieren [45]. Ein großes Problem der starken Beschränkung der Phenylalanin-Aufnahme ist die Beeinträchtigung der Aufnahme von essenziellen Nährstoffen, die dann über Phenylalanin-freie und mit Aminosäuren angereicherten, medizinische Lebensmittel ergänzt werden müssen. Diese synthetischen und modifizierten Produkte sind teuer, nicht immer verfügbar und werden als ungenießbar wahrgenommen [5, 50, 61, 67, 69-72].

Seit der Einführung des Neugeborenen Screenings 1969 stellt die Behandlung von Kindern keine große Herausforderung mehr dar, da hauptsächlich die Eltern für eine phenylalaninarme Ernährung Sorge tragen. Bei Jugendlichen und Erwachsenen hingegen nimmt die Compliance der strengen phenylalaninarmen Diät mit zunehmendem Alter stark ab [41, 73-76]. Ahring et al. beschreiben, dass lediglich 11 % der 11-16 Jährigen einen Phenylalaninwert im Blut oberhalb der empfohlenen Richtwerte aufweisen, während ab einem höheren Alter 35 % ihre Phenylalaninwerte nicht kontrollieren [77]. Trefz et al. ermittelten in einer Umfrage, dass 72 % der Erwachsenen Patienten, welche sogar in einer Klinik betreut werden, Phenylalaninwerte

über 600 $\mu\text{mol/l}$ besitzen [50]. Weiterhin untersuchten Walter et al. die mittleren Phenylalaninwerte im Blut von Patienten unterschiedlicher Altersgruppen aus 4 verschiedenen Zentren. Mit steigendem Alter wurde eine deutliche Zunahme der Phenylalaninwerte im Blut verzeichnet. Während beispielsweise Kinder zwischen 5 und 9 Jahren einen mittleren Wert von 400 $\mu\text{mol/l}$ aufweisen, nimmt der Wert bei den 15 - 19 Jährigen drastisch zu und liegt bei 893 $\mu\text{mol/l}$. 79 % wiesen laut dieser Studie unkontrollierte Phenylalaninwerte auf [78].

In einer großen Umfrage mit 631 Teilnehmern, untersuchten Ford. et al 2018, welche Schwierigkeiten bei der Einhaltung der restriktiven Diät entstehen. Häufig genannte Gründe waren neben der begrenzten Nahrungsauswahl ein hoher zeitlicher Aufwand der Planung, unangenehm schmeckende Aminosäure-Mischungen und hohe Kosten der Ersatzlebensmittel [79]. Weiterhin ist es vor allem Jugendlichen unangenehm in ihrem sozialen Umfeld offen mit der Krankheit umzugehen und halten sich aus Schamgefühl nicht an eine Diät. Viele der Betroffenen meiden Restaurantbesuche, da hier die Essenauswahl häufig nur aus Pommes Frites oder trockenem Salat besteht. Auch ein normales Mittagessen während der Arbeitszeit ist kaum möglich, da die Mahlzeiten zu Hause vorbereitet werden müssen. Weiterhin müssen die teuren Aminosäure Mischungen und speziellen Lebensmittel oft online 2 Wochen im Voraus bestellt werden, was einer erheblichen Planung unterliegt. Zudem berichten Patienten einen sehr unangenehmen Geschmack der sauren Aminosäure Mischungen. Ein weiteres Problem stellt die Versorgung der Patienten mit entsprechenden Aminosäure Mischungen dar. Eine Analyse ergab, dass lediglich 14 % der Betroffenen in Deutschland Rezepte für Aminosäure Mischungen erhalten [63]. Dies zeigt, dass die wenigsten Patienten den fehlenden Proteinanteil adäquat ersetzen.

So sind die meisten Patienten nicht in der Lage, eine gute Phenylalanin-Kontrolle allein durch die Ernährung zu erreichen oder aufrechtzuerhalten [78, 80] und leiden unter einer erheblichen Krankheitslast [41, 64, 79] die sich auf ihre Funktionsfähigkeit in der Gesellschaft auswirkt und daher zusätzliche Unterstützung erfordert.

Sapropterin

Sapropterin Dihydrochlorid stellt die bisher einzige, pharmakologische Behandlungsmethode bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten jeden Alters mit PKU zur Behandlung der Hyperphenylalaninämie (HPA) dar. Eine Therapie besteht meist aus einer Kombination aus einer Behandlung mit Sapropterin und einer phenylalaninarmen Diät.

Sapropterin wirkt als synthetische Form des Cofaktors BH₄ und unterstützt die Phenylalaninhydroxylase in ihrer Funktion. Daher wirkt Sapropterin hauptsächlich bei Tetrahydrobiopterin (BH₄) -sensitiven PKU-Patienten, bzw. jenen Patienten, welche eine Restaktivität der defekten PAH aufweisen. Wegberg et al. beschreiben, dass teils auch Patienten mit klassischer PKU auf eine Behandlung ansprechen, allerdings steigt die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Therapie mit einer erhöhten Restaktivität der Phenylalaninhydroxylase [45]. Die Behandlung zielt darauf ab, die Restaktivität der Phenylalaninhydroxylase zu steigern und

dadurch den oxidativen Stoffwechsel von Phenylalanin zu erhöhen oder sogar wiederherzustellen, sodass eine Phenylalanin-Ansammlung verringert oder komplett verhindert und der Phenylalaninwerte im Blut gesenkt werden kann. Idealerweise wird dadurch die Toleranz gegenüber einer Phenylalanin-Aufnahme durch die Nahrung erhöht und die phenylalaninarme Diät kann gelockert werden [81].

Studien belegen, dass etwa 20 – 56 % aller PKU Patienten mit PKU auf eine Behandlung mit Sapropterin ansprechen [5, 81, 82]. Man spricht von einem Ansprechen auf die Behandlung bei Patienten, bei denen eine Reduktion der Phenylalaninwerte im Blut um 30 % erfolgt ist. Langzeit-Daten aus dem PKUDOS-Register haben gezeigt, dass die Verwendung von Sapropterin mit einem signifikanten und anhaltenden Rückgang von Phenylalanin im Blut und einer Verbesserung der Phenylalanin-Toleranz verbunden ist [83]. Die EU Leitlinien besagen, dass Patienten, die nachweislich auf Sapropterin ansprechen, von einer Erhöhung ihrer Phenylalanin-Toleranz und/oder einer besseren metabolischen Kontrolle profitieren sollten [45]. Eine Analyse ergab, dass in Deutschland weniger als 5 % der PKU Patienten eine Therapie mit Sapropterin erhielten [63].

Zusätzlich zu der Behandlung der Diät und Sapropterin wird in den Leitlinien die Nahrungsergänzung durch LNAAAs und GMP vorgeschlagen. Es hat sich jedoch gezeigt, dass diese Optionen im Versorgungsalltag auf Grund mangelnder Studienlage kaum Anwendung in Deutschland finden.

Auswirkungen der Diät auf die Lebensqualität von PKU Patienten

Neben den physiologischen Folgen hat sich gezeigt, dass eine verminderte natürliche Proteinzufuhr, welche aus einer phenylalaninarmen Diät resultiert, einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hat. Vor allem die Patienten, die sich konsequent an die Ernährung halten, sind am stärksten betroffen. Dies spiegelt sich auch in der Tatsache wider, dass bis zu 88 % der Patienten die Ernährung nicht einhalten [43].

Der hohe Einfluss proteinarmer diätischer Ernährung und der Einfluss der Einnahme von phenylalaninfreien Aminosäuren auf die Lebensqualität der Patienten wird bei der Analyse PKU-spezifischer Lebensqualitäts-Fragebögen deutlich [84]. Bosch et al. (2015) zeigten, dass die Schwere der PKU negativ mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten assoziiert ist [85]. Behandlungsoptionen, die eine leichtere Ernährung ermöglichen, können die Lebensqualität deutlich verbessern. Dies kann mit einem PKU-spezifischen Fragebogen gemessen werden. Erwachsene Patienten, die mit BH4 (Sapropterin) behandelt wurden, berichteten im Vergleich zu Erwachsenen, die nur mit einer Diät behandelt wurden, über weniger Versuchungen und weniger soziale Auswirkungen von Ernährungseinschränkungen. Dies beinhaltet Aspekte wie entstehende Konflikte mit den Eltern über die Diät, Schwierigkeiten beim Zuschauen anderer beim Essen oder sich aufgrund der Diät sozial eingeschränkt zu fühlen. Bei Erwachsenen waren die Gesamtauswirkungen der Ernährung (soziale Auswirkungen und praktische Schwierigkeiten wie Schwierigkeiten beim Ausgehen, Notwendigkeit der Planung der Mahlzeiten im Voraus, Zeitaufwand für die Zubereitung der Mahlzeiten) bei Patienten, die

mit BH4 behandelt wurden, geringer. Die Lebensqualität wird durch die Fähigkeit verbessert, sich anhand normaler Proteinquellen zu ernähren.

Des Weiteren untersuchten Douglas et al. (2013) den Einfluss von Sapropterin auf die selbstberichtete Lebensqualität (PKU QoL) [86]. Sie zeigten, dass definitive Sapropterin-Responder (Patienten, die den Phenylalaninwert unter 360 µmol/l halten konnten, während sie die Phenylalanin-Toleranz erhöhten und die medizinische Nahrungsaufnahme verringerten) die Lebensqualität in ihrer Wahrnehmung über ein Jahr hinweg verbesserte, insbesondere im Hinblick auf die Auswirkung auf das Alltagsleben und die Zufriedenheit [86]. Eine interessante Beobachtung in dieser Analyse war, dass Unterschiede in der Phenylalanin-Toleranz nicht mit den Ergebnissen der Lebensqualität zu Studienbeginn verbunden waren, aber eine erhöhte Phenylalanin-Toleranz über den Zeitraum von einem Jahr bei den Respondern signifikant mit einer verbesserten Lebensqualität assoziiert war. Dies unterstützt, dass sich neurologische Symptome mit der Therapie verbessern. Am auffälligsten waren die Verbesserungen bei den Patienten, die eine erhöhte Phenylalanin-Toleranz bei gleichzeitiger Einnahme von Sapropterin erlebten. Diese Verbesserungen wurden unter Aufrechterhaltung guter Phenylalaninwerte bei der Mehrzahl der definitiven Sapropterin-Responder erreicht.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Pegvaliase hat den EMA-Status eines Orphan Drug, der am 26. März 2019 bestätigt wurde. Es ist zur Behandlung von PKU Patienten älter als 16 Jahre zugelassen, die trotz vorheriger Behandlung einen Phenylalaninwert im Blut oberhalb von 600 µmol/l aufweisen. Orphan Drug-Produkte sind zur Behandlung seltener Krankheiten (Inzidenz in Europa weniger als 5/10.000) bestimmt. Sie werden für Patienten entwickelt, die an einer Krankheit leiden, für die es noch keine oder zumindest keine befriedigende Behandlung gibt. Pegvaliase stellt für PKU Patienten eine neue Alternative zu den bestehenden Therapieoptionen dar, welche aufgrund bestehender Schwächen nur hinreichend wirksam sind.

Schwächen der aktuellen Therapien

Im Kindesalter kommt es bei unbehandelter PKU durch die Anreicherung von Phenylalanin im Körper und Gehirn zu irreversiblen Schäden. Diese sind unter anderem schwere geistige Behinderungen. Mit der Einführung des Neugeborenen Screenings im Jahr 1969 kann bei früh diagnostizierten Patienten direkt mit der Vermeidung von Phenylalanin-reicher Nahrung der Phenylalaninwert unter Kontrolle gehalten und irreversible Schäden vermieden werden. Dies liegt vor allem an der Unterstützung und Betreuung durch die Eltern, welche die Zubereitung

der Nahrung übernehmen. Walter et al. bestätigen, dass weniger als 30 % der PKU Patienten unter 10 Jahren einen erhöhten Phenylalaninwert im Blut aufweisen, während 80 % der Patienten älter als 15 Jahre Werte über denen in den Richtlinien empfohlenen besitzen [78]. Für Neugeborene und Kinder unter 12 Jahren galt es seit Einführung des Neugeborenen Screenings eine strenge Phenylalanin-Kontrolle einzuhalten, sodass im pädiatrischen Feld in Deutschland ein gutes Versorgungssystem etabliert ist. Es gibt deutlich mehr pädiatrische Kliniken zur Behandlung bzw. Beratung und regelmäßigen Kontrolle der PKU als für Erwachsene, was eine vergleichsweise gute Kontrolle der PKU bei Kindern ermöglicht. Gerade aber der Übergang von PKU Patienten im Jugendlichen- und Erwachsenenalter stellt häufig große Schwierigkeiten dar. Die Jugendlichen, welche sich nun selbst um ihre Ernährung kümmern müssen, befinden sich oft in einer Umbruchphase. Gerade die Zeit des Erwachsenwerdens bringt besondere psychische und physische Veränderungen mit sich und stellt für alle Jugendlichen eine große Umstellung dar, wobei die Krankheit als große Belastung empfunden wird. Sie sind mit dem Beginn einer Arbeit, dem Ausziehen aus dem Elternhaus oder einem Schulwechsel beschäftigt und vernachlässigen zu dieser Zeit oft die phenylalaninarme Diät oder brechen diese ganz ab [87]. Durch eine geringe Anzahl an Spezialkliniken für PKU Patienten im Erwachsenenalter bekommen nur wenige erwachsene Patienten Hilfe bei der Einhaltung ihrer Diät. Abbildung 3-8 ist zu entnehmen, dass selbst 50 % der Patienten, welche über einen Zeitraum von 10 Jahren in einer Leipziger Spezialklinik betreut wurden, einen Phenylalaninwert im Blut über 659 $\mu\text{mol/l}$ aufwiesen [80]. Zur besseren Interpretierbarkeit wurden in dieser Studie Patienten aus drei verschiedenen Gruppen (A, B, C) eingeschlossen. Patienten aus Gruppe A waren jene, welche aus unterschiedlichen Gründen erst spät diagnostiziert wurden. Patienten aus Gruppe B waren Patienten, welche mittels Neugeborenen Screening identifiziert wurden, allerdings mehrere Therapieunterbrechungen zwischen dem siebten und vierzehnten Lebensjahr aufwiesen und Patienten aus Gruppe C waren jene, welche eine kontinuierliche Therapie aufwiesen. In allen Gruppen liegen im Durchschnitt mindestens 50 % der Patienten über dem empfohlenen Richtwert [80]. Dies zeigt, dass selbst gut betreute Patienten nicht unmittelbar mittels der Ernährung in der Lage sind, ihren Phenylalaninwerte unter Kontrolle zu halten.

	PKU-Patienten gesamt (n = 96)	Gruppe A (n ¹ = 8)	Gruppe B (n ¹ = 29)	Gruppe C (n ¹ = 59)
Mediane (Spanne) Phe-Konzentrationen im Trockenblut im 6. Lebensjahr ($\mu\text{mol/l}$)	n ² = 74 307 (92–1 247)	n ² = 3 204 (193–290)	n ² = 23 447 (108–1 247)	n ² = 48 264 (92–902)
Mediane (Spanne) Phe-Konzentrationen im Trockenblut im 18. Lebensjahr ($\mu\text{mol/l}$)	n ² = 71 587 (53–1 455)	n ² = 4 650 (435–1 247)	n ² = 19 622 (170–1 455)	n ² = 48 563 (53–1 187)
Aktuelle mediane (Spanne) Phe-Konzentrationen im Trockenblut ($\mu\text{mol/l}$)	n ² = 96 659 (109–1 459)	n ² = 8 618 (323–1 210)	n ² = 29 789 (109–1 459)	n ² = 59 596 (168–1 365)

n¹ = alle retrospektiv untersuchten Patienten
n² = nur Patienten mit verfügbaren Daten

Abbildung 3-8: Metabolische Einstellung der bis 2015 transferierten PKU-Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten

Entnommen aus Thiele et al (2016) [80].

Dies bestätigt auch eine Studie von Viau et al., welche festgestellt haben, dass mit einem vermehrten sozialen Leben im zunehmenden Alter die Phenylalaninwerte im Blut stetig ansteigen und bei Kindern älter als 12 Jahre im Durchschnitt bei $693 \mu\text{mol/l}$ liegen [88]. Eine weitere Analyse ergab, dass 67,8 % der Patienten unter 18 Jahre einen Phenylalaninwert im Blut innerhalb der amerikanischen Richtlinien von $120\text{-}360 \mu\text{mol/l}$ aufwiesen, während dies nur noch für ein Drittel aller Patienten älter als 18 Jahre der Fall ist [76].

Auch beschreiben Enns et al. (2010), wieviel Prozent verschiedener Altersgruppen ihren Phenylalaninwert im Blut unter Kontrolle halten können (siehe Abbildung 3-9 A). Dies bestätigen ebenfalls die vorangegangenen Studien, dass bei Kindern bis 9 Jahre lediglich knapp 30 % einen erhöhten Phenylalaninwert aufweisen, während 79 % der Jugendlichen zwischen 15-19 Jahren Werte über den empfohlenen Richtwerten besitzen. Dies stimmt mit der Feststellung überein, dass 88 % der Erwachsenen keine strikte Diät befolgen (siehe Abbildung 3-9 B).

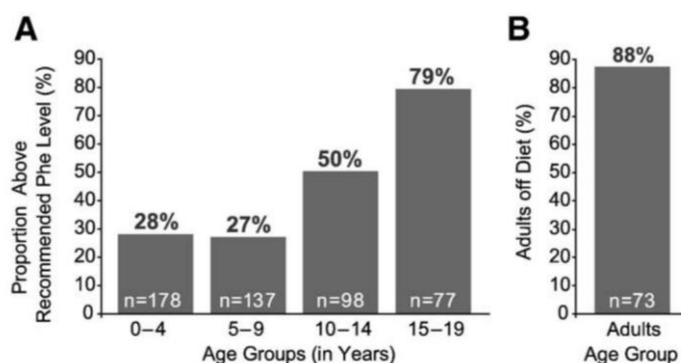


Fig. 2. Poor dietary adherence among all age groups.

Abbildung 3-9: Anteile von PKU-Patienten nach Altersgruppen

Anteile mit: A) erhöhten Phenylalaninwerten im Blut und B) schlechter Einhaltung der Phenylalanin-Restriktion [43].

In England wurde eine große Umfrage von Ford et al. zu verschiedenen Themen betreffend der PKU und deren Umgang von Patienten durchgeführt. Daran nahmen betroffene Erwachsene und Eltern bzw. Betreuungspersonal betroffener Kinder teil. 89 % der Eltern gaben an, dass sich die Kinder an die strenge Diät halten, während dies nur noch bei 57 % der Erwachsenen der Fall war. Die Hälfte der Befragten gab an, auf Grund der strikten phenylalaninarmen Diät aus dem sozialen Leben ausgeschlossen zu werden, da beispielsweise Restaurantbesuche kaum möglich sind [79].

Im Zusammenhang mit PKU kommt es zu vielen mentalen und generellen gesundheitlichen Komorbiditäten. Dies bestätigt ein systematischer Review und eine Metaanalyse von Bilder et al. (2016). Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit PKU eine signifikant höhere

Prävalenzrate in Bezug auf neuropsychologische Komorbiditäten wie Unaufmerksamkeit und Depression im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung aufweisen [41]. Die Komorbiditäten weisen ein breites Spektrum unterschiedlicher Beschwerden auf. So gaben beispielsweise 34 % der befragten PKU Patienten an, unter gastrointestinalen Beschwerden zu leiden und 32 % der Erwachsenen litten unter häufigen Kopfschmerzen [79].

Weiterhin wird bei dem Einhalten einer strengen phenylalaninarmen Diät über deutliche Mängel bei der Versorgung der Patienten mit Mikronährstoffen berichtet. PKU Patienten, welche eine strikte Diät befolgten und für keinen ausreichenden Proteinersatz sorgten, wiesen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe deutliche Mängel an Vitamin B12 auf, was gravierende Folgen, wie Blutarmut, Muskelschwäche, Depression und Störungen der Tiefensensibilität bis hin zu Lähmungserscheinungen, haben kann [89]. Weitere Mangelerscheinungen treten unter anderem in der Eisen-, Selen-, Zink- und Folatversorgung auf [90]. Um die Versorgung der Patienten mit Proteinen zu verbessern, gibt es Phenylalanin-freie Aminosäure-Gemische. Die Patienten klagen aber über einen starken Geschmack und Geruch dieser Aminosäurepräparate, was die meisten Patienten als ungenießbar empfinden [91]. Eine Analyse zeigte, dass weniger als 14 % aller PKU Patienten in Deutschland Rezepte für Aminosäurepräparate erhielten [92]. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass sich die meisten erwachsenen PKU Patienten aufgrund des strengen Geschmacks nicht an die strikte Diät mit einer adäquaten Aminosäure-Supplementation halten.

Eine Studie von Mosely et al. berichtet, dass bei langjährigem Einhalten (im Schnitt 22,6 Jahre) einer phenylalaninarmen Diät etwa 15 % der Patienten ein atherogenes Profil mit signifikant erhöhten Triglycerid-Werten und verringerten Werten der langkettigen poly-ungesättigten Fettsäuren aufweisen [93].

Weiterhin wurde berichtet, dass Patienten mit PKU bei einer Aminosäure-reichen Ernährung unter einer höheren Belastung der Nieren und eingeschränkter Nierenfunktion leiden [65]. Dies bestätigt eine Studie von Hennermann, die ebenfalls über Niereninsuffizienz, Proteinurie und arterielle Hypertonie bei Patienten berichtet [94]. Die europäischen Leitlinien bekräftigen diesen Punkt, indem sie besagen, dass eine höhere Aufnahme von Aminosäurepräparaten mit Proteinurie und einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate verbunden ist [45]. Bei den erwachsenen PKU-Patienten war die Wahrscheinlichkeit einer Nierenerkrankung mit Bluthochdruck doppelt so hoch wie in der normalen Bevölkerung. Die PKU-Diät ist mit Faktoren verbunden, die zu Fettleibigkeit beitragen, z.B. durch niedrigere Sättigungswerte, reduzierte thermische Effekte der Ernährung und Probleme der postprandialen Fettverbrennung [65].

Eine weitere Behandlungsmöglichkeit bietet die Verabreichung von Sapropterin Dihydrochlorid. Dies war bis zur Zulassung von Pegvaliase die einzige, zugelassene pharmakologische Behandlung und wird meist in Kombination mit der Diät angewandt. Etwa 20–56 % der behandelten PKU Patienten sprechen auf die Therapie mit Sapropterin an [5, 81]. Dabei wird von einem Ansprechen auf die Therapie gesprochen, wenn mittels Sapropterin der Phenylalaninwert im Blut um 30 % reduziert werden kann. Sapropterin erhöht als synthetische Form des Cofaktors BH4 die restliche Funktion der Phenylalaninhydroxylase und wirkt

dementsprechend nur bei Patienten, welche eine Restaktivität der Phenylalaninhydroxylase besitzen. Dies bestätigt eine Studie von Burton et al., in der gezeigt wurde, dass 54 % der getesteten Patienten mit einem anfänglichen Phenylalaninwert im Blut $<600 \mu\text{mol/l}$ auf eine Therapie ansprachen, während bei Patienten mit anfänglichen Phenylalaninwerten im Blut zwischen $600\text{--}900 \mu\text{mol/l}$ nur noch 24 % der Patienten Responder waren. Bei Patienten mit anfänglichen Werten größer als $900 \mu\text{mol/l}$ reagierten lediglich noch 10 % auf eine Therapie mit Sapropterin [95].

Dies deutet darauf hin, dass trotz der aktuellen Behandlungsmöglichkeiten ein hoher, therapeutischer Bedarf an Therapieoptionen für erwachsene PKU Patienten besteht.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Epidemiologie

Epidemiologie und Diagnose

PKU, welche durch einen angeborenen Gendefekt verursacht wird, stellt die erste Krankheit dar, welche mittels Neugeborenen-Screening identifiziert werden konnte. Das Screening ist eine präventive Maßnahme mit dem Ziel einer vollständigen und frühzeitigen Erkennung und qualitätsgesicherten Therapie aller Neugeborenen mit endokrinen und metabolischen Erkrankungen. Auf Grund des hohen Bedarfs wurde das PKU-Screening zur frühzeitigen Erkennung im Jahre 1969 in Deutschland flächendeckend eingeführt. Das PKU-Screening beruhte ursprünglich auf dem von Dr. Robert Guthrie entworfenem Bakterienhemmtest [1]. Chace et al. beschrieben 1993, dass sich die Methode der Tandem-Massenspektrometrie auf Grund der Sensitivität und Spezifität der Methode besonders gut zur Analyse und Früherkennung von PKU bei Neugeborenen eignen würde [96]. 2004 verabschiedete der G-BA den Beschluss, dass ab dem 01.04.2005 die Methode der Tandem-Massenspektrometrie die Standardmethode des Screeningverfahrens ist [97]. Sie weist bei der Identifizierung von PKU eine Sensitivität von 99 % und eine Spezifität von 99,995 % auf, was eine deutliche Verbesserung zu dem Guthrietest darstellt. Hier lag die Sensitivität bei 92 % und die Spezifität

bei 99,9 % [98]. Auf Grund der vorliegenden Screening Reporte konnte im Folgenden die Inzidenz und Prävalenz abgeleitet werden.

Daten zur Inzidenz

In Europa wird die Inzidenz auf 1 : 10.000 Neugeborene geschätzt [99], wobei diese innerhalb verschiedener Länder stark variieren kann. Während in der Türkei eine Inzidenz von 1 : 4.000 Neugeborene geschätzt wird [99], wird die Inzidenz in Finnland auf weniger als 1 : 100.000 Neugeborene angenommen [100]. Es gibt sehr große, geografische Unterschiede in der Inzidenz von PKU und so existiert eine sehr große Spanne in der Inzidenz der Krankheit.

Im nationalen Screening-Bericht Deutschlands aus dem Jahre 2016 wurden 70 PKU Fälle von Neugeborenen identifiziert [101]. Die Gesamtzahl der Geburten betrug in diesem Jahr 792.131.

Daraus lässt sich eine Inzidenz der PKU von 1: 11.316 Neugeborenen ableiten. Der Nationale Screeningreport 2016 wurde von der Deutschen Gesellschaft für Neugeborenen-Screening (DGNS) e.V. gemeinsam mit den deutschen Screeninglaboratorien erstellt.

Daten zur Prävalenz:

Aus den vergangenen, vorliegenden Screening Berichten der Jahre 2004-2016 geht hervor, dass die Zahl der Inzidenzfälle kaum Schwankungen unterliegt, weshalb aus diesen Jahren eine durchschnittliche Inzidenz pro 100.000 Lebendgeburten von 9,44 abgeleitet werden kann [101-114].

Tabelle 3-4: Inzidenz der PKU von 2004-2016 in Deutschland

Jahr	PKU	Anzahl Geburten	Inzidenz pro 100.000 Geburten
2004	92	728.092	13,04
2005	56	687.963	8,17
2006	59	672.724	8,77
2007	56	684.862	8,18
2008	65	682.514	9,52
2009	60	665.126	9,02
2010	73	677.947	10,77
2011	58	662.685	8,75
2012	63	673.544	9,35
2013	66	682.069	9,68
2014	70	714.927	9,79
2015	65	737.575	8,81
2016	70	792.131	8,84
Durchschnitt Ø	66	697.089	9,44

Ausgehend von der aus den Screening Berichten abgeleiteten, durchschnittlichen Inzidenz pro 100.000 Lebendgeburten von 9,44 konnten mit Hilfe der Geburtenzahlen die Zahl der PKU Patienten für die relevanten Jahre berechnet werden. Patienten, welche vor Ende 1969 geboren sind, wurden vor Einführung des Neugeborenen Screenings geboren und sind dementsprechend spät-diagnostizierte Patienten. Bis Anfang der 1990er Jahre besagten die Leitlinien, dass erwachsene PKU Patienten keiner Behandlung folgen müssten, da ausschließlich die Behandlung im Kindesalter relevant wäre. Daraus lässt sich folgern, dass diese Patienten, welche vor 1970 geboren wurden, Therapie-naiv sind, da sie nicht im Kindesalter behandelt wurden und lange Zeit eine spätere Behandlung als nicht notwendig erachtet wurde.

Für die Berechnung der Prävalenz werden die inzidenten PKU-Fälle der relevanten Jahre aufsummiert. Dies beinhaltet die berechneten Fälle ab 1970 bis einschließlich des Jahrgangs, in dem die Patienten das 16te Lebensjahr erreicht haben. Daraus ergibt sich für das Jahr 2019 eine Prävalenz von 2.617.

Für eine PKU Therapie zugänglich sind nur die Patienten mit erhöhten Phenylalaninwerten trotz Vortherapie. Eine Vortherapie konnte aufgrund der Komplexität und Notwendigkeit einer intensiven Betreuung der Patienten nur in spezialisierten Kliniken und Einrichtungen erbracht werden. Die Möglichkeit einer ambulanten Ernährungsberatung existiert erst seit 2017 in Deutschland. In der Literatur variiert der Anteil der in speziellen Kliniken betreuten PKU Patienten zwischen 31 – 52 %. In den USA liegt der Anteil der in Kliniken betreuten Patienten zwischen 48 – 52 % [115, 116], während in den Niederlanden etwa nur 31 % der erwachsenen PKU Patienten in Kliniken betreut werden [117]. Da für Deutschland keine exakten Zahlen vorliegen, wird ein gemittelter Wert von 40 % für in Kliniken betreuten, erwachsenen Patienten angenommen. Dieser Anteil wird sich selbst durch die Markteinführung von Pegvaliase nicht verändern, da nicht alle Patienten eine pharmakologische Therapie in Anspruch nehmen. Dies zeigt eine Studie von Trefz et al. (2019), aus der hervor geht, dass lediglich weniger als 5 % von 20-56 % Kuvan Respondern diese Therapie in Anspruch nehmen [63]. Daraus lässt sich eine Prävalenz von 1.047 Patienten ableiten.

Die Indikation gibt vor, dass Pegvaliase nur für Patienten mit Vortherapie und einem Phenylalaninwert im Blut $>600 \mu\text{mol/l}$ zugelassen ist.

Aktuelle Literaturquellen geben Aufschluss darüber, wieviel Prozent der PKU Patienten mit den aktuellen Behandlungsmöglichkeiten (striktes Ernährungsmanagement oder Sapropterin Dihydrochlorid) gut eingestellt sind und Phenylalaninwerte $< 600 \mu\text{mol/l}$ aufweisen.

So beschreibt eine Publikation von Thiele et al., dass von 96 PKU Patienten, welche über einen Zeitraum von 10 Jahren in einer Leipziger Spezialambulanz langzeit-betreut wurden, ein Median für den Phenylalaninwert im Blut von $659 \mu\text{mol/l}$ bestimmt wurde. Damit liegen über 50 % der betreuten Patienten über einem Phenylalaninwert im Blut von $600 \mu\text{mol/l}$ [80]. Dies zeigt, wie schwierig es für Erwachsene Patienten ist, ihren Phenylalaninwert mittels einer phenylalaninarmen Diät unter Kontrolle zu halten. In die Studie wurden ausschließlich gut betreute Patienten mit einbezogen. Dies gilt aber bei weitem nicht für alle PKU Patienten, da es für die Betreuung von Erwachsenen nur sehr wenige Einrichtungen und Kliniken gibt.

Überträgt man jedoch diese Annahme auf alle PKU Patienten in Deutschland, welche in Kliniken betreut werden, lässt sich daraus eine Prävalenz von 524 Patienten ableiten.

Eine weitere Behandlungsmöglichkeit besteht in einer Therapie mit Kuvan. In einer Studie von Trefz et al. wurde eine Analyse von Deutschen Krankenkassendaten ausgewertet und es konnte gezeigt werden, dass der therapeutische Einsatz von Kuvan in Deutschland bei Erwachsenen sehr gering ist und unter 5 % der Patienten Kuvan bekommen [63].

Daraus lässt sich eine Prävalenz von 498 Patienten ableiten.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Da Pegvaliase für die Behandlung von Patienten ab einem Lebensalter von 16 Jahren zugelassen ist, ist die in den nächsten 5 Jahren auftretende Inzidenz klar zu bestimmen. In jedem Jahr kommt die Inzidenz des Jahrganges hinzu, welcher das 16. Lebensjahr erreicht hat. Dementsprechend kommt für das Jahr 2020 die Inzidenzzahl des Geburtsjahrganges von 2004 hinzu, für das Jahr 2021 die Fälle aus dem Jahr 2005 usw. Diese exakten Inzidenzzahlen gehen aus den Nationalen Screening-Berichten (der Jahre 2004 - 2008) hervor [102-106]. Die Prävalenz der nächsten 5 Jahre ergibt sich aus den Fällen der dafür relevanten Jahre. Es wird von den Jahrgängen ausgegangen, die nach damaliger Lebenserwartung noch nicht verstorben sind, bis hin zu den Jahrgängen, welche in dem entsprechenden Jahr das 16. Lebensjahr erreichen. Die für diese Jahrgänge berechneten (ab dem Jahr 2004 bekannten) Inzidenzfälle wurden für die Bestimmung der Prävalenz aufsummiert.

Tabelle 3-5: Prävalenz und Inzidenz der PKU in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre

Jahre	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Inzidenz	67*	92	56	59	56	65
Prävalenz	2.617	2.709	2.765	2.824	2.880	2.945
Prävalenz unter Berücksichtigung der Patienten in Kliniken	1.047	1.084	1.106	1.130	1.152	1.178
Prävalenz unter Berücksichtigung der Diätcompliance	524	542	553	565	576	589
Prävalenz unter Berücksichtigung von Sapropterin	498	515	525	537	547	560

Jahrgänge von Relevanz	1970 - 2003	1970 - 2004	1970 - 2005	1970 - 2006	1970 - 2007	1970 - 2008
*berechnet mittels der Inzidenz pro 100.000 Lebendgeburten von 9,44 auf die Anzahl der Geburten von 706.721 in dem Jahr 2003						

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Pegvaliase (Palynziq™)	498	435

Aus den aktuellen Versichertenzahlen der GKV, welche aktuell bei 72.229.000 Mio. liegen, und den aktuellen Bevölkerungszahlen (82.670.000 Mio.) geht hervor, dass der Anteil der Patienten in der GKV bei 87,4 % liegt [118]. Ausgehend von einer Prävalenz von 489 ergibt sich somit eine Zielpopulation der GKV-Patienten von 435.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Pegvaliase ist zugelassen für die Behandlung von Patienten ab dem Alter von 16 Jahren mit PKU, deren Phenylalaninwerte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phenylalaninwerte im Blut von über

600 $\mu\text{mol/l}$). Nachfolgend in Tabelle 3-7 sind wie schon unter 3.2.3 dargelegt, die einzelnen Schritte zur Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation aufgelistet.

Aus den vorliegenden Screeningreporten der DGNS von 2004 – 2016 wurde eine durchschnittliche PKU Inzidenz pro 100.000 Lebendgeburten in Deutschland von 9,44 abgeleitet. Ausgehend von den bekannten Lebendgeburtenszahlen [119] konnten für die Jahre ab 1970 mittels der Inzidenz pro 100.000 Lebendgeburten die Zahl der PKU Fälle für die entsprechenden Jahre bestimmt werden. Für die Herleitung der Prävalenz wurden die Jahrgänge ab 1970 (Im Laufe des Jahres 1969 Einführung des NGS) berücksichtigt, sowie die Jahrgänge, die für den relevanten Zeitpunkt das 16. Lebensjahr erreicht haben.

Für die Berechnung der Prävalenz für das Jahr 2019 werden die berechneten PKU Fälle der Jahre 1970 – 2003 (wobei nur die erste Hälfte des Jahres 2003 berücksichtigt wird, da Mitte des Jahres 2019 die Markteinführung stattfindet) herangezogen. Daraus lässt sich eine Prävalenz von 2.617 Fällen ableiten. Bezieht man den Anteil der in Klinik betreuten Patienten hinzu, ergibt sich eine Zahl von 1.047 PKU Patienten. Patienten mit diagnostizierter PKU und Phenylalaninwerten im Blut über 600 $\mu\text{mol/l}$ wird zu einer lebenslangen phenylalaninarmen Diät geraten. Die Anzahl an Patienten, welche nicht in der Lage sind, ihre Phenylalaninwerte mittels einer Diät zu kontrollieren, liegt nach Analyse eines Medians von 96 Patienten bei etwa 50 % [80]. Daraus lässt sich eine Prävalenz von 524 PKU Patienten ableiten. In Deutschland bekommen max. 5 % der PKU Patienten Kuvan, sodass sich hieraus eine Prävalenz von 498 ableiten lässt. Verrechnet man den Anteil der GKV-versicherten Patienten mit ein, lässt sich eine Prävalenz von 435 Patienten ableiten.

Tabelle 3-7: Herleitung der Prävalenz

Schritt	Beschreibung	Daten	Quelle
1	Ø Inzidenz pro 100.000 Lebendgeburten in Deutschland (aus den Jahren 2004 -2016 ermittelt)	9,44	Screeningreporte der DGNS [101-114]
2	PKU Fälle der Jahrgänge 1970 – 2003 berechnet	Min. 56 - Max. 99 (Ø 89) PKU Fälle pro Jahr	Inzidenz 9,44 pro 100.000 Lebendgeburten (1) bei unterschiedlichen Geburtenszahlen pro Jahrgang
3	relevante Patientenjahrgänge (1970-2003) für die Berechnung der Prävalenz im Jahr 2019	56-99 PKU Fälle pro Jahr	[120]
4	Prävalenz	2.617	Summe der geschätzten PKU Fälle aus (3)
5	Berücksichtigung der PKU Patienten ausschließlich in Kliniken	40 %	[115-117]
6	Prävalenz	1.047	Verrechnung von (4) mit (5)
7	Patienten, welche trotz phenylalaninarmen Diät nicht ihren Phenylalaninspiegel unter Kontrolle halten können	50 %	[80]
8	Prävalenz	524	Verrechnung von (6) mit (7)
9	Mit Kuvan behandelte Patienten	5 %	[63]
10	Prävalenzspanne	498	Verrechnung von (8) mit (9)
11	Anteil der Patienten in der GKV	87,4 %	Bundesministerium für Gesundheit [118]

12	Prävalenz	435	Verrechnung von (10) mit (11)
----	-----------	-----	-------------------------------

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Pegvaliase (Palynziq™)	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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

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

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Für die Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.5 wurden Informationen gewonnen, die hauptsächlich aus Originalpublikationen stammen. Die Suche und Auswahl der verwendeten Quellen erfolgte nicht systematisch. Außerdem wurden öffentliche Berichte und die nationalen Screening Reporte der DGNS verwendet, sowie Information vom Bundesamt für Statistik herangezogen. Die Literaturrecherche wurde zu verschiedenen Zeitpunkten während der Erstellung des Dossiers als Handsuche durchgeführt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Guthrie, R. The origin of newborn screening. *Screening* 1992; 1: 5-15.

2. Gersting, S. W., Kemter, K. F., Staudigl, M., Messing, D. D., Danecka, M. K. et al. Loss of function in phenylketonuria is caused by impaired molecular motions and conformational instability. *Am J Hum Genet* 2008; 83(1): 5-17.

3. Blau, N., Longo, N. Alternative therapies to address the unmet medical needs of patients with phenylketonuria. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16(6): 791-800.

4. Mitchell, J. J., Trakadis, Y. J., Scriver, C. R. Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med* 2011; 13(8): 697-707.

5. Vockley, J., Andersson, H. C., Antshel, K. M., Braverman, N. E., Burton, B. K. et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2014; 16(2): 188-200.

6. Kaufman, S. An evaluation of the possible neurotoxicity of metabolites of phenylalanine. *J Pediatr* 1989; 114(5): 895-900.
7. White, D. A., Antenor-Dorsey, J. A., Grange, D. K., Hershey, T., Rutlin, J. et al. White matter integrity and executive abilities following treatment with tetrahydrobiopterin (BH4) in individuals with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2013; 110(3): 213-7.
8. Schuck, P. F., Malgarin, F., Cararo, J. H., Cardoso, F., Streck, E. L. et al. Phenylketonuria Pathophysiology: on the Role of Metabolic Alterations. *Aging Dis* 2015; 6(5): 390-9.
9. Roth, K. Enthält eine Phenylalaninquelle. *Chemie in unserer Zeit* 2018; 52: 1-11.
10. Wall, K. M., Pardridge, W. M. Decreases in brain protein synthesis elicited by moderate increases in plasma phenylalanine. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 168(3): 1177-83.
11. Huttenlocher, P. R. The neuropathology of phenylketonuria: human and animal studies. *Eur J Pediatr* 2000; 159 Suppl 2: S102-6.
12. Anderson, P. J., Leuzzi, V. White matter pathology in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2010; 99 3-9.
13. Scarabino, T., Popolizio, T., Tosetti, M., Montanaro, D., Giannatempo, G. M. et al. Phenylketonuria: white-matter changes assessed by 3.0-T magnetic resonance (MR) imaging, MR spectroscopy and MR diffusion. *Radiol Med* 2009; 114(3): 461-74.
14. Anderson, P. J., Wood, S. J., Francis, D. E., Coleman, L., Anderson, V. et al. Are neuropsychological impairments in children with early-treated phenylketonuria (PKU) related to white matter abnormalities or elevated phenylalanine levels? *Dev Neuropsychol* 2007; 32(2): 645-68.
15. Christ, S. E., Moffitt, A. J., Peck, D., White, D. A. The effects of tetrahydrobiopterin (BH4) treatment on brain function in individuals with phenylketonuria. *Neuroimage Clin* 2013; 3: 539-47.
16. Antenor-Dorsey, J. A., Hershey, T., Rutlin, J., Shimony, J. S., McKinstry, R. C. et al. White matter integrity and executive abilities in individuals with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2013; 109(2): 125-31.

17. Guttler, F., Lou, H. Dietary problems of phenylketonuria: effect on CNS transmitters and their possible role in behaviour and neuropsychological function. *J Inherit Metab Dis* 1986; 9 Suppl 2: 169-77.
18. Harding, C. O., Winn, S. R., Gibson, K. M., Arning, E., Bottiglieri, T. et al. Pharmacologic inhibition of L-tyrosine degradation ameliorates cerebral dopamine deficiency in murine phenylketonuria (PKU). *J Inherit Metab Dis* 2014; 37(5): 735-43.
19. Justice, P., Hsia, D. Y. Studies on Inhibition of Brain 5-Hydroxytryptophan Decarboxylase by Phenylalanine Metabolites. *Proc Soc Exp Biol Med* 1965; 118: 326-8.
20. Landvogt, C., Mengel, E., Bartenstein, P., Buchholz, H. G., Schreckenberger, M. et al. Reduced cerebral fluoro-L-dopamine uptake in adult patients suffering from phenylketonuria. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008; 28(4): 824-31.
21. Pascucci, T., Ventura, R., Puglisi-Allegra, S., Cabib, S. Deficits in brain serotonin synthesis in a genetic mouse model of phenylketonuria. *Neuroreport* 2002; 13(18): 2561-4.
22. Sawin, E. A., Murali, S. G., Ney, D. M. Differential effects of low-phenylalanine protein sources on brain neurotransmitters and behavior in C57Bl/6-Pah(enu2) mice. *Mol Genet Metab* 2014; 111(4): 452-61.
23. Yano, S., Moseley, K., Azen, C. Large neutral amino acid supplementation increases melatonin synthesis in phenylketonuria: a new biomarker. *J Pediatr* 2013; 162(5): 999-1003.
24. de Groot, M. J., Hoeksma, M., Blau, N., Reijngoud, D. J., van Spronsen, F. J. Pathogenesis of cognitive dysfunction in phenylketonuria: review of hypotheses. *Mol Genet Metab* 2010; 99 Suppl 1: 86-9.
25. Smith, I., Knowles, J. Behaviour in early treated phenylketonuria: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2000; 159 89-93.
26. Pilotto, A., Blau, N., Leks, E., Schulte, C., Deuschl, C. et al. Cerebrospinal fluid biogenic amines depletion and brain atrophy in adult patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2019.
27. Pascucci, T., Giacobazzo, G., Andolina, D., Conversi, D., Cruciani, F. et al. In vivo catecholaminergic metabolism in the medial prefrontal cortex of ENU2 mice: an investigation of the cortical dopamine deficit in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35(6): 1001-9.

28. Gonzalez, M. J., Gassio, R., Artuch, R., Campistol, J. Impaired Neurotransmission in Early-treated Phenylketonuria Patients. *Semin Pediatr Neurol* 2016; 23(4): 332-340.
29. Stevenson, M., McNaughton, N. A comparison of phenylketonuria with attention deficit hyperactivity disorder: do markedly different aetiologies deliver common phenotypes? *Brain Res Bull* 2013; 99: 63-83.
30. Sirtori, L. R., Dutra-Filho, C. S., Fitarelli, D., Sitta, A., Haeser, A. et al. Oxidative stress in patients with phenylketonuria. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1740(1): 68-73.
31. Sitta, A., Barschak, A. G., Deon, M., Barden, A. T., Biancini, G. B. et al. Effect of short- and long-term exposition to high phenylalanine blood levels on oxidative damage in phenylketonuric patients. *Int J Dev Neurosci* 2009; 27(3): 243-7.
32. Schulpis, K. H., Tsakiris, S., Traeger-Synodinos, J., Papassotiriou, I. Low total antioxidant status is implicated with high 8-hydroxy-2-deoxyguanosine serum concentrations in phenylketonuria. *Clin Biochem* 2005; 38(3): 239-42.
33. Sitta, A., Manfredini, V., Biasi, L., Tremea, R., Schwartz, I. V. et al. Evidence that DNA damage is associated to phenylalanine blood levels in leukocytes from phenylketonuric patients. *Mutat Res* 2009; 679(1-2): 13-6.
34. van Vliet, D., van Wegberg, A. M. J., Ahring, K., Bik-Multanowski, M., Blau, N. et al. Can untreated PKU patients escape from intellectual disability? A systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13(1): 149.
35. Blau N, Yue W, Perez B., Phenylalanine Hydroxylase Gene Locus-Specific Database. URL: <http://www.biopku.org/home/pah.asp>, [Aufgerufen am: 12.12.2018]. 2018
36. Blau, N. Genetics of Phenylketonuria: Then and Now. *Hum Mutat* 2016; 37(6): 508-15.
37. Blau, N., Shen, N., Carducci, C. Molecular genetics and diagnosis of phenylketonuria: state of the art. *Expert Rev Mol Diagn* 2014; 14(6): 655-71.
38. Wettstein, S., Underhaug, J., Perez, B., Marsden, B. D., Yue, W. W. et al. Linking genotypes database with locus-specific database and genotype-phenotype correlation in phenylketonuria. *Eur J Hum Genet* 2015; 23(3): 302-9.

39. Jennings, I. G., Cotton, R. G., Kobe, B. Structural interpretation of mutations in phenylalanine hydroxylase protein aids in identifying genotype-phenotype correlations in phenylketonuria. *Eur J Hum Genet* 2000; 8(9): 683-96.
40. Moyle, J. J., Fox, A. M., Arthur, M., Bynevelt, M., Burnett, J. R. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol Rev* 2007; 17(2): 91-101.
41. Bilder, D. A., Noel, J. K., Baker, E. R., Irish, W., Chen, Y. et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Neuropsychiatric Symptoms and Executive Functioning in Adults With Phenylketonuria. *Dev Neuropsychol* 2016; 41(4): 245-260.
42. Bilder, D. A., Kobori, J. A., Cohen-Pfeffer, J. L., Johnson, E. M., Jurecki, E. R. et al. Neuropsychiatric comorbidities in adults with phenylketonuria: A retrospective cohort study. *Mol Genet Metab* 2017; 121(1): 1-8.
43. Enns, G. M., Koch, R., Brumm, V., Blakely, E., Suter, R. et al. Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: revisiting the evidence. *Mol Genet Metab* 2010; 101(2-3): 99-109.
44. Gentile, J. K., Ten Hoedt, A. E., Bosch, A. M. Psychosocial aspects of PKU: hidden disabilities--a review. *Mol Genet Metab* 2010; 99 64-7.
45. van Wegberg, A. M. J., MacDonald, A., Ahring, K., Belanger-Quintana, A., Blau, N. et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12(1): 162.
46. Albrecht, J., Garbade, S. F., Burgard, P. Neuropsychological speed tests and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33(3): 414-21.
47. Bik-Multanowski, M., Didycz, B., Mozrzyk, R., Nowacka, M., Kaluzny, L. et al. Quality of life in noncompliant adults with phenylketonuria after resumption of the diet. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31 Suppl 2: S415-8.
48. Brumm, V. L., Azen, C., Moats, R. A., Stern, A. M., Broomand, C. et al. Neuropsychological outcome of subjects participating in the PKU adult collaborative study: a preliminary review. *J Inherit Metab Dis* 2004; 27(5): 549-66.

49. ten Hoedt, A. E., de Sonnevile, L. M., Francois, B., ter Horst, N. M., Janssen, M. C. et al. High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults with phenylketonuria: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Inher Metab Dis* 2011; 34(1): 165-71.
50. Trefz, F. K., van Spronsen, F. J., MacDonald, A., Feillet, F., Muntau, A. C. et al. Management of adult patients with phenylketonuria: survey results from 24 countries. *Eur J Pediatr* 2015; 174(1): 119-27.
51. Burton, B., Grant, M., Feigenbaum, A., Singh, R., Hendren, R. et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind study of sapropterin to treat ADHD symptoms and executive function impairment in children and adults with sapropterin-responsive phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2015; 114(3): 415-24.
52. Walterfang, M., Wood, S. J., Velakoulis, D., Copolov, D., Pantelis, C. Diseases of white matter and schizophrenia-like psychosis. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39(9): 746-56.
53. Murphy, G. H., Johnson, S. M., Amos, A., Weetch, E., Hoskin, R. et al. Adults with untreated phenylketonuria: out of sight, out of mind. *Br J Psychiatry* 2008; 193(6): 501-2.
54. Christ, S. E., Moffitt, A. J., Peck, D. Disruption of prefrontal function and connectivity in individuals with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2010; 99 33-40.
55. van Spronsen, F. J., Huijbregts, S. C., Bosch, A. M., Leuzzi, V. Cognitive, neurophysiological, neurological and psychosocial outcomes in early-treated PKU-patients: a start toward standardized outcome measurement across development. *Mol Genet Metab* 2011; 104 Suppl: S45-51.
56. Koch, R., Trefz, F., Waisbren, S. Psychosocial issues and outcomes in maternal PKU. *Mol Genet Metab* 2010; 99 68-74.
57. Lee, P. J., Amos, A., Robertson, L., Fitzgerald, B., Hoskin, R. et al. Adults with late diagnosed PKU and severe challenging behaviour: a randomised placebo-controlled trial of a phenylalanine-restricted diet. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(6): 631-5.
58. Channon, S., Mockler, C., Lee, P. Executive functioning and speed of processing in phenylketonuria. *Neuropsychology* 2005; 19(5): 679-686.

59. Huijbregts, S. C., de Sonnevile, L. M., Licht, R., van Spronsen, F. J., Verkerk, P. H. et al. Sustained attention and inhibition of cognitive interference in treated phenylketonuria: associations with concurrent and lifetime phenylalanine concentrations. *Neuropsychologia* 2002; 40(1): 7-15.
60. Hoeks, M. P., den Heijer, M., Janssen, M. C. Adult issues in phenylketonuria. *Neth J Med* 2009; 67(1): 2-7.
61. Camp, K. M., Parisi, M. A., Acosta, P. B., Berry, G. T., Bilder, D. A. et al. Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. *Mol Genet Metab* 2014; 112(2): 87-122.
62. Ris, M. D., Williams, S. E., Hunt, M. M., Berry, H. K., Leslie, N. Early-treated phenylketonuria: adult neuropsychologic outcome. *J Pediatr* 1994; 124(3): 388-92.
63. Trefz, K., Muntau, AC, Kohlscheen, KM, Altevers J, Jacob C, Braun S, Greiner W, Jha A, Jain M, Alvarez I, Lane P, Schröder C, Rutsch F. Clinical burden of illness in patients with Phenylketonuria (PKU) and associated comorbidities - A retrospective study of German health insurance claims data. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2019.
64. BioMarin International Ltd., Rutsch, F., Muntau, A. C., Alvarez, I., P., L., Altevers, J. et al. Burden of illness in adult patients with phenylketonuria and associated comorbidities - a retrospective database study in Germany [Aufgerufen am: 01.09.2018]. 2018
65. BioMarin International Ltd., Burton, B., Cederbaum, S., Jurecki, E., Lilienstein, J., Alvarez, I. et al. Prevalence of comorbid conditions among phenylketonuria patients - a retrospective study of US health insurance claims data [Aufgerufen am: 05.08.2018]. 2018
66. van Spronsen, F. J., van Wegberg, A. M. J., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N. et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2017; 5(9): 743-756.
67. Singh, R. H., Rohr, F., Frazier, D., Cunningham, A., Mofidi, S. et al. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med* 2014; 16(2): 121-31.
68. Yi, S. H., Singh, R. H. Protein substitute for children and adults with phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(2): CD004731.

69. Berry, S. A., Brown, C., Grant, M., Greene, C. L., Jurecki, E. et al. Newborn screening 50 years later: access issues faced by adults with PKU. *Genet Med* 2013; 15(8): 591-9.
70. Camp, K. M., Lloyd-Puryear, M. A., Huntington, K. L. Nutritional treatment for inborn errors of metabolism: indications, regulations, and availability of medical foods and dietary supplements using phenylketonuria as an example. *Mol Genet Metab* 2012; 107(1-2): 3-9.
71. Simon, E., Schwarz, M., Roos, J., Dragano, N., Geraedts, M. et al. Evaluation of quality of life and description of the sociodemographic state in adolescent and young adult patients with phenylketonuria (PKU). *Health Qual Life Outcomes* 2008; 6: 25.
72. van Calcar, S. C., MacLeod, E. L., Gleason, S. T., Etzel, M. R., Clayton, M. K. et al. Improved nutritional management of phenylketonuria by using a diet containing glycomacropeptide compared with amino acids. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(4): 1068-77.
73. Levy, H. L., Milanowski, A., Chakrapani, A., Cleary, M., Lee, P. et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2007; 370(9586): 504-10.
74. Lindegren, M. L., Krishnaswami, S., Fonnesebeck, C., Reimschisel, T., Fisher, J. et al.: *Adjuvant Treatment for Phenylketonuria (PKU)*. Rockville (MD). 2012.
75. Smith, I. Treatment of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 407: 60-5.
76. Brown, C. S., Lichter-Konecki, U. Phenylketonuria (PKU): A problem solved? *Mol Genet Metab Rep* 2016; 6: 8-12.
77. Ahring, K., Belanger-Quintana, A., Dokoupil, K., Gokmen-Ozel, H., Lammardo, A. M. et al. Blood phenylalanine control in phenylketonuria: a survey of 10 European centres. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65(2): 275-8.
78. Walter, J. H., White, F. J., Hall, S. K., MacDonald, A., Rylance, G. et al. How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *Lancet* 2002; 360(9326): 55-7.
79. Ford, S., O'Driscoll, M., MacDonald, A. Living with Phenylketonuria: Lessons from the PKU community. *Mol Genet Metab Rep* 2018; 17: 57-63.

80. Thiele, A. G., Mütze, U., Rohde, C., Arelin, M., Kirmse, S. et al. Transfer, Transition und kontinuierliche Erwachsenenbetreuung von Patienten mit Phenylketonurie (PKU). *Kinder und Jugendmedizin* 2016; 6/16: 418-426.
81. European Medicines Agency, EPAR - Product Information Kuvan. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kuvan-epar-product-information_en.pdf, [Aufgerufen am: 29.01.2019]. 2018
82. European Medicines Agency, CHMP ASSESSMENT REPORT FOR Kuvan. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/kuvan-epar-public-assessment-report_en.pdf, [Aufgerufen am: 28.08.2018]. 2008
83. Longo, N., Arnold, G. L., Pridjian, G., Enns, G. M., Ficicioglu, C. et al. Long-term safety and efficacy of sapropterin: the PKUDOS registry experience. *Mol Genet Metab* 2015; 114(4): 557-63.
84. Regnault, A., Burlina, A., Cunningham, A., Bettiol, E., Moreau-Stucker, F. et al. Development and psychometric validation of measures to assess the impact of phenylketonuria and its dietary treatment on patients' and parents' quality of life: the phenylketonuria - quality of life (PKU-QOL) questionnaires. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 59.
85. Bosch, A. M., Burlina, A., Cunningham, A., Bettiol, E., Moreau-Stucker, F. et al. Assessment of the impact of phenylketonuria and its treatment on quality of life of patients and parents from seven European countries. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 80.
86. Douglas, T. D., Ramakrishnan, U., Kable, J. A., Singh, R. H. Longitudinal quality of life analysis in a phenylketonuria cohort provided sapropterin dihydrochloride. *Health Qual Life Outcomes* 2013; 11: 218.
87. Mutze, U., Roth, A., Weigel, J. F., Beblo, S., Baerwald, C. G. et al. Transition of young adults with phenylketonuria from pediatric to adult care. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34(3): 701-9.
88. Viau, K. S., Wengreen, H. J., Ernst, S. L., Cantor, N. L., Furtado, L. V. et al. Correlation of age-specific phenylalanine levels with intellectual outcome in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34(4): 963-71.
89. Robinson, M., White, F. J., Cleary, M. A., Wraith, E., Lam, W. K. et al. Increased risk of vitamin B12 deficiency in patients with phenylketonuria on an unrestricted or relaxed diet. *J Pediatr* 2000; 136(4): 545-7.

90. Robert, M., Rocha, J. C., van Rijn, M., Ahring, K., Belanger-Quintana, A. et al. Micronutrient status in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2013; 110 Suppl: S6-17.

91. Rohr, F. J., Munier, A. W., Levy, H. L. Acceptability of a new modular protein substitute for the dietary treatment of phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 2001; 24(6): 623-30.

92. BioMarin International Ltd., Rutsch, F., Muntau, A. C., Alvarez, I., Altevers, J., Kohlscheen, K. M. et al. Health economic burden of illness in adult patients with phenylketonuria - a retrospective database study in Germany [Aufgerufen am: 01.09.2018]. 2018

93. Moseley, K., Koch, R., Moser, A. B. Lipid status and long-chain polyunsaturated fatty acid concentrations in adults and adolescents with phenylketonuria on phenylalanine-restricted diet. *J Inher Metab Dis* 2002; 25(1): 56-64.

94. Hennermann, J. B., Neue Erkenntnisse und Strategien in der Behandlung der Phenylketonurie. URL: https://refubium.fu-berlin.de/bitstream/handle/fub188/4461/Habil_J.B.Hennermann.pdf?sequence=1&isAllowed=y, [Aufgerufen am: 06.02.2019]. 2013

95. Burton, B. K., Grange, D. K., Milanowski, A., Vockley, G., Feillet, F. et al. The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label, screening study. *J Inher Metab Dis* 2007; 30(5): 700-7.

96. Chace, D. H., Millington, D. S., Terada, N., Kahler, S. G., Roe, C. R. et al. Rapid diagnosis of phenylketonuria by quantitative analysis for phenylalanine and tyrosine in neonatal blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1993; 39(1): 66-71.

97. Gemeinsamer Bundesausschuss, Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien) zur Einführung des erweiterten Neugeborenen-Screenings. URL: http://www.screening-dgns.de/Pdf/RichtlinienGesetze/Aenderung_RL_Kinder_2004-12-21-eNGS_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 05.02.2019]. 2004

98. Mak, C. M., Lee, H. C., Chan, A. Y., Lam, C. W. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: review and update. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2013; 50(6): 142-62.

99. Orphanet, Das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs (ORPHA:716). URL: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=DE&Expert=716, [Aufgerufen am: 05.02.2019]. 2012

100. Guldberg, P., Henriksen, K. F., Sipila, I., Guttler, F., de la Chapelle, A. Phenylketonuria in a low incidence population: molecular characterisation of mutations in Finland. Journal of medical genetics 1995; 32(12): 976-8.

101. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening, Nationaler Screening Report Deutschland 2016. URL: http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d_2016.pdf, [Aufgerufen am: 29.03.2019]. 2016

102. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening, Nationaler Screening Report Deutschland 2004. URL: http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d_2004.pdf, [Aufgerufen am: 29.03.2019]. 2004

103. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening, Nationaler Screening Report Deutschland 2005. URL: http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d_2005.pdf, [Aufgerufen am: 29.03.2019]. 2005

104. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening, Nationaler Screening Report Deutschland 2006. URL: http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d_2006.pdf, [Aufgerufen am: 29.03.2019]. 2006

105. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening, Nationaler Screening Report Deutschland 2007. URL: http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d_2007.pdf, [Aufgerufen am: 29.03.2019]. 2007

106. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening, Nationaler Screening Report Deutschland 2008. URL: http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d_2008.pdf, [Aufgerufen am: 29.03.2019]. 2008

107. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening, Nationaler Screening Report Deutschland 2009. URL: http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d_2009.pdf, [Aufgerufen am: 29.03.2019]. 2009

108. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening, Nationaler Screening Report Deutschland 2010. URL: http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d_2010.pdf, [Aufgerufen am: 29.03.2019]. 2010

109. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening, Nationaler Screening Report Deutschland 2011. URL: http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d_2011.pdf, [Aufgerufen am: 29.03.2019]. 2011

110. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening, Nationaler Screening Report Deutschland 2012. URL: http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d_2012.pdf, [Aufgerufen am: 29.03.2019]. 2012

111. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening, Nationaler Screening Report Deutschland 2013. URL: http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d_2013.pdf, [Aufgerufen am: 29.03.2019]. 2013

112. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening, Nationaler Screening Report Deutschland 2014. URL: http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d_2014.pdf, [Aufgerufen am: 29.03.2019]. 2014

113. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening, Nationaler Screening Report Deutschland 2015. URL: http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d_2015.pdf, [Aufgerufen am: 29.03.2019]. 2015

114. BioMarin International Ltd., Berechnung der Inzidenz [Aufgerufen am: 24.06.2019]. 2019

115. Burton, B. K., Leviton, L. Reaching out to the lost generation of adults with early-treated phenylketonuria (PKU). Mol Genet Metab 2010; 101(2-3): 146-8.

116. National PKU Alliance, Brown, C. The Parent Perspective on Long-Term Follow Up. URL: <https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/advisory-committees/heritable-disorders/meetings/20160211/brown.pdf>, [Aufgerufen am: 08.05.2019]. 2005

117. Jahja, R., van Spronsen, F. J., de Sonnevile, L. M. J., van der Meere, J. J., Bosch, A. M. et al. Long-Term Follow-Up of Cognition and Mental Health in Adult Phenylketonuria: A PKU-COBESO Study. Behav Genet 2017; 47(5): 486-497.

118. Bundesministerium für Gesundheit, Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln URL:

https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni2018.pdf, [Aufgerufen am: 05.02.2019]. 2018

119. Deutschland in Zahlen, Geburten und Sterbefälle (Insgesamt). URL: <https://www.deutschlandinzahlen.de/tab/deutschland/demografie/natuerliche-bevoelkerungsbewegungen/geburten-und-sterbefaelle-insgesamt>, [Aufgerufen am: 08.05.2019].

120. Statistisches Bundesamt, Lebenserwartung in Deutschland. URL: <http://www.lebenserwartung.info/index-Dateien/ledeu.htm>, [Aufgerufen am: 08.05.2019]. 2016

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind

für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Pegvaliase	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).	<u>Im 1. Jahr:</u> Induktions- und Titrationsphase (9 Wochen): Auftitration	20	1 - 7
		Erhaltungsphase (43 Wochen): kontinuierlich	301	1
Pegvaliase	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).	<u>In den Folgejahren:</u> kontinuierlich, täglich	365	1
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) unter Nennung der verwendeten Quellen.

Entsprechend der Zulassung wird Pegvaliase im ersten Behandlungsjahr während der Induktions- und Titrationsphase auftitriert und anschließend während der Erhaltungsphase täglich subkutan verabreicht. Die Induktions- und Titrationsphase umfasst 9 Wochen mit 20 Behandlungen, wobei der Behandlungsmodus zwischen 1 Mal wöchentlich und täglich variiert. In der anschließenden Erhaltungsphase über 43 Wochen handelt es sich um einen kontinuierlichen Behandlungsmodus, sodass in dieser Phase 301 Behandlungen anfallen. Die Behandlung als Enzymsubstitutionstherapie stellt eine chronische Therapie dar, die bei Patienten ab dem 16. Lebensjahr mit unkontrollierten Phenylalaninwerten kontinuierlich angewandt werden sollte.

In den Folgejahren erfolgt eine kontinuierliche, tägliche Behandlung an 365 Tagen im Jahr.

Da es sich bei Pegvaliase um ein Orphan Arzneimittel handelt, ist die Angabe einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erforderlich.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Pegvaliase	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).	<u>Im 1. Jahr:</u> Induktions- und Titrationsphase (9 Wochen): Auftitration Erhaltungsphase (43 Wochen): kontinuierlich	20 301 <u>Gesamt:</u> 321
Pegvaliase	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).	<u>In den Folgejahren:</u> kontinuierlich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

Pegvaliase wird als Enzymsubstitutionstherapie im ersten Behandlungsjahr während der Induktions- und Titrationsphase langsam auftitriert und anschließend in der Erhaltungsphase kontinuierlich bei erwachsenen PKU Patienten angewandt. Daraus resultierend fallen im ersten Jahr 321 Behandlungstage an. In den Folgejahren erfolgt die tägliche subkutane Injektion kontinuierlich an 365 Tagen im Jahr. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie existiert nicht.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Pegvaliase	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).	<u>Induktion:</u> 1 Tag pro Woche, 4 Wochen	2,5 mg	1. Jahr ¹ : 8.415 mg 2. Jahr ² : 11.972 mg
		<u>Titration:</u> 2 Tage pro Woche, 1 Woche	2,5 mg	
		1 Tag pro Woche, 1 Woche	10 mg	
		2 Tage pro Woche, 1 Woche	10 mg	
		4 Tage pro Woche, 1 Woche	10 mg	
		Täglich, 1 Woche	10 mg	
		<u>Erhaltung:</u> täglich, 12-24 Wochen lang	20 mg	
täglich, 16 Wochen lang	40 mg			
anschließend täglich	60 mg			
¹ ergibt sich aus Induktions-, Titrations- und Erhaltungsphase				
² patientenberichteter Wert aus den USA in der Erhaltungsphase [1]				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Im ersten Jahr ergibt sich der Jahresdurchschnittsverbrauch aus den Dosierungen der Induktions-, Titrations-, und Erhaltungsphase. Das Induktions/Titrations/Erhaltungs- (ITM) Prinzip ist entsprechend in der Fachinformation abgebildet [2]. Für die erste Einstellung der Erhaltungsphase, welche die Gabe von 20 mg für 12-24 Wochen vorsieht, wurde ein Mittelwert von 18 Wochen angenommen. Daraus resultieren 25 Wochen der restlichen Erhaltungsphase im ersten Jahr. Die durchschnittliche Dosierung in der Erhaltungsphase geht auf patientenberichtete Werte aus den USA und auf studienberichtete Werte zurück [1]. Es wurden Patienten für die Ermittlung der durchschnittlichen Dosis mit einbezogen, welche Pegvaliase bis 60 mg toleriert haben. Im Durchschnitt waren diese Patienten in der Erhaltungsphase mit 32,8 mg Pegvaliase pro Tag gut eingestellt. Da noch keine offizielle DDD definiert worden ist, werden diese Angaben zur Schätzung der Tagesdosis unter realen Bedingungen verwendet.

Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 8.415 mg im ersten Jahr der Behandlung. Im zweiten und den darauffolgenden Jahren ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch einzig aus dem patientenberichteten Wert in der Erhaltungsphase. Hier liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch bei 11.972 mg.

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Pegvaliase 2,5 mg	516,71 Euro	486,94 Euro
Pegvaliase 10 mg	516,71 Euro	486,94 Euro
Pegvaliase 20 mg	516,71 Euro	486,94 Euro
Pegvaliase 20 mg x 10	4.960,12 Euro	4.678,35 Euro

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

Entsprechend den Preisangaben in der Lauer-Taxe vom 01. Juli 2019 beträgt der Preis des pharmazeutischen Unternehmers (PPU) von Pegvaliase 400 Euro pro 1er Packung und 4000 Euro pro 10er Packung mit jeweils 20 mg. Der Preis der 1er Packung mit 2,5 mg bzw. 10 mg beträgt ebenfalls 400 Euro als Herstellerabgabepreis.

Der Preis des pharmazeutischen Unternehmers liegt damit entsprechend der Arzneimittelpreisverordnung bei einem Apothekenverkaufspreis in Höhe von 516,71 Euro pro 1er Packung und bei 4.960,12 Euro pro 10er Packung. Dieser Betrag setzt sich zusammen aus dem Apothekeneinkaufspreis, der die Großhandelsmarge in Höhe von 3,15 %, maximal 37,80 Euro, bezogen auf den Herstellerabgabepreis (PPU), sowie den Sockelbetrag in Höhe von 0,70 Euro enthält. Der Apothekeneinkaufspreis erhöht sich um die Apothekenmarge, die sich zusammensetzt aus einem prozentualen Anteil von 3 % und einem Fixbetrag von 8,35 Euro plus 0,16 Euro Notdienstpauschale. Auf diesen Betrag wird wiederum die Mehrwertsteuer in Höhe von 19 % angewendet, so dass sich der Apothekenverkaufspreis in Höhe von 516,71 Euro pro 1er Packung und 4.960,12 Euro pro 10er Packung ergibt. Die Kosten nach Abzug der gesetzlichen Rabatte ergeben den GKV-Nettopreis. Vom Apothekenverkaufspreis wird der gesetzliche Herstellerrabatt in Höhe von 7 % des PPU gemäß § 130a Abs. 1 SGB V abgezogen, sowie der Apothekenrabatt gemäß § 130 SGB V in Höhe von 1,77 Euro. Daraus resultiert ein Nettopreis für die GKV in Höhe von 486,94 Euro pro 1er Packung und 4.678,35 Euro pro 10er Packung Pegvaliase [3].

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu

berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Pegvaliase	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).	Phenylalanin-Test	Während Induktions- und Titrationsphase alle 2 Wochen Blutkontrolltest, bis der Phenylalaninwert zwischen 120 und 600 µmol/l liegt, anschließend zyklisch einmal im Monat	<u>Im ersten Jahr:</u> 14 <u>In den Folgejahren:</u> 12
		Behandlung und Betreuung eines Patienten mit mindestens einer lebensverändernden chronischen Erkrankung (GOP 03220)		4
		Intensive Behandlung und Betreuung eines Patienten mit mindestens einer		4

		lebensverändernden chronischen Erkrankung (GOP 03221)		
		Zuschlag zu der GOP 03220 (GOP 03222)		4
		Problemorientiertes ärztliches Gespräch, das aufgrund von Art und Schwere der Erkrankung erforderlich ist – Schulung des Patienten und des Betreuers (GOP 03230)	vor Behandlung	1
		Adrenalin-Injektionsvorrichtung (einmalig) von Kohlpharma		1
		Adrenalin		0,52
GOP: Gebührenordnungsposition				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die zusätzlichen GKV Leistungen im Rahmen einer Behandlung mit Pegvaliase beziehen sich auf die regelmäßigen Phenylalanin-Kontrollen. Während der Induktions- und Titrationsphase sollte laut Fachinformation alle 2 Wochen eine Kontrolle des Phenylalaninwertes vorgenommen werden. Diese zwei Phasen laufen zusammen 9 Wochen lang, sodass hier 4 Kontrollen anfallen. Während der Erhaltungsphase wird zu einer Kontrolle 1 mal pro Monat geraten. So fallen im ersten Behandlungsjahr 14 Kontrollen und im zweiten Behandlungsjahr 12 Kontrollen an.

Die Konsultation eines Arztes vor Beginn sowie anschließend einmal im Quartal der Behandlung ist unerlässlich, sodass hier mindestens vier Arztbesuche im Jahr anfallen. Die GOP 03220 beinhaltet die Behandlung und Betreuung eines Patienten mit mindestens einer lebensverändernden chronischen Erkrankung. Zusätzlich fallen einmal im Quartal die GOP 03221 und 03222 an. Diese beinhalten die intensive Behandlung und Betreuung eines Patienten mit mindestens einer lebensverändernden chronischen Erkrankung und einen Zuschlag zur GOP 03220.

Eine Schulung des Patienten und des Betreuers (GOP 03230) findet vor Beginn der Behandlung bzw. vor Beginn der Selbstinjektion einmalig bei einem Arzt statt.

Jeder Patient muss ab dem Zeitpunkt der Selbstinjektion Adrenalin und eine Adrenalin-Injektionsvorrichtung verfügbar haben. Aus den klinischen Studien geht hervor, dass in 3,9 % der Fälle eine akute allergische Reaktion mit Adrenalin behandelt werden muss und diese Patienten eine zweite Dosis in einem Jahr benötigen. Die Haltbarkeit von Adrenalin beläuft sich

auf 2 Jahre, sodass ein Patient, der keine allergische Reaktion mit Adrenalin behandeln muss, alle zwei Jahre eine neue Dosis braucht. Unter Einbeziehung der 4 % der Patienten, welche eine zweite Dosis benötigen, kann rückgefolgt werden, dass ein Patient im Schnitt 0,52 Ampullen Adrenalin pro Jahr benötigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Phenylalanin-Test (GOP 32235)	9,20
Behandlung und Betreuung eines Patienten mit mindestens einer lebensverändernden chronischen Erkrankung (GOP 03220) / 1 mal pro Quartal	14,07
Intensive Behandlung und Betreuung eines Patienten mit mindestens einer lebensverändernden chronischen Erkrankung (GOP 03221) / 1 mal pro Quartal	4,33
Zuschlag zu der GOP 03220 (GOP 03222) / 1 mal pro Quartal	1,08
Problemorientiertes ärztliches Gespräch, das aufgrund von Art und Schwere der Erkrankung erforderlich ist (GOP 03230)	9,74 (Preis pro 10 min)
Adrenalin-Injektionsvorrichtung (Epipen Injektionsvorrichtung von Kohlpharma)	81,77
Adrenalin (InfectoPharm)	0,86
GOP: Gebührenordnungsposition	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-14 sind die zusätzlichen GKV Kosten aufgelistet, welche zusätzlich bei einer Behandlung mit Pegvaliase auftreten. Eine regelmäßige Kontrolle des Phenylalaninwertes ist notwendig, um eine Hyperphenylalaninämie rechtzeitig zu erkennen. Eine Blutanalyse hinsichtlich der Bestimmung des Phenylalanin-Wertes kostet laut der GOP 32235 9,20 Euro.

Für die Behandlung und Betreuung eines Patienten mit mindestens einer lebensverändernden chronischen Erkrankung fällt laut Gebührenordnungsposition 03220 ein Betrag von 14,07 Euro an. Bei einer Behandlung der PKU Patienten wird von einer intensiveren Betreuung eines Patienten ausgegangen, welche einen Zuschlag von 4,33 Euro laut Gebührenordnungsposition 03221 vorsieht. Leistungsunabhängig fällt einmal im Behandlungsfall ein Zuschlag zu GOP 03220 mit einem Betrag von 1,08 Euro an (GOP 03222).

Weiterhin ist eine Konsolidierung des Arztes nicht nur von dem Patienten, sondern auch von einer Betreuungsperson notwendig, da innerhalb der ersten 6 Monate einer Pegvaliase Behandlung eine Betreuungsperson während und 60 min nach Injektion anwesend sein muss. Für das Auftreten einer allergischen Reaktion muss sowohl der Patient als auch die Betreuungsperson geschult sein, welche über die GOP 03230 mit einem Betrag von 9,74 Euro für 10 min abgerechnet werden kann.

Patienten sind laut Fachinformation dazu aufgefordert, immer Adrenalin mit einer Adrenalin-Injektionsvorrichtung bei sich zu tragen. 1 Ampulle Adrenalin beläuft sich auf 1,684 Euro, und da jeder Patient pro Jahr nur 0,52 Ampullen benötigt, fallen hier Kosten von 0,86 Euro pro Patient pro Jahr an. Zusätzlich wird einmalig eine Adrenalin Injektionsvorrichtung benötigt, welche 81,77 Euro kostet.

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-6 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Pegvaliase	Patienten ab dem Alter von 16 Jahren mit Phenylketonurie (PKU), deren Phenylalaninwerte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind	Phenylalanin-Test	Im ersten Jahr: 128,80 Im zweiten Jahr: 110,4	435 Patienten Im ersten Jahr: 56.028 Im zweiten Jahr: 48.024
		Behandlung und Betreuung eines Patienten mit mindestens einer lebensverändernden chronischen Erkrankung (GOP 03220) / 1 mal	56,28	24.482

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
	(Phenylalaninwerte im Blut von über 600 µmol/l).	im Quartal		
		Intensive Behandlung und Betreuung eines Patienten mit mindestens einer lebensverändernden chronischen Erkrankung (GOP 03221) / 1 mal im Quartal	17,32	7.534
		Zuschlag zu der GOP 03220 (GOP 03222) / 1 mal im Quartal	4,32	1.879
		Problemorientiertes ärztliches Gespräch, das aufgrund von Art und Schwere der Erkrankung erforderlich ist - Schulung des Patienten und des Betreuungspersonals durch Arzt (GOP 03230) / 1-malig	9,74	4.237
		Adrenalin Injektionsvorrichtung / 1-malig	81,77	35.569,95
		Adrenalin 1:1.1000	0,86	374,1
GOP: Gebührenordnungsposition				

Die zusätzlichen GKV Leistungen und Kosten pro Patient und Jahr sowie die Gesamtkosten für die Zielpopulation sind in Tabelle 3-15 dargestellt [4]. Die Kosten für GOP 03230 und die Adrenalininjektionsvorrichtung fallen einmalig an, die übrigen Kosten fallen kontinuierlich an. Die Kosten für die Phenylalanin-Tests unterscheiden sich im ersten Behandlungsjahr und in den Folgejahren, da in dem ersten Behandlungsjahr zwei zusätzliche Tests anfallen.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Pegvaliase	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).	299,09 zusätzliche GKV Kosten + 203.011,97 Euro Pegvaliase im ersten Behandlungsjahr In den Folgejahren entstehen zusätzliche GKV Kosten in einer Höhe von 189,18 + 279.431,23 Euro Pegvaliase	130.104,15 zusätzliche GKV Kosten + 88.310.206,95 Euro Pegvaliase im ersten Behandlungsjahr In den Folgejahren entstehen zusätzliche GKV Kosten in Höhe von 82.293,3 + 121.552.585,1 Euro Pegvaliase
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Die Jahrestherapiekosten im ersten Behandlungsjahr resultieren aus den zusätzlichen GKV Kosten in Höhe von 299,09 Euro und einem Preis von Pegvaliase von 203.011,97 Euro. Dieser Preis setzt sich im ersten Behandlungsjahr aus einem aus der Induktions- und Titrationsphase stammenden Preis von 9.547,75 Euro, 59.061,84 Euro (aus einer 18-wöchigen Erhaltungsdosis von 20 mg) und 134.402,38 Euro (aus einer 25-wöchigen Erhaltungsdosis mit 1,64 Spritzen pro Tag) zusammen [3].

In den Folgebehandlungsjahren belaufen sich die zusätzlich anfallenden Kosten für die GKV auf 189,18 Euro und die Kosten für Pegvaliase betragen 279.431,23 Euro. Diese Kosten setzen sich aus einer täglichen Verabreichung von 1,64 Spritzen zusammen [1, 3].

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ausgehend von einer Prävalenz von 435 erwachsenen PKU Patienten, für die eine Therapie mit Pegvaliase in Frage kommt, wird nicht davon ausgegangen, dass die gesamte Population die Therapie in Anspruch nehmen wird. Pegvaliase wird nicht oral, sondern als Injektion verabreicht, sodass dies ein Punkt ist, warum einige Patienten aus Angst vor Spritzen, diese Behandlung nicht für sich in Anspruch nehmen werden. Auch auf Grund mangelnder Akzeptanz möglicher, auftretender Nebenwirkungen wird einige Patienten dazu veranlassen, von einer Behandlung mit Pegvaliase abzusehen. Weiterhin beschreiben Longo et al. 2018, bei welchen Patienten von einer Behandlung mit Pegvaliase abgeraten werden sollte. Patienten, welche keinen geschulten Betreuer haben, kommen nicht für eine Behandlung mit Pegvaliase in Fragen. Weiterhin sollte bei Patienten, welche nicht in der Lage sind, sich Pegvaliase langfristig selbstständig, oder mit Hilfe eines geschulten Betreuers zu injizieren von einer Behandlung abgeraten werden. Zusätzlich sollte Vorsicht bei einer Behandlung von Patienten geboten sein, welche nicht in der Lage sind, auftretende Nebenwirkungen zu kommunizieren [5].

Ein weiterer, zu berücksichtigender Punkt ist die in Deutschland begrenzte Anzahl von 14 PKU spezialisierten Kliniken für Erwachsene [6]. Eine Klinik hat Kapazitäten für eine Behandlung von Pegvaliase für 5 PKU Patienten [7]. Dies beinhaltet die Behandlung von Patienten während einer Induktions- und Titrationsphase. So können in einer Klinik 2 Induktions- und Titrationszyklen pro Jahr durchlaufen werden. Daraus resultiert für 140 PKU Patienten im ersten Jahr Kapazität für eine Behandlung mit Pegvaliase. Aus den klinischen Studien geht nach Einführung weiterer Sicherheitsmaßnahmen eine Abbruchrate von 13,6 % in den ersten 6 Monaten hervor, sodass 121 Patienten im ersten Jahr eine Behandlung mit Pegvaliase erhalten werden.

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

Die erwarteten Versorgungsanteile liegen bei etwa 24,3 % der berechneten Prävalenz von 498 Patienten. Daraus ergibt sich eine Zahl von 106 zu behandelnden Patienten für die GKV und daraus resultierend reduzieren sich die Jahrestherapiekosten im ersten Behandlungsjahr auf 21.550.972,36 und in den Folgejahren auf 29.639.763,46.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Für die Darstellung der Kosten im Abschnitt 3.3 wurden offizielle Quellen verwendet. Maßgeblich für die Angaben zum Anwendungsbereich und zur Dosierung von Pegvaliase ist die Fachinformation.

Die Kosten für die zusätzlichen GKV Leistungen wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung entnommen.

Kosten für Arzneimittel wurden entsprechend der Lauer-Taxe abgebildet.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. BioMarin International Ltd., Angabe zu der durchschnittlichen Erhaltungsdosis von Pegvaliase [Aufgerufen am: 13.06.2019]. 2019

2. European Medicines Agency, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Pegvaliase. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/palynziq-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 09.05.2019]. 2019
3. BioMarin International Ltd., Berechnung der Kosten für Pegvaliase [Aufgerufen am: 24.06.2019]. 2019
4. BioMarin International Ltd., Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten [Aufgerufen am: 24.06.2019]. 2019
5. Longo, N., Dimmock, D., Levy, H., Viau, K., Bausell, H. et al. Evidence- and consensus-based recommendations for the use of pegvaliase in adults with phenylketonuria. *Genet Med* 2018.
6. Orphanet, Suche Expertenzentrum. URL: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Clinics_Search.php?lng=DE&type=list&search=Phenylketonurie&search=Phenylketonurie&search=Clinics_Search_Simple&ChdId=611&Clinics_Clinics_Search_diseaseGroup=phenylketonurie&Clinics_Clinics_Search_diseaseType=Pat&Clinics_Clinics_Search_CnsType=n&Clinics_Clinics_Search_age=Adult&Clinics_Clinics_Search_country=DE&Clinics_Clinics_Search_GeographicType=Cnt, [Aufgerufen am: 08.05.2019]. 2019
7. BioMarin International Ltd., Muntau AC, R. F., Baerwald CGO, Freisinger P, Karabul N, Trefz FK Expert perspective on gaps in the German health system infrastructure for management of PKU patients \geq 16 years of age [Aufgerufen am: 24.06.2019]. 2019

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Alle im folgenden Abschnitt angegebenen Informationen sind, wenn nicht anders angegeben, der Fachinformation für Pegvaliase entnommen [1].

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und des Weiteren medizinischen Personals

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 und entsprechend zu handeln und gegebenenfalls Adrenalin richtig zu verabreichen.

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 (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Für mindestens die ersten 6 Monate der Behandlung muss bei jeder Selbstinjektion und 60 Minuten danach, ein Betreuer anwesend sein der neben dem Patienten selbst in der Lage ist, Überempfindlichkeitsreaktionen ordnungsgemäß zu erkennen und zu handeln.

Dosierung

Dosierungsschemata

Induktion

Die empfohlene Anfangsdosis von Pegvaliase beträgt 2,5 mg, die einmal pro Woche über 4 Wochen verabreicht wird.

Titration

Die Dosierung sollte schrittweise basierend auf der Verträglichkeit erhöht werden bis zu einer täglichen Erhaltungsdosis, die erforderlich ist, um Phenylalaninwerte im Blut von 120 bis 600 $\mu\text{mol/l}$ gemäß Tabelle 3-17 zu erreichen.

Erhaltung

Die Erhaltungsdosis wird unter Berücksichtigung der Patientenverträglichkeit gegenüber Pegvaliase und der Aufnahme von natürlichen Proteinen individualisiert, um den Phenylalaninwert unter Kontrolle halten zu können (d.h. Phenylalaninwerte zwischen 120 und 600 $\mu\text{mol/l}$) (siehe Tabelle 3-17).

Tabelle 3-17: Dosierungsschema von Pegvaliase

	Dosis¹ subkutan verabreicht	Dauer bis zur nächsten Dosiserhöhung
Induktion	2.5 mg pro Woche	4 Wochen ²
Titration	2.5 mg zweimal pro Woche	1 Woche ²
	10 mg 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 Wochen bis zu 24 Wochen ²
	40 mg täglich (2 aufeinanderfolgende Injektionen von 20 mg vorgefüllter Spritzen) ⁴	16 Wochen ²
	60 mg täglich (3 aufeinanderfolgende Injektionen von 20 mg vorgefüllter Spritzen) ⁴	Maximal empfohlene Dosis

¹ Wenn der Phenylalaninspiegel im Blut unter 30 µmol/l liegt, sollte die Zufuhr von Nahrungsproteinen auf ein angemessenes Niveau erhöht und dann bei Bedarf die Dosierung von Pegvaliase reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4, Hypophenylalaninämie).

² Vor jeder Aufdosierung kann zusätzliche Zeit erforderlich sein, die auf der Grundlage der Patientenverträglichkeit mit Pegvaliase berechnet wird.

³ Die Erhaltungsdosis ist individualisiert, um einen Blutphenylalaninspiegel zwischen 120 und 600 µmol/l zu erreichen.

⁴ Werden für eine Einzeldosis mehrere Injektionen benötigt, sollten die Injektionen zur gleichen Tageszeit durchgeführt werden und die Injektionsstellen sollten mindestens 5 cm voneinander entfernt sein. Die Dosierungen sollten nicht im Laufe des Tages aufgeteilt werden (siehe Verabreichungsmethode).

Empfohlene Dosisanpassung

Während der Titration und Aufrechterhaltung der Pegvaliase-Behandlung können Patienten Phenylalaninwerte im Blut unter 30 µmol/l erreichen. Um der Hypophenylalanämie entgegenzuwirken, sollte die Zufuhr von Nahrungsproteinen auf ein angemessenes Niveau erhöht und dann bei Bedarf die Dosierung von Pegvaliase reduziert werden. Bei Patienten, die trotz angemessener Proteinzufuhr an Hypophenylalaninämie leiden, wird erwartet, dass die Dosisreduzierung bei der Behandlung der Hypophenylalaninämie am effektivsten ist (siehe Abschnitt 5.2, Expositionseffekt). Die Patienten sollten alle 2 Wochen überwacht werden, bis die Phenylalaninwerte im Blut in einem klinisch akzeptablen Bereich liegen (siehe Abschnitt 4.4, Hypophenylalaninämie).

Wenn sich eine Hypophenylalaninämie vor Erreichen der täglichen Dosis entwickelt, kann die Pegvaliase-Dosis auf die vorherige Titrationsdosis reduziert werden. Wenn sich die Hypophenylalaninämie nach Erreichen der täglichen Dosierung entwickelt, kann die Dosierung um mindestens 10 mg reduziert werden, um die Phenylalaninwerte im Blut in einem klinisch akzeptablen Bereich zu erreichen und zu halten. Bei Patienten, welche 10 mg/Tag bekommen und an einer Hypophenylalaninämie leiden, kann die Dosis auf 5 mg/Tag reduziert werden.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pegvaliase bei pädiatrischen Patienten von Geburt bis unter 16 Jahre ist nicht nachgewiesen. Es sind keine Daten verfügbar.

Die derzeit verfügbaren Daten zu Patienten im Alter von 16 bis 18 Jahren sind in Abschnitt 4.8 und 5.1 beschrieben. Die Posologie ist bei diesen Patienten die gleiche wie bei Erwachsenen.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung. Jede vorgefüllte Spritze ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Aufgrund des Potenzials für eine akute systemische Überempfindlichkeitsreaktion ist während der Induktion und Titration eine Prämedikation vor jeder Dosis erforderlich (Zeit bis zum Erreichen von Phenylalaninwerten im Blut von weniger als 600 µmol/l bei einer stabilen Dosis; siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien wurden die Patienten angewiesen, die Prämedikation mit einem H1-Antagonisten, H2-Antagonisten und Antipyretikum durchzuführen. Während der Erhaltung sollte die Prämedikation für spätere Injektionen in Betracht gezogen werden, basierend auf der Verträglichkeit des Patienten mit Pegvaliase.

Vor der ersten Dosis von Pegvaliase sollte der Patient über die Anzeichen und Symptome einer akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktion geschult werden und im Falle einer Reaktion sofort einen Arzt aufsuchen und lernen, wie man ein Adrenalin-Injektionsgerät (Autoinjektor oder vorgefüllte Spritze/Stift) richtig einsetzt.

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 genau beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

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 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.

Vor der unabhängigen Selbstinjektion sollte ein medizinisches Fachpersonal:

- den Patienten schulen und die Bewertung der Patientenkompetenz zur ordnungsgemäßen Selbstverabreichung dieses Arzneimittels vornehmen.
- den Beobachter darin schulen, Anzeichen und Symptome einer akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktion zu erkennen und im Falle einer Reaktion sofort einen Arzt

aufzusuchen. Weiterhin sollte der Beobachter erlernen, wie er die Adrenalininjektionsvorrichtung (Autoinjektor oder vorgefüllte Spritze/Stift) richtig einsetzt und verabreicht.

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.

Gegenanzeigen

Schwere systemische Überempfindlichkeitsreaktion oder Wiederauftreten einer leichten bis mittelschweren akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktion auf Pegvaliase, einen der in Abschnitt 6.1 aufgeführten Hilfsstoffe oder ein anderes PEGyliertes Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich akuter systemischer Überempfindlichkeitsreaktionen, Angioödem und Serumkrankheit, wurden bei Patienten, die mit Pegvaliase behandelt wurden, berichtet und können jederzeit während der Behandlung auftreten. Pegvaliase kann auch die Überempfindlichkeit gegenüber anderen PEGylierten injizierbaren Arzneimitteln erhöhen (siehe Wirkung von Pegvaliase auf andere PEGylierte injizierbare Arzneimittel).

Das Management von Überempfindlichkeitsreaktionen sollte sich nach dem Schweregrad der Reaktion richten; in klinischen Studien umfasste dies die Anpassung der Dosierung, die Unterbrechung der Behandlung, zusätzliche Antihistaminika, Antipyretika und/oder Kortikosteroide.

Akute systemische Überempfindlichkeitsreaktionen erfordern eine Behandlung mit Adrenalin und eine sofortige medizinische Versorgung. Patienten, die dieses Arzneimittel erhalten, sollte eine Adrenalin-Injektionsvorrichtung (Autoinjektor oder vorgefüllte Spritze/Stift) verschrieben werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, während der Pegvaliase-Behandlung jederzeit ein Adrenalin-Injektionsgerät bei sich zu tragen. Patienten und Beobachter sollten angewiesen werden, die Anzeichen und Symptome akuter systemischer Überempfindlichkeitsreaktionen bei sachgemäßer Notfallanwendung der Adrenalin-Injektionsvorrichtung und der Notwendigkeit, sofort einen Arzt aufzusuchen, zu erkennen. Die mit dem Adrenalinconsum verbundenen Risiken sollten bei der Verschreibung von Pegvaliase berücksichtigt werden. Weitere Informationen finden Sie in den Produktinformationen zu Adrenalin.

Aufgrund des Potenzials einer akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktion ist während der Induktion und Titration eine Prämedikation vor jeder Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 4.2, Verabreichungsmethode). In klinischen Studien wurden die Patienten angewiesen, die Prämedikation mit einem H1-Antagonisten, H2-Antagonisten und Antipyretikum durchzuführen. Während der Wartung sollte die Prämedikation für spätere Injektionen in Betracht gezogen werden, basierend auf der Verträglichkeit des Patienten mit Pegvaliase. Für mindestens die ersten 6 Monate der Behandlung, wenn der Patient selbst injiziert (d.h. wenn die Verabreichung nicht unter ärztlicher Aufsicht steht), muss während und mindestens 60 Minuten nach jeder Verabreichung ein Beobachter anwesend sein (siehe Abschnitt 4.2, Verabreichungsmethode).

Bei schweren systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen oder dem Wiederauftreten einer leichten bis mittelschweren akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktion sollten Patienten sofort einen Arzt aufsuchen und Pegvaliase dauerhaft eingestellt werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Der verschreibende Arzt sollte die Risiken und den Nutzen einer Neuverabreichung des Arzneimittels nach der Auflösung der ersten leichten bis mittelschweren akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktion berücksichtigen. Nach der Wiedereinnahme muss die erste Dosis mit Prämedikation unter der Aufsicht eines Arztes verabreicht werden, der in der Lage ist, akute systemische Überempfindlichkeitsreaktionen zu bewältigen. Der verschreibende Arzt sollte die Anwendung der Prämedikation fortsetzen oder in Erwägung ziehen.

Dosiertitration und Zeit bis zum Erreichen des Ansprechverhaltens

Die Zeit bis zum Erreichen des Ansprechverhaltens (Erreichen von Phenylalaninwerten $\leq 600 \mu\text{mol/l}$) variiert von Patient zu Patient. Die Zeit bis zum Erreichen einer Antwort lag zwischen 0,5 und 30 Monaten. Erreicht ein Patient nach 18 Monaten Behandlung keine klinisch relevante Phenylalanin-Reduktion, sollte die Weiterbehandlung überdacht werden. Der Arzt kann zusammen mit dem Patienten, der andere positive Wirkungen erfahren hat (z. B. erhöhte Zufuhr an Proteinen aus Nahrung oder Verbesserung der

neurokognitiven Symptome) entscheiden, ob die Pegvaliase-Behandlung fortgesetzt werden soll.

Wirkung von Pegvaliase auf andere PEGylierte injizierbare Arzneimittel

PEGylierte Proteine haben das Potenzial, eine Immunantwort auszulösen. Da Antikörper an den PEG-Anteil von Pegvaliase binden, besteht möglicherweise Potenzial für die Bindung mit anderen PEGylierten Therapeutika und eine erhöhte Überempfindlichkeit gegenüber anderen PEGylierten Injektionsmitteln. In klinischen Studien von Pegvaliase entwickelte die Mehrheit der Patienten nach der Behandlung mit Pegvaliase anti-PEG-IgM- und IgG-Antikörper (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Wirkung von anti-PEG-Antikörpern auf die klinischen Wirkungen anderer PEG-haltiger Arzneimittel ist unbekannt.

Hypophenylalaninämie

Patienten, die während der Studien eine Hypophenylalaninämie entwickelten, wurde geraten, ihre Proteinzufuhr aus intakten Lebensmitteln zu erhöhen und/oder die Pegvaliase-Dosis zu reduzieren.

Die Überwachung der Phenylalaninwerte im Blut wird einmal im Monat empfohlen. Wenn ein Patient einen bestätigten Phenylalaninspiegel unter 30 µmol/l hat, sollte die Zufuhr von Nahrungsproteinen auf ein angemessenes Niveau erhöht und dann, falls erforderlich, die Dosis von Pegvaliase reduziert werden. Bei Patienten, die trotz angemessener Proteinzufuhr an Hypophenylalaninämie leiden, wird erwartet, dass die Dosisreduktion bei der Behandlung der Hypophenylalaninämie am effektivsten ist. Patienten, die eine Hypophenylalaninämie entwickeln, sollten alle 2 Wochen überwacht werden, bis die Phenylalaninwerte im Blut in einem klinisch akzeptablen Bereich liegen. Die langfristigen klinischen Folgen einer chronischen Hypophenylalaninämie sind unbekannt.

Natrium

Dieses Medikament enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro vorgefüllter Spritze, d.h. es ist im Wesentlichen "natriumfrei".

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Interaktionsstudien durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine oder nur eine begrenzte Datenmenge aus der Anwendung von Pegvaliase bei schwangeren Frauen.

Unkontrollierte Phenylalaninwerte im Blut (Hyperphenylalaninämie) vor und während der Schwangerschaft sind mit einem erhöhten Risiko für Fehlgeburten, schwere Geburtsfehler (einschließlich Mikrozephalie und schwere Herzfehlbildungen), intrauterine Wachstumsverzögerung des Fötus und zukünftige geistige Behinderung mit niedrigem IQ verbunden. Bei einer Hypophenylalaninämie während der Schwangerschaft besteht das Risiko einer intrauterinen Wachstumsretardierung des Fötus. Ein zusätzliches Risiko für das Ungeborene durch Hypophenylalaninämie ist nicht nachgewiesen.

Die Phenylalaninwerte im mütterlichen Blut müssen sowohl vor als auch während der Schwangerschaft streng zwischen 120 und 360 $\mu\text{mol/l}$ kontrolliert werden. Pegvaliase wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Pegvaliase und alternative Strategien zur Kontrolle der Phenylalaninwerte sind erschöpft.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pegvaliase in der Muttermilch ausgeschieden wird. Ein Risiko für Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund des Mangels an menschlichen Daten sollte Pegvaliase nur dann an stillende Frauen verabreicht werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für das Kind überwiegen soll.

Fruchtbarkeit

Es sind keine menschlichen Daten verfügbar.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pegvaliase hat einen geringen Einfluss auf die Fähigkeit, Maschinen zu fahren und zu bedienen. Überempfindlichkeitsreaktionen, die Symptome wie Schwindel oder Ohnmacht beinhalten, können die Fähigkeit zum Fahren und Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

Nebenwirkungen

In klinischen Studien erlebte die Mehrheit der Patienten Reaktionen an der Injektionsstelle (93 %), Arthralgie (85 %) und Hypersensibilität (75 %). Zu den klinisch bedeutsamsten Überempfindlichkeitsreaktionen gehören die akute systemische Überempfindlichkeitsreaktion (6 %), das Angioödem (7 %) und die Serumkrankheit (2 %) (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4 der Fachinformation).

Tabelle 3-18 enthält Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Pegvaliase behandelt werden.

Die Frequenzen sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), ungewöhnlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (kann aus den verfügbaren Daten nicht geschätzt werden). Innerhalb jeder

Frequenzgruppierung werden Nebenwirkungen in der Reihenfolge abnehmender Schwere dargestellt.

Tabelle 3-18: Häufigkeit der auftretenden Nebenwirkungen während der Induktions-, Titrations und Erhaltungsphase.

Systemorganklasse	Adverse events	Induction/Titration ¹	Maintenance
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Lymphadenopathie	häufig (9.8 %)	Sehr häufig (12 %)
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktion ²	Sehr häufig (65 %)	Sehr häufig (58 %)
	Akute systemische Überempfindlichkeitsreaktion ³	Häufig (4.6 %)	Häufig (1.7 %)
	Angioödem ³	Häufig (5.6 %)	Häufig (2.9 %)
	Serumübelkeit ³	Häufig (2.1 %)	Ungewöhnlich (0.6 %)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig (42 %)	Sehr häufig (46 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten ²	Sehr häufig (19 %)	Sehr häufig (21 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen ^{2,4}	Sehr häufig (19 %)	Sehr häufig (27 %)
	Übelkeit	Sehr häufig (25 %)	Sehr häufig (27 %)
	Erbrechen	Sehr häufig (19 %)	Sehr häufig (25 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Alopezie	Häufig (6.7 %)	Sehr häufig (22 %)
	Urtikaria	Sehr häufig (25 %)	Sehr häufig (21 %)
	Ausschlag	Sehr häufig (33 %)	Sehr häufig (23 %)
	Pruritus	Sehr häufig (25 %)	Sehr häufig (22 %)
	Erythem	Sehr häufig (11 %)	Häufig (5.7 %)
	Haut Schälung	Ungewöhnlich (0.4 %)	Häufig (1.7 %)
	Maculo papulöser Ausschlag	Häufig (3.5 %)	Häufig (2.9 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie ³	Sehr häufig (78 %)	Sehr häufig (62 %)
	Myalgie	Sehr häufig (11 %)	Sehr häufig (11 %)
	Gelenkschwellungen	Häufig (6.0 %)	Häufig (3.4 %)
	Muskuloskeletale Steifigkeit	Häufig (4.2 %)	Häufig (5.1 %)
	Gelenksteifigkeit	Häufig (6.3 %)	Häufig (2.3 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion der Injektionsstelle ³	Sehr häufig (90 %)	Sehr häufig (64 %)
Untersuchungen	Hypophenylalaninämie	Sehr häufig	Sehr häufig

		(15 %)	(61 %)
	Komplementfaktor C3 verringert ⁵	Sehr häufig (66 %)	Sehr häufig (73 %)
	Komplementfaktor C3 verringert ⁵	Sehr häufig (64 %)	Sehr häufig (35 %)
	Hohe Empfindlichkeit der CRP-Werte erhöht ⁶	Sehr häufig (17 %)	Häufig (9.1 %)
<p>¹ Induktions- und Titrationsphase sind der Zeitraum bis zur Erreichung von Phenylalaninwerten unter 600 µmol/l im Blut bei Anwendung einer stabilen Dosis. Sobald Blut-Phenylalaninwerte unter 600 µmol/l bei Anwendung einer stabilen Dosis erreicht waren, galt dies als Beginn der Erhaltungsphase.</p> <p>² Überempfindlichkeitsreaktionen beinhalten eine Gruppe von Begriffen einschließlich akuter systemischer Überempfindlichkeitsreaktionen und können sich in einer Reihe von Symptomen wie Angioödem, Serumkrankheit, Ausschlag und Urtikaria äußern.</p> <p>³ Siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“.</p> <p>⁴ Abdominalschmerzen setzen sich aus den folgenden Begriffen zusammen: Abdominalschmerz, Schmerzen Oberbauch und abdominale Beschwerden.</p> <p>⁵ Komplementfaktor C3/C4 erniedrigt ist definiert als Veränderung von normalen oder hohen Komplementwerten bei Baseline hin zu niedrigen Komplementwerten nach der Baseline.</p> <p>⁶ Definiert als High sensitivity CRP (hsCRP)-Werte oberhalb der oberen Normgrenze (mehr als 0,287 mg/dl) über einen Zeitraum von 6 Monaten.</p>			

Überdosierung

In klinischen Studien wurden Dosen von Pegvaliase bis zu 150 mg/Tag untersucht und es wurden keine spezifischen Anzeichen oder Symptome nach diesen höheren Dosen identifiziert. Es wurden keine Unterschiede im Sicherheitsprofil festgestellt.

Dauer der Haltbarkeit

Pegvaliase kann 2 Jahre im Kühlschrank (2°C - 8°C) aufbewahrt werden. Nicht einfrieren

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Pegvaliase kann in seiner versiegelten Schale außerhalb des Kühlschranks (unter 25°C) für einen Zeitraum von bis zu 30 Tagen unter Schutz vor Wärmequellen gelagert werden. Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank darf das Produkt nicht in den Kühlschrank zurückgegeben werden.

Weitere detaillierte Informationen sind der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Pegvaliase unbedingt zu beachten. Die Fachinformation ist Modul 5 beigelegt.

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind nach Artikel 107 c Absatz 7 in der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

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

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

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

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

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen

Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die im folgenden Abschnitt genannten Informationen sind dem EPAR entnommen [2].

Risk-Management-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten Risk-Management-Plan (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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

Der MAH stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Pegvaliase vermarktet wird, alle Angehörigen des Gesundheitswesens und Patienten, Pflegekräfte und Beobachter, von denen erwartet wird, dass sie die Verwaltung von Pegvaliase verschreiben, verwenden oder beaufsichtigen, Zugang zu dem folgenden Bildungspaket haben bzw. mit diesem ausgestattet werden:

- Ärztliches Lehrmaterial
- Patienteninformationspaket

Das Lehrmaterial des Arztes sollte enthalten:

- Die Zusammenfassung der Produkteigenschaften
- Leitfaden für medizinisches Fachpersonal

Der Leitfaden für Angehörige des Gesundheitswesens enthält die folgenden Schlüsselemente:

- Informationen über das Risiko akuter systemischer Überempfindlichkeitsreaktionen und Einzelheiten zu den zur Minimierung dieses Risikos erforderlichen Maßnahmen zur Risikominimierung (d.h. Prämedikation, geschulter Beobachter, Verschreibung von Adrenalininjektionsgeräten).
- Management von akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen und Informationen zur Nachbehandlung
- Schlüsselbotschaften, die übermittelt werden müssen und Themen, die insbesondere vor der Selbstinjektion durch den Patienten angesprochen werden müssen:
 - Schulung der Patienten, um die Anzeichen und Symptome akuter systemischer Überempfindlichkeitsreaktionen zu erkennen, und die Maßnahmen, die zu ergreifen sind, wenn eine solche Reaktion eintritt.
 - Schulung und Verschreibung der Adrenalin-Spritze
 - Prämedikationsanforderungen
 - Bereitstellung geeigneter Anweisungen zur Selbstverabreichung von Pegvaliase
 - Beurteilung der Kompetenz zur Selbstinjektion durch den Patienten
 - geschulter Beobachter für mindestens die ersten 6 Monate der Behandlung nötig
 - Schulung des Beobachters, um die Anzeichen und Symptome akuter systemischer Überempfindlichkeitsreaktionen zu erkennen und im Falle einer Reaktion sofort einen Arzt aufzusuchen und die richtige Verabreichung der Adrenalininjektionsvorrichtung zu erlernen.
 - Bereitstellung des Leitfadens für Patienten und geschulte Beobachter sowie der Patientenalarmkarte
- Informationen über die Beobachtungsstudie zur Bewertung der Langzeitsicherheit und die Bedeutung eines Beitrags zu dieser Studie, falls zutreffend.

Das Patienteninformationspaket sollte enthalten:

- Die Patienteninformationsbroschüre
- Der Leitfaden für Patienten und geschulte Beobachter
- Die Patientenalarmkarte
- Verschreibung der Adrenalin-Spritze und Schulung zu ihrer Anwendung
- Prämedikationsanforderungen

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

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

- Beschreibung der Anzeichen und Symptome schwerer allergischer Reaktionen
- Informationen über die Maßnahmen, die der Patient und/oder geschulte Beobachter im Falle des Auftretens einer schweren allergischen Reaktion zu ergreifen haben.
- Beschreibung der Maßnahmen zur Risikominimierung, die erforderlich sind, um insbesondere das Risiko schwerer allergischer Reaktionen zu minimieren:
 - Anforderungen an die Prämedikation
 - Anforderung, jederzeit eine Adrenalin-Spritze zu tragen.
 - Anforderung an einen geschulten Beobachter für mindestens die ersten 6 Monate der Behandlung
- Die Notwendigkeit, den Verschreiber im Falle einer schweren allergischen Reaktion vor der weiteren Behandlung zu kontaktieren.
- Die Bedeutung des Mitführens der Patientenalarmkarte

Die Patientenalarmkarte muss die folgenden Schlüsselbotschaften enthalten:

- Eine Warnmeldung für HCPs, die den Patienten jederzeit behandeln, dass der Patient Pegvaliase verwendet und schwere allergische Reaktionen mit diesem Produkt verbunden sind.
- Anzeichen oder Symptome der schweren allergischen Reaktionen und Maßnahmen, die im Falle einer solchen Reaktion zu ergreifen sind.
- Die Bedeutung des Tragens einer Adrenalin-Injektionsvorrichtung und der Patientenalarmkarte zu jeder Zeit.

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

Tabelle 3-19: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Akute systemische Überempfindlichkeitsreaktionen	<p>Vorgeschlagener Text in der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung - Abschnitt 4.3: Kontraindikation - Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung - Abschnitt 4.7: Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen - Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen <p>Vorgeschlagener Text in Packungsbeilage</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abschnitt 2 - Abschnitt 3 - Abschnitt 4 - Abschnitt 7 	<ul style="list-style-type: none"> - Lehrmaterialien für HCPs - Lehrmaterialien für Patienten und geschulte Beobachter - Patientenalarmkarte
Angioödem	<p>Vorgeschlagener Text in der Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung - Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen <p>Vorgeschlagener Text in Packungsbeilage</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abschnitt 2 - Abschnitt 4 	<ul style="list-style-type: none"> - Da das Angioödem ein Symptom akuter systemischer Überempfindlichkeitsreaktionen sein kann, gelten die gleichen zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung - Lehrmaterialien für HCPs - Lehrmaterialien für Patienten und geschulte Beobachter - Patientenalarmkarte

Serumübelkeit	<p>Vorgeschlagener Text in der Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung - Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen <p>Vorgeschlagener Text in Packungsbeilage</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abschnitt 4 	Keine Vorschläge
Hypophenylalaninaemia	<p>Vorgeschlagener Text in der Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung - Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung - Abschnitt 4.6: Fruchtbarkeit, Schwangerschaft und Stillen <p>Vorgeschlagener Text in Packungsbeilage</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abschnitt 2 	Keine Vorschläge
Anhaltende Arthralgie (> 6 Monate)	<p>Vorgeschlagener Text in der Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen <p>Vorgeschlagener Text in Packungsbeilage</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abschnitt 4 	Keine Vorschläge
Starke Reaktionen an der Injektionsstelle	<p>Vorgeschlagener Text in der Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung - Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen <p>Vorgeschlagener Text in Packungsbeilage</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abschnitt 4 	Keine Vorschläge
Komplikationen bei der Bildung von Immunkomplexen, die zu einer Schädigung der Organe führen.	Keine Vorschläge	Keine Vorschläge
Toxizität bei der Entwicklung des Fötus	<p>Vorgeschlagener Text in der Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung - Abschnitt 4.6: Fruchtbarkeit, Schwangerschaft und Stillen 	Keine Vorschläge

	Vorgeschlagener Text in Packungsbeilage - Abschnitt 2	
Unvorhersehbare immunvermittelte Reaktion mit Off-Label-Einsatz bei Patienten < 16 Jahre	Vorgeschlagener Text in der Fachinformation - Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung Vorgeschlagener Text in Packungsbeilage - Abschnitt 2	Keine Vorschläge
Akute systemische Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten, die weitere Injektionen mit PEG enthalten	Vorgeschlagener Text in der Fachinformation - Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Vorgeschlagener Text in Packungsbeilage - Abschnitt 2	Keine Vorschläge
Langfristige Sicherheit und Verträglichkeit (keine Informationen vorhanden)	Keine Vorschläge	Keine Vorschläge
Einsatz bei älteren Menschen > 65 Jahre (keine Informationen vorhanden)	Keine Vorschläge	Keine Vorschläge
Einsatz bei Patienten mit bereits bestehender Leberschwäche (keine Informationen vorhanden)	Vorgeschlagener Text in der Fachinformation - Abschnitt 5.2: Pharmakokinetische Eigenschaften	Keine Vorschläge
Einsatz bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz (keine Informationen vorhanden)	Vorgeschlagener Text in der Fachinformation - Abschnitt 5.2: Pharmakokinetische Eigenschaften	Keine Vorschläge
Einsatz bei stillenden Frauen	Vorgeschlagener Text in der Fachinformation - Abschnitt 4.6: Fruchtbarkeit, Schwangerschaft und Stillen	Keine Vorschläge

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

Keine abweichenden Angaben.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere

bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Keine

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

Keine

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Informationen zur Anwendung von Pegvaliase wurden der Fachinformation zu Pegvaliase entnommen.

Angaben zum Risk-Management Plan wurden aus dem EPAR entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Pegvaliase. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/palynziq-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 09.05.2019]. 2019

2. European Medicines Agency, EPAR - Assessment report Palynziq URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/palynziq-epar-public-assessment-report_en.pdf, [Aufgerufen am: 11.06.2019]. 2019