Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pegvaliase (Palynziq™)

BioMarin International Limited

Modul 4 A

Patienten mit Phenylketonurie ab 16 Jahren mit unzureichender Phenylalanin-Kontrolle (>600 µmol/l)

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.06.2019

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 11
Abkürzungsverzeichnis ... 13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 18
4.2 Methodik ... 47
4.2.1 Fragestellung ... 47
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 52
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 52
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 53
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 53
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 54
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 54
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 55
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 56
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 56
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 56
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 66
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 68
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 68
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 70
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 72
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 72
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 72
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 72
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 74
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 75
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 76
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 77
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 77
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 106
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 110
4.3.1.3.1 Änderung des Phenylalaninwerts im Blut – RCT ... 111
4.3.1.3.2 Unaufmerksamkeit gemessen auf der ADHD RS-IV – RCT ... 140
4.3.1.3.3 Neurokognitive Funktion und Stimmung gemessen auf der POMS-Skala – RCT ... 156
4.3.1.3.4 Natürliche Proteinaufnahme– RCT ... 182
4.3.1.3.5 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 193

4.3.1.3.6 Subgruppenanalysen – RCT ... 226
4.3.1.3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 234
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 246
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 246
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 246
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 247
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 247
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 247
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 250
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 250
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 250
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 250
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 251
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 251
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 252
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 252
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 252
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 253
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 273
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt> – weitere Untersuchungen ... 273
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 274
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 274
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 275
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 275
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 280
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 293
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 293
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 293
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 294
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 294
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 294
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 307
4.7 Referenzliste ... 307
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 318
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 320
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 321
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 322
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 323

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 351

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Prozentsatz der Patienten mit Phenylalaninwerten im Blut, die nach Woche 8 von Teil 2 der Studie BMN 165-302 unter klinisch relevanten Grenzwerten lagen (mITT-Population). 26

Tabelle 4-2: Übersicht der Ergebnisse der randomisierten Doppelblindphase Teil 2 der Studie BMN 165-302 32

Tabelle 4-3: Übersicht der Ergebnisse der Langzeitdaten aus Teil 4 der Studie BMN 165-302 im Vergleich zu Baseline BMN 165-301 (ITT Population) – Datenschnitt Februar 2018 33

Tabelle 4-4: Vergleich von "Sapropterin + Diät" mit Pegvaliase nach 1 und 2 Jahren Beobachtungszeit unter Verwendung von drei Faktoren (Alter, Geschlecht und Baseline Phenylalaninwerte) mit der Methode des Propensity Score Matchings 36

Tabelle 4-5: Vergleich von "Diät alleine" mit Pegvaliase nach 1 und 2 Jahren Beobachtungszeit unter Verwendung von drei Faktoren (Alter, Geschlecht und Baseline Phenylalaninwerte) mit der Methode des Propensity Score Matchings 38

Tabelle 4-6: Übersicht über die Inzidenz expositionsadjustierter Unerwünschter Ereignisse nach Behandlungsphase in der I/T/M Population 41

Tabelle 4-7: Übersicht der während der placebokontrollierten Doppelblindphase Teil 2 der Studie BMN 165-302 aufgetretenen UEs („as-treated“) 43

Tabelle 4-8: ADHD RS-IA Unaufmerksamkeitsskala 60

Tabelle 4-9: Bewertung des Fragebogens zum Profil von Stimmungszuständen (POMS) 63

Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73

Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77

Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Beginn der Studie BMN 165-301 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 83

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline von Teil 2 der Studie BMN 165-302 (wenn nicht anders angegeben) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population) 85

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Beginn der Studie BMN 165-302 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population) 89

Tabelle 4-19: Dosierung von Pegvaliase zur subkutanen Injektion während der Induktions-, Titrations- und Erhaltungsphase 92

Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 111

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Endpunkt „Änderung des Phenylalaninwerts im Blut“ 112

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Änderung des Phenylalaninwerts im Blut“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115

Tabelle 4-24: Änderung des Phenylalaninwerts im Blut (µmol/l) unter Behandlung mit Pegvaliase 20 oder 40 mg/Tag in Studie BMN 165-301 über 36 Wochen (ITT-Population) 119

Tabelle 4-25: ANCOVA-Modell zur Änderung des Phenylalaninwerts im Blut (µmol/l) unter Behandlung mit Pegvaliase 20 oder 40 mg/Tag in Studie BMN 165-301 beschränkt auf Patienten, die die Erhaltungsphase abgeschlossen hatten (ITT-Population). 120

Tabelle 4-26: MMRM-Modelle zur Änderung des Phenylalaninwerts im Blut (µmol/l) unter Behandlung mit Pegvaliase 20 oder 40 mg/Tag in Studie BMN 165-301 (Sensitivitäts- und supportive Analysen), ITT-Population, wenn nicht anders angegeben) .. 121

Tabelle 4-27: Zeit bis zum Erreichen bestimmter Phenylalaninwerte im Blut unter Behandlung mit Pegvaliase 20 oder 40 mg/Tag in Studie BMN 165-301 (ITT) 122

Tabelle 4-28: Änderung des Phenylalaninwerts im Blut (µmol/l) unter Behandlung mit Placebo in Teil 2 (20 vs. 40 mg/Tag-Dosisgruppe, mITT) 125

Tabelle 4-29: Änderung des Phenylalaninwerts im Blut (µmol/l) unter Behandlung mit Pegvaliase oder Placebo (20 oder 40 mg/Tag) in Teil 2 der Studie BMN 165-302 (mITT, Primäranalyse) 126

Tabelle 4-30: MMRM-Modelle zur Änderung des Phenylalaninwerts im Blut (µmol/l) unter Behandlung mit Pegvaliase oder Placebo (20 oder 40 mg/Tag) in Teil 2 der Studie BMN 165-302 (Sensitivitätsanalysen) 127

Tabelle 4-31: ANCOVA Analysen zur Änderung des Phenylalaninwerts im Blut (µmol/l) unter Behandlung mit Pegvaliase oder Placebo (20 oder 40 mg/Tag) in Teil 2 der Studie BMN 165-302 unter Berücksichtigung der Proteinaufnahme (mITT-Population) 131

Tabelle 4-32: Prozentsatz der Patienten mit Phenylalaninwerten, die nach Woche 8 von Teil 2 der Studie BMN 165-302 unter klinisch relevanten Grenzwerten lagen (mITT-Population). 132

Tabelle 4-33: Änderung des Phenylalaninwerts im Blut unter Behandlung mit Pegvaliase bezogen auf den Wert vor der ersten Behandlung (Teil 4 der Studie 165-302 vs. Baseline der Studie 165-301) – Datenschnitt vom September 2016 135

Tabelle 4-34: Änderung des Phenylalaninwerts im Blut (Mittelwert ± SD) in Teil 2 und 4 der Studie 165-302 bezogen auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Behandlung (mITT ausgenommen Patienten aus früheren Phase 2-Studien; post-hoc-Analyse) – Datenschnitt vom September 2016 136

Tabelle 4-35: Phenylalanin-Responder-Analysen unter Behandlung mit Pegvaliase in Teil 4 (Gesamtkollektiv der Studie BMN 165-302) – Datenschnitt vom September 2016 137

Tabelle 4-36: Änderung des Phenylalaninwerts im Blut unter Behandlung mit Pegvaliase bezogen auf den Wert vor der ersten Behandlung und nach 12, 18, 24 und 36 Monaten (ITT und mITT Population) – Datenschnitt vom Februar 2018 138

Tabelle 4-37: Phenylalanin-Responder-Analysen unter Behandlung mit Pegvaliase über 36 Monate (Baseline 301 und BMN 165-302) – Datenschnitt vom Februar 2018 139

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts „Unaufmerksamkeit gemessen auf der ADHD RS-IV“ 141

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unaufmerksamkeit gemessen auf der ADHD RS-IV“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143

Tabelle 4-40: Änderung der Unaufmerksamkeit (Mittelwert ± SD) gemessen mittels ADHD RS unter Behandlung mit Pegvaliase 20 oder 40 mg/Tag in Studie BMN 165-301 (bis zu 36 Wochen, ITT-Population) 145

Tabelle 4-41: ANCOVA-Modell zur Änderung der Unaufmerksamkeit gemessen mittels ADHD RS unter Behandlung mit Pegvaliase 20 oder 40 mg/Tag beschränkt auf Patienten, die die Erhaltungsphase abgeschlossen hatten in Studie BMN 165-301 (ITT-Population) ... 146

Tabelle 4-42: Änderung der Unaufmerksamkeit gemessen mittels ADHD RS-IV unter Behandlung mit Pegvaliase oder Placebo (20 oder 40 mg/Tag) in Teil 2 der Studie BMN 165-302 (mITT, Primäranalyse) 147

Tabelle 4-43: MMRM-Modell zur Änderung der Unaufmerksamkeit gemessen mittels ADHD RS-IV unter Behandlung mit Pegvaliase oder Placebo (20 oder 40 mg/Tag) in Teil 2 (Sensitivitätsanalysen) 148

Tabelle 4-44: Änderung der Unaufmerksamkeit gemessen auf der ADHD-RS-Skala unter Behandlung mit Pegvaliase bezogen auf den Wert vor der ersten Behandlung (Teil 4 der Studie BMN 165-302 vs. Baseline der Studie BMN 165-301) – Datenschnitt vom September 2016 149

Tabelle 4-45: Änderung der Unaufmerksamkeit auf der ADHD-RS (Mittelwert ± SD) in Teil 2 und 4 der Studie 165-302 bezogen auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Behandlung (mITT ausgenommen Patienten aus früheren Phase 2-Studien; Post-hoc-Analyse) – Datenschnitt vom September 2016 150

Tabelle 4-46: Änderung der Unaufmerksamkeit auf der ADHD-RS (Mittelwert ± SD) nach 12, 18, 24 und 36 Monaten bezogen auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Behandlung (ITT und mITT-Population) – Datenschnitt vom Februar 2018 150

Tabelle 4-47: Korrelationsanalysen zwischen Phe und ADHD RS IV (301 & 302) – ITT- und mITT-Population – Datenschnitt 2018 155

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Endpunkt „Neurokognitive Funktion und Stimmung gemessen auf der POMS-Skala“ 158

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Neurokognitive Funktion und Stimmung gemessen auf der POMS-Skala“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 160

Tabelle 4-50: Änderung der Stimmung (Mittelwert ± SD) gemessen mittels der POMS-Fragebögen unter Behandlung mit Pegvaliase 20 oder 40 mg/Tag (ITT-Population) 161

Tabelle 4-51: Änderung der Stimmung PKU-POMS TMD und dessen Domänen gemessen mittels POMS-Fragebögen von Baseline bis Studienende der Studie BMN 165-301 163

Tabelle 4-52: Änderung der Stimmung gemessen mittels der POMS-Fragebögen unter Behandlung mit Pegvaliase 20 oder 40 mg/Tag beschränkt auf Patienten, die die Erhaltungsphase abgeschlossen hatten (ITT-Population) 163

Tabelle 4-53: ANCOVA-Analyse zur Änderung der POMS-Subskalen (Mittelwert ± SD) unter Behandlung mit Pegvaliase 20 oder 40 mg/Tag (ITT-Population) 165

Tabelle 4-54: MMRM-Modelle zur Änderung der Stimmung/Befindlichkeit (POMS-Fragebögen) aus Sicht der Patienten unter Behandlung mit Pegvaliase oder Placebo (20 oder 40 mg/Tag) in Teil 2 (mITT, Primäranalyse) 166

Tabelle 4-55: MMRM-Modelle zur Änderung der Stimmung/Befindlichkeit (POMS-Fragebögen) aus Sicht der Patienten unter Behandlung mit Pegvaliase oder Placebo (20 oder 40 mg/Tag) in Teil 2 (Sensitivitätsanalysen) 168

Tabelle 4-56: Änderung der PKU-spezifischen POMS-Subskalen (Mittelwert ± SD) bewertet durch die Patienten in Teil 2 (mITT-Population) 171

Tabelle 4-57: Änderung der neurokognitiven Funktion und Stimmung gemessen auf der POMS-Skala unter Behandlung mit Pegvaliase bezogen auf den Wert vor der ersten Behandlung (Teil 4 der Studie 165-302 vs. Baseline der Studie 165-301) – Datenschnitt vom September 2016 173

Tabelle 4-58: Änderung des Verwirrtheitsgrades und der Stimmung gemessen auf der POMS-Skala (Mittelwert ± SD) in Teil 2 und 4 der Studie 165-302 bezogen auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Behandlung (mITT ausgenommen Patienten aus früheren Phase 2-Studien; Post-hoc-Analyse) – Datenschnitt vom September 2016 175

Tabelle 4-59: Änderung der PKU-POMS Verwirrtheits-Werte (Mittelwert ± SD) nach 12, 18, 24 und 36 Monaten bezogen auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Behandlung (ITT und mITT-Population) – Datenschnitt vom Februar 2018 176

Tabelle 4-60: Korrelationsanalysen zwischen Phe und POMS (301 & 302) – ITT- und mITT-Population – Datenschnitt Februar 2018 181

Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunktes Natürliche Proteinaufnahme 183

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Natürliche Proteinaufnahme in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 185

Tabelle 4-63: Veränderung Proteinaufnahme aus natürlichen und medizinischen Lebensmitteln während der Pegvaliase-Behandlung von Beginn der Studie BMN 165-301 bis zu 36 Monaten in Studie BMN 165-302 (ITT Population) – Datenschnitt vom Februar 2018 190

Tabelle 4-64: Operationalisierung von Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 194

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 197

Tabelle 4-66: Überblick über die Inzidenz der Unerwünschten Ereignisse in der 165-301 und I/T/M Population 200

Tabelle 4-67: Übersicht über die Inzidenz expositionsadjustierter Unerwünschter Ereignisse nach Behandlungsphase in der I/T/M Population 202
Tabelle 4-68: Übersicht über die Inzidenz der Unerwünschter Ereignisse nach Schweregrad in der 165-301 und I/T/M Population 204
Tabelle 4-69: Übersicht über die Inzidenz der Unerwünschter Ereignisse nach Schweregrad und Behandlungsphase in der I/T/M Poulation 205
Tabelle 4-70: Überblick über die UEs von besonderem Interesse nach SOK in der I/T/M Population 207
Tabelle 4-71: Überempfindlichkeitsreaktionen/-episoden nach CTCAE Grad in der I/T/M Population 210
Tabelle 4-72: Sehr häufig auftretende UEs (TEAEs) nach PT (bei mindestens 20% der Patienten einer Gruppe, „as treated“) der 165-301 und I/T/M Population 212
Tabelle 4-73: Übersicht über die Inzidenz expositionsadjustierter häufig auftretender UEs nach Behandlungsphase in der I/T/M Population 215
Tabelle 4-74: Expositionsadjustierte Ereignisraten und Inzidenz der UEs bei Patienten mit mind. einem Hypo-Phe Ereignis in der I/T/M Population 218
Tabelle 4-75: Überblick der während Teil 2 aufgetretenen UEs („as treated“) aus Studie BMN 165-302 während 8 Wochen 220
Tabelle 4-76: Inzidenz von UEs getrennt nach SOK und absteigend nach Häufigkeit (Teil 2 „as treated“, bei mindestens 20% der Pateinten einer Gruppe) aus Studie BMN 165-302 während 8 Wochen 221
Tabelle 4-77: Sehr häufig auftretende UEs (TEAEs) nach PT (bei mindestens 10% der Patienten einer Gruppe, „as treated“) in Studie BMN 165-301 während 8 Wochen 222
Tabelle 4-78: Inzidenz von UEs von besonderem Interesse und signifikante UEs (Teil 2 „as treated“) in Studie BMN 165-301 während 8 Wochen 223
Tabelle 4-79: Veränderungen der Phenylalaninwerte im Blut nach Subpopulationen (Geschlecht, Alter, BMI, ADHD RS-IV Unaufmerksamkeitssubskala) 12 und 24 Monate nach Beginn der Behandlung mit Pegvaliase (I/T/M Population) 228
Tabelle 4-80: Mittlere Zeit bis zum Erreichen verschiedener Phenylalanin-Grenzwerte bei verschiedenen Subpopulation (Geschlecht, Alter, BMI, ADHD RS-IV Unaufmerksamkeitssubskala) (I/T/M-Population) 230
Tabelle 4-81: Übersicht der Ergebnisse der randomisierten Studie BMN 165-302 (Teil 2) während 8 Wochen 238
Tabelle 4-82: Übersicht der Ergebnisse der Langzeitdaten aus Teil 4 der Studie BMN 165-302 im Vergleich zu Baseline BMN 165-301 (ITT-Population) – Datenschnitt Februar 2018 239
Tabelle 4-83: Übersicht über die Inzidenz expositionsadjustierter Unerwünschter Ereignisse nach Behandlungsphase in der I/T/M Population 244
Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 247
Tabelle 4-85: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 248

Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 248
Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 249
Tabelle 4-88: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 249
Tabelle 4-89: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 251
Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 251
Tabelle 4-91: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 252
Tabelle 4-92: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen .. 254
Tabelle 4-93: Charakterisierung der Studienpopulation (3 Faktor-Propensity-Score-Matching nach Alter, Geschlecht, Baseline-Phenylalanin) – Sapropterin+Diät vs Pegvaliase 263
Tabelle 4-94: Charakterisierung der Studienpopulation (3 Faktor-Propensity-Score-Matching nach Alter, Geschlecht, Baseline-Phenylalanin) – Diät vs Pegvaliase 263
Tabelle 4-95: Charakterisierung der Studienpopulation (4 Faktor-Propensity-Score-Matching nach Alter, Geschlecht, Baseline-Phenylalanin, natürliche Proteinaufnahme) – Sapropterin+ Diät vs Pegvaliase 264
Tabelle 4-96: Charakterisierung der Studienpopulation (4 Faktor-Propensity-Score-Matching nach Alter, Geschlecht, Baseline-Phenylalanin und natürliche Proteinaufnahme) – Diät vs. Pegvaliase 265
Tabelle 4-97: Matrix der Endpunkte – weitere Untersuchungen 265
Tabelle 4-98: Operationalisierung von „Änderung des Phenylalaninwertes im Blut“ 266
Tabelle 4-99: Änderung des Phenylalaninwerts im Blut nach einem bzw. zwei Jahren Behandlung mit Sapropterin plus Diät vs. Pegvaliase (3 Faktor-Propensity Score-Matching nach Alter, Geschlecht und Baseline-Phenylalanin; historischer Vergleich) 266
Tabelle 4-100: Änderung des Phenylalaninwerts im Blut nach einem bzw. zwei Jahren unter Diät vs. Pegvaliase-Behandlung (3-Faktor-Propensity-Score-Matching nach Alter, Geschlecht und Baseline-Phenylalanin; historischer Vergleich) 269
Tabelle 4-101: Änderung des Phenylalaninwerts im Blut nach einem bzw. zwei Jahren unter Sapropterin+Diät vs. Pegvaliase-Behandlung (4-Faktor-Propensity-Score-Matching nach Alter, Geschlecht,Baseline-Phenylalanin und natürlicher Proteinaufnahme, historischer Vergleich) 271
Tabelle 4-102: Änderung des Phenylalaninwerts im Blut nach einem bzw. zwei Jahren unter Diät vs. Pegvaliase-Behandlung (4 Faktor-Propensity-Score-Matching nach Alter, Geschlecht, Baseline-Phenylalanin; Phe-Aufnahme, historischer Vergleich) 272
Tabelle 4-103: Übersicht der Ergebnisse der randomisierten Doppelblindphase Teil 2 der Studie BMN 165-302 281
Tabelle 4-104: Übersicht der Ergebnisse der Langzeitdaten aus Teil 4 der Studie BMN 165-302 im Vergleich zu Baseline BMN 165-301 (ITT Population) – Datenschnitt vom Februar 2018 282

Tabelle 4-105: Übersicht über die Inzidenz expositionsadjustierter UEs nach Behandlungsphase in der I/T/M Population 290
Tabelle 4-106: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 293
Tabelle 4-107: Korrelationsanalysen zwischen Phe und ADHD RS IV (301 & 302) – ITT- und mITT-Population – Datenschnitt vom Februar 2018 298
Tabelle 4-108: Spearmans Rangkorrelation zwischen der absoluten Änderung des Phenylalaninwerts im Blut in Relation zur absoluten Änderung der POMS-Skalen (BMN 165-301) 301
Tabelle 4-109: Spearmans Rangkorrelation zwischen der relativen Änderung des Phenylalaninwerts im Blut und der relativen Änderung der POMS-Skalen (BMN 165-301) 302
Tabelle 4-110: Korrelationsanalysen zwischen Phe und POMS (301 & 302) – ITT- und mITT-Population – Datenschnitt Februar 2018 306
Tabelle 4-111 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BMN 165-301 323
Tabelle 4-112 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BMN 165-302 335
Tabelle 4-113 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BMN 165-301 352

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Design der Pegvaliase Phase 3 Studien 21
Abbildung 2: Mittlerer (SE) Phenylalaninwert im Blut im Verlauf von Teil 2 bezogen auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Behandlung (Baseline der Vorläuferstudie, mITT) 25
Abbildung 3: Änderung der Unaufmerksamkeit gemessen auf der ADHD RS-Skala stratifiziert nach Veränderung Phenylalanin-Quartile in Woche 41 von Teil 4 (BMN 165-302) 28
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
Abbildung 5: Design der Studie BMN 165-301 91
Abbildung 6: Design der 4-teiligen RDT-Studie BMN 165-302 96
Abbildung 7: Patientenfluss der Studie BMN 165-302 sowie der Vorläuferstudien 97
Abbildung 8: Mittlerer Phenylalaninwert im Blut im Studienverlauf (ITT-Population) 120
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis der Phenylalaninwert im Blut auf 600 µmol/l oder weniger abgesunken war bezogen auf Baseline in Studie BMN 165-301 .. 123
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis der Phenylalaninwert im Blut auf 360 µmol/l oder weniger abgesunken war bezogen auf Baseline in Studie BMN 165-301 (ITT-Population) 124
Abbildung 11: Mittlerer (SE) Phenylalaninwert im Blut im Verlauf von Teil 2 bezogen auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Behandlung (Baseline der Vorläuferstudie, mITT) 127
Abbildung 12: Änderung der Unaufmerksamkeit gemessen auf der ADHD RS-Skala stratifiziert nach Veränderung Phenylalanin-Quartile in Woche 41 von Teil 4 (BMN 165-302) – Datenschnitt vom September 2016 153
Abbildung 13: Phenylalaninwert im Blut und Grad der Unaufmerksamkeit gemessen mithilfe der ADHD RS-IV im Verlauf der Studie BMN 165-302, bezogen auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Dosis (mITT ausgenommen Patienten aus früheren Phase 2-Studien, Post-hoc-Analyse) 154
Abbildung 14: Balkendiagramm der Veränderung der Phenylalaninwerte und Grad der Verwirrtheit gegenüber Baseline in Phe-Quartilen in Studie 165-301 oder 165-302 (N=149) 178
Abbildung 15: Phenylalaninwert im Blut und Grad der Verwirrtheit gemessen mithilfe der PKU-spezifischen POMS-Skala im Verlauf der Studie BMN 165-302 unter Behandlung mit Pegvaliase, bezogen auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Dosis (mITT ausgenommen Patienten aus früheren Phase 2-Studien, Post-hoc-Analyse) 179
Abbildung 16: Phenylalaninwert im Blut und Grad der Verwirrtheit gemessen mithilfe der PKU-spezifischen POMS-Skala im Verlauf der Studie BMN 165-302 (Placebo 20 mg/Tag in Teil 2), bezogen auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Dosis (mITT ausgenommen Patienten aus früheren Phase 2-Studien, Post-hoc-Analyse) 180
Abbildung 17: Veränderung der Phe Konzentrationen adjustiert nach der Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung 187

Abbildung 18: Änderung der Proteinaufnahme (g/Tag) aus natürlichen Nahrungsquellen während Teil 4 der Studie BMN 165-302 189

Abbildung 19 Änderung der Proteinaufnahme (g/Tag) aus medizinischen Nahrungsmitteln („medical food“) während Teil 4 der Studie BMN 165-302 190

Abbildung 20: Proteinaufnahme (g/Tag) aus natürlichen und medizinischen Nahrungsmitteln über einen Zeitraum von 36 Monaten (Baseline-Wert aus der Studie BMN 165-301) 192

Abbildung 21: Auswahl historischer Kohortenpatienten für die "Sapropterin + Diät" und "Diät allein"-Gruppen 262

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve bezogen auf den Anteil Patienten, deren Phenylalaninwert im Blut unter Sapropterin vs. Pegvaliase auf mindestens 600 µmol abgesunken war (Propensity Score-Matching nach Alter, Geschlecht und Baseline-Phenylalanin; historischer Vergleich) 268

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve bezogen auf den Anteil Patienten, deren Phenylalaninwert im Blut unter Sapropterin vs. Pegvaliase auf mindestens 600 µmol abgesunken war (Propensity Score-Matching nach Alter, Geschlecht und Baseline-Phenylalanin; historischer Vergleich) 270

Abbildung 24: Änderung der Unaufmerksamkeit gemessen auf der ADHD RS-Skala stratifiziert nach Veränderung Phenylalanin-Quartile in Woche 41 von Teil 4 (BMN 165-302) 297

Abbildung 25: Phenylalaninwert im Blut und Grad der Unaufmerksamkeit gemessen mithilfe der ADHD RS-IV im Verlauf der Studie BMN 165-302, bezogen auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Dosis (mITT ausgenommen Patienten aus früheren Phase 2-Studien, Post-hoc-Analyse) 298

Abbildung 26: Balkendiagramm der Veränderung der Phenylalaninwerte und Grad der Verwirrtheit gegenüber Baseline in Phe-Quartilen in Studie 165-301 oder 165-302 (N=149) 303

Abbildung 27: Phenylalaninwert im Blut und Grad der Verwirrtheit gemessen mithilfe der PKU-spezifischen POMS-Skala im Verlauf der Studie BMN 165-302 unter Behandlung mit Pegvaliase, bezogen auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Dosis (mITT ausgenommen Patienten aus früheren Phase 2-Studien, Post-hoc-Analyse) 304

Abbildung 28: Phenylalaninwert im Blut und Grad der Verwirrtheit gemessen mithilfe der PKU-spezifischen POMS-Skala im Verlauf der Studie BMN 165-302 (Placebo 20 mg/Tag in Teil 2), bezogen auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Dosis (mITT ausgenommen Patienten aus früheren Phase 2-Studien, Post-hoc-Analyse) 305

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
%	Prozent
µmol	Mikromol
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
ADHD (ADHS)	Attention Deficit Hyperactivity Disorder (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung)
ADHD RS-IV	Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale Version IV
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenvordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
AUC	Fläche unterhalb der Kurve (Area under the Curve)
BMI	Körpermassenindex (Body Mass Index)
BMN	BioMarin
BMN165	Pegvaliase
bzw.	Beziehungsweise
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
C_{max}	Maximale Konzentration (maximum Concentration)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
d. h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Datenkontrollkomitee (Data monitoring Committe)
DSM	Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
EG	Europäische Gemeinschaft
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EU	Europäische Union

ext.	Extension
FAO	Food and Agriculture Organization
FDA	Food and Drug Administration
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesauschuss
GCP	Gute klinische Praxis (Good clinical Practice)
H1	Histamin-1-Rezeptor
H2	Histamin-2-Rezeptor
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPA	Hyperphenylalaninämie
I	Induktion
ITT	Intention-to-treat
IgE	Immunglobulin E
IWRS	Interactive Web Response System
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzinterval
l	Liter
LOCF	Last Observation carried forward
LSM	Least Square Mean
M	Erhaltungstherapie (Maintenance Therapy)
m^2	Quadratmeter
MCID	Geringster klinisch relevanter Unterschied (Minimal clinically important difference)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
mg	Milligramm
mITT	Modified Intention-to-treat
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model Repeated Measures)
MTC	Mixed Treatment Comparison
n	Anzahl
NCI	National Cancer Institute

NIAID/FAAN	National Institute of Allergy and Infectious Disease / Food Allergy and Anaphylaxis Network
NSAID	Nichtsteroidale anti-inflammatorsiche Arzneimittel (Non-steroidal anti-inflammatory Drug)
p	Irrtumswahrscheinlichkeit (Probability)
PAH	Phenylalaninhydroxylase
PD	Pharmakodynamik
PEG	Polyethylenglykol
PegV	Pegvaliase
Phe	Phenylalanin
PK	Pharmakokinetik
PKU	Phenylketonurie
PKUDOS	Phenylketonuria Demographic, Outcomes, and Safety Registry
POMS	Profile of Mood states
POMS-TMD	Profile of Mood States – Total Mood Disturbances
PP	Per Protokoll (Per Protocol)
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
Q1, Q2, Q3, Q4	Erstes, zweites, drittes bzw. viertes Quartil
r	Korrelationskoeffizient
rAVPAL	Rekombinante *Anabaena variabilis* Phenylalanin-Ammoniak-Lyase
RCT	Randomized Controlled Trial
RDT	Studie mit randomisiertem Entzugsdesign (Randomised Discontinuation Trial)
s.c.	Subkutan (Subcutaneous)
s. u.	Siehe unten
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SOK	Systemorganklasse
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T	Titration
TEAE	Therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis (Treatment-emergent adverse Event)
TMD	Total Mood Disturbance
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a.	Unter anderem
u. U.	Unter Umständen
UE	Unerwünschtes Ereignis
UNO	Vereinte Nationen (United Nations Organization)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	*Versus*
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. T.	Zum Teil

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

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

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Entsprechend § 12 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung wird die folgende Fragestellung in dem vorliegenden Dossier untersucht: Wie groß ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Palynziq™ (Pegvaliase) unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit in der zugelassenen Indikation? Der Endpunkt Mortalität ist im gegenständlichen Anwendungsgebiet nicht relevant und zur Lebensqualität liegen keine Daten vor.

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).

PKU ist eine erbliche Stoffwechselkrankheit, deren Ursache ein Mangel an Phenylalaninhydroxylase ist. Das Enzym Phenylalaninhydroxylase wandelt die Aminosäure Phenylalanin in Tyrosin um, wozu zudem der Kofaktor Tetrahydrobiopterin benötigt wird. [1]. Bei PKU-Patienten kommt es zu einer Akkumulation von Phenylalanin im Gehirn, womit direkte neurotoxische Effekte verbunden sind. Dies führt zu geistigen Defiziten und neurologischen Störungen, die durch Anomalien der weißen Substanz einschließlich Hypomyelinisierung (Mangel an Myelinbildung) verursacht werden [2-5]. Des Weiteren führt die gestörte Tyrosinsynthese zu einem Mangel an Dopamin und damit zu einer verringerten Synthese von Neurotransmittern wie Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin, wodurch die Übertragung von Nervenimpulsen im Zentralnervensystem zusätzlich gehemmt ist. Dies wirkt sich negativ auf die Stimmung und Aufmerksamkeit der Patienten aus. Darüber hinaus sind bei PKU-Patienten die exekutiven Funktionen (Arbeitsgedächtnis, geistige Flexibilität, Inhibition) stark beeinträchtigt [6]. Der Dopaminmangel in den Basalganglien führt außerdem zu einem gehäuften Auftreten von Tremores und Ticks. PKU-Patienten weisen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine deutlich erhöhte Rate an neurokognitiven Komplikationen, wie Angst, Depressionen, Phobien, Hemmungskontrolle und Psychosen auf [7, 8]. Darüber hinaus weisen die Patienten zahlreiche Komorbiditäten, die das gesamte Organsystem betreffen auf [9]. Zu den häufigsten nicht neurokognitiven Komorbiditäten, die mit erhöhten Phenylalaninwerten assoziiert sind, gehören chronisch ischämische Herzerkrankungen, infektiöse Gastroenteritis und Kolitis, Diabetes mellitus und Asthma [7]. Viele Studien haben gezeigt, dass mit einer Senkung von Phe diese Symptome verbessert und die Krankheitslast reduziert werden kann [8, 10-14].

Derzeitige Therapieoptionen beschränken sich auf phenylalaninarme Diätmaßnahmen in Form einer verminderten natürlichen Proteinzufuhr in Kombination mit Nahrungsergänzungsmitteln oder die Therapie mit Sapropterin, ebenfalls in Kombination mit einer phenylalaninarmen Diät. Es hat sich aber herausgestellt, dass diese Behandlungsmöglichkeiten nicht ausreichend sind, um bei der Mehrheit der erwachsenen Patienten eine adäquate Phe-Kontrolle zu erreichen. Das

ist zum einen damit begründet, dass nur etwa 20-56% der Patienten auf Sapropterin ansprechen [15-17], da eine Restaktivität der Phenylalaninhydroxylase benötigt wird. Zum anderen zeigt sich, dass zwischen 50-88% der Patienten nicht in der Lage sind, ihre Diät einzuhalten, bzw. mit der Diät ihre Phenylalaninwerte unter den empfohlenen Grenzwert von 600 µmol/l bringen können [18-20]. Die Einschränkung, die die strikte Diät mit sich bringt, hat neben zahlreichen Komorbiditäten zudem einen erheblichen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten [21, 22] zur Folge. Vor allem die Patienten, die sich konsequent an die phenylalaninarme Diät halten, sind am stärksten betroffen. Aus diesem Grund ist die Möglichkeit der Erhöhung der Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung ein entscheidender Faktor für PKU Patienten.

Bei Pegvaliase handelt es sich um das rekombinante und pegylierte Enzym Phenylalanin-Ammoniak-Lyase, welches aus Cyanobakterien isoliert wurde und in *E.coli* produziert wird. Es ist die erste Therapie, die die zugrunde liegende Ursache in allen Formen von PKU direkt anspricht, indem Pegvaliase die fehlende oder mangelhafte Phenylalaninhydroxylase ersetzt und das überschüssige Phe über einen alternativen Weg verstoffwechselt.

Pegvaliase (Palynziq™) ist gemäß der VerfO (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen [23]. Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens („Orphan Drugs“) gilt der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt. Es müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, vorausgesetzt, der Umsatz in den letzten 12 Kalendermonaten übersteigt nicht 50 Millionen Euro. Nach § 12 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht [24].

Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden ist keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen und Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens müssen auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien erfolgen [25]. Wie bereits im zugelassenen Anwendungsgebiet formuliert, handelt es sich bei der Zielpopulation von Pegvaliase um PKU-Patienten, die trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsmöglichkeiten Phenylalaninwerte >600 µmol/l haben.

Zur Beantwortung der Fragestellung werden randomisiert kontrollierte Studien mit Pegvaliase, Langzeitdaten mit einem Baseline-Vergleich sowie ein nicht adjustierter indirekter Vergleich herangezogen.

Datenquellen

Zur Beantwortung der Fragestellung werden hauptsächlich die zulassungsrelevanten Phase 3-Studien BMN 165-301 und 165-302 herangezogen [26, 27] (Abbildung 1).

Bei den Studien BMN 165-301 und BMN 165-302 handelt es sich um randomisierte Parallelgruppen-Studien.

An der Studie BMN 165-301 nahmen bislang nicht mit Pegvaliase vorbehandelte, erwachsene Patienten mit unzureichend kontrollierter PKU teil (Phenylalaninwerte im Blut >600 µmol/l), die randomisiert zwei Pegvaliase-Dosisregimen (20 mg/Tag und 40 mg/Tag als Erhaltungsdosis) zugeteilt wurden. Die Dosis wurde anhand eines fest definierten Induktions-/Titrations- und Erhaltungsschemas (Induction/Titration/Maintenance, ITM) auftitriert. Die Studie war nicht verblindet. Primäres Ziel von BMN 165-301 war die Bewertung der Sicherheit. Die Studie war als Feederstudie designt, um Patienten der Studie BMN 165-302 zuzuführen.

Die Studie BMN 165-302 besteht aus vier Teilen. Teil 1 diente dazu, Probanden auf ihre Eignung für den Eintritt in Teil 2 der Studie zu prüfen und die Sicherheit von Pegvaliase (20 oder 40 mg/Tag) bei Probanden zu charakterisieren, die zuvor Pegvaliase ausgesetzt waren. Für Teil 1 gab es kein Wirksamkeitsziel. Diejenigen Patienten, die in Teil 1 eine 20%ige Reduktion ihrer Phenylalaninwerte zeigten, wurden in Teil 2, alle übrigen Patienten wurden direkt in Teil 4, überführt (Abbildung 1).

Teil 2 war eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindphase. Die Patienten führten entweder die Behandlung mit Pegvaliase randomisiert fort oder setzten Pegvaliase ab und erhielten stattdessen Placebo. Primäres Ziel von Teil 2 war der Vergleich der Gruppen im Hinblick auf die Änderung des Phenylalaninwerts im Blut.

Im anschließenden Teil 3 war die pharmakokinetische (PK)/pharmakodynamische (PD) Evaluierung von Mehrfachdosen bei Probanden, die mit Pegvaliase behandelt wurden, Ziel. Im Anschluss an Teil 3, wurden die Patienten in Teil 4 fortgeführt.

Bei Teil 4 der Studie BMN 165-302 handelt es sich um eine noch fortlaufende offene Extensionsphase, in der Pegvaliase in flexiblen Erhaltungsdosen von 5-60 mg/Tag eingesetzt werden kann. In Teil 4 können die Patienten bis zu 274 Wochen behandelt werden. Ziel der Studie ist die Bewertung des Langzeit-Effekts und der Sicherheit von Pegvaliase.

Für die Nutzenbewertung von Pegvaliase werden hauptsächlich Teil 2, als randomisierten placebokontrollierten Teil der Studie, und die Langzeitdaten (Kombination aus Teil 4 der Studie BMN 165-302 und Baseline BMN 165-301), die die Wirkung bezüglich der neurokognitiven Endpunkte am besten darstellen, herangezogen. Die Langzeitdaten von Teil 4 werden unter Berücksichtigung der gesamten Behandlungsdauer inklusive der I/T/M Phase aus Studie BMN 165-301 betrachtet.

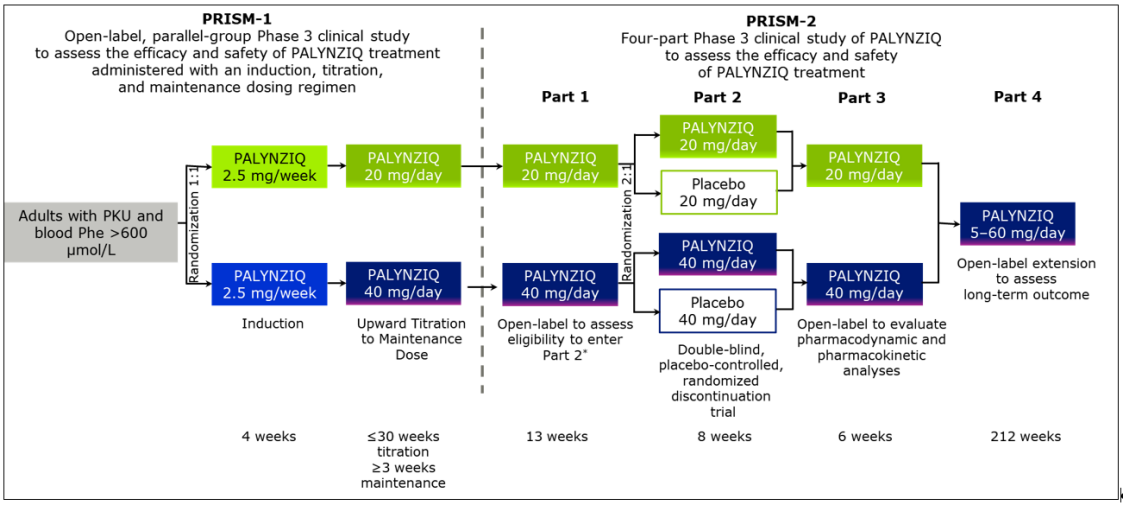


Abbildung 1: Design der Pegvaliase Phase 3 Studien
*Patienten mit <20% Blut Phe-Reduktion in Teil 1 sind direkt in Teil 4 eingetreten.

Um die kombinierten Langzeitdaten aus der Studie BMN 165-301 und BMN 165-302 in einen Kontext setzen zu können, wird ergänzend ein historischer Vergleich zwischen Daten aus den Phase-3-Pegvaliase-Studien und einem vergleichbaren Patientenkollektiv aus einem PKU-Register, welches Langzeitdaten einer großen Patientenpopulation dokumentiert, dargestellt. Dabei wurde das Verfahren des Propensity Score Matchings angewandt, um die Ähnlichkeit der Patientenpopulationen sicherzustellen. Bei dem Vergleichskollektiv handelt es sich um Patienten, die entweder mit Sapropterin (plus phenylalaninarmer Diät) behandelt werden oder nur eine phenylalaninarme Diät einhalten. Diese Analyse erlaubt einen Vergleich der Effekte von Pegvaliase und dem bei PKU üblichen Versorgungsstandard.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 des Dossiers auszufüllen [25]. Die Verpflichtung, Ein- und Ausschlusskriterien zu definieren, entfällt daher bei Arzneimitteln zur Therapie seltener Leiden.

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgt entsprechend der Vorgaben der VerfO zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden („Orphan Drugs“) ist eine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studien- sowie Endpunktebene im Nutzendossier nicht erforderlich, da nur die Kapitel 4.4.2 und 4.4.3 des Dossiers auszufüllen sind. Zur strukturierten Darstellung wurden das Studiendesign und die -methodik der beiden zulassungsrelevanten Phase-3 Studien beschrieben sowie das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene untersucht. Die Darstellung erfüllt die Anforderungen des CONSORT-Statements (beschränkt auf die randomisierten Studien BMN 165-301 und 165-302).

Das Ausmaß des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der zulassungsrelevanten Phase 3-Studien anhand von prospektiv definierten primären und sekundären patientenrelevanten Endpunkten zur Morbidität und Sicherheit. Bei den Studien BMN 165-301 und BMN 165-302 handelt es sich um randomisierte Parallelgruppen-Studien. An der Studie BMN 165-301 nahmen bislang nicht mit Pegvaliase vorbehandelte, erwachsene Patienten mit unzureichend kontrollierter PKU teil, die randomisiert zwei Pegvaliase-Dosisregimen zugeteilt wurden. Da in der Induction/Titration/Maintenance (Induktion/Titration/Erhaltung) Phase UEs auftreten konnten, war die Studie nicht verblindet. Viele der Patienten der Feederstudie BMN 165-301 gingen anschließend in die Studie BMN 165-302 über. Die Studie BMN 165-302 besteht, wie beschrieben, aus vier Teilen.

Für die Bewertung werden hauptsächlich Daten aus Teil 2, als randomisierten placebokontrollierten Teil der Studie BMN 165-302, und Langzeitdaten (aus der Studie BMN 165-302 bezogen auf Baseline Werte der Studie BMN 165-301), die die klinische Wirksamkeit von Pegvaliase am besten widerspiegeln, herangezogen.

In Teil 2 wurden Patienten nach Erfüllung der Einschlusskriterien (≥20%ige Reduzierung des Phenylalaninwerts im Blut gegenüber naiven Baselinewerten) doppelblind randomisiert (2:1), um entweder ihre Pegvaliase-Dosis (20 oder 40 mg/Tag) fortzusetzen oder ein entsprechendes Placebo zu erhalten. Die Randomisierung wurde nach Phenylalaninwert (≤600 µmol/l oder >600 µmol/l) und ADHD RS-IV Inattention Subscale zu Baseline von BMN 165-301 (≤12 oder >12) stratifiziert. Die beiden Placebo-Gruppen waren aufgrund zufälliger Unterschiede („carryover effect“) nicht poolbar. Die Ergebnisse werden daher für die gepoolten Pegvaliase-Gruppen gegenüber den einzelnen Placebo-Gruppen dargestellt. Da die Fachinformation von Pegvaliase eine flexible Dosierung anhand der Phenylalaninwerte und der Verträglichkeit vorsieht, wird von einem Vergleich der beiden Dosisstärken im Dossier abgesehen [28].

Die Langzeitdaten werden unter Berücksichtigung der gesamten Behandlungsdauer inklusive der I/T/M Phase aus Studie BMN 165-301 betrachtet. Die Zulassung von Pegvaliase beruht auf der Bewertung zweier verschiedener Datenschnitte. Der Datenschnitt des Studienberichts am 23. September 2016 bildet die Datengrundlage zur Einreichung des Zulassungsantrags bei der EMA und enthält bereits finale Daten zu Teil 1 bis 3 der Studie BMN 165-302, sowie Daten über 41 Wochen aus Teil 4. Das bedeutet für die Mehrheit der Patienten eine Behandlungsdauer von ca. 24 Monaten (inklusive der Behandlung im Rahmen der Vorläuferstudien). Die EMA hat weitere Daten im Rahmen der Zulassung angefordert mit Datenschnitt vom 05. Februar 2018 [29]. Hier werden Langzeitdaten bis zu 36 Monate abgebildet, weswegen dieser Datenschnitt im Dossier zusätzlich dargestellt wird und hauptsächlich für die Bewertung herangezogen wird.

Die Studien BMN 165-301 und 165-302 entsprechen beide der Evidenzstufe 1b

Zusätzlich zu den zulassungsrelevanten Phase 3-Studien wird ein historischer Vergleich vorgelegt, um den Effekt von Pegvaliase im Vergleich zu aktuell vorhandenen Therapieoptionen (phenylalaninarme Diät mit oder ohne Sapropterin) zu untersuchen [17, 30, 31]. Während die Wahrscheinlichkeit auf ein Ansprechen auf Sapropterin mit ansteigender

PAH-Restaktivität und somit bei milderen Formen der PKU, steigt, ist der Wirkmechanismus von Pegvaliase unabhängig von der PAH-Aktivität. Aus diesem Grund handelt es sich um zwei teilweise verschiedene Patientenkollektive. Ein Vergleich der beiden Medikamente muss entsprechend auf Basis der Schnittmenge der beiden Patientenkollektive erfolgen. Dabei handelt es sich um Patienten aus dem Patientenregister „PKU Demographics, Outcome and Safety“ (PKUDOS) und Patienten aus den Studien BMN 165-301 und BMN 165-302. Bei dem Patientenregister PKUDOS handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie bei Patienten mit PKU und Hyperphenylalaninämie, die mit Sapropterin (Kuvan™) behandelt wurden oder werden oder bei denen dies geplant ist (innerhalb von 90 Tagen nach Einschluss) [31]. Der Vergleich wird durch die Verwendung der Methode des Propensity-Score-Matchings erreicht. Beim Propensity-Score- Matching handelt es sich um eine statistische Matching-Methode, bei der die Wirkung einer Behandlung oder einer anderen Intervention durch Berücksichtigung der Kovariablen, die einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit der Behandlung haben, geschätzt wird. Der Propensity Score wird in einem ersten Schritt mit Hilfe einer logistischen Regression (z.B. Pegvaliase oder phenylalaninarme Diät mit und ohne Sapropterin) aus den vorhandenen Daten geschätzt. Im zweiten Schritt erfolgt die Analyse des eigentlich interessierenden Therapieeffekts unter Zuhilfenahme des Propensity Scores. Der historische Vergleich ist der Evidenzstufe III (Retrospektive vergleichende Studien) zuzuordnen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Basis der Bewertung des Zusatznutzens von Pegvaliase bilden die Phase 3-Studien BMN 165-301 und BMN 165-302, die der Zulassung zugrunde liegen. Zusätzlich wird ein historischer Vergleich dargestellt, um die Langzeitergebnisse (aus BMN 165-301 und BMN 165-302) mit den aktuellen Therapieoptionen zu vergleichen. Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pegvaliase herangezogen:

- Änderung der Phenylalaninwerte im Blut
- Änderung von Aufmerksamkeitsstörungen gemessen auf der ADHD-RS
- Änderung von Stimmungsstörungen gemessen mit dem POMS- bzw. PKU-spezifischen POMS-Fragebogen
- Änderung der natürlichen Proteinzufuhr bei gleichzeitiger Einhaltung der in den Leitlinien empfohlenen Grenzwerte
- Verträglichkeit und Sicherheit

Änderung des Phenylalaninwerts im Blut

Die Änderung des Phenylalaninwerts im Blut war sekundärer Endpunkt der Studie BMN 165-301 und primärer Endpunkt der Studie BMN 165-302.

Während der Studie BMN 165-301 senkte Pegvaliase den Phenylalaninwert im Blut effektiv ab. Vor der ersten Pegvaliase-Behandlung betrug der mittlere Phenylalaninwert im Blut aller Patienten etwa 1.200 µmol/l. Unter Behandlung mit Pegvaliase über bis zu 36 Wochen sanken die Phenylalaninwerte im Blut (least square means [LSM], 95% Konfidenzintervall [KI]) bei der 20 mg/Tag-Gruppe um - 239,0 (- 301,4, - 176,6) µmol/l und bei der 40 mg/Tag-Gruppe um - 322,9 (- 386,0, - 259,9) µmol/l ab (Tabelle 4-24). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war ohne Berücksichtigung von Kovariaten nicht signifikant (CSR Tabelle 14.2.1.1.4).

In der Doppelblindphase Teil 2 (RDT) der Studie BMN 165-302 zeigte sich, dass der Effekt von Pegvaliase auf den Phenylalaninwert im Blut unter fortgesetzter Behandlung erhalten blieb (Ausgangswert zu Beginn von Teil 2 503,9 µmol/l und 559,2 µmol/l in Woche 8 der gepoolten Pegvaliase-Behandlungsgruppen). Demgegenüber stiegen die Werte unter Behandlung mit Placebo signifikant nach Absetzen von Pegvaliase wieder auf das Ausgangsniveau vor der Pegvaliase-Therapie an und erreichten im Mittel Werte, die weit oberhalb des bei PKU-Patienten tolerablen Bereichs lagen (Ausgangswert zu Beginn von Teil 2 und in Woche 8: 563,9 und 1509,0 µmol/l Placebo 20 mg/Tag, 508,2 und 1.164,4 µmol/l Placebo 40 mg/Tag) (die Placebo-Gruppen waren nicht poolbar) (Tabelle 4-28). Zum Ende von Teil 2 waren die Unterschiede (Mittelwert, 95% KI) zugunsten der gepoolten Pegvaliase-Behandlungsgruppen gegenüber Placebo 20 mg/Tag mit - 923,25 µmol/l (- 1135,04, - 711,46) und Placebo 40 mg/Tag mit - 638,27 µmol/l (-858,97, - 417,57) sehr deutlich und mit $p<0,0001$ hoch signifikant (Tabelle 4-29). Ein derartig großer Behandlungseffekt ist durch kleine Unterschiede hinsichtlich der Nahrungsproteinaufnahme oder andere Störgrößen nicht erklärbar.

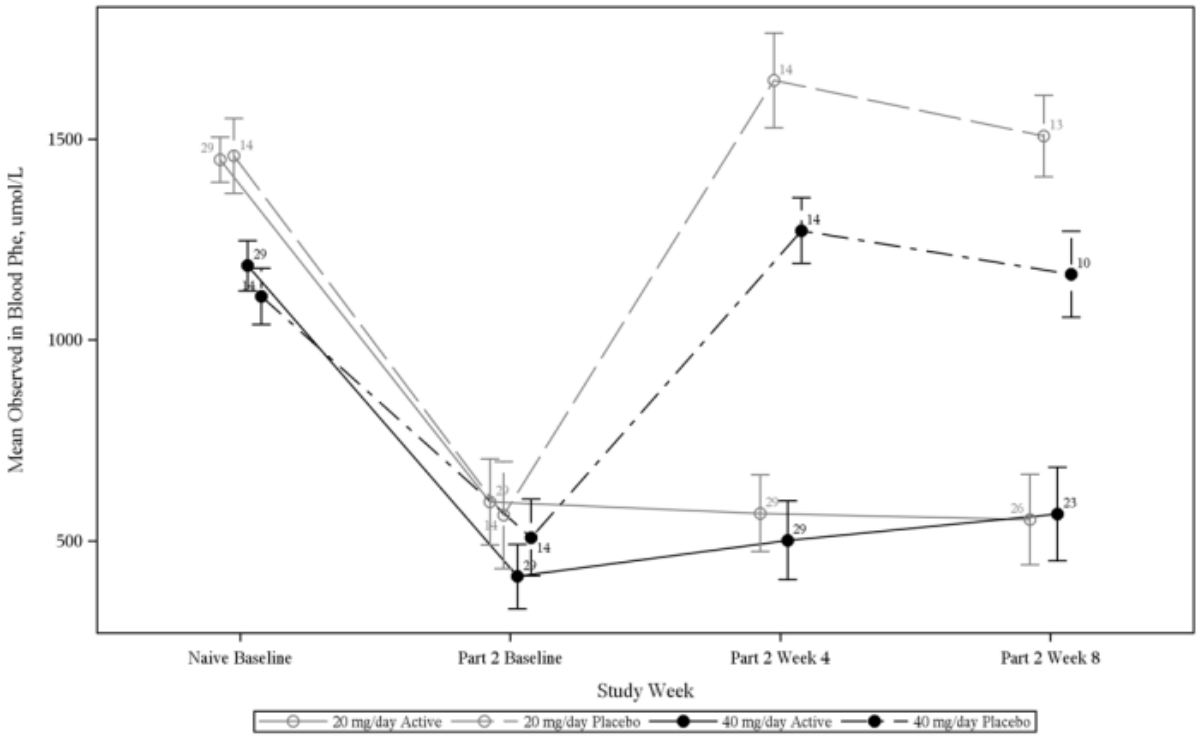


Abbildung 2: Mittlerer (SE) Phenylalaninwert im Blut im Verlauf von Teil 2 bezogen auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Behandlung (Baseline der Vorläuferstudie, mITT)

Die Responder-Analysen bezogen auf Phenylalaninwerte im Blut bestätigen die Wirksamkeit von Pegvaliase verglichen mit Placebo. Bei 51% der Patienten der Pegvaliase-Gruppe lagen die Phenylalaninwerte zum Ende von Teil 2 bei ≤600 µmol/l. Von diesen hatten wiederum 51% Werte ≤360 µmol/l sowie 46,9% sogar Werte ≤120 µmol/l (Tabelle 4-1). Im Vergleich dazu lag der Wert bei nur einem Patienten der Placebogruppe in Woche 8 bei 600 µmol/l oder niedriger (Tabelle 4-32). Angesichts der negativen Auswirkungen zu hoher Phenylalaninwerte ist dieses Ergebnis sowohl klinisch als auch patientenrelevant.

Tabelle 4-1: Prozentsatz der Patienten mit Phenylalaninwerten im Blut, die nach Woche 8 von Teil 2 der Studie BMN 165-302 unter klinisch relevanten Grenzwerten lagen (mITT-Population).

Grenzwert **Behandlungsgruppe**	**n (%)**	**Odds Ratio 95%-KI p-Wert**	
		Pegvaliase vs. Placebo 20 mg/Tag	**Pegvaliase vs. Placebo 40 mg/Tag**
Prozentanteil der Patienten (n) mit Phenylalaninwerten ≤ 600 µmol/l			
Pegvaliase (gepoolt) (N=49)	25 (51%)	26,04[1] [1,46; 464,7] p=0,0008[2]	9,38[1] [1,10; 79,73] p=0,0323[2]
Placebo 20 mg/Tag (N=13)	0 (0%)		
Placebo 40 mg/Tag (N=10)	1 (10%)		
Prozentanteil der Patienten (n) mit Phenylalaninwerten ≤ 360 µmol/l			
Pegvaliase (gepoolt) (N=49)	25 (51%)	26,04[1] [1,459; 464,708] p=0,0008[2]	19,79[1] [1,091; 359,16] p=0,0032[2]
Placebo 20 mg/Tag (N=13)	0 (0%)		
Placebo 40 mg/Tag (N=10)	0 (0%)		
Prozentanteil der Patienten (n) mit Phenylalaninwerten ≤ 120 µmol/l			
Pegvaliase (gepoolt) (N=49)	23 (46,9%)	22,12[1] [1,239; 394,716] p=0,0011[2]	16,81[1] [0,926; 305,06] p=0,0045[2]
Placebo 20 mg/Tag (N=13)	0 (0%)		
Placebo 40 mg/Tag (N=10)	0 (0%)		

KI: Konfidenzintervall; Phe: Phenylalanin
1: Eigenberechnung *post hoc.* Odds Ratio berechnet als Odds Ratio + 0,5, da das Risiko bei Placebo = 0 ist.
2: Eigenberechnung *post hoc.* P-Wert berechnet mittels Fisher's Exact Test 2-seitig.
Quelle: CSR Tabelle 14.2.8.1.230

Die Langzeitanalysen einschließlich der offenen Extensionsphase Teil 4 der Studie BMN 165-302 deuten an, dass der Behandlungseffekt von Pegvaliase zum Zeitpunkt von Teil 2 aufgrund der fixen Dosierung noch nicht ausgeschöpft war. Ergebnisse über Zeitraum von 36 Monaten, die sowohl Baseline-Daten aus der Studie BMN 165-301 als auch Langzeitdaten der Studie BMN 165-302 umfassen, zeigten eine weitere drastische und hochsignifikante Veränderung der Phenylalaninwerte. Ausgehend von einem durchschnittlichen Phenylalaninwert von 1.233 µmol/l zu Baseline senkte die Behandlung mit Pegvaliase die durchschnittlichen Phenylalaninwerte nach 18 Monaten auf 390 µmol/l (Differenz -883 µmol/l, p<0.0001 95% KI -983.36, -783.34), nach 24 Monaten auf 345 µmol/l (Differenz -873 µmol/l, p<0.0001 95% KI -991.38, -754.22) und nach 36 Monaten wiesen die Patienten nur noch durchschnittliche Werte von 341µmol/l auf (Differenz -956 µmol/l, p<0.0001 95% KI -1111.53, -800.30). Tabelle 4-3 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Langzeitdaten von Baseline, 12, 18, 24 und 36 Monaten.

Bei den Responder Analysen erreichten nach 12 Monaten unter fortgesetzter Behandlung mit Pegvaliase in flexibler Dosierung (5-60 mg/Tag) 103 von 184 (56,0%) der Patienten den

Grenzwert von ≤600 µmol/l. 45,7% wiesen außerdem Werte unterhalb von 360 µmol/l auf. Nach 24 Monaten konnten bereits 78,3% der Patienten Werte unterhalb von 600 µmol/L erreichen und bei 73,6% konnte eine 50%ige Abnahme gegenüber dem Ausgangswert verzeichnet werden. Nach 36 Monaten wiesen 76,2% der Patienten Werte ≤600 µmol/l auf und bei mehr als der Hälfte der Probanden (52,4%) konnten sogar Werte im Bereich von gesunden Menschen (i.e. <120 µmol/l) nachgewiesen werden (Tabelle 4-37). 81,0 % verbesserten ihre Phenylalaninwerte im Blut um mindestens 50% nach 36 Monaten. Damit erreicht die Mehrheit der Patienten unter Behandlung mit Pegvaliase eine deutliche Verbesserung ihrer Krankheit, indem sie den in den europäischen Leitlinien empfohlenen Grenzwert von 600 µmol/l unterschreiten [30]. Dies ist umso bemerkenswerter als die Patienten zudem in der Mehrzahl auf eine strenge proteinrestriktive Diät verzichten konnten und die natürliche Proteinzufuhr deutlich steigern konnten.

Im Rahmen der klinischen Studien sowie zusätzlicher Analysen wurde untersucht, ob bei Patienten mit PKU ein Zusammenhang zwischen der deutlichen Abnahme der Phe-Konzentration unter Pegvaliase und der Symptomatik gemessen mittels der ADHD-RS und den POMS-Fragebögen besteht. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation des Phenylalaninwerts zwischen dem ADHD Unaufmerksamkeitsscore, dem POMS-TMD und der Verwirrtheit gemessen auf der PKU-spezifischen POMS-Skala (Tabelle 4-47, Tabelle 4-60). Diese Ergebnisse zeigen, dass die in den Studien BMN 165-301 und 165-302 als primärer bzw. sekundärer Wirksamkeitsendpunkt gemessener Phenylalaninwert im Blut einen Surrogatendpunkt für die neurokognitiven Störungen darstellen. Die Stratifizierung nach Quartilen zeigt, dass bei Patienten mit der höchsten Senkung der Phenylalaninwerte im Blut auch die größte Verbesserung des Unaufmerksamkeitsscores gemessen auf der ADHD RS-IV Skala hatten (Abbildung 3).

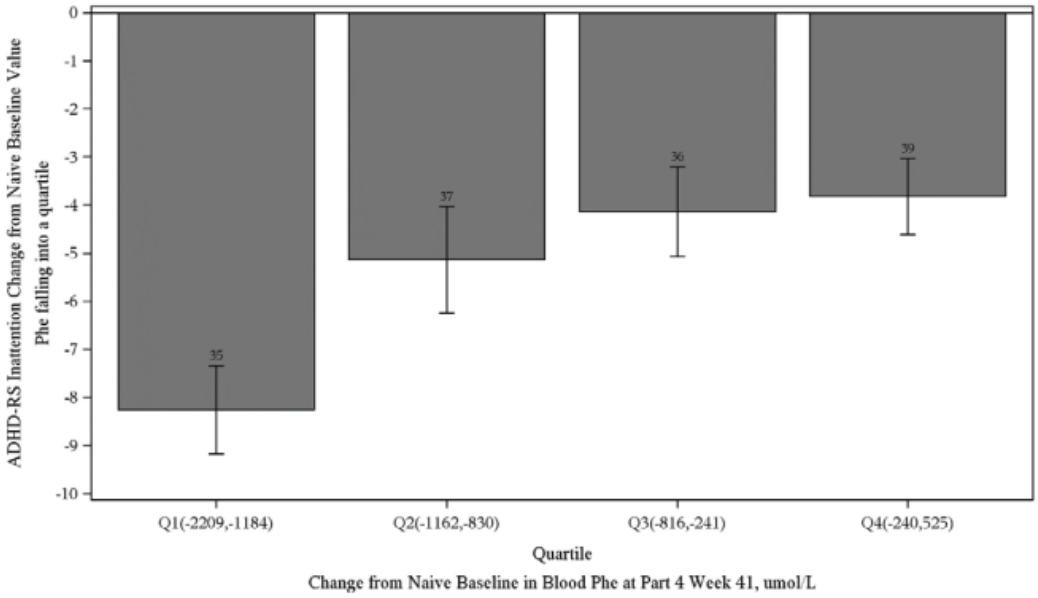


Abbildung 3: Änderung der Unaufmerksamkeit gemessen auf der ADHD RS-Skala stratifiziert nach Veränderung Phenylalanin-Quartile in Woche 41 von Teil 4 (BMN 165-302)

ADHD-RS: Attention deficit hyperactivity disorder rating scale, Phe: Phenylalanin, Q: Quartile
Baseline bezieht sich auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Behandlung.
Quelle: CSR 302 Abbildung 14.2.5.70

Zusätzlich wurde ein indirekter Vergleich von Pegvaliase und Sapropterin und/oder phenylalaninarmer Diät durchgeführt, der zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit, um Phenylalaninwerte im Zielbereich (≤600 µmol/l) zu erreichen, bei Patienten, die Sapropterin erhalten, 40% geringer ist als bei Patienten, die mit Pegvaliase behandelt werden. Nach einem Jahr Behandlung erreichten 56% der Patienten mit Pegvaliase gegenüber 28% der Patienten mit Sapropterin Phenylalaninwerte im Blut von ≤600 µmol/l (Tabelle 4-99). Nach zwei Jahren Behandlung erreichten 68% der Patienten mit Pegvaliase gegenüber 20% der Patienten mit Sapropterin Phenylalaninwerte von ≤600 µmol/l (Tabelle 4-99).

Unaufmerksamkeit gemessen auf der ADHD RS-IV (Attention Deficit and Hyperactivity Disorder Rating Scale IV)

Die Unaufmerksamkeit gemessen mittels ADHD RS-IV stellte einen sekundären Endpunkt der Studie BMN 165-302 dar und einen tertiären Endpunkt der Studie BMN 165-301.

Die ADHD RS-IV IA Subskala ist ein validierter 9-Punkte-Fragebogen und die Werte reichen von 0 bis 27, wobei höhere Werte einen höheren Grad an Beeinträchtigung anzeigen [32]. Eine Punktzahl ≥9 wird als Indikator für das Vorhandensein von Unaufmerksamkeitssymptomen angesehen [33]. Der in der Literatur angegebene MCID für die Unaufmerksamkeits-Skala liegt bei 5,2 Punkten [28, 34].

Zu Beginn der Studie BMN 165-301 zeigten die unbehandelten Patienten deutliche Aufmerksamkeitsstörungen (im Mittel etwa 10 Punkte). Unter Behandlung mit Pegvaliase über bis zu 36 Wochen bei einer Dosis von 20 bzw. 40 mg/Tag nahm die Unaufmerksamkeit im Mittel (SD) um -3,7 (5,20) bzw. -3,2 (5,29) Punkte ab (Tabelle 4-40).

Während der 8-wöchigen Doppelblindphase Teil 2 der Studie BMN 165-302 zeigten sich hinsichtlich der Aufmerksamkeitsstörungen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Pegvaliase-Gruppe und den Placebogruppen (Tabelle 4-42). Die Behandlungsdauer in Teil 2 war jedoch zu kurz, um eine Änderung beobachten zu können. Die Behandlungsdauer wurde in Abstimmung mit den Prüfärzten absichtlich kurz gewählt, um die Patienten der Placebo-Gruppe keiner Verschlechterung der neurokognitiven und -psychiatrischen Symptome auszusetzen. Dies wäre dann auch mit großen Herausforderungen, ihre Phenylalaninwerte erneut unter Kontrolle zu bringen, verbunden.

Auch hier zeigen die Langzeitanalysen, dass der Behandlungseffekt von Pegvaliase zum Zeitpunkt von Teil 2 noch nicht vollständig ausgeschöpft war. Bezogen auf die Baseline-Werte aus der Studie BMN 165-301 konnte nach 12 Monaten eine Verbesserung durch die Behandlung mit Pegvaliase beobachtet werden. Die ADHD Unaufmerksamkeits-Werte sanken von anfangs durchschnittlich 9,8 Punkten auf 5,0 Punkte (Tabelle 4-3). Die gemessene Veränderung liegt demnach mit -4,7 Punkten ($p<0.0001$, 95% KI -5,55, -3,86). Nach 24 und 36 Monaten konnte eine noch deutlichere Verbesserung um -5,9 ($p<0.0001$, 95% KI -6,81, -4,92) und -6,7 Punkte ($p<0.0001$, 95% KI -8,04, -5,39). Diese Verbesserungen sind signifikant und liegen deutlich oberhalb der MCID von 5,2 Punkten und sind damit klinisch von Bedeutung und patientenrelevant. Bei den Patienten, die zu Baseline ADHD-Unaufmerksamkeitswerte größer 9 aufweisen und somit symptomatisch sind, ist der Effekt von Pegvaliase noch ersichtlicher. Es zeigte sich eine Veränderung von anfänglich 15,3 Punkten auf 5,1 Punkte nach 36 Monaten. Dies entspricht für die entsprechende Population einer hochsignifikanten Veränderung von -10,56 Punkten ($p<0.000$, 95% KI -12.48, -8.63) (Tabelle 4-3).

Neurokognitive Funktion und Stimmung gemessen auf der POMS-Skala (Profile of Mood State)

Die POMS-Endpunkte stellten sekundäre Endpunkte der Studie BMN 165-302 dar und tertiäre Endpunkte der Studie BMN 165-301.

Stimmungssymptome (in den Kategorien Verwirrtheit, Müdigkeit, Depression [Niedergeschlagenheit], Anspannung/Angst, Tatkraft und Ärger) wurden mit dem Instrument Profile of Mood States (POMS, Profil von Stimmungszuständen) erfasst, das speziell für die Anwendung bei PKU modifiziert wurde. Der POMS ist bei Patienten im Alter von ≥18 Jahren validiert und wurde entwickelt, um transiente und variable Stimmungszustände zu beurteilen [35]. Niedrigere Werte spiegeln eine bessere Stimmung wider; die Gesamtpunktzahl kann von -32 bis 200 reichen [32].

PKU-POMS TMD (Total Mood Disturbance) basierte auf den Ergebnissen aus den 5 Stimmungsbereichen mit einem Score-Bereich von -12 bis 58 [32]. Die PKU-POMS-Subskala für Verwirrtheit mit Punktewerten von 0-12 (wobei höhere Werte für einen höheren Behinderungsgrad stehen) wurde als besonders sensibel gegenüber Veränderungen im Phenylalaninwert im Blut eingestuft.

Die MCID-Werte wurden auf der Grundlage der Ergebnisse der Studie BMN 165-301 verteilungsbasiert geschätzt. Für den Self-rated POMS-TMD wurde ein MCID von 15,53 und für den PKU-POMS TMD ein MCID von 6,11 ermittelt. Für die Skala Verwirrtheit wird die MCID auf 1,03 geschätzt [28, 36].

In der Studie BMN 165-301 über bis zu 36 Wochen besserte sich die Stimmung der Patienten gemessen mittels PKU-spezifischem POMS-TMD-Fragebogen ausgehend von 16,4 (13,45) bzw. 15,4 (13,13) Punkten unter Pegvaliase 20 bzw. 40 mg/Tag um -8,2 (12,25) bzw. -6,0 (13,91) Punkte. Der Grad der Verwirrtheit nahm um -1,3 (2,21) bzw. -1,4 (2,64) Punkte ab und die Stimmung besserte sich auf der generischen POMS-TMD-Skala um -16,6 (29,20) bzw. -11,6 (31,18) Punkte (ein negativer Wert bedeutet eine Verbesserung) (Tabelle 4-50).

Während der Doppelblindphase Teil 2 der Studie BMN 165-302 ergab sich hinsichtlich der POMS-Skalen kein signifikanter Unterschied zwischen Pegvaliase und Placebo (Tabelle 4-2). Die 8-wöchige Behandlungsphase wurde von den Prüfärzten so kurz gewählt, um zwar einen Unterschied im Phenylalaninwert nachweisen zu können, aber Patienten mit Placebo keinen Verschlechterungen hinsichtlich der neurokognitiven- und psychiatrischen Symptome auszusetzen. Ein signifikanter Behandlungseffekt von Pegvaliase war daher nicht zu erwarten.

Wie bereits bei dem Endpunkt ADHD RS IV „Unaufmerksamkeit“ zeigen sich die klinisch relevanten Verbesserungen in der Langzeitanalyse. Bezogen auf den Ausgangswert der Studie BMN 165-301 zeigt sich nach 12 Monaten auf der POMS-TMD Skala eine Verbesserung von von 35,5 Punkten auf 21,3 Punkten (Differenz: -16,8, p<0.0001, 95% KI -22,5, -11,2). Nach 24 und 36 Monaten konnte eine noch deutlichere Verbesserung um -20 (p<0.0001, 95% KI -26,6, -13,6) und -20,4 (p<0.0016, 95% KI -32,64, -8,11) Punkte erreicht werden. Diese Veränderungen sind signifikant und liegen deutlich oberhalb der MCID von 15,53 Punkten und zeigen die Patientenrelevanz. Zudem konnten Verbesserungen auf der PKU-spezifischen POMS-TMD Skala um -8,2 nach 12 Monaten (p<0,0001, KI 95% KI -10,5, 5,8), um -10,2 nach 24 Monaten (p<0,0001, 95% KI -12,9, -7,5) und um - 9,5 nach 36 Monaten (p<0,0004, 95% KI -14,4, -4,6) gezeigt werden. Auch hier liegen die Werte oberhalb der MCID von 6,11 und sind damit als klinisch relevant zu bewerten. Der Grad der Verwirrtheit (PKU- spezifischer POMS-Fragebogen, ITT) reduzierte nach 12 Monaten um -1,6 Punkte (p<0.0001, 95% KI -2,06, -1,20) und nach 24 und 36 Monaten sogar um jeweils -2,2 Punkte (p<0.0001, 95% KI –2,67, -1,70 und p<0.0001, 95% KI -3,06, -1,33) (Tabelle 4-3). Diese Änderungen sind signifikant und liegen oberhalb der MCID von 1,03 Punkten [28, 36] und sind damit als klinisch relevant zu bewerten.

Diese Ergebnisse zeigen, dass eine langfristige Behandlung mit Pegvaliase zu einer nachhaltigen Senkung des Phenylalaninwerts im Blut führt, die mit klinisch relevanten und

patientenrelevanten Verbesserungen bei Unaufmerksamkeit und Stimmungsschwankungen, wie Verwirrtheit, verbunden sind.

Natürliche Proteinaufnahme

Derzeit müssen die PKU-Patienten sich an eine strikte phenylalaninarme Diät halten, um die Phenylalaninwerte im Blut unterhalb des empfohlenen Grenzwertes von 600 µmol/l zu bringen [1, 30]. Es sind nur sehr geringe Mengen an Protein aus natürlicher Nahrung erlaubt und zudem sind medizinische Nahrungsergänzungsmittel erforderlich, die als kaum genießbar angesehen werden. Eine so starke Proteinbeschränkung hat negative ernährungsphysiologische und soziale Folgen und ist für Jugendliche und Erwachsene nahezu unmöglich einzuhalten [7, 18, 20, 37]. Eine Absenkung der Phenylalaninwerte bei gleichzeitiger Erhöhung der natürlichen Proteinzufuhr hat daher das Potenzial für die Patienten einen erheblichen Vorteil darzustellen.

Langzeitdaten aus der Kombination der Studie BMN 165-301 und BMN 165-302 zeigen, dass Patienten, die mit Pegvaliase behandelt wurden, ihre Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung erhöhen konnten von anfänglich 38,5 g/Tag auf 47,4 g/Tag nach 12 Monaten, 50,29 g/Tag nach 18 Monaten, 54,3 g/Tag nach 24 Monaten und 72,2 g/Tag nach 36 Monaten. Dies entspricht nach 36 Monaten einer Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert aus der Studie BMN 165-301 von 27g/Tag (<0,0001 95% KI 17,08, 37,45). Wichtig dabei ist, dass die Erhöhung bei gleichzeitiger Kontrolle der Phenylalaninwerte im Blut möglich war. Außerdem konnte beobachtet werden, dass die Proteinaufnahme aus medizinischer Nahrung von anfangs 26 g/Tag auf 9 g/Tag nach 36 Monaten abnahm. Dabei ist die Veränderung von 15 g/Tag, für die Population, für die Werte nach 36 Monaten verfügbar waren, signifikant (0,0039 95% KI -24,16, -4,94) (Tabelle 4-3).

Diese Ergebnisse zeigen, dass bei einer langfristigen Behandlung mit Pegvaliase die Patienten die Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung erhöhen können und gleichzeitig die Phenylalaninwerte im Blut kontrolliert oder gesenkt werden. Eine strikte Diät wirkt sich auf das alltägliche Leben von PKU-Patienten stark negativ aus. [21, 22] Die Möglichkeit, die Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung zu erhöhen, hat daher das Potenzial einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität zu vermeiden.

Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Studien BMN 165-301 und BMN 165-302

Tabelle 4-2 gibt einen Überblick der Ergebnisse der placebokontrollierten Doppelblindphase 2 der Studie BMN 165-302 und Tabelle 4-3 gibt einen Überblick der Langzeitergebnisse aus Teil 4.

Tabelle 4-2: Übersicht der Ergebnisse der randomisierten Doppelblindphase Teil 2 der Studie BMN 165-302

Endpunkt jeweils bezogen auf Teil 2 (mITT)	**Pegvaliase vs. Placebo LSM (95% KI)**	**p-Wert[1]**
Änderung des Phenylalaninwerts im Blut - µmol/l (Tabelle 4-29)		
Pegvaliase vs. Placebo (20 mg/Tag)	-923,25 (-1135,04, -711,46)	<0,0001
Pegvaliase vs. Placebo (40 mg/Tag)	-638,27 (-858,97, -417,57)	<0,0001
Anteil Patienten (%) Phenylalaninwert im Blut ≤600 µmol/l		
Pegvaliase vs. Placebo (20 mg/Tag)	53,8 vs. 0	<0,0001
Pegvaliase vs. Placebo (40 mg/Tag)	47,8 vs. 0	<0,0001
Änderung der Aufmerksamkeitsstörungen gemessen auf der ADHD RS-IV (Tabelle 4-42)		
Pegvaliase vs. Placebo (20 mg/Tag)	0,50 (-2,07, 3,06)	0,7007
Pegvaliase vs. Placebo (40 mg/Tag)	1,64 (-1,16, 4,45)	0,2469
Änderung der Stimmung auf der PKU-spezifischen POMS-TMD-Skala (Tabelle 4-54)		
Pegvaliase vs. Placebo (20 mg/Tag)	-3,09 (-10,31, 4,13)	0,3968
Pegvaliase vs. Placebo (40 mg/Tag)	0,08 (-7,59, 7,75)	0,9844
Änderung der Verwirrtheit auf der PKU-spezifischen POMS-TMD-Skala (Tabelle 4-54)		
Pegvaliase vs. Placebo (20 mg/Tag)	-0,82 (-2,28, 0,63)	0,2612
Pegvaliase vs. Placebo (40 mg/Tag)	-0,00 (-1,57, 1,56)	0,9969
Änderung der Stimmung auf der POMS-TMD-Skala (Tabelle 4-54)		
Pegvaliase vs. Placebo (20 mg/Tag)	-3,05 (-18,55, 12,45)	0,6963
Pegvaliase vs. Placebo (40 mg/Tag)	3,97 (-12,58, 20,52)	0,6342

µmol: Mikromol, KI: Konfidenzinterval, l: Liter, ADHD RS-IV: Attention Deficit and Hyperactivity Disorder Rating Scale IV, LSM: Least square mean, mg: Milligramm, mITT: Modified intention to treat, PKU: Phenylketonurie, POMS: Profile of Mood State, TMD: Total Mood Disturbance, vs.: v*ersus*,

1 Berechnung basierend auf der Mixed Model Repeated Measures (MMRM)-Methode

Der ADHD RS-IV-Fragebogen zur Erfassung der Unaufmerksamkeit umfasst Werte zwischen 0 und 27 Punkten. Höhere Werte entsprechen dabei stärkeren Beeinträchtigungen und bei Werten oberhalb von 9 Punkten liegen in der Regel Symptome vor. Die MCID des ADHD RS IV Unaufmerksamkeit liegt bei 5,2 Punkten [28, 34].

Die PKU-spezifische POMS-Skala zur Messung der Gesamtstimmung (TMD) umfasst Werte zwischen -20

(bester Wert) und 144 Punkten (schlechtester Wert) und die Verwirrtheitsskala Werte zwischen 0 (bester Wert) und 12 Punkten (schlechtester Wert). Die generische POMS-TMD-Skala kann Werte zwischen -32 Punkten (bester Wert) und 200 Punkten (schlechtester Wert) annehmen. Die MCID des POMS TMD (selbst berichtet) liegt bei 15,53, die des PKU POMS TMD bei 6,11 und die der PKU POMS Verwirrtheitsskala bei 1,03 [28, 36].

Tabelle 4-3: Übersicht der Ergebnisse der Langzeitdaten aus Teil 4 der Studie BMN 165-302 im Vergleich zu Baseline BMN 165-301 (ITT Population) – Datenschnitt Februar 2018

	Baseline	**12 Monate**	**18 Monate**	**24 Monate**	**36 Monate**
Phenylalanin im Blut (µmol/l)					
n	261	169[1]	125[1]	90[1]	48[1]
Mittelwert (SD) Median Min, Max	1233 (386) 1221 285, 2330	587 (543) 521 0, 2001	390 (469) 145 0, 1983	345 (453) 130 0, 1778	341 (465) 80,5 0, 1647
Veränderung gegenüber Baseline Mittelwert (SD) Median Min, Max p-Wert 95% KI		-639 (585) -616 (588) 2143, 596 <0,0001 -728, -550	-883 (565) -920 -2186, 361 <0,0001 -983 -783	-873 (566) -965 -2116, 708 <0,0001 -991, -754	-956 (536) -913 -1935, 146 <0,0001 -1112, -800
ADHD Unaufmerksamkeits-Subskala (Prüfarzt-berichtet)					
n	253	178	175	167	97
Mittelwert (SD) Unaufmerksamkeits-Score Median Min, Max	9,8 (6,1)	5 (4,9) 3,0 0,0, 20,0	4,6 (4,7) 3,0 0,0, 25,0	4,2 (4,6) 3,0 0,0, 19,0	3,7 (5) 1,0 0,0, 20,0
Veränderung gegenüber Baseline (n)[2] Mittelwert (SD) Median Min, Max p-Wert 95% KI	-	n=172 -4,7 (5,6) -4 -22,0, 12,0 <0,0001 -5,55, -3,86	n=168 -5,3 (5,9) -5 -22,0, 10,0 <0,0001 -6,16, -4,36	n=160 -5,9 (6,1) -5 -24,0, 9,0 <0,0001 -6,81, -4,92	n=92 -6,7 (6,4) -5,5 -25,0, 7,0 <0,0001 -8,04, -5,39
ADHD Unaufmerksamkeits-Subskala (Prüfarzt-berichtet) bei Patienten mit einem Baseline-Score >9					
n	116	80	78	76	45
Mittelwert (SD) Unaufmerksamkeits-Score Median Min, Max	15,3 (4,1) 15 10,0, 26,0	7,6 (4,9) 7 0, 20,0	6,6 (5) 5,5 3, 10,0	5,9 (4,9) 5,5 0, 19,0	5,1 (5,6) 3,0 0, 20,0
Veränderung gegenüber Baseline (n)[2] Mittelwert (SD) Median Min, Max	-	n=80 -7,8 (5,5) -7 -22, 6	n=78 -8,9 (5,8) -9 -22, 2	n=76 -9,6 (5,9) -10 -24, 7,0	n=45 -10,6 (6,4) -12 -25,0, 5,0

	Baseline	**12 Monate**	**18 Monate**	**24 Monate**	**36 Monate**
p-Wert 95% KI		<0,0001 -9,06, -6,61	<0,0001 -10,19, -7,58	<0,0001 -11,-8,29	<0,0001 -12,48, -8,63
POMS-TMD-Skala (Selbstberichtet)					
n	170	181	178	169	100
Mittelwert (SD) Unaufmerksamkeits-Score Median Min, Max	35,5 (31,9) 29,5 -24, 128	21,3 (31,2) 12 -29, 119	16,2 (29,2) 9,5 -32, 131	18 (29,7) 10 -32, 121	15,9 (31,5) 7,5 -25, 155
Veränderung gegenüber Baseline (n) Mittelwert (SD) Median Min, Max p-Wert 95% KI		130 -16,8 (33) -16,5 -103, 65 <0,0001 -22,5, -11,2	123 -20 (34,2) -20,0 -121, 82 <0,0001 -26,2, -14	117 -20 (35,5) -17,0 -132, 70 <0,0001 -26,6, -13,6	100 -20,4 (43,6) -18,0 -120, 155,0 <0,0016 -32,64, -8,11
PKU-spezifische POMS-TMD-Skala (Selbstberichtet)					
n	170	181	178	169	100
Mittelwert (SD) Unaufmerksamkeits-Score Median Min, Max	15,9 (13,3) 14,0 -9, 53	8,5 (12,5) 5,0 -11, 41	6,4 (11,8) 4,0 -12, 49	6,6 (12,0) 4,0 -12, 47	6,1 (12,5) 4,0 -12, 54
Veränderung gegenüber Baseline (n) Mittelwert (SD) Median Min, Max p-Wert 95% KI		n=130 -8,2 (13,7) -9,0 -44, 23 <0,0001 -10,5, -5,8	n=123 -9,6 (14,2) -10,0 -48, 27 <0,0001 -12,2, -7,1	n=117 -10,2 (14,7) -10,0 -57, 22 <0,0001 -12,9, -7,5	n=51 -9,5 (17,9) -9 -46, 58 <0,0004 -14,4, -4,6
PKU-spezifische POMS Verwirrtheits-Subskala (selbst-berichtet)					
n	170	181	178	169	100
Mittelwert (SD) Verwirrtheits-Score Median Min, Max	4 (2,7) 4,0 0, 11,0	2,4 (2,1) 2,0 0, 8,0	2,1 (2,2) 2,0 0, 10,0	2 (2,1) 1,0 0, 9,0	1,8 (2,1) 1,0 0, 9,0
Veränderung gegenüber Baseline (n)[2] Mittelwert (SD) Median Min, Max p-Wert 95% KI	-	n=130 -1,6 (2,5) -1 -7,0, 5,0 <0,0001 -2,06, -1,20	n=123 -2 (2,8) -2 -9,0, 6,0 <0,0001 -2,46, -1,47	n=117 -2,2 (2,7) -2 -11,0, 4,0 <0,0001 -2,67, -1,70	n=51 -2,2 (3,1) -2 -11,0, 6,0 <0,0001 -3,06, -1,33
Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung (g)					
n	250	160	111	84	46
Mittelwert (SD) Median	38,5 (27,7) 29,9	47,4 (28,6) 37,7	50,29 (26,58) 49,07	54,3 (26,8) 51,13	72,2 (27,4) 73,85

	Baseline	**12 Monate**	**18 Monate**	**24 Monate**	**36 Monate**
Min, Max	3,6, 155,5	6,9, 128,8	28,2, 66,7	11,4, 126,7	25, 153,6
Veränderung gegenüber Baseline (n)[2]	-	n=154	n=106	n=81	n=44
Mittelwert (SD)		9 (25)	12 (25)	16 (28)	27 (34)
Median		4	9	14	25
Min, Max		- 76, 107,4	-60,2, 85,5	-52,7, 93,8	-57, 100,9
p-Wert		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
95% KI		4,69, 12,76	7,27, 16,81	9,32, 21,67	17,1, 37,4
Proteinaufnahme aus medizinischer Nahrung (g)					
n	250	160	111	84	46
Mittelwert (SD)	26,3 (28,5)	24,2 (26)	18,2 (24,5)	20,3 (25,6)	9,18 (17,4)
Median	16,8	15,8	0	0	0
Min, Max	0, 120,0	0, 95,0	0, 90,0	0, 90,6	0, 62,5
Veränderung gegenüber Baseline (n)[2]		154	106	81	44
Mittelwert (SD)		-4,5 (23)	-10,47 (23,1)	-9,2 (24,7)	-14,6 (31,6)
Median		0	0	0	0
Min, Max		-107, 62,5	-106,6, 62,5	-60, 90,6	-120, 62,5
p-Wert		<0,0170	<0,0001	<0,0012	<0,0039
95% KI		-8,14, -0,81	-14,92, -6,01	-14,7, -3,77	-24,16, -4,94

SD: standard deviation, g: Gramm, n: Anzahl der Patienten, ADHD: attention deficit hyperactivity disorder, POMS: Profile of mood state, n.a.:nicht angegeben

1 Anzahl der Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts den Zeitpunkt (Monat 12/Monat 18/Monat 24/Monat 36) der Behandlung erreicht haben und für diesen Zeitpunkt eine geplante Phenylalanin-Bewertung hatten.

2 Die Veränderung gegenüber der Basislinie basierte auf Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Nicht alle Probanden hatten einen Basiswert für ADHS-Unaufmerksamkeit und POMS-Verwirrungswert, der zu Beginn der Studie ermittelt wurde.

Der ADHD RS-IV-Fragebogen zur Erfassung der Unaufmerksamkeit umfasst Werte zwischen 0 und 27 Punkten. Höhere Werte entsprechen dabei stärkeren Beeinträchtigungen und bei Werten oberhalb von 9 Punkten liegen in der Regel Symptome vor. Die MCID des ADHD RS IV Unaufmerksamkeit liegt bei 5,2 Punkten [28, 34].

Die PKU-spezifische POMS-Skala zur Messung der Gesamtstimmung (TMD) umfasst Werte zwischen -20 (bester Wert) und 144 Punkten (schlechtester Wert) und die Verwirrtheitsskala Werte zwischen 0 (bester Wert) und 12 Punkten (schlechtester Wert). Die MCID des POMS TMD (selbst berichtet) liegt bei 15,53, des PKU-POMS-TMD bei 6,11 und die der PKU POMS Verwirrtheitsskala bei 1,03 [28, 36].

Quelle: BioMarin_blood_phe_over_time_itt, BioMarin_ADHD IA over time_ITT, BioMarin_ADHD IA GT 9 over time_ITT, BioMarin_POMS_TMD_ITT, BioMarin_PKU_POMS_TMD_ITT, BioMarin_PKU_POMS_Confusion_ITT, BioMarin_natural_protein_over_time_itt

Ergebnisse des historischen Vergleichs

Für einen Vergleich der langfristigen Wirksamkeit von Pegvaliase mit dem derzeitigen Versorgungsstandard bei erwachsenen PKU Patienten, wurden Daten aus dem PKU-Register von Patienten, die für eine Behandlung mit Sapropterin in Frage gekommen sind, verwendet [31]. Die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs von Pegvaliase mit potentiallen Vergleichstherapien wie Sapropterin oder Diät ist nicht möglich, da keine

kontrollierten Studien vorliegen. Aus diesem Grund wurde ein historischer Vergleich von Pegvaliase mit Daten des PKUDOS-Registers unter Adjustierung mittels Propensity Score Matching durchgeführt.

Bei Sapropterin handelt es sich um die bisher einzige verfügbare pharmakologische Therapie für PKU-Patienten [1, 15, 30]. Das PKUDOS Register ist ein amerikanisches, multizentrisches Beobachtungsregister zur Erfassung von Sapropterin-Patienten. Das Register wurde 2008 eingerichtet und umfasst derzeit 1.997 Patienten. Beim letzten Datenschnitt im Februar 2018 wurden die Patienten bis zu 10 Jahre lang beobachtet [31]. Erwachsene Patienten (≥18 Jahre) mit Baseline Phenylalaninwerten im Blut >600 µmol/L, die an den klinischen Studien der Pegvaliase Phase 2 und Phase 3 Studien teilgenommen hatten, wurden anhand ihres Propensity Scores mit historischen Kohorten von Patienten, die mit "Sapropterin + Diät" oder mit "Diät allein" behandelt wurden, verglichen. Nach 1 und 2 Jahren wurden die Phenylalaninwerte im Blut und die Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung beurteilt. Die Propensity Scores wurden unter Verwendung einer logistischen Regression als Ergebnis geschätzt (d.h., Pegvaliase, "Sapropterin + Diät oder „Diät allein").

Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten, die mit Pegvaliase behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Sapropterin + Diät behandelt wurde, niedrigere Phenylalaninwerte im Blut nach 1 und 2 Jahren aufwiesen (505 und 427 µmol/l vs. 807 und 891 µmol/l). Zudem betrug die Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung nach 1 und 2 Jahren 49 und 57 g/Tag mit Pegvaliase vs 23 und 28 g/Tag mit "Sapropterin + Diät". Die Analyse, die Pegvaliase mit "Diät allein" vergleicht, zeigte ebenfalls niedrigere Phenylalaninwerte nach 1 und 2 Jahren mit Pegvaliase (473 und 302 µmol/L) im Vergleich zu "Diät allein" (1.022 und 965 µmol/L). Zudem war die durchschnittliche Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung in der Pegvaliase-Gruppe höher als in der Gruppe mit Diät allein. Nach 1 und 2 Jahren betrug sie 47 und 57 g/Tag mit Pegvaliase und 27 und 22 g/Tag mit Diät. Deutlich mehr Patienten erreichten Phenylalaninwerte ≤ 600, ≤ 360 und ≤ 120 µmol/L und reduzierten diese um ≥20%, ≥30% und ≥50% nach 1 und 2 Jahren Behandlung mit Pegvaliase im Vergleich zu Standardbehandlungen.

Diese Ergebnisse belegen, dass Pegvaliase eine effektivere Behandlungsoption zur Senkung des Phenylalaninwerts bei erwachsenen PKU-Patienten mit Phenylalaninwerten >600 µmol/l darstellt, die Schwierigkeiten haben, ihre Phenylalaninwerte mit Diät alleine unter Kontrolle zu halten.

Tabelle 4-4: Vergleich von "Sapropterin + Diät" mit Pegvaliase nach 1 und 2 Jahren Beobachtungszeit unter Verwendung von drei Faktoren (Alter, Geschlecht und Baseline Phenylalaninwerte) mit der Methode des Propensity Score Matchings

	Ergebnisse nach einem Jahr		**Ergebnisse nach zwei Jahren**	
	Sapropterin + Diät **n=25**	**Pegvaliase** **n=43**	**Sapropterin + Diät** **n=25**	**Pegvaliase** **n=40**

		Ergebnisse nach einem Jahr		Ergebnisse nach zwei Jahren	
Phenylalanin (µmol/l) zum Ende der Beobachtungszeit – Mittelwert (SD)[1]		807 (389)	505 (509)	891 (381)	427 (527)
Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung (g): Mittelwert (SD) nach 1 und 2 Jahren[2]		23 (18)[3]	49 (28)[4]	28 (18)[5]	57 (29)[6]
n (%) Anzahl der Patienten, die im Jahr 1 und 2 erreicht wurden.	**≤600 µmol/l**	7 (28%)	24 (56%)	5 (20%)	27 (68%)
	≤360 µmol/l	2 (8%)	22 (51%)	2 (8%)	26 (65%)
	≤120 µmol/l	0 (0%)	18 (42%)	0 (0%)	18 (45%)
n (%) Anzahl der Patienten, die eine prozentuale Reduktion gegenüber dem Ausgangswert im Jahr 1 und 2 erreichen.	**mindestens 20%ige Abnahme**	16 (64%)	28 (65%)	10 (40%)	30 (75%)
	mindestens 30%ige Abnahme	10 (40%)	27 (63%)	8 (32%)	30 (75%)
	mindestens 50%ige Abnahme	5 (20%)	26 (61%)	3 (12%)	26 (65%)

n: Anzahl, g: Gramm; [1] Mittlere Baseline Phenylalaninwerte für Patienten, die in die 1-Jahres-Analyse einbezogen wurden: "Sapropterin + Diät" 1075 (SD 419) µmol/l, Pegvaliase 1180 (SD 317) µmol/l; Zweijahresanalyse: "Sapropterin + Diät" 1060 (SD 337) µmol/l, Pegvaliase 1195 (323) µmol/l. [2] Baseline Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung von Patienten, die in die 1-jährige Analyse einbezogen werden: "Spropterin + Diät" 36 (38) g/Tag, Pegvaliase 34 (26) g/Tag; Zweijahresanalyse: "Sapropterin + Diät" 35 (25) g/Tag µmol/l, Pegvaliase 34 (26) g/Tag.[3] N=4; [4] N=38; [5] N=7; [6] N=35 [31]

Tabelle 4-5: Vergleich von "Diät alleine" mit Pegvaliase nach 1 und 2 Jahren Beobachtungszeit unter Verwendung von drei Faktoren (Alter, Geschlecht und Baseline Phenylalaninwerte) mit der Methode des Propensity Score Matchings

		Ergebnisse nach einem Jahr		**Ergebnisse nach zwei Jahren**	
		Diet N=51	**Pegvaliase N=87**	**Diet N=42**	**Pegvaliase N=80**
Phenylalanin (µmol/l) zum Ende der Beobachtungszeit – Mittelwert (SD)[1]		1022 (322)	473 (451)	965 (359)	302 (392)
Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung (g): Mittelwert (SD) nach 1 und 2 Jahren[1]		27 (25)[3]	47 (22)[4]	22 (16)[5]	57 (26)[6]
n (%) Anzahl der Patienten, die im Jahr 1 und 2 erreicht wurden.	**≤600 µmol/l**	3 (6%)	52 (60%)	5 (12%)	63 (79%)
	≤360 µmol/l	0 (0%)	41 (47%)	1 (2%)	58 (72%)
	≤120 µmol/l	0 (0%)	34 (39%)	0 (0%)	37 (46%)
n (%) Anzahl der Patienten, die eine prozentuale Reduktion gegenüber dem Ausgangswert im Jahr 1 und 2 erreichen.	**mindestens 20%ige Abnahme**	13 (26%)	62 (71%)	13 (31%)	68 (85%)
	mindestens 30%ige Abnahme	9 (18%)	58 (67%)	9 (21%)	65 (81%)
	mindestens 50%ige Abnahme	0 (0%)	50 (58%)	3 (7%)	59 (74%)

n= Anzahl, g=Gramm [1] Mean (SD) Baseline Blut Phe Konzentration für Patienten, die in die 1-Jahres-Analyse einbezogen wurden: "Diät allein" 1037 (271) µmol/L, Pegvaliase 1089 (289) µmol/L; 2-jährige Analyse: "Diät allein" 1051 (302) µmol/L, Pegvaliase 1107 (293) µmol/L. [2] Baseline natürliche intakte Proteinzufuhr für Patienten, die in die 1-jährige Analyse einbezogen wurden: "Diät allein" 22 (20) g/Tag, Pegvaliase 33 (20) g/Tag; Zweijahresanalyse: "Diät allein" 23 (22) g/Tag µmol/L, Pegvaliase 33 (20) g/Tag [3] N=18; [4] N=76; [5] N=16; [6] N=71 [31]

Verträglichkeit und Sicherheit

Bei Pegvaliase handelt es sich um eine einzigartige Medikamentenklasse, die als Enzymsubstitutionstherapie eingesetzt wird. Das „therapeutische Protein“ kann eine Immunantwort auslösen und besitzt daher immungenes Potential mit den damit verbundenen Nebenwirkungen. Diese können stark variieren und treten als Reaktionen an der Injektionsstelle, Arthralgie oder Überempfindlichkeitsreaktionen auf. Zu den klinisch bedeutsamsten Überempflindlichkeitsreaktionen gehören akute systemische Überempfindlichkeitsreaktionen, Angioödem und Serumkrankheit. Die Behandlung von Patienten mit der Enzymsubstitutionstherapie kann mit Überempfindlichkeitsreaktionen von unterschiedlicher klinischer Relevanz in Verbindung gebracht werden, die von Antikörperreaktionen ohne oder mit leicht moderater klinischer Manifestation bis hin zu

schweren Reaktionen reichen. In klinischen Prüfungen waren die Häufigkeiten von Nebenwirkungen während der Induktionsphase und Titrationsphase am höchsten, was mit dem Zeitraum übereinstimmte, während dessen die Titer von IgM- und Anti-PEG-Antikörpern am höchsten waren. Die Häufigkeiten verringerten sich später mit zunehmender Reife der Immunreaktion.

Die Ergebnisse zur Verträglichkeit und Sicherheit werden für die gesamte I/T/M-Population (Induction/Titration/Maintenance) von 285 Patienten über den gesamten Studienverlauf (Phase-2-Studie bzw. BMN 165-301 und BMN 165-302) dargestellt. Dies ist die klinisch relevante Population, da sie alle Patienten umfasst, die Pegvaliase mit dem in der Fachinformation empfohlenen I/T/M-Dosierungsschema erhielten. Es zeigte sich, dass mit diesem Ansatz die Mehrheit der Patienten mit einem tolerierbaren Sicherheitsprofil eine deutliche Phenylalanin-Reduktion erreicht.

Eine Übersicht über die Inzidenz expositionsadjustierter UEs nach Behandlungsphase in der I/T/M Population ist in Tabelle 4-6 dargestellt. Es zeigt sich, dass die expositionsbereinigten Ereignisraten mit der Zeit zurückgingen und sich bei anhaltender Exposition gegenüber Pegvaliase stabilisierten. Die Ereignisrate für alle UEs war während der frühen Behandlungsphase etwa dreimal höher (58,17 UEs/Personenjahr) als in der späten Behandlungsphase (18,03 UEs/Personenjahre). Darüber hinaus gingen die Ereignisraten für alle UEs innerhalb der späten Behandlungsphase von 24,61 UEs/Personenjahre (bei >6 Monaten bis ≤1 Jahr) auf 19,30 UEs/Personenjahr (bei >1 Jahr bis ≤2 Jahre), 13,43 UEs/Personenjahre (bei >2 Jahren bis ≤3 Jahre) und auf 10,05 AEs/Personenjahr nach >3 Jahren zurück. Dieser Zusammenhang zwischen früher Behandlungsphase und höheren Ereignisraten für die meisten UEs ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass während der Titrationsperiode die frühe Immunreaktion gegen Pegvaliase ihren Höhepunkt erreicht und somit UEs im Allgemeinen eher auftreten.

Alle Patienten in der I/T/M-Population hatten mind. ein UE, wobei die Mehrheit der UEs mild bis moderat war (Grad 1 7,7% und Grad 2 68,8%, Tabelle 4-68) und keine Dosisunterbrechung oder Anpassung nötig war. 16 von 285 (6%) Patienten erlebten 25 akute systemische Überempfindlichkeitsreaktionen aller Schweregrade, die auf einem akuten Auftreten von Haut- und/oder Schleimhautmanifestationen und zumindest entweder einem Atemwegskompromiss oder einem reduzierten Blutdruck (oder damit verbundenen Symptomen einer Funktionsstörung des Endorgans) beruhen [28]. Die Manifestationen umfassten eine Kombination aus folgenden akuten Anzeichen und Symptomen: Synkope, Hypotonie, Hypoxie, Dyspnoe, Keuchen, Brustschmerzen/Brustengpässe, Tachykardie, Angioödem (Schwellungen von Gesicht, Lippen, Augen und Zunge), Hautrötungen, Ausschlag, Urtikaria, Juckreiz und gastrointestinale Symptome (Erbrechen, Übelkeit und Durchfall). Vier von 16 (1%; 4/285) Patienten erlebten insgesamt 5 Episoden akuter systemischer Überempfindlichkeitsreaktionen, die als schwerwiegend eingestuft wurden, basierend auf: Zyanose oder Sauerstoffsättigung (SpO2) kleiner oder gleich 92%, Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 90 mm Hg bei Erwachsenen) oder Synkopen. Im Verlauf der Studien BMN 165-301 und -302 wurden zusätzliche Sicherheitsvorkehrungen getroffen. Vor Implementation der Sicherheitsmaßnahmen betrug die

Ereignisrate hinsichtlich Anaphylaxien gemäß der NIAID/FAAN-Kriterien 0,215 und danach 0,081 pro Personenjahr (CSR 302 S. 392, 393). Dies zeigt, dass die Maßnahmen erfolgreich waren.

Tabelle 4-6: Übersicht über die Inzidenz expositionsadjustierter Unerwünschter Ereignisse nach Behandlungsphase in der I/T/M Population

Anzahl der Patienten mit Ereignis (%) **Anzahl der Ereignisse (Ereignisrate pro Personenjahre)**	**Frühe Behandlungs-phase (≤ 6 Monate) (n=285)**	**Späte Behandlungsphase (> 6 Monate)**					**Gesamt (N=285)**
		> 6 Monate bis ≤ 1 Jahr (n=230)	**> 1 Jahr bis ≤ 2 Jahre (n=208)**	**> 2 Jahre bis ≤ 3 Jahre (n=106)**	**> 3 Jahre (n=41)**	**Total (n=231)**	
Gesamte Behandlungsexposition (Personenjahre)	**126,9**	**106,3**	**184,3**	**106,4**	**55,1**	**452,5**	**579,6**
UEs							
UE	284 (99,6%) 7.381 (58,17)	220 (95,7%) 2.616 (24,61)	201 (96,6%) 3.558 (19,30)	129 (94,2%) 1.429 (13,43)	74 (82,2%) 554 (10,05)	229 (99,1%) 8.157 (18,03)	285 (100,0%) 15.538 (26,81)
UEs, die vom Prüfer als mit dem Prüfpräparat zusammenhängend bewertet werden	282 (98,9%) 6.040 (47,60)	184 (80,0%) 1.513 (14,23)	176 (84,6%) 1.655 (8,98)	82 (59,9%) 518 (4,87)	33 (36,7%) 166 (3,01)	213 (92,2%) 3.852 (8,51)	285 (100,0%) 9.892 (17,07)
UEs, die zu einer Dosisreduktion führen	59 (20,7%) 160 (1,26)	17 (7,4%) 28 (0,26)	33 (15,9%) 50 (0,27)	16 (11,7%) 23 (0,22)	4 (4,4%) 6 (0,11)	56 (24,2%) 107 (0,24)	103 (36,1%) 267 (0,46)
UEs, die zu einem Dosisabbruch führten	69 (24,2%) 209 (1,65)	20 (8,7%) 43 (0,40)	25 (12,0%) 44 (0,24)	8 (5,8%) 10 (0,09)	4 (4,4%) 5 (0,09)	45 (19,5%) 102 (0,23)	98 (34,4%) 311 (0,54)
UEs, die zum Therapieabbruch führen	30 (10,5%)	3 (1,3%)	8 (3,8%)	0	0	11 (4,8%)	41 (14,4%)
UEs, die zum Studienabbruch führen	18 (6,3%)	4 (1,7%)	4 (1,9%)	0	0	8 (3,5%)	26 (9,1%)
SUEs							
SUEs	24 (8,4%) 27 (0,21)	16 (7,0%) 21 (0,20)	16 (7,7%) 20 (0,11)	5 (3,6%) 6 (0,06)	3 (3,3%) 4 (0,07)	34 (14,7%) 51 (0,11)	57 (20,0%) 78 (0,13)
SUEs die vom Prüfer als mit dem Prüfpräparat zusammenhängend bewertet werden	17 (6,0%) 19 (0,15)	9 (3,9%) 11 (0,10)	7 (3,4%) 7 (0,04)	1 (0,7%) 1 (0,01)	0 0	15 (6,5%) 19 (0,04)	32 (11,2%) 38 (0,07)
SUEs, die zum Therapieabbruch führen	11 (3,9%)	2 (0,9%)	2 (1,0%)	0	0	4 (1,7%)	15 (5,3%)
SUEs, die zum Studienabbruch führen	8 (2,8%)	2 (0,9%)	1 (0,5%)	0	0	3 (1,3%)	11 (3,9%)
UEs mit CTCAE Grad ≥ 3	42 (14,7%) 54 (0,43)	11 (4,8%) 19 (0,18)	15 (7,2%) 18 (0,10)	5 (3,6%) 8 (0,08)	3 (3,3%) 3 (0,05)	32 (13,9%) 48 (0,11)	67 (23,5%) 102 (0,18)
Tod	1 (0,4%)	0	0	0	0	0	1 (0,4%)

Anzahl der Patienten mit Ereignis (%) **Anzahl der Ereignisse (Ereignisrate pro Personenjahre)**	**Frühe Behandlungs-phase (≤ 6 Monate) (n=285)**	**Späte Behandlungsphase (> 6 Monate)**					**Gesamt (N=285)**
		> 6 Monate bis ≤ 1 Jahr (n=230)	**> 1 Jahr bis ≤ 2 Jahre (n=208)**	**> 2 Jahre bis ≤ 3 Jahre (n=106)**	**> 3 Jahre (n=41)**	**Total (n=231)**	
UE: Unerwünschtes Ereignis; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; I/T/M: Induction, Titration, Maintenance (Population): SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis, n= Anzahl Quelle: Summary of clinical safety Table 4.3.2.1.3.1.1							

Die häufigsten UEs (nach PT), die in der I/T/M-Population gemeldet wurden, waren Arthralgie (72,6%), Reaktionen an der Injektionsstelle (64,9%), Kopfschmerzen (51,2%) und Erythem an der Injektionsstelle (50,2%). Ebenso beinhalteten die UEs (nach PT) mit den höchsten expositionsadjustierten Ereignisraten Reaktionen an der Injektionsstelle (3,22 AEs/Personenjahre), Arthralgien (2,14 AEs/Personenjahre), Kopfschmerzen (1,45 AEs/Personenjahre) und Erythem an der Injektionsstelle (1,24 AEs/Personenjahre). Ausgenommen Arthralgie und Kopfschmerzen handelt es sich bei diesen sehr häufigen UEs ausschließlich um lokale Injektionsreaktionen.

Während der Doppelblindphase Teil 2 der Studie BMN 165-302 entwickelte die Mehrzahl der Patienten beider Gruppen mindestens ein UE, wobei die Gesamtinzidenz unter Pegvaliase (83,3%) etwas niedriger war als unter Placebo (93,1%). Allerdings war die Inzidenzrate bezogen auf Personenjahre in der Pegvaliase-Gruppe höher als in der Placebogruppe (42,7 vs. 29,1 pro Personenjahr). Arthralgien, Kopfschmerzen, Angst und Müdigkeit waren die am häufigsten unter Behandlung mit Pegvaliase berichteten UEs mit einer Inzidenz von jeweils über 10%. Keiner der Patienten brach die Behandlung oder Teil 2 aufgrund eines UEs ab. Bei nur zwei Patienten der Pegvaliase-Gruppe und einem Patienten der Placebogruppe wurde ein SUE berichtet und bei nur zwei Patienten unter Pegvaliase ein schweres Grad 3-UE Tabelle 4-7. Fälle von Anaphylaxien, die die NIAID/FAAN-Kriterien erfüllen, sind während der Doppelblindphase 2 nicht aufgetreten.

Tabelle 4-7: Übersicht der während der placebokontrollierten Doppelblindphase Teil 2 der Studie BMN 165-302 aufgetretenen UEs („as-treated“)

Unerwünschte Ereignisse	**Pegvaliase (N=66) – n (%)**	**Placebo (N=29) – n (%)**
UE-Kategorien (Tabelle 4-75)		
Gesamte UEs	55 (83,3%)	27 (93,1%)
UE, das eine Therapiepause oder niedrigere Dosis erforderte	1 (1,5%)	1 (3,4%)
UE, das zum Therapieabbruch führte	0	0
UE, das zum Studienabbruch führte	0	0
SUE	2 (3,0%)	1 (3,4%)
Schweres Grad 3 UE	2 (3,0%)	0
Tod	0	0

N: Anzahl, n: Anzahl mit Ereignis, mg: Milligramm, UE: Unerwünschtes Ereignis, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

[1] Schweregrad gemäß CTCAE

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Pegvaliase ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen ((EU/3/09/708) [23]. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen damit durch die Zulassung als belegt.

Im vorliegenden Dossier wurde das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pegvaliase zur Behandlung von Patienten ab dem Alter von 16 Jahren mit PKU bewertet, deren Phenylalaninwerte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phenylalaninwerte im Blut von über 600 µmol/l).

Insbesondere erwachsene und jugendliche PKU-Patienten sind oftmals nicht in der Lage, eine proteinrestriktive Diät einzuhalten (etwa 88% langfristig nicht Diät-adhärent) und sind in Folge toxischen Phenylalaninwerten ausgesetzt [18]. Gemäß führenden Leitlinien sind bei PKU-Patienten lebenslang bestimmte Phenylalanin-Grenzwerte (≤600 µmol/l in der EU) einzuhalten und eine proteinrestriktive Diät gilt dabei als Standardtherapie [17, 30]. Bei vielen erwachsenen Patienten ist dieses Ziel u. a. aufgrund der restriktiven Diätvorschriften meist nur schwer zu erreichen. Es hat sich gezeigt, dass die Phenylalaninwerte im Blut oftmals auch bei konsequenter Diät höher als empfohlen sind [37, 38]. Die proteinarme Diät ist selbst mit gewissen Risiken verbunden wie z. B. verminderte Knochendichte oder ein Mangel bestimmter Nährstoffe, und führt zu einer Einschränkung der Lebensqualität, die gegenüber den Risiken zu hoher Phenylalaninwerte abzuwägen sind [9, 14]. Erhöhte Phenylalaninwerte, über die empfohlenen Bereiche hinaus, führen zu einer Vielzahl von langfristigen neurokognitiven und neuropsychiatrischen Problemen, die darüber hinaus das soziale Leben und die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen [18, 22]. Dabei scheint ein Zusammenhang zwischen der Schwere der Beeinträchtigung und den Phenylalaninwerten zu bestehen [30, 39]. Der Verlust über die Kontrolle der Phenylalaninwerte im Erwachsenenalter beschreibt eine Population von Erwachsenen mit ernsthaften neurokognitiven Problemen. Diese bestehen aus schlechten exekutiven Funktionen und neuropsychiatrischen Symptomen einschließlich starker Depressionen und Ängsten. Diese Symptomatik lässt sich verbessern, wenn die erhöhten Phenylalaninwerte unter die von der Leitlinie empfohlenen Grenzwerte reduziert werden. Im Alltag leiden jugendliche und erwachsene PKU-Patienten unter Problemen im Arbeitsleben, unter Beziehungsunfähigkeit und der Unfähigkeit sich in die Gesellschaft zu integrieren [21, 22]. Des Weiteren ist die Zahl der Mehrfachkomorbiditäten deutlich höher als bei der allgemeinen Bevölkerung [7, 18].

Daher besteht bei PKU ein hoher therapeutischer Bedarf, um die negativen Auswirkungen zu hoher Phenylalaninwerte zu vermeiden und die Einschränkungen in der Lebensqualität durch die restriktive Diät zu lockern. Zur Behandlung von PKU-Patienten, bei denen die Standardoptionen ausgeschöpft sind oder nicht zum Erfolg führen, steht neben Pegvaliase kein anderes zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung.

Die Aussagekraft der vorgelegten Studien wird als ausreichend erachtet, um das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Pegvaliase zu bewerten.

Die Studien zeigen, dass mit Pegvaliase erstmals ein Arzneimittel zur Verfügung steht, das den Phenylalaninwert im Blut effektiv und dauerhaft absenkt und zwar auf Werte, die in führenden PKU-Leitlinien empfohlen werden oder sogar den Normbereich bei Gesunden (60-120 µmol/l) erreichen [1, 17, 30, 38]. Angesichts der neurotoxischen und gesundheitsschädlichen Effekte zu hoher Phenylalaninwerte [16] ist dieses Ergebnis sowohl klinisch als auch patientenrelevant. Eine strikte Einhaltung der phenylalaninarmen Diät kann aufgrund von Mangelernährung verschiedene Komorbiditäten (z.B. Übergewicht, Bluthochdruck, Niereninsuffizienz, kardiovaskuläre Erkrankungen, Gastritis) mit sich bringen [7, 8, 40, 41]. Unter der Behandlung mit Pegvaliase konnten die Patienten die Einhaltung der stark eingeschränkten Diät, die mit einer erheblichen Belastung verbunden ist, absetzen und sich gesünder ernähren. Durch die zeitliche Belastung bei der Planung und Steuerung der Proteinaufnahme werden die Patienten zunehmend gesellschaftlich isoliert [22].

Effekte von Pegvaliase auf die neurokognitive und -psychiatrische Symptomatik konnten unter fortgesetzter Behandlung mit Pegvaliase in flexibler Dosierung (Extensionsphase Teil 4) gezeigt werden. Die Symptome besserten sich signifikant. Bezogen auf die Baseline-Werte vor der ersten Pegvaliase-Behandlung waren die Änderungen klinisch relevant. Es zeigten sich Korrelationen zwischen der Reduktion der Phenylalaninwerte und den neurokognitiven Endpunkten „Unaufmerksamkeit“ und „Verwirrtheit“. Eine größere Phe-Reduktion ist mit einer größeren Reduktion der neurokognitiven Symptome assoziiert. Dementsprechend profitieren die Patienten auch hinsichtlich ihrer neurokognitiven und -psychiatrischen Probleme langfristig von der Therapie mit Pegvaliase.

Bei Pegvaliase handelt es sich um ein Enzym von *Anabaena variabilis*, recombinant durch *E. coli* Bakterien hergestellt, das im menschlichen Körper nicht vorkommt, und somit vom Immunsystem als Fremdprotein erkannt wird. Um die Immunantwort zu reduzieren und die Stabilität zu erhöhen, wurde das Enzym PAL mit PEG maskiert. Eine Immunantwort kann dadurch allerdings nicht gänzlich vermieden werden, weswegen bei Pegvaliase immuninduzierte UEs zu erwarten sind.

Die Ergebnisse zur Sicherheit von Pegvaliase zeigen, dass die meisten UEs einschließlich klinisch signifikanter UEs während der Induktion/Titration auftreten und unter fortgesetzter Pegvaliase-Behandlung abnehmen. Schwere UEs traten unter Erhaltungstherapie nur bei wenigen Patienten auf. Es ist anzunehmen, dass diese Rate im klinischen Alltag niedriger sein wird, da die im Verlauf der Studien getroffenen zusätzlichen Sicherheitsmaßnahmen UEs vorbeugen. Die schweren UEs sind insgesamt beherrschbar und schwerwiegende UEs sind nur in Einzelfällen aufgetreten. Zumeist handelte es sich dabei im weitesten Sinne um zu erwartende Überempfindlichkeitsreaktionen. BioMarin hat diesbezüglich angemessene Sicherheitsvorkehrungen getroffen, die sich auch in der Dosierungsanleitung und Risk Management Plan der EMA zu Pegvaliase wiederfinden. Insbesondere die vorsichtige Titration in Verbindung mit prophylaktischen Maßnahmen zur Vermeidung von

Überempfindlichkeitsreaktionen führen zu einer deutlichen Verringerung der UEs und Therapieabbrüche.

In der Gesamtschau führt Pegvaliase bei einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil zu einer Reduktion der Phenylalaninwerte unterhalb der von Leitlinien empfohlenen Grenzwerte und darüber hinaus sogar in Normbereiche, wodurch neurokognitive und -psychiatrische Folgen zu hoher Phenylalaninwerte reduziert werden. Aufgrund des Phenylalanin-senkenden Effekts ermöglicht Pegvaliase den Patienten, sich normal zu ernähren und die mit der Diät verbundenen Einschränkungen der Lebensqualität, sowie Mangelernährung zu vermeiden.

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

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

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

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist es, das Ausmaß des Zusatznutzens von Pegvaliase (Palynziq™) 2,5 mg, 10 mg und 20 mg Lösung zur Injektion als Fertigspritze in der zugelassenen Indikation zu untersuchen: Pegvaliase ist für die Behandlung von Patienten ab dem Alter von 16 Jahren mit PKU indiziert, deren Phenylalaninwerte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phenylalaninwerte im Blut von über 600 Mikromol/l). Pegvaliase wird als subkutane Fertigspritze eingesetzt.

PKU ist eine erbliche Stoffwechselkrankheit, die durch einen Gendefekt des Phenylalanin-hydroxylase-Gens verursacht wird, was zu einer verminderten oder gänzlich fehlenden Enzymaktivität führt. Das Enzym wandelt die Aminosäure Phenylalanin in Tyrosin um. Aufgrund des angeborenen Enzymdefekts sind PKU-Patienten dazu nur begrenzt oder nicht in der Lage, was zur Akkumulation von Phenylalanin führt. Bei klassischer PKU, traditionell definiert als Phenylalaninwert oberhalb von 1.200 µmol/l, fehlt die Enzymaktivität völlig [9]. Die hohen Phenylalaninwerte können Probleme im Gehirn und Nervensystem verursachen [8, 17, 42-46] sowie bedingt durch die phenylalaninarme Diät zu systemischen Komorbiditäten einschließlich Osteoporose, chronisch ischämische Herzerkrankungen, primäre Hypertonie und Schlaganfälle führen [47-52]. Dies führt zu geistigen Defiziten und neurologischen Störungen, die durch Anomalien der weißen Substanz einschließlich Hypomyelinisierung (Mangel an

Myelinbildung) verursacht werden [2-5]. Des Weiteren führt die gestörte Tyrosinsynthese zu einem Mangel an Dopamin und damit zu einer verringerten Synthese von Neurotransmittern wie Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin, wodurch die Übertragung von Nervenimpulsen im Zentralnervensystem zusätzlich gehemmt ist und sich negativ auf die Stimmung und ihre exekutiven Funktionen (Arbeitsgedächtnis, geistige Flexibilität, Inhibition) der Patienten auswirkt [6]. Der Dopaminmangel in den Basalganglien führt außerdem zu einem gehäuften Auftreten von Tremores und Ticks. Zu den neurokognitiven und -psychiatrischen Symptomen, die durch erhöhte Phenylalaninwerte im Gerhirn verursacht werden, zählen unter anderem Aufmerksamkeitsstörungen und Stimmungsstörungen.

Die Behandlung der PKU zielt auf eine dauerhafte Senkung des Phenylalaninwerts ab. Die europäischen Leitlinien empfehlen eine Behandlung von Patienten älter als 12 Jahren und Phenylalaninwerten > 600 µmol/l [1, 8, 17, 30]. Außerdem ist eine lebenslange Begleitung der Patienten in spezialisierten Zentren notwendig [1, 30].

Derzeitige Therapieoptionen sind Diät oder Sapropterin + Diät.

Die PKU Diät besteht aus drei verschiedenen Säulen: Phe-freie Aminosäuremischungen, eiweißarme natürliche Lebensmittel und eiweißarme diätische Lebensmittel. Insbesondere Erwachsene haben allerdings Probleme, die Diätvorschriften einzuhalten [49], da sie mit vielen Nachteilen verbunden ist. Die Phenylalanin-freien Aminosäure-Mischungen sind ungenießbar und teuer. Die restriktive Diät führt zu einer Mangelernährung und Übergewicht, außerdem fühlen sich die Patienten in ihrer Lebensqualität stark eingschränkt und isoliert [19, 21, 22, 53].

Bei Sapropterin handelt es sich um die synthetische Form des Kofaktors BH4, der bei 20-56% der PKU Patienten die Enzymrestaktivität der Phenylalaninhydroxylase steigert und so zu einer gewissen Senkung des Phenylalaninwerts führt [15-17]. Sapropterin wird bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten jeden Alters mit Phenylketonurie (PKU) zur Behandlung der Hyperphenylalaninämie (HPA) angewendet, die nachweislich auf eine solche Therapie ansprechen.

Bei Pegvaliase handelt es sich um das rekombinate und pegylierte Enzym Phenylalanin-Ammoniak-Lyase (PAL), welches aus Cyanobakterien isoliert wurde und in *E. coli* hergestellt wird. Pegvaliase baut die Aminosäure Phenylalanin ab und dient als Ersatz für die bei PKU Patienten fehlende oder unzureichend aktive Phenylalaninhydroxylase.

Bei Pegvaliase handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Pegvaliase erhielt am 5. November 2009 gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 als Arzneimittel für seltene Leiden zur Behandlung der Hyperphenylalaninämie die Orphan designation (EU/3/09/708) [23], die mit der Zulassung am 03.05.2019 bestätigt worden ist.

Patientenpopulation

Die Bewertung bezieht sich auf die Gesamtpopulation der Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet. Pegvaliase (Palynziq™) ist für die Behandlung von Patienten mit PKU ab 16 Jahren indiziert, die trotz vorheriger Behandlung mit verfügbaren den Behandlungsmöglichkeiten eine unzureichende Phenylalanin-Kontrolle (Phenylalaninwerte größer als 600 µmol/l) haben.

Intervention

In der zulassungsrelevanten Studie BMN 165-301 unterzogen sich die Patienten einem Pegvaliase-Dosierungsregime bestehend aus Induktion mit einmal wöchentlicher Behandlung, Titration bis zur randomisierten Zieldosis (20 oder 40 mg/Tag) und Erhaltungsphase in der randomisierten Dosis.

Die zulassungsrelevante BMN 165-302-Studie besteht aus vier Teilen und beinhaltet eine randomisierte Doppelblindphase (randomization discontinuation trial, RDT), in der die Patienten mit 20 oder 40 mg/Tag behandelt wurden und eine noch laufende, langfristige, offene Extensionsphase (Open Label Extension, OLE) mit Pegvaliase-Dosierungen von 5-60 mg/Tag.

Teil 1: Open-label. Die Pegvaliase-Behandlung wurde mit der Erhaltungsdosis von BMN 165-301 (20 oder 40 mg/Tag) für 3 bis 13 Wochen fortgesetzt, um geeignete Probanden für Teil 2 zu bestimmen (≥20% Phe-Reduktion gegenüber den Basiswerten).

Teil 2: Achtwöchige doppelblinde, placebokontrollierte RDT zur Beurteilung von Pegvaliase (20 oder 40 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo auf Phenylalaninwerte im Blut (primärer Endpunkt), Unaufmerksamkeit und Stimmung (sekundäre Endpunkte) sowie Sicherheit.

Teil 3: Sechswöchige, offene, einseitige Crossover-Studie mit intensiver Probenahme für den Einsatz in pharmakokinetischen (PK) und pharmakodynamischen (PD) Analysen. Die Ergebnisse werden in diesem Dossier nicht diskutiert.

Teil 4: Langfristige, offene Extensionsphase zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pegvaliase mit flexibler Dosisoptimierung zwischen 5 mg/Tag und 60 mg/Tag gemäß Fachinformation. Dieser Teil der Studie ermöglichte auch die Bewertung der Proteinzufuhr aus medizinischen und intakten Lebensmitteln bei Patienten, die Pegvaliase langfristig erhielten.

Die Prüfpräparate wurden nach ausführlicher Schulung von den Patienten selbst subkutan als Fertigspritze oder Ampulle injiziert.

Vergleichstherapie

Nach § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbsatz 1 entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden die Verpflichtung zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Doppelblindphase Teil 2 der Studie BMN 165-302 war placebokontrolliert.

Die Langzeitdaten aus Teil 4 der Studie BMN 165-302 waren nicht kontrolliert und werden herangezogen, um einen Vergleich gegenüber Baseline vorzunehmen.

Um den Langzeiteffekt von Pegvaliase im Vergleich zu aktuell vorhandenen Therapieoptionen (phenylalaninarme Diät mit oder ohne Sapropterin) zu untersuchen, wird ergänzend ein historischer Vergleich vorgelegt mit Hilfe eines Patientenregisters, PKUDOS, durchgeführt [31]. Während die Wahrscheinlichkeit auf ein Ansprechen auf Sapropterin mit ansteigender PAH-Restaktivität, und somit bei tendenziell milderen Formen der PKU, steigt, ist der Wirkmechanismus von Pegvaliase unabhängig von der PAH-Aktivität. Für den Vergleich der beiden Populationen wurde entsprechend durch die Verwendung der Methode des Propensity-Score-Matchings adjustiert. Beim Propensity-Score-Matching handelt es sich um eine statistische Matching-Methode, bei der die Wirkung einer Behandlung oder einer anderen Intervention durch Berücksichtigung der Kovariablen, die einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit der Behandlung haben, geschätzt wird (z.B. der Phenylalaninwert als Indikator für die Krankheitsschwere). Der Propensity Score wird in einem ersten Schritt mit Hilfe einer logistischen Regression (z.B. Pegvaliase oder phenylalaninarme Diät mit und ohne Sapropterin) aus den vorhandenen Daten geschätzt. Im zweiten Schritt erfolgt die Analyse des eigentlich interessierenden Therapieeffekts unter Zuhilfenahme des Propensity Scores. Die Daten der im PKUDOS Register erfassten Patienten wurden mit den Patienten der I/T/M-Population verglichen, die Pegvaliase bis zu 5 Jahre lang erhielten. Neben dem Vergleich mit Sapropterin war es auch möglich, einen indirekten Vergleich mit der Diät allein mit Daten aus PKUDOS durchzuführen.

Bei PKUDOS handelt es sich um eine freiwillige, multizentrische Beobachtungsstudie für Patienten, die entweder

- Sapropterin in der Vergangenheit erhalten haben.
- derzeit Sapropterin erhalten.
- oder die planen, Sapropterin innerhalb von 90 Tagen nach Aufnahme in das Register einzunehmen.

Um in das Register aufgenommen zu werden, mussten die Patienten eine bestätigte PKU-Diagnose mit HPA aufweisen, die durch einen Phenylalaninwert von ≥360 µmol/L (6 mg/dL) dokumentiert wurde, und sollten nicht an einer anderen Sapropterin-Studie teilnehmen. Die Hauptziele des PKUDOS-Registers sind die Erhebung langfristiger (bis zu 15 Jahre) Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten über die Verwendung von Sapropterin, die Verbesserung des Wissens über den Krankheitsverlauf bei mit Sapropterin behandelten Patienten (sowohl bei Patienten, die auf Sapropterin ansprechen, als auch bei Patienten, die nicht auf Sapropterin ansprechen). Des Weiteren soll in der Studie die Bewertung der Auswirkungen von Sapropterin auf den Phenylalaninwert, die Verschreibung von Phe-armer Diät und das Einhalten der Diät, die Einnahme von Begleitmedikamenten, sowie neurokognitive Bewertungen vorgenommen werden.

Die Studie wurde 2008 gestartet und der Studienabschlussbericht wird bis 2025 erwartet. Bei dem letzten Datenschnitt im Jahr 2018 konnten die Probanden bis zu 10 Jahre lang verfolgt werden. Derzeit nehmen 1.867 Probanden an der PKUDOS Studie teil.

Endpunkte

Die Zielgrößenkategorie Mortalität ist bei PKU nicht relevant.

Folgende patientenrelevante Endpunkte, die der Zielgrößenkategorie Morbidität zuzuordnen sind, werden bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pegvaliase berücksichtigt:

- Änderung der Phenylalaninwerte im Blut
- Änderung von Aufmerksamkeitsstörungen gemessen auf der ADHD-RS
- Änderung von Stimmungsstörungen gemessen mit dem POMS- bzw. PKU-spezifischen POMS-Fragebogen
- Änderung der natürlichen Proteinzufuhr bei gleichzeitiger Einhaltung der in den Leitlinien empfohlenen Grenzwerte
- Verträglichkeit und Sicherheit

Zur Messung der Lebensqualität standen zum Zeitpunkt der Studien keine bei PKU-Patienten geeigneten Messinstrumente zur Verfügung. Die Änderung der natürlichen Proteinzufuhr kann allerdings als ein Indikator für Lebensqualität gewertet werden.

Studientypen

Da randomisierte, kontrollierte Studien den höchsten Grad der evidenzbasierten Medizin repräsentieren, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung hauptsächlich randomisierte kontrollierte Studien berücksichtigt. Die Phase-3-Studie BMN 165-302 umfasst Probanden aus der Feeder-Studie BMN 165-301 oder einer Phase-2-Studie zur Fortsetzung der Behandlung mit Pegvaliase. In der offenen Studie BMN 165-301 wurden Pegvaliase-naïve-Patienten im Alter von ≥16 Jahren (N=261) mit einem Phenylalaninwert von >600 µmol/l 1:1 randomisiert, um bis zu einer Erhaltungsdosis von Pegvaliase 20 mg/Tag oder 40 mg/Tag zu titrieren. Diese wurde 3 Wochen lang beibehalten, bevor sie in BMN 165-302 fortgesetzt wurden.

BMN 165-302 setzt sich aus insgesamt vier Teilen zusammen, die eine randomisierte Diskontinuationsstudie (RDT) und eine noch andauernde, langfristige Extensionsphase (OLE) mit den zulassungsrelevanten Pegvaliase Dosierungen von 5-60 mg/Tag beinhaltet. In Teil 1 wurde die Erhaltungsdosis von BMN 165-301 (20 oder 40 mg/Tag) für 3 bis 13 Wochen fortgesetzt, um geeignete Probanden für Teil 2 zu bestimmen (≥20% Phe-Reduktion gegenüber den Basiswerten). Während der 8-wöchigen Doppelblindphase Teil 2 wurde die Behandlung mit Pegvaliase entweder randomisiert fortgeführt oder durch Placebo ersetzt. Teil 3 war eine sechswöchige, offene, einseitige Crossover-Studie mit intensiver Probenahme für den Einsatz in pharmakokinetischen (PK) und pharmakodynamischen (PD) Analysen. Der offene

Extensionsteil 4, um Langzeitdaten zu der Wirksamkeit von Pegvaliase zu erhalten, dauert noch an und wurde von der EMA als pivotal anerkannt [54].

Von den 261 Teilnehmern der Feeder-Studie 301 setzten 203 (77,8%) die Studie BMN 165-302 fort. BMN 165-302 hatte eine Gesamtrekrutierung von 215 Probanden, denen mindestens eine Dosis Pegvaliase verabreicht wurde, da 12 Patienten direkt aus einer Phase-2-Studie in die Studie eintraten.

Zusätzlich wird ein historischer Vergleich zwischen den Daten aus Teil 4 der Studie BMN 165-302 mit Daten aus einem PKU-Patientenregister dargestellt. Dabei wurden Matching-Methoden (Propensity-Score) eingesetzt, um möglichst vergleichbare Patientenkollektive zu erreichen und das Verzerrungspotential zu reduzieren. Diese Daten werden unterstützend dargestellt, um einen Vergleich mit den bei PKU-Patienten üblichen Versorgungsstandards zu ermöglichen (Sapropterin +/- proteinrestriktive Diät bzw. proteinrestriktive Diät).

Da es sich bei Pegvaliase um ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden handelt, sind die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 zu bearbeiten (Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA), 18.04.2013 #34). Zur strukturierten Darstellung wurden dennoch einige weitere Abschnitte des Dossiers bearbeitet.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden sind die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 zu bearbeiten [25].

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die

Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 0, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Nicht zutreffend

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Nicht zutreffend

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das

Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Nicht zutreffend

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden,

Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch" soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Nicht zutreffend

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 0, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien" und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Nicht zutreffend

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 0 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

Patientencharakteristika

Folgende Patientencharakteristika werden für die Studien BMN 165-301 und 302 berichtet:

- Alter (Jahre)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Ethnische Zugehörigkeit (Indianisch oder Ureinwohner Alaskas, Schwarz oder Afroamerikaner, Indigener Hawaiianer oder Pazifikinsulaner, Weiß, Andere)
- Ethnische Gruppe (Hispanisch oder Latino; Nicht hispanisch oder Latino)
- Gewicht (kg)
- BMI (kg/m^2)
- Phenylalaninwert im Blut (µmol/l)
- ADHD-RS (Unaufmerksamkeit und Überaktivität)
- POMS-Skalen (POMS-TMD, PKU-spezifische POMS-TMD und Domäne Verwirrtheit)
- Proteinaufnahme (aus der Nahrung bzw. Nahrungsergänzungsmitteln; g)
- Proteinrestriktive Diät (n, %)
- Ernährungsbedingte Phenylalanin-Aufnahme (mg)
- Psychiatrische Vorerkrankungen (n, %)

Morbidität

Änderung der Phenylalanin-Konzentration

Patientenrelevanz

Nach Einschätzung der europäischen Leitlinien, europäischer Experten und von zahlreichen wissenschaftlichen Publikationen im Bereich PKU stellt der Phenylalaninwert im Blut weiterhin den am besten geeigneten Surrogatparameter bei PKU-Patienten dar [1]. Die Phenylalaninwerte sind bei PKU-Patienten weltweit therapieentscheidend [30] und eine lebenslange Kontrolle der Phenylalaninwerte gilt als in Europa als Behandlungsstandard [8, 30]. Auf Basis der verfügbaren Evidenz wird bei Erwachsenen in Europa eine Obergrenze von 600 µmol/l Phenylalanin im Blut empfohlen [30]. Die ACMG-Leitlinie (American College of Medical Genetics and Genomics) empfiehlt bei allen Patienten mit PKU unabhängig vom Alter lebenslang eine Phenylalaninwerte im Blut zwischen 120 und 360 µmol/l. Allerdings ist die Datenlage aktuell noch inkonsistent, inwieweit Phenylalaninwerte zwischen 360 und 600 µmol/l auch behandlungspflichtig sind. Angesichts neuer Erkenntnisse hinsichtlich der Effekte hoher Phenylalaninwerte auf die Hirnfunktion erscheint es nicht akzeptabel, die Diätvorschriften bei Erwachsenen zu lockern und die erwachsenen Patienten weniger engmaschig zu überwachen, wie dies früher der Fall war [17]. Seit 01.01.2018 hat eine Änderung der Heilmittel-Richtlinie (HeilM-RL) stattgefunden, in der der G-BA die Aufnahme der ambulanten Ernährungsberatung bei seltenen Stoffwechselerkrankungen, zu denen u. a. die PKU zählt, beschlossen hat. In dieser Richtlinie wird darauf hingewiesen, dass aufgrund des medizinischen Fortschritts nicht mehr nur Kinder therapiert werden, sondern dass sich ein Drittel der Patienten mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen im Erwachsenenalter befinden [55]. Bei erwachsenen PKU-Patienten wirken sich hohe Phenylalaninwerte negativ auf die Aufmerksamkeit/Vigilanz und Stimmung aus [13]. Dies bestätigt auch eine Analyse von ten Hoedt et al, die ein Zusammenhang zwischen den Phenylalaninwerten im Blut und neurokognitiven Symptomen zeigt [13]. Eine Meta-Analyse bei Erwachsenen mit PKU bestätigt, dass hohe Phenylalanin-Spiegel mit neuropsychiatrischen Symptomen und eingeschränkten Exekutivfunktionen einhergehen, während sich diese unter einer proteinrestriktiven Diät oftmals bessern [8]. Erwachsene PKU-Patienten, die ihre Behandlung abgesetzt hatten, waren verglichen mit kontinuierlich behandelten Patienten weniger intelligent und wiesen schlechtere Testergebnisse auf. Sowohl bei unbehandelten als auch früh behandelten PKU-Patienten zeigten sich Anomalien in der weißen Substanz, die mit der metabolischen Kontrolle in Zusammenhang standen. Diese können sich zurückbilden, wenn die Patienten die phenylalaninarme Diät konsequent einhalten. Die Ergebnisse legen nahe, dass die PKU-bedingten Aufmerksamkeitsstörungen und Defizite der Exekutivfunktion reversibel sind, wenn die Phenylalaninwerte abgesenkt werden [56, 57]. Auch das CHMP hat bei der Zulassung von Kuvan, Phenylalanin als klinisches Surrogat akzeptiert: "*For these trials, reduction in blood Phe levels as compared to placebo control was used as a clinical surrogate efficacy endpoint for prevention of HPA* [hyperphenlyalaninaemia]-*related neurotoxicity, and this was accepted in the CHMP Scientific Advice Working Party protocol assistance for the clinical development program*" [16].

Schätzungsweise 88% der erwachsenen PKU-Patienten sind nicht in der Lage, langfristig eine phenylalaninarme Diät einzuhalten und selbst bei denjenigen, denen dies gelingt, sind die Phenylalaninwerte oftmals erhöht [18, 19, 37]. Unter Behandlung mit Pegvaliase war der Phenylalaninwert im Blut bei den meisten Patienten unter Kontrolle [38], obwohl nur wenige Patienten eine proteinarme Diät einhielten. Die proteinarme Diät ist selbst mit gewissen Risiken verbunden wie z. B. verminderter Knochendichte, einem Mangel an Nährstoffen sowie einer Einschränkung der Lebensqualität, die gegenüber den Risiken zu hoher Phenylalaninwerte abzuwägen sind [9, 19, 21].

Phenylalanin wird länderübergreifend bei PKU als Surrogat für klinische Endpunkte akzeptiert. Führende Expertenorganisationen kommen auf Basis der bestverfügbaren Evidenz übereinstimmend zu der Empfehlung, dass auch bei erwachsenen PKU-Patienten der Phenylalaninwert im Blut lebenslang bestimmte Grenzwerte nicht überschreiten sollte, um neurotoxische Schäden und andere Einschränkungen zu vermeiden. Hohe Phenylalaninwerte beeinträchtigen die Patienten in ihrem Denkvermögen, indem sie davon berichten sich wie „benebelt“ zu fühlen. Dies hat einen starken Einfluss auf ihr tägliches Leben, indem sie ihren Alltag schlecht organisieren und sich nicht an ihre Diät halten können [22]. Diese Evidenz ist patientenrelevant. Daten zur Validität des Endpunkts als Surrogatparameter werden in Kapitel 4.5.4 dargestellt.

Unter Pegvaliase ist eine strenge proteinarme Diät bei vielen Patienten nicht mehr erforderlich, wodurch deren mögliche negative Auswirkungen vermieden werden können.

Validität

Da es sich um einen objektiven Laborparameter handelt und in beiden Studien (BMN 165-301 und -302) die Vorgaben der GCP-Verordnung eingehalten wurden, ist eine weitere Validierung nicht erforderlich.

Operationalisierung

Die Phenylalaninwerte im Blut wurden in beiden Studien durch ein unabhängiges Zentrallabor bestimmt.

Die Patienten waren in den Phase 3-Studien (BMN 165-301 und -302) angehalten, ihre Proteinaufnahme aus natürlichen Quellen und Nahrungsergänzungsmitteln im Studienverlauf innerhalb vorgegebener Grenzen möglichst beizubehalten. Die Proteinaufnahme wurde in Diät-Tagebüchern dokumentiert.

Die Operationalisierung des Endpunkts ist in Tabelle 4-22 beschrieben.

Änderung der Unaufmerksamkeit auf der ADHD RS-IV

Die ADHD RS-IV erfasst u.a. Aufmerksamkeitsstörungen sowie Überaktivität und wurde ursprünglich aus dem DSM (Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen) entwickelt. Die Subskalen reichen von 0 bis 27 Punkten und die Gesamtpunktzahl von 0 bis 54 Punkten. Höhere Werte entsprechen dabei größeren Einschränkungen [33]. Der ADHD RS-IV ist ein vom Prüfarzt berichtetes Tool, was einen Vorteil gegenüber selbstberichteten ADHD-

Bewertungsskalen darstellt, da die vollständige Einschätzung der Symptome und Auswirkungen dieser Symptome bei Erwachsenen mit PKU problematisch ist [33]. Die Hyperaktivitätsdomäne wird bei PKU-Patienten als nicht relevant angesehen [58]. Die ADHD RS-IV Unaufmerksamkeits Subskala ist ein 9-Punkte-Fragebogen mit Werten von0 bis 27, wobei höhere Werte einen höheren Grad an Beeinträchtigung anzeigen [32]. Eine Punktzahl ≥9 wurde als Indikator für das Vorhandensein von Unaufmerksamkeitssymptomen ermittelt [33]. Tabelle 4-8 zeigt die einzelnen Domänen der ADHD RS Unaufmerksamkeitsskala.

Tabelle 4-8: ADHD RS-IA Unaufmerksamkeitsskala

ADHD RS-IV Unaufmerksamkeit Domänen
Richtet die Aufmerksamkeit nicht auf Details oder macht Flüchtigkeitsfehler bei der Arbeit oder bei anderen Aktivitäten
Hat Schwierigkeiten Aufgaben zu erledigen
Hört nicht zu.
Folgt den Anweisungen nicht oder bringt Aufgaben nicht zu Ende
Hat Schwierigkeiten, Aufgaben und Tätigkeiten zu organisieren
Vermeidet oder verabscheut oder zögert, wenn es um Aufgaben geht, die eine erhöhte, geistige Anstrengung über einen langen Zeitraum erfordern.
Verliert Dinge
Ist leicht abzulenken
Ist vergesslich bei täglichen Aktivitäten
ADHD RS-IV: attention deficit hyperactivity disorder rating scale IV

Patientenrelevanz

Empirische Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen hohen Phenylalaninwerten und ADHD-Symptomen sowie der Exekutivfunktion [56]. Bei Erwachsenen mit PKU kommt Unaufmerksamkeit deutlich häufiger vor als Überaktivität [8, 33]. Für viele Patienten mit PKU stellen Aufmerksamkeitsstörungen ein Kardinalsymptom dar [33, 59]. Nach einer Untersuchung unter Kindern und Erwachsenen mit PKU sind die Fragen der ADHD-RS verständlich und geeignet, um Aufmerksamkeitsdefizite zu erfassen. Die Hyperaktivitätsdomäne wird bei PKU-Patienten als nicht relevant angesehen [8, 33, 59, 60]. Wyrwich et al. betrachten die ADHD RS-Unaufmerksamkeits-Subskala als den bedeutungsvollsten Endpunkt in der PKU, weshalb sie sich bei der Validierung auf diese Subskala konzentrieren [33, 59].

Um die klinische Bedeutsamkeit der Änderung auf der ADHD-RS Unaufmerksamkeits-Subskala zu beurteilen wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Diese

Recherche identifizierte MCID-Schätzungen (MCID: allgemein als minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied bezeichnet), die für die neuropsychiatrischen und neurokognitiven Symptomwerte in den Pegvaliase Phase-3-Studien angewendet wurden. Es wurden drei Publikationen identifiziert, die MCID-Schätzungen für ADHD RS Unaufmerksamkeits-Subskala berichten. Die identifizierten Publikationen enthielten Ergebnisse zu jeweils unterschiedlichen Populationen; Zhang 2005 (Kinder und Jugendliche) [61], Goodman 2010 (Kinder und Erwachsene) [62] und Spencer 2010 (Erwachsene) [34]. Die Veröffentlichung von Spencer 2010 konzentriert sich ausschließlich auf Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Erwachsenen und ist daher für den Vergleich mit der in den Phase-3-Pegvaliase-Studien untersuchten Bevölkerung am besten geeignet. Diese Veröffentlichung verwendete Ankermethoden, um MCID-Schätzungen abzuleiten. Die MCID ist definiert als das Ausmaß der Skalen-Veränderung zwischen zwei Behandlungsgruppen, die als klinisch wichtig angesehen werden können. Sie wird anhand der mittleren Skalen-Veränderung bei Patienten gegenüber dem Ausgangswert gemessen. Die MCID Schätzung für ADHD RS in der Spencer 2010 Publikation ist eine Skalen-Änderung von 10,1 für die Gesamtpunktzahl des Instruments und 5,2 für die Unaufmerksamkeits-Subskala. Auf Basis dieser Ergebnisse analysierte BioMarin die Angemessenheit dieser MCID-Schätzungen in der Population von Erwachsenen mit PKU. Die klinisch aussagekräftigen Veränderungsgrade des ADHD-RS IV, wurden ebenfalls mit Hilfe von verteilungs- und ankerbasierten Ansätzen ermittelt, wobei der Hauptanker Veränderungen im Phenylalaninwert war [63]. Während diese Berechnungen eine MCID von 2,5 ergeben hat [63], hat die EMA bei der Bewertung des ADHD RS IV den für die Unaufmerksamkeits-Skala bei ADHS validierten MCID Wert von 5,2 Punkten verwendet [28].

Nach der Literatur stellen Aufmerksamkeitsstörungen für Patienten mit PKU eines der Hauptprobleme dar und sind daher patientenrelevant [33, 59].

Validität

Der ADHD RS-IV wurde im Auftrag von BioMarin bei erwachsenen PKU-Patienten in Einklang mit der entsprechenden FDA-Leitlinie validiert. Die Analyse bestätigt die Zuverlässigkeit, Validität und Responsivität der Skala [63], um Aufmerksamkeitsstörungen zu erfassen [59]. Abweichend von dieser Studie, die ein MCID von 2,5 für die ADHD Unaufmerksamkeitsskala ermittelt [63], verwendet die EMA den konservativen Wert von 5,2 [28].

Die Verwendung der ADHD RS-IV IA Subskala wurde für PKU-Patienten durch qualitative Interviews mit US-Klinikern (n=14) mit Erfahrung bei der Bewertung von Erwachsenen mit PKU unter Verwendung der ADHD RS-IV validiert. Die Mehrheit der Ärzte (n=13, 92,9%) erachtete die Unachtsamkeitssymptome als Hauptkriterien von Symptomen bei Erwachsenen mit PKU und befürworteten das Instrument als zweckmäßig für Erwachsene mit PKU. Aus diesem Grund konzentrierten sich Wyrwich et al. 2016 bei der Validierung des ADHD RS-Instruments auf die Unaufmerksamkeits-Subskala [33]. Die Ergebnisse zeigen, dass die neun Elemente der Subskala die Schwere dieser wichtigen Symptome bei Erwachsenen mit PKU erfasst und für den Einsatz in einer klinischen PKU-Studie zur Messung der Wirksamkeit der Behandlung, in Hinblick auf die neurokognitiven Auswirkungen, geeignet ist.

Operationalisierung

Die ADHD-RS-Fragebögen werden durch den behandelnden Arzt oder eine sachkundige Person ausgefüllt. Die ADHD-RS wurde allerdings in den Pegvaliase-Studien im Vergleich zum Original in leicht modifizierter Form eingesetzt. Zum einen wurde zur Bewertung nur der vorangegangene Monat herangezogen und zum anderen wurden die Patienten während eines Interviews zu ihren Symptomen befragt, sodass es sich nicht um einen Fremdbericht im eigentlichen Sinne handelte.

Die ADHD-RS wurde in der Studie BMN 165-301 anfänglich nur einmalig vor Beginn der Behandlung eingesetzt. Beginnend mit Amendment #1 des Studienprotokolls (18.10.2013) wurden die Subdomänen (Unaufmerksamkeit und Überaktivität/Impulsivität) erfasst und die Fragebögen zusätzlich zu Studienende als Verlaufskontrolle eingesetzt.

Die Operationalisierung des Endpunkts ist in Tabelle 4-38 beschrieben.

Neurokognitive Funktion und Stimmung (generischer POMS TMD-Fragebogen und Stimmung und Verwirrtheit gemessen auf der PKU-spezifischen POMS-Skala)

Stimmungssymptome (in den Kategorien Verwirrtheit, Ermüdung, Depression [Niedergeschlagenheit], Anspannung/Angst, Tatkraft und Ärger) wurden mit dem Instrument Profile of Mood States (POMS, Profil von Stimmungszuständen) erfasst, das speziell für die Anwendung bei PKU modifiziert wurde (PKU-POMS). Der Original-POMS-Fragebogen enthält 65 Elemente und wurde bei verschiedenen Patientengruppen eingesetzt, um Stimmungssymptome zu erfassen, allerdings nicht speziell bei PKU-Patienten. Er basiert auf der Bewertung von 6 Stimmungsbereichen: Anspannung/Angst (9 Punkte), Depressionen (15 Punkte), Ärger (12 Punkte), Tatkraft (8 Punkte), Ermüdung (7 Punkte) und Verwirrtheit (7 Punkte). Dabei bewerten die Patienten ihre Probleme selbst auf einer Skala von 0 (keine) bis 4 (extrem, ausgenommen Tatendrang). Der POMS ist bei Patienten im Alter von ≥18 Jahren validiert und wurde entwickelt, um transiente und variable Stimmungszustände zu beurteilen [35]. Niedrigere Werte spiegeln eine bessere Stimmung wider, die Gesamtpunktzahl kann von -32 bis 200 reichen [32] (Tabelle 4-9).

Der POMS-Fragebogen ist zwar weit verbreitet, wurde aber bei der seltenen Erkrankung PKU nicht explizit validiert. Aus diesem Grund wurde an der Anpassung des POMS-Fragebogens für den Einsatz in dieser Zielgruppe gearbeitet und ein für PKU spezifischer Fragebogen für die Beurteilung der Stimmungszustände entwickelt [64]. Aus den Domänen wurde der PKU-spezifische POMS-TMD (Total Mood Disturbance)-Score gebildet, der Elemente aus jedem der sechs Bereiche abdeckt (Angst [4 Punkte], Depressionen [4 Punkte], Ärger [3 Punkte], Tatkraft [3 Punkte], Müdigkeit [3 Punkte] und Verwirrtheit [3 Punkte]), die im vollständigen Fragebogen enthalten sind. Demnach wurde der 65-Punkte-POMS-Fragebogen auf einen Fragebogen mit 20 Punkten, PKU-POMS, reduziert. Punkte, die für erwachsene PKU-Patienten auf der Grundlage von Patienteninterviews und statistischen Analysen der POMS TMD-Basiswerte in der BMN 165-301-Studie als irrelevant erachtet wurden, wurden aus der Vollversion entfernt. Er wurde als klar, relevant und für Patienten mit PKU leicht verständlich befunden [64]. Da die Domäne Verwirrtheit den stärksten Zusammenhang mit den

Phenylalaninwerten zeigte, wurde diese in den Pegvaliase-Studien separat ausgewertet (CSR 165-301 S. 67).

Der PKU-POMS-TMD-Fragebogen wird mit der gleichen 5-Punkte-Skala bewertet wie das ursprüngliche POMS-Tool. PKU-POMS-TMD umfasst einen Score-Bereich von -12 bis 58 Punkten [32] und die Verwirrtheitssubskala einen Bereich von 0-12 Punkten.

Tabelle 4-9: Bewertung des Fragebogens zum Profil von Stimmungszuständen (POMS)

Subskala	**Wertebereich**
Anspannung/Angst	0-36
Depression/Niedergeschlagenheit	0-60
Wut/Feindseligkeit	0-48
Vitalität/Aktivität	0-32
Müdigkeit/Trägheit	0-28
Verwirrung	0-28
Totale Stimmungstörung (Total Mood Disturbance, Anspannung, +Depression, +Wut, +Müdigkeit, +Verwirrung,-Vitalität)	-32 - 200

Patientenrelevanz

Hohe Phenylalanin-Spiegel wirken sich bei PKU-Patienten sowohl aus Sicht der Patienten selbst als auch aus Sicht von Freunden und Familienangehörigen negativ auf die Stimmung aus [13]. Stimmungssymptome treten bei erwachsenen PKU-Patienten häufig auf [64]. In einer Studie wurden Jugendliche und Erwachsene PKU-Patienten (u. a. Daten aus der Pegvaliase-Studie BMN 165-301) befragt, welche Elemente der einzelnen Domänen des Original-POMS-Fragebogens für sie unverständlich oder weniger wichtig sind und diese dann entfernt. Der PKU-POMS Fragebogen besteht ebenfalls aus den 6 Domänen Angst, Depression, Wut, Aktivität, Müdigkeit und Verwirrung mit Elementen, die für die Patienten relevant, klar und gut verständlich waren. Ausgenommen Depressionen korrelierten alle PKU-POMS-Domänen signifikant mit dem Grad der Unaufmerksamkeit auf der ADHD-RS und die Domänen Angst, Verwirrtheit und Depressionen mit den Phenylalaninwerten [64].

Bei Pegvaliase handelt es sich um ein Arzneimittel für seltene Leiden für das zuvor noch keine validierten Messinstrumente entwickelt werden konnten, weshalb die minimal klinisch relevanten Unterschiede (MCID) auf Basis der Pegvaliase-Studie BMN 165-301 bei bislang unbehandelten, erwachsenen PKU-Patienten über verteilungsbasierte Methoden berechnet wurden. Eine ankerbasierte Validierung mit Phe als Anker führte zu ähnlichen Ergebnissen wie die verteilungsbasierte Methode. Die verteilungsbasierte Methode wird hier als MCID verwendet. Es wurden MCIDs von 15,53 für die POMS-TMD-Skala“ und von 6,11 für die PKU-POMS-TMD-Skala ermittelt. Für die Verwirrtheitssubskala wurde eine MCID von 1,03 geschätzt (BioMarin MCID Report: Tabelle 46) [36].

Der PKU-spezifische POMS-Fragebogen (PKU-POMS-TMD) wurde auf Basis einer Untersuchung unter erwachsenen PKU-Patienten entwickelt und daher sind dessen Domänen patientenrelevant.

Validität

BioMarin hat in Zusammenarbeit mit Evidera eine Analyse zur Validierung des PKU-POMS-TMD vorgenommen. Darin wurden die Domänen Verwirrtheit, Depressionen und Ärger/Missmut bei erwachsenen PKU-Patienten in Einklang mit der entsprechenden FDA-Leitlinie validiert. Die Analyse bestätigt die Zuverlässigkeit, Validität und Responsivität der Skala [36, 65]. Eine weitere Untersuchung unter erwachsenen PKU-Patienten bestätigt die guten psychometrischen Eigenschaften (Zuverlässigkeit, Validität und Reaktionsfähigkeit) des PKU-spezifischen POMS-Fragebogens über die 6 Bereiche (Angst, Depression, Wut, Aktivität, Müdigkeit und Verwirrung) [64]. Die psychometrischen Eigenschaften des PKU-POMS wurden mit Daten aus der Studie BMN 165-301 bewertet. Diese Bewertungen umfassten die interne Konsistenzzuverlässigkeit unter Verwendung der Maßzahl nach Lee Cronbach (Cronbachs α) (Tag 1); die konvergente Validität unter Verwendung von Pearsons Korrelationen zwischen den Werten für jede PKU-POMS-Domäne und den Werten für die ADHD RS-IV und der Phenylalaninwerte (Tag 1). Des Weiteren wurde die Responsiveness unter Verwendung von Pearsons Korrelationen zwischen der Veränderung von Tag 1 bis zum Ende der Studie in jeder PKU-POMS-Domäne und der Veränderung der ADHD RS-IV und Phenylalaninwerte bewertet. Die Veränderung des Phenylalaninwertes wurde in den Validierungsanalysen als explorativ ausgewählt, um den Krankheitszustand der Patienten auf Basis der erhöhten Phenylalaninwerte mit den Veränderungen im Stimmungszustand zu vergleichen.

Die psychometrische Bewertung des 20-Punkte-PKU-POMS ergab, dass jede Domaine eine hohe interne Konsistenz aufwies (Cronbach's a ¼ 0.75-0.87). Pearsons Korrelationen zwischen jeder Domäne und dem ADHD RS-IV (außer Aktivität und Depression) waren statistisch signifikant.

Operationalisierung

In den Studien BMN 165-301 und 165-302 wurden die POMS-Fragebögen sowohl von den Patienten selbst als auch von den betreuenden Ärzten (d.h. Selbstberichtet und Prüfarztberichtet) beantwortet. Die Patienten bewerteten dabei ihren Zustand während der letzten Woche. Im vorliegenden Dossier werden nur die von den Patienten beantworteten Fragebögen berücksichtigt. In den Studien wurde der gesamte POMS-Fragebogen eingesetzt und aus einem Teil der Antworten die PKU-spezifischen POMS-Werte berechnet.

Die Operationalisierung der Endpunkte ist in Tabelle 4-48 beschrieben.

In der Studie BMN 165-301 wurden die POMS-Fragebögen erst ab Amendment #1 des Studienprotokolls (18.10.2013) eingesetzt. Daher liegen nicht alle Baseline-Werte vor.

Änderung der Nahrungsproteinaufnahme aus natürlicher Nahrung und medizinischer Nahrung

Patientenrelevanz

Die restriktive Phe-arme Diät erlaubt nur eine sehr geringe natürliche Proteinzufuhr und ist für erwachsene Patienten mit neurokognitiven Störungen kaum umzusetzen und einzuhalten, wie viele Studien belegen. Die Einschränkung auf Phe-arme Lebensmittel ist häufig mit Ernährungsmängeln verbunden, die nur unzureichend durch medizinische Nahrungsergänzungsmittel ausgeglichen werden können. In Zusammenhang mit der sozialen Stigmatisierung zeigt sich bei erwachsenen PKU-Patienten nur eine sehr niedrige Adhärenz mit den diätetischen Empfehlungen. Für PKU-Patienten mit schwerem PAH-Mangel kann die Einschränkung der Phe-Aufnahme bedeuten, dass sie nur 6-10 Gramm natürliches Protein pro Tag zu sich nehmen dürfen. Eine strenge Einschränkung der Phe-Aufnahme verbietet den Verzehr auf die meisten natürlichen Proteine wie Fleisch, Fisch, Huhn, Eier, Nüsse, Bohnen, Milchprodukte und viele proteinreicher Getreide und Gemüse [66, 67]. Diese Einschränkungen in der Ernährung haben ernährungsphysiologischen Konsequenzen. Trotz Nahrungsergänzungsmitteln kommt es zu einem Mangel an Vitaminen, wie Vitamin B12 und anderen B-Vitaminen, Vitamin D, Folsäure und Kalzium [9]. Des Weiteren hat sich gezeigt, dass ein erhöhtes Risiko für Fettleibigkeit, Osteoporose und Herzerkrankungen besteht [9, 18, 49, 68]. Die langfristig begrenzte Proteinzufuhr ergänzt um medizinischen Aminosäuremischungen wurde als potenzieller Mitverursacher für chronische Nierenerkrankungen diskutiert [69]. Die Diät bringt aber auch aufgrund der begrenzten Auswahl eine zeitliche Belastung mit sich (Planung, Zugriff, Berechnung und Aufzeichnung der Nahrungsaufnahme) [70] und führt häufig zu sozialer Isolation der PKU-Patienten [22]. Die mit hohen Phenylalaninwerten verbundenen neurokognitiven Beeinträchtigungen können die Umsetzung der Diät noch schwieriger machen.

Validität

Da es sich um einen objektiven Parameter handelt, der sich aus der Proteinaufnahme aus natürlicher und medizinischer Nahrung ergibt, ist eine weitere Validierung nicht erforderlich.

Operationalisierung

Die Probanden waren gehalten, ihre Proteinzufuhr während der Studie konstant zu halten, um sicherzustellen, dass Veränderungen der Phenylalaninwerte im Blut auf das Studienmedikament und nicht auf Veränderungen in der Proteinzufuhr zurückzuführen waren. Patienten, deren Phenylalaninwerte durch die Therapie mit Pegvaliase unter einen Wert von 30 µmol/l sanken, hatten die Möglichkeit, ihre Proteinzufuhr gezielt anzupassen. Die Patienten wurden angewiesen ihr intaktes Protein um 10 g zu erhöhen und ihr medizinisches Nahrungsprotein um 5 g zu verringern.Während der BMN 165-301 und -302 Studie registrierten die Patienten die gesamte Nahrungsproteinzufuhr aus medizinischer Nahrung (mit Phe-freien Aminosäuren angereicherte Nahrungsmittelquellen) und intakten Proteinnahrungsmitteln (alle anderen Nahrungsmittelquellen, die Phe enthalten) in

Diättagebüchern für 3 aufeinander folgende Tage vor jedem Klinikbesuch. Diese wurden von Ernährungswissenschaftlern mit Hilfe eines Nährstoffanalysesoftwareprogramms analysiert.

Lebensqualität

PKU-spezifische Instrumente zur Messung der Lebensqualität wurden erst jüngst entwickelt [30] und konnten in den pivotalen Studie BMN 165-301 und -302 noch nicht eingesetzt werden. Die Möglichkeit die Nahrungsproteinzufuhr zu ändern, indem die Proteinaufnahme aus medizinischer Nahrung bei gleichzeitiger Erhöhung der Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung reduziert werden kann, zeigt die Bedeutung für die Patienten sich normal ernähren zu können, wodurch ihr Alltag erleichtert wird. Dies ist auch auf die Verbesserung der Unaufmerksamkeits- und Stimmungssymptome zurückzuführen.

Verträglichkeit/Sicherheit

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der *Verringerung von Nebenwirkungen* oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [71].

Validierung

Die UEs wurden in den Studien BMN 165-301 und 165-302 nach internationalen Standards in Übereinstimmung mit der GCP-Verordnung und relevanten, regulatorischen Leitlinien erhoben und berichtet.

Operationalisierung

In den Studienprotokollen und SAPs der Studien BMN 165-301 und 302 waren diverse UEs von besonderem Interesse oder signifikante UEs vordefiniert, u. a. Nebenwirkungen, die bei Einsatz eines pegylierten Fremdproteins zu erwarten sind. Zudem wurden dabei Erkenntnisse aus früheren Studien bzw. im Verlauf der Studien gewonnene Informationen genutzt, um das Sicherheitsprofil von Pegvaliase bestmöglich zu charakterisieren. Diese prospektiv geplanten Sicherheitsendpunkte werden im vorliegenden Dossier dargestellt. Zudem werden insbesondere schwere und schwerwiegende UEs sowie UEs, die zu Therapieunterbrechungen oder Therapie- oder Studienabbruch führen, dargestellt.

Im Verlauf der Studien wurden einige zusätzliche Sicherheitsvorkehrungen implementiert, die sowohl die Studie BMN 165-301 als auch 302 betreffen. Dies ist bei der Bewertung der Sicherheitsdaten zu berücksichtigen.

Die Operationalisierung des Endpunkts ist in Tabelle 4-64 beschrieben.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu

begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend.

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Studie BMN 165-301

- Analyse beschränkt auf Patienten, die die Erhaltungsphase erreicht und mindestens 80% der planmäßigen Dosen eingesetzt hatten (ohne Imputation)
- Analyse nach Adjustierung auf die Nahrungsproteinaufnahme im Studienverlauf
- Analyse nach LOCF-Imputation bei Patienten, die die Studie oder Behandlung vorzeitig beendet hatten

Studie BMN 165-302 (placebokontrollierte Doppelblindphase Teil 2)

- MMRM-Analyse der primären mITT-Population mit multipler Imputation
- MMRM-Analyse der primären mITT-Population mit LOCF-Imputation
- MMRM-Analyse der ITT-Population
- MMRM-Analyse der PP-Population
- ANCOVA-Analyse unter zusätzlicher Berücksichtigung der Nahrungsproteinaufnahme zu Baseline

Die Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, um die Robustheit der Primäranalyse und den Effekt fehlender Werte sowie von Protokollverletzungen zu untersuchen. Eine Änderung der Proteinaufnahme und damit einhergehend der Phenylalanin-Aufnahme kann den Phenylalaninwert beeinflussen, sodass die ANCOVA-Analyse sinnvoll ist.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die

Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

In den Studien waren keine Subgruppenanalysen geplant, sondern es wurden lediglich einige Subgruppenmerkmale explorativ untersucht. Für die Nutzenbewertung sind die placebo-kontrollierte Doppelblindphase Teil 2 und die Langzeitdaten aus Teil 4 der Studie BMN 165-302 bezogen auf die Baseline-Werte aus der Studie BMN 165-301 primär relevant. Die kombinierten Langzeitdaten (BMN 165-301 und BMN 165-302) wurde auch von der EMA als pivotal angesehen, da in diesem Teil der Studie die Patienten individuell mit dem in der Fachinformation empfohlenen Dosisschema von 5-60mg/Tag behandelt werden. In die Primäranalyse wurden jeweils 14 Patienten aus den beiden Placebogruppen aufgenommen. Diese Fallzahl ist zu niedrig, um mögliche Effektmodifikatoren valide zu untersuchen.

Studie BMN 165-301

Folgende Analysen waren gemäß SAP prospektiv geplant: Analysen unter Berücksichtigung verschiedener Kovariaten zu Baseline: Proteinaufnahme, Unaufmerksamkeit auf der ADHD-RS-Score, POMS-Score, Gewicht, BMI (<25, ≥25 kg/m^2, <30, ≥30 kg/m^2), Geschlecht

Studie BMN 165-302

Explorative Analysen unter Verwendung folgender Subgruppen waren gemäß SAP prospektiv geplant:

- Baseline ADHD Unaufmerksamkeitssubskala (≤9, >9) für POMS-bezogene sekundäre Wirksamkeitsendpunkte
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- BMI (<25, >25 und <30, >30)

Explorative Analysen sollten auch für Personen mit relativ starken Stimmungssymptomen durchgeführt werden. Für jede PKU POMS-Subskala und jeden TMD-Score wird eine deskriptive Übersichtstabelle für Probanden mit einem Subskalenwert oder TMD-Score größer oder gleich dem Medianwert für die entsprechende Subskala oder TMD-Score bereitgestellt.

Des Weiteren waren explorative Analysen für die Abnahme des Phenylalaninwerts im Blut bis Baseline von Teil 2 bezogen auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Behandlung (≤50% vs. >50%), Geschlecht (weiblich vs. männlich), BMI (<25, ≥25 und <30, ≥30 kg/m^2) sowie Immunogenität geplant. Auf Letztere wurde verzichtet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*

Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.[72-75]Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend

[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

Abschnitt 0 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
BMN 165-301	ja	ja	abgeschlossen	26-36 Wochen	Pegvaliase titriert auf 20 mg/Tag Pegvaliase titriert auf bis zu 40 mg/Tag
BMN 165-302	ja	ja	laufend (Teil 1, 2 und 3 abgeschlossen, Teil 4 fort-laufend)	Teil 1: 3-13 Wochen Teil 2: 8 Wochen Teil 3: 6 Wochen Teil 4: Bis zu 274 Wochen (Amendment #4)	Teil 1: Pegvaliase 20 oder 40 mg/Tag Teil 2: Pegvaliase 20 mg/Tag vs Placebo (20 mg/Tag) Pegvaliase 40 mg/Tag vs Placebo (40 mg/Tag) Teil 3: Pegvaliase 20 oder 40 mg/Tag Teil 4: Pegvaliase 5, 10, 20, 40 oder 60 mg/Tag

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-10 bildet den Stand der Information vom 28.01.2019 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

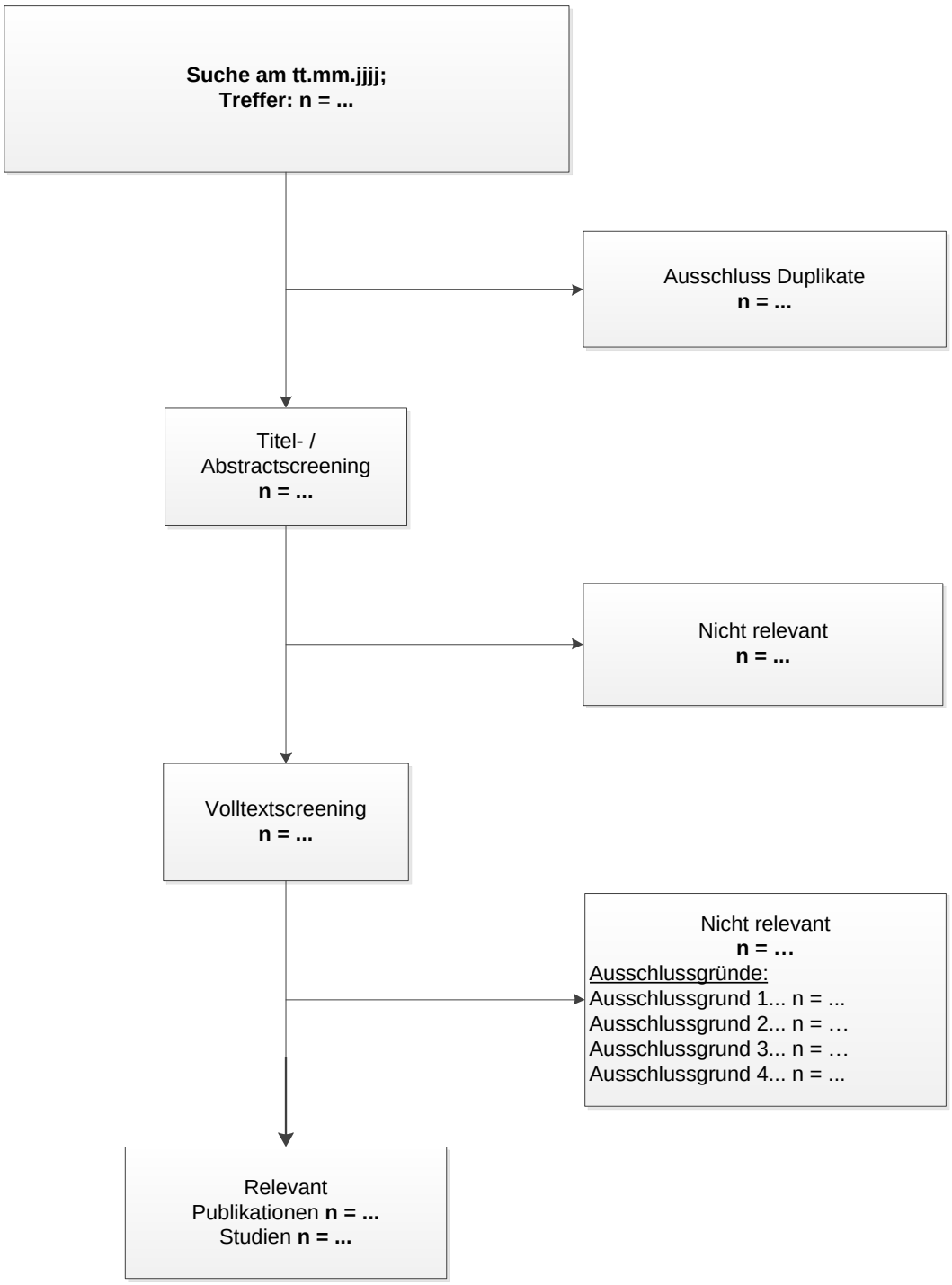


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B.

Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
BMN 165-301	clinicaltrials.gov NCT01819727	ja	nein	abgeschlossen
BMN 165-302	clinicaltrials.gov NCT02468570	ja	nein	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend. Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen (Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA), 18.04.2013 #34).

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll

angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
BMN 165-302	ja	ja	nein	ja [27]	ja clinicaltrails.gov NCT02468570	Ja [32, 38, 76]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
BMN 165-301	RCT, offen, Parallel-gruppenstudie	Erwachsene mit PKU im Alter zwischen 18 und 70 Jahren (zeitweise ab 16 Jahre); Phenylalaninwert im Blut >600 µmol/l; nicht mit Peg-valiase vorbehandelt; im Studienverlauf möglichst keine Änderung der Proteinaufnahme und soweit möglich, stabile Dosis bestimmter Begleit-medikationen (neuro-psychiatrische Erkrankungen)	**Induktion:** Pegvaliase 2,5 mg/ Woche (20 mg/Tag-Dosisgruppe) (n=131 randomisiert) Pegvaliase 2,5 mg/ Woche (40 mg/Tag-Dosisgruppe) (n=130 randomisiert) **Titration:** Aufdosierung bis zu einer Zieldosis von 20 oder 40 mg/Tag Pegvaliase **Erhaltung:** Pegvaliase 20 oder 40 mg/Tag Jeweils s.c. Selbstinjektion	Screening: Tag -28 bis Tag 0 Induktion: Vier Wochen (Studien-woche 1-4) Titration: Individuell zwischen sechs und 30 Wochen (Studien-woche 5-34) Erhaltung: Mindes-tens drei Wochen bei einer Dosis von 20 bzw. 40 mg/Tag Gesamtbehandlung: Mindestens 26[1] bis höchstens 36 Wochen	USA 21. Mai 2013 bis 25. November 2015	Primäres Ziel: Sicherheit und Verträg-lichkeit von Pegvaliase nach einem festgelegten Dosierungsschema bestehend aus Induktion, Titration und Erhaltung bei Zieldosen von 20 und 40 mg/Tag Inzidenz von TEAEs, UE-Kategorien sowie UEs von besonderem Interesse und signifikante und klinisch bedeutsameUEs Sekundärer Endpunkt: Änderung der Phenylalaninwerte im Blut bezogen auf den Ausgangs-wert (Baseline) nach Behandlungsgruppe Tertiäre Endpunkte, jeweils bezogen auf Baseline: ADHD RS Unaufmerk-samkeit

						PKU-spezifischer POMS-Score Verwirrtheit und Stimmung POMS Stimmung (POMS jeweils Patientenbericht) Protein aus natürlichen und medizinischen Lebensmitteln
BMN 165-302	Teil 1: offen, Parallelgruppen Teil 2: RCT, doppelblind, parallel, Entzugsdesign bei Pegvaliase-vorbehandelten Patienten Teil 3: offen, Parallelgruppen Teil 4 (Extensionsphase): offen	Erwachsene Patienten zwischen 18 und 70 Jahren mit PKU (zeitweise ab 16 Jahren) mit PKU, die zuvor an einer Pegvaliase-Studie teilgenommen hatten und deren Phenylalaninspiegel unter Pegvaliasebehandlung in einer Dosis von 20 oder 40 mg/Tag um mindestens 20% abgesunken war, bezogen auf den Ausgangswert der Vorläuferstudie (Letzteres ab Ammendement #2 des Protokolls); im Studienverlauf möglichst keine Änderung der Proteinaufnahme und soweit möglich, stabile Dosis bestimmter Begleitmedikationen (neuropsychiatrische Erkrankungen). Probanden, die nicht für Teil 1 zugelassen wurden oder Teil 2 aufgrund eines UEs abbrechen mussten	**Teil 1:** 20 mg/Tag oder 40 mg/Tag Pegvaliase, selbstverabreichte, subkutane Injektion **Teil 2:** Pegvaliase gesamt (n=66) Pegvaliase 20 mg/Tag (n=34) Pegvaliase 40 mg/Tag (n=32) Placebo gesamt (n=29) Placebo (20 mg/Tag) (n=15) Placebo (40 mg/Tag) (n=14) Jeweils s.c. Selbstinjektion **Teil 3:** 20 mg/Tag Pegvaliase, selbstverabreichte, subkutane Injektion **Teil 4:** 5, 10, 20, 40 oder 60 mg/Tag Pegvaliase,	Teil 1 (Eignungsprüfung für Teil 2, Pegvaliase): 3-13 Wochen (n=164) Teil 2 (RCT Pegvaliase vs. Placebo): 8 Wochen (n=95) Teil 3 (Pegvaliase): 6 Wochen (n=89) Teil 4 (Pegvaliase): Bis zu 274 Wochen (n=202; fortlaufend, zusätzliche Patienten aus den Vorläuferstudien nehmen an Part 4 teil)	USA 29. Juli 2013 – Teil 4 fortlaufend	<u>Primärer Endpunkt (Teil 2):</u> Änderung der Phenylalaninwerte im Blut während der 8-wöchigen Doppelblindphase (Baseline Teil 2 bis Woche 8) <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte, jeweils bezogen auf Baseline:</u> - ADHD-RS Unaufmerksamkeit bei Patienten mit einem Score >9 zu Baseline sowie im Gesamtkollektiv - PKU-spezifischer POMS-Score Verwirrtheit und Stimmung - POMS Stimmung <u>Weitere Endpunkte</u> Proteinaufnahme aus natürlichen und medizinischen Lebensmitteln Sicherheit und Verträglichkeit: Inzidenz von während der Behandlung aufgetretenen UEs (TEAEs), UE-

	konnten direkt in Teil 4 der Studie wechseln Stratifizierung Teil 2 und 3: Mittlerer Phenylalaninwert im Blut der zwei letzten Messungen in Teil 1 (≤600 µmol/L oder >600 µmol/L). ADHD Rating Scale IV (ADHD RS-IV) Unaufmerksamkeits Subskala (Prüfarzt bewertet) im Vergleich zur Baseline aus BMN 165-301 (≤12 oder >12 oder fehlend [für Probanden, die Pegvaliase in Phase 2 Studie initiierten])	selbstverabreichte, subkutane Injektion	Kategorien sowie UEs von besonderem Interesse und signifikante und klinisch bedeutsame UEs

ADHD RS: Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale, PKU: Phenylketonurie, POMS: Profile of Mood States, RCT: Randomised controlled trial, s.c.: Subkutan

[1] Nach Absprache konnten Patienten, deren Phenylalanin rasch abgefallen war, bereits vor 26 Wochen an der Folgestudie BMN 165-302 teilnehmen, vorausgesetzt, sie hatten die ihnen randomisiert zugeteilte Pegvaliase-Dosis (20 oder 40 mg/Tag) über mindestens drei Wochen injiziert. Darüber hinaus hat der Sponsor die Studie 301 vorzeitig beendet und 51 Patienten gingen vorzeitig (vor 26 Wochen) in die Studie BMN 165-302 über.

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Pegvaliase**	**Pegvaliase (165-301)** **Placebo (165-302)**	**ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika** **z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.**
BMN 165-301	Pegvaliase 20 mg/Tag (Zieldosis) Induktion (4 Wochen): 2,5 mg/Woche Titration (bis zu 30 Wochen): Aufdosierung auf 20 mg/Tag nach vorgegebenem Schema Erhaltung (mindestens 1 + 2 Wochen): 20 mg/Tag Ampulle oder Fertigspritze zur subkutanen Selbst-injektion	Pegvaliase 40 mg/Tag (Zieldosis) Induktion (4 Wochen): 2,5 mg/Woche Titration (bis zu 30 Wochen): Aufdosierung auf 40 mg/Tag nach vorgegebenem Schema Erhaltung (mindestens 1 + 2 Wochen): 40 mg/Tag Ampulle oder Fertigspritze zur subkutanen Selbst-injektion	Vorbehandlung: Ab Protokoll-Amendment #2 (18.08.2014) wurden alle Patienten während der Induktions- und Titrationsphase vor den Injektionen mit H1- und H2-Antagonisten und falls möglich, NSAIDs vorhandelt. Während der ersten 16 Wochen hatte ein sachkundiger Erwachsener die Patienten während und über eine Stunde nach den Injektionen zu beobachten. Die sachkundige Person und die Patienten wurden ausführlich hinsichtlich möglicher Überempfindlichkeitsreaktionen sowie geeigneter Gegenmaßnahmen informiert. Andere Arzneimittel zur Behandlung der PKU waren nicht erlaubt. Mit Sapropterin vorbehandelte Patienten durften an der Studie nur unter der Voraussetzung teilnehmen, dass sie die Therapie mind. 14 Tage vorher absetzten. Die Patienten waren während der Studie, angehalten, ihre Proteinaufnahme möglichst konstant zu halten. Die Proteinaufnahme wurde während der Studie in einem Diättagebuch dokumentiert und durch einen Ernährungsberater überwacht. Die Patienten sollten begleitend 500 mg Tyrosin dreimal täglich einnehmen.
BMN 165-302	Pegvaliase 20 mg/Tag Pegvaliase 40 mg/Tag Ampulle und Spritze zur subkutanen Selbst-injektion einmal	Placebo (korrespondierend zu 20 mg/Tag) Placebo (korrespondierend zu	Vorbehandlung: Falls Überempfindlichkeitsreaktionen aufgetreten waren, nach einer Therapiepause (≥4 Tage) oder Dosiserhöhung, Anwendung

	täglich	40 mg/Tag) Ampulle und Spritze zur subkutanen Selbst-injektion einmal täglich	eines H1- und H2-Antagonisten sowie falls möglich, NSAIDs vor der(n) nächsten Injektion(en) Bei Wiederaufnahme der Behandlung nach einer Behandlungspause von vier Tagen oder mehr oder bei Erhöhung der Dosis, war es erforderlich, dass der Patient während der ersten Woche und über mindestens eine Stunde nach den ersten Injektionen (1 Woche) unter Beobachtung eines Erwachsenen stand. Teil 1: Pegvaliase 20 oder 40 mg/Tag (Ampulle mit separater Spritze) Teil 3: 20 oder 40 mg/Tag Pegvaliase-Fertigspritze oder Ampulle mit separater Spritze Teil 4: Bis zu 60 mg/Tag Pegvaliase-Fertigspritze (Dosisbereich: 5-60 mg/Tag) Andere Arzneimittel zur Behandlung der PKU waren nicht erlaubt. Die Patienten waren während der Studie, insbesondere in Teil 2, angehalten, ihre Proteinaufnahme möglichst konstant zu halten. Die Proteinaufnahme wurde während der Studie in einem Diättagebuch dokumentiert und durch einen Ernährungsberater überwacht. Fiel der Phenylalaninspiegel auf 30 µmol/l oder niedriger ab, änderte der Diätassistent die Diätvorgaben. Die Testperson wurde angewiesen ihr intaktes Protein um 10 g zu erhöhen und ihr medizinisches Nahrungsprotein um 5 g zu verringern. Die Patienten sollten begleitend 500 mg Tyrosin dreimal täglich einnehmen.

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Beginn der Studie BMN 165-301 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie BMN 165-301	**Pegvaliase 20 mg/Tag (N=131)**	**Pegvaliase 40 mg/Tag (n=130)**
Alter (Jahre) -		
Mittelwert (± SD)	30,24 (8,63)	28,05 (8,77)
Minimum, Maximum	16,00, 52,00	16,00, 55,00
Geschlecht		
Weiblich - n (%)	62 (47,3%)	68 (52,3%)
Männlich - n (%)	69 (52,7%)	62 (47,7%)
Ethnische Zugehörigkeit – n (%)		
Indianisch oder Ureinwohner Alaskas	0	1 (0,8%)
Schwarz oder Afroamerikaner	1 (0,8%)	2 (1,5%)
Indigener Hawaiianer oder Pazifikinsulaner	0	0
Weiß	130 (99,2)	124 (95,4%)
Andere	0	2 (1,5%)
Fehlend	0	1 (0,8%)
Ethnische Gruppe – n (%)		
Hispanisch oder Latino	6 (4,6%)	1 (0,8%)
Nicht hispanisch oder Latino	125 (95,4%)	128 (98,5%)
Fehlend	0	1 (0,8%)
Gewicht (kg)		n=129
Mittelwert (± SD)	82,0 (20,49)	78,9 (20,85)
Minimum, Maximum	45,3, 139,2	41,5, 135,9
BMI (kg/m^2)		n=129
Mittelwert (± SD)	29,0 (6,96)	27,8 (6,48)
Minimum, Maximum	17,1, 47,3	17,2, 46,8
Phenylalanin im Blut (µmol/l)		
Mittelwert (± SD)	1.241,0 (389,70)	1.224,4 (384,28)
Minimum, Maximum	285,0, 2186,0	483,0, 2330,0
ADHD-RS Unaufmerksamkeit	n=129	n=124
Mittelwert (± SD)	10,0 (6,59)	9,5 (5,60)
Minimum, Maximum	0,0, 26,0	0,0, 23,0
ADHD-RS Überaktivität/Impulsivität	n=85	n=84
Mittelwert (± SD)	6,2 (5,60)	6,5 (5,37)
Minimum, Maximum	0,0, 24,0	0,0, 20,0
POMS TMD (Selbstbericht)	n=86	n=84
Mittelwert (± SD)	36,8 (30,91)	34,6 (30,54)
Minimum, Maximum	-24,0, 128,0	-12,0, 121,0
PKU POMS TMD (Selbstbericht)	n=86	n=84
Mittelwert (± SD)	16,4 (13,45)	15,4 (13,13)
Minimum, Maximum	-9,0, 53,0	-7,0, 47,0

Studie BMN 165-301	**Pegvaliase 20 mg/Tag (N=131)**	**Pegvaliase 40 mg/Tag (n=130)**
PKU POMS Verwirrtheit (Selbstbericht) Mittelwert (± SD) Minimum, Maximum	n=86 3,8 (2,65) 0,0, 11,0	n=84 4,1 (2,70) 0,0, 10,0
Proteinaufnahme aus natürlichen Quellen („intact food“) - g Mittelwert (± SD) Minimum, Maximum	n=127 39,1 (27,27) 7, 155	n=123 37,9 (28,30) 4, 156
Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmittel - g Mittelwert (± SD) Minimum, Maximum	n=127 27,6 (29,89) 0,0, 120	n=123 24,9 (27,07) 0, 108
Protein aus medizinischen Lebensmitteln – n (%)	75 (57,3%)	74 (56,9%)
Proteinrestriktive Diät[1] – n (%)	22 (16,8%)	19 (14,6%)
Ernährungsbedingte Phenylalaninaufnahme – mg Mittelwert (± SD) Minimum, Maximum	n=127 1750,8 (1168,91) 140,0, 6249,0	n=123 1647,9 (1222,68) 150,7, 6454,7
Psychiatrische Vorerkrankungen Angst Depression ADHD	60 (45,8%) 31 (23,7%) 27 (20,6%) 10 (7,6%)	44 (33,8%) 29 (22,3%) 19 (14,6%) 10 (7,7%)

ADHD: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, ADHD-RS: Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale, BMI: Body-Mass-Index, kg: Kilogramm, PKU: Phenylketonurie, POMS: Profile of Mood States; SD: Standardabweichung, TMD: Total Mood Disturbance

[1] Eine Diät galt als proteinrestriktiv, wenn mehr als 75 % der täglichen Proteinmenge in Form von medizinischen Lebensmitteln zugeführt wurden.

Quelle: CSR 301 Tabelle 14.1.5, Tabelle 14.1.6, Tabelle 14.1.7, Tabelle 14.2.3.1, Tabelle 14.2.4.1, Tabelle 14.2.1.1.3, Tabelle 14.2.7.1, Tabelle 14.2.8, Tabelle 14.2.9.1

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline von Teil 2 der Studie BMN 165-302 (wenn nicht anders angegeben) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)

Studie BMN 165-302	**PegV 20 mg/Tag (N=29)**	**PegV 40 mg/Tag (N=29)**	**Placebo (20 mg/ Tag) (N=14)**	**Placebo (40 mg/ Tag) (N=14)**	**PegV Gesamt (N=58)**	**Placebo gesamt (N=28)**
Alter (Jahre) -						
Mittelwert (± SD)	31,76 (9,11)	29,41 (7,65)	31,57 (10,78)	30,79 (10,30)	30,59 (8,42)	31,18 (10,35)
Minimum, Maximum	20,00, 51,00	18,00, 41,00	19,00, 51,00	19,00, 51,00	18,00, 51,00	19,00, 51,00
Geschlecht						
Weiblich - n (%)	14 (48,3%)	17 (58,6%)	6 (42,9%)	6 (42,9%)	31 (53,4%)	12 (42,9%)
Männlich - n (%)	15 (51,7%)	12 (41,4%)	8 (57,1%)	8 (57,1%)	27 (46,6%)	16 (57,1%)
Ethnische Zugehörigkeit – n (%)						
Indianisch oder Ureinwohner Alaskas	0	0	0	0	0	0
Schwarz oder Afroamerikaner	0	0	1 (7,1%)	0	0	1 (3,6%)
Indigener Hawaiianer oder Pazifikinsulaner	0	0	0	0	0	0
Weiß	29 (100,0%)	29 (100,00%)	13 (92,9%)	14 (100,00%)	58 (100,00%)	27 (96,4%)
Andere	0	0	0	0	0	0
Ethnische Gruppe – n (%)						
Hispanisch oder Latino	1 (3,4%)	0	0	0	1 (1,7%)	0
Nicht hispanisch oder Latino	28 (96,6%)	29 (100,0%)	14 (100,0%)	14 (100,0%)	57 (98,3%)	28 (100,0%)
Gewicht (kg)						
Mittelwert (± SD)	81,9 (19,40)	78,3 (21,87	95,1 (26,99)	76,2 (16,18)	80,1 (20,57)	85,7 (23,86)
Minimum, Maximum	49,4, 130,4	42,4, 134,2	50,4, 143,6	58,1, 111,4	42,4, 134,2	50,4, 143,6
BMI (kg/m^2)				(n=13)		(n=27)
Mittelwert (± SD)	28,8 (6,65)	27,9 (6,63)	33,0 (7,53)	26,4 (4,45)	28,3 (6,59)	29,9 (6,98)
Minimum, Maximum	19,4, 48,2	17,3, 41,6	20,5, 44,4	19,9, 33,9	17,3, 48,2	19,9, 44,4

Studie BMN 165-302	**PegV 20 mg/Tag (N=29)**	**PegV 40 mg/Tag (N=29)**	**Placebo (20 mg/ Tag) (N=14)**	**Placebo (40 mg/ Tag) (N=14)**	**PegV Gesamt (N=58)**	**Placebo gesamt (N=28)**
Phenylalanin im Blut (µmol/l)						
Mittelwert (± SD)	596,8 (582,75)	410,9 (439,95)	563,9 (504,62)	508,2 (363,68)	503,9 (520,28)	536,1 (432,54)
Minimum, Maximum	0,0, 1721,0	0,0, 1247,0	0,0, 1318,0	0,0, 1021,0	0,0, 1721,0	0,0, 1318,0
Phenylalanin im Blut zu Beginn der Vorläuferstudie (µmol/l)						
Mittelwert (± SD)	1.450,2 (310,47)	1.185,8 (344,00)	1.459,1 (354,71)	1.108,9 (266,84)	1.318,0 (351,09)	1.284,0 (355,92)
Minimum, Maximum	982,0, 2143,0	713,0, 1898,0	761,0, 2116,0	695,0, 1549,0	713,0, 2143,0	695,0, 2116,0
ADHD-RS Unaufmerksamkeit	(n=28)	(n=25)			(n=53)	
Mittelwert (± SD)	5,9 (4,70)	6,0 (6,45)	5,0 (4,26)	2,9 (3,68)	5,9 (5,54)	3,9 (4,05)
Minimum, Maximum	0,0, 13,0	0,0, 19,0	0,0, 12,0	0,0, 11,0	0,0, 19,0	0,0, 12,0
ADHD-RS Unaufmerksamkeit zu Beginn der Vorläuferstudie	(n=26)	(n=22)	(n=11)	(n=13)	(n=48)	(n=24)
Mittelwert (± SD)	11,7 (6,99)	10,2 (6,36)	11,4 (6,31)	8,1 (5,54)	11,0 (6,68)	9,6 (6,01)
Minimum, Maximum	0,0, 25,0	2,0, 23,0	1,0, 21,0	0,0, 20,0	0,0, 25,0	0,0, 21,0
ADHD-RS Überaktivität	(n=23)	(n=21)	(n=11)	(n=9)	(n=44)	(n=20)
Mittelwert (± SD)	6,1 (5,00)	5,7 (5,37)	2,8 (2,56)	3,0 (3,04)	5,9 (5,12)	2,9 (2,71)
Minimum, Maximum	0,0, 17,0	0,0, 18,0	0,0, 8,0	0,0, 9,0	0,0, 18,0	0,0, 9,0
ADHD-RS Überaktivität zu Beginn der Vorläuferstudie	(n=18)	(n=13)	(n=5)	(n=6)	(n=31)	(n=11)
Mittelwert (± SD)	8,6 (6,14)	6,2 (6,56)	4,2 (3,56)	6,5 (6,66)	7,6 (6,33)	5,5 (5,35)
Minimum, Maximum	0,0, 22,0	0,0, 20,0	0,0, 8,0	0,0, 19,0	0,0, 22,0	0,0, 19,0
POMS TMD (Selbstbericht)		(n=25)			(n=54)	
Mittelwert (± SD)	18,2 (33,56)	25,5 (34,54)	20,1 (26,58)	15,4 (20,12)	21,6 (33,89)	17,8 (23,25)
Minimum, Maximum	-18,0, 125,0	-11,0, 107,0	-9,0, 67,0	-15,0, 65,0	-18,0, 125,0	-15,0, 67,0
POMS TMD (Selbstbericht) zu Beginn der Vorläuferstudie	(n=18)	(n=13)	(n=6)	(n=6)	(n=31)	(n=12)
Mittelwert (± SD)	40,7 (40,28)	45,8 (31,96)	38,5 (38,97)	15,7 (19,87)	42,8 (36,53)	27,1 (31,81)
Minimum, Maximum	-17,0, 128,0	-4,0, 108,0	-4,0, 90,0	0,0, 51,0	-17,0, 128,0	-4,0, 90,0

Studie BMN 165-302	**PegV 20 mg/Tag (N=29)**	**PegV 40 mg/Tag (N=29)**	**Placebo (20 mg/ Tag) (N=14)**	**Placebo (40 mg/ Tag) (N=14)**	**PegV Gesamt (N=58)**	**Placebo gesamt (N=28)**
PKU POMS TMD		(n=25)			(n=54)	
Mittelwert (± SD)	7,1 (14,18)	8,9 (12,28)	8,6 (10,84)	5,0 (8,56)	8,0 (13,24)	6,8 (9,76)
Minimum, Maximum	-11,0, 46,0	-6,0, 33,0	-4,0, 27,0	-7,0, 25,0	-11,0, 46,0	-7,0, 27,0
PKU POMS TMD zu Beginn der Vorläuferstudie	(n=18)	(n=13)	(n=6)	(n=6)	(n=31)	(n=12)
Mittelwert (± SD)	18,9 (17,03)	20,5 (13,27)	16,8 (17,50)	5,2 (8,21)	19,6 (15,34)	11,0 (14,38)
Minimum, Maximum	-8,0, 53,0	-3,0, 43,0	-4,0, 38,0	-4,0, 18,0	-8,0, 53,0	-4,0, 38,0
PKU POMS Verwirrtheit		(n=25)			(n=54)	
Mittelwert (± SD)	2,0 (2,09)	2,4 (2,02)	2,1 (1,49)	1,2 (1,53)	2,2 (2,04)	1,6 (1,54)
Minimum, Maximum	0,0, 8,0	0,0, 7,0	0,0, 4,0	0,0, 5,0	0,0, 8,0	0,0, 5,0
PKU POMS Verwirrtheit zu Beginn der Vorläuferstudie	(n=18)	(n=13)	(n=6)	(n=6)	(n=31)	(n=12)
Mittelwert (± SD)	4,4 (3,52)	4,8 (2,31)	3,7 (3,08)	3,2 (2,71)	4,6 (3,03)	3,4 (2,78)
Minimum, Maximum	0,0, 11,0	0,0, 9,0	1,0, 9,0	0,0, 8,0	0,0, 11,0	0,0, 9,0
Ernährungsbedingte Proteinaufnahme („intact food“) -g						
Mittelwert (± SD)	50,6 (19,38)	47,4 (27,85)	38,1 (26,42)	39,4 (22,69)	49,0 (23,84)	38,7 (24,18)
Minimum, Maximum	22,0, 96,2	6,1, 127,0	12,4, 94,7	8,1, 77,4	6,1, 127,0	8,1, 94,7
Proteinaufnahme durch medizinische Lebensmittel - g						
Mittelwert (± SD)	8,9 (16,82)	17,4 (21,72)	20,7 (26,39)	28,4 (26,52)	13,2 (19,72)	24,5 (26,25)
Minimum, Maximum	0,0, 60,0	0,0, 63,3	0,0, 90,0	0,0, 73,2	0,0, 63,3	0,0, 90,0
Proteinrestriktive Diät[1] – n (%)	0	1 (3,4%)	1 (7,1%)	3 (21,4%)	1 (1,7%)	4 (14,3%)
Proteinrestriktive Diät[1] zu Beginn der Vorläuferstudie – n (%)	1 (3.4%)	5 (17.2%)	0	2 (14.3%)	6 (10.3%)	2 (7.1%)

Studie BMN 165-302	**PegV 20 mg/Tag (N=29)**	**PegV 40 mg/Tag (N=29)**	**Placebo (20 mg/ Tag) (N=14)**	**Placebo (40 mg/ Tag) (N=14)**	**PegV Gesamt (N=58)**	**Placebo gesamt (N=28)**
Ernährungsbedingte Phenyl-alaninaufnahme – mg						
Mittelwert (± SD)	2.277,0 (799,62)	2.147,6 (1055,9)	1.620,6 (1.077,80)	1.777,5 (1.043,46)	2.212,3 (930,65)	1.699,1 (1.044,00)
Minimum, Maximum	962, 4.517	274, 4.886	513, 4.165	374, 3.491	274, 4.886	374, 4.165
Psychiatrische Vorerkrankungen	19 (65,5%)	13 (44,8%)	8 (57,1%)	2 (14,3%)	32 (55,2%)	10 (35,7%)
Angst	9 (31,0%)	6 (20,7%)	3 (21,4%)	2 (14,3%)	15 (25,9%)	5 (17,9%)
Depression	9 (31,0%)	4 (13,8%)	4 (28,6%)	2 (14,3%)	13 (22,4%)	6 (21,4%)
ADHD	3 (10,3%)	5 (17,2%)	1 (7,1%)	0	8 (13,8%)	1 (3,6%)

ADHD: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, ADHD-RS: Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale, BMI: Body-Mass-Index, kg: Kilogramm, PKU: Phenylketonurie, POMS: Profile of Mood States; SD: Standardabweichung, TMD: Total Mood Disturbance

[1] Eine Diät galt als proteinrestriktiv, wenn mehr als 75% der täglichen Proteinmenge in Form von medizinischen Lebensmitteln zugeführt wurden.

Quelle: CSR 302 Tabelle 14.1.3.2, Tabelle 14.1.4.2, Tabelle 14.1.4.5, Tabelle 14.1.5.2, Tabelle 14.2.4.4

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Beginn der Studie BMN 165-302 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)

Studie BMN 165-302	**Total (n=215)**
Gewicht (kg) Mittelwert (± SD) Minimum, Maximum	n=214 79,3 (21,15) 41,5, 143,0
Größe (cm) Mittelwert (± SD) Minimum, Maximum	n=214 168,2 (9,50) 143,5, 192,0
BMI (kg/m^2) Mittelwert (± SD) Minimum, Maximum <25 >=25 to <30 >=30 Fehlend	n=214 27,9 (6,66) 17,1, 46,7 85 (39,5%) 58 (27,0%) 71 (33,0%) 1 (0,5%)
Phenylalanin im Blut (µmol/l) Mittelwert (± SD) Minimum, Maximum	n=215 1.225,6 (378,98) 285,0, 2.229,0
ADHD-RS Unaufmerksamkeit Mittelwert (± SD) Minimum, Maximum	n= 195 9,6 (6,15) 0,0, 26,0
ADHD-RS Unaufmerksamkeit >9 Mittelwert (± SD) Minimum, Maximum	n=88 15,4 (3,92) 10,0, 26,0
POMS TMD (Beobachterbewertung) Mittelwert (± SD) Minimum, Maximum	n=124 30,3 (32,06) -24,0, 122,0
POMS TMD (Selbstbericht) Mittelwert (± SD) Minimum, Maximum	n=138 36,4 (30,00) -17,0, 128,0
PKU POMS TMD (Selbstbericht) Mittelwert (± SD) Minimum, Maximum	n=138 16,0 (13,17) -8,0, 53,0
PKU POMS Verwirrtheit (Selbstbericht) Mittelwert (± SD) Minimum, Maximum	n=138 4,0 (2,61) 0,0, 11,0
Proteinaufnahme aus natürlichen Quellen („intact food“) - g Mittelwert (± SD) Minimum, Maximum	n=196 38,4 (27,96) 3,6, 155,3

Studie BMN 165-302	**Total (n=215)**
Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmittel - g Mittelwert (± SD) Minimum, Maximum	n=196 27,9 (29,08) 0,0, 120,0
Proteinrestriktive Diät[1] – n (%)	36 (16,7%)
ADHD: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, ADHD-RS: Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale, BMI: Body-Mass-Index, kg: Kilogramm, PKU: Phenylketonurie, POMS: Profile of Mood States; SD: Standardabweichung, TMD: Total Mood Disturbance [1] Eine Diät galt als proteinrestriktiv, wenn mehr als 75% der täglichen Proteinmenge in Form von medizinischen Lebensmitteln zugeführt wurden. Quelle: CSR 302 Tabelle 9.2.1	

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Design der Studie BMN 165-301

Das Design der Studie ist in Tabelle 4-111 gemäß den CONSORT-Kriterien detailliert beschrieben.

Bei der Studie BMN 165-301 handelt es sich um eine randomisierte, offene Studie mit dem Hauptziel, die Sicherheit und Verträglichkeit von Pegvaliase in Dosen von 20 und 40 mg/Tag nach einem vorgegebenen Dosierungsschema zu untersuchen. An der Studie nahmen bislang nicht mit Pegvaliase behandelte Patienten teil und die Patienten injizierten sich die Prüfpräparate nach umfangreicher Schulung selbst. Aufgrund der zu erwartenden Überempfindlichkeitsreaktionen bei bislang nicht mit Pegvaliase behandelten Patienten war eine Verblindung der Studie kaum möglich. Das Dosierungsschema bestand aus einer Induktionsphase, in der Pegvaliase einmal wöchentlich verabreicht wurde, gefolgt von einer Titrationsphase, in der die Dosis schrittweise auf 20 bzw. 40 mg/Tag gesteigert wurde, und einer anschließenden Erhaltungsphase, in der die Dosis beibehalten wurde (Abbildung 5).

Während der ersten 16 Wochen war während und über mindestens eine Stunde nach den Pegvaliase-Injektionen die Anwesenheit eines sachkundigen Erwachsenen erforderlich.

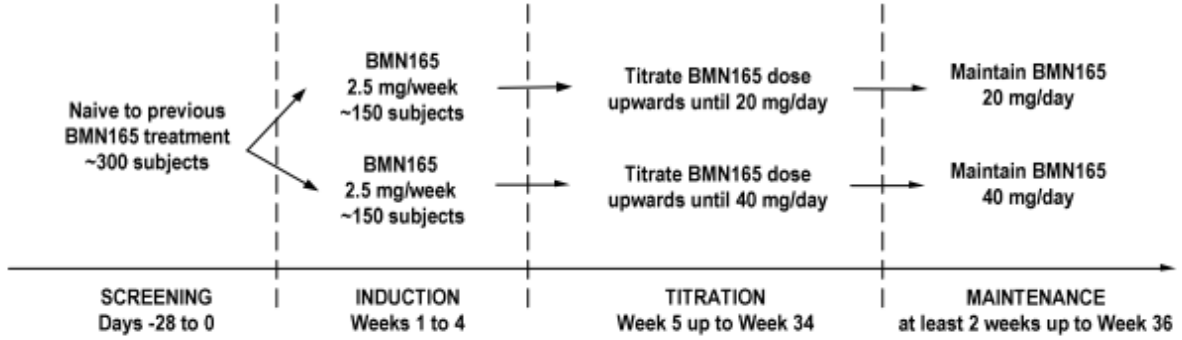


Abbildung 5: Design der Studie BMN 165-301

Quelle: CSR 302 Abbildung 8.1.1

Während der Studie überwachte ein unabhängiges Expertengremium (DMC) die Sicherheit der Studienteilnehmer und stand dem Sponsor beratend zur Seite.

Ein- und Ausschlusskriterien

An der Studie nahmen bislang nicht mit Pegvaliase behandelte Patienten im Alter zwischen 16 und 70 Jahren mit PKU und einem Phenylalaninwert im Blut über 600 µmol/l teil. Nach Rücksprache mit der FDA wurde das Einschlusskriterium im August 2014 auf 18 Jahre erhöht. Wie in der Studie BMN 165-302 sollten die Patienten ihre Proteinaufnahme (natürliche und medizinische Nahrungsquellen) im Studienverlauf möglichst beibehalten und wurden während der Studie von einem Diätassistenten überwacht und betreut. Eine Behandlung mit Sapropterin oder langen neutralen Aminosäuren sollte spätestens 14 Tage vor der ersten Dosis mit Pegvaliase abgesetzt werden. Die Dosis von Begleitmedikationen zur Behandlung neuropsychiatrischer Erkrankungen sollte während der Studie möglichst nicht geändert werden, sofern dies nicht ärztlich anders verordnet war.

Interventionen und Randomisierung

Die Behandlung umfasste eine Induktions-, Titrations- und Erhaltungsphase. Alle Patienten injizierten initial subkutan 2,5 mg/Woche Pegvaliase und wurden anschließend auf die randomisierte Zieldosis von 20 oder 40 mg/Tag titriert. Die Patienten setzten zunächst die Ampullen ein und später (ab März 2014) die Fertigspritzen als anwenderfreundlichere Applikationsform. Insgesamt 134 Patienten wendeten ausschließlich Ampullen an und 113 Patienten setzten ausschließlich Fertigspritzen ein. Vierzehn Patienten setzten beide Applikationsformen ein.

Die Patienten wurden den beiden Behandlungsgruppen unter Einsatz eines Interaktiven Web Response Systems (IWRS) im Verhältnis 1:1 zugeteilt. Die Patienten wurden nach dem letzten Phenylalaninwert im Blut vor Studientag 1 stratifiziert (600-900 µmol/l und >900 µmol/l).

Tabelle 4-19: Dosierung von Pegvaliase zur subkutanen Injektion während der Induktions-, Titrations- und Erhaltungsphase

Studienphase	**Dauer**	**Wöchentliche Dosis (mg)**	**Einzeldosis (mg)**	**Anzahl Dosen/ Woche**
Induktion	4 Wochen	2,5[1]	2,5	1
		2,5[1]	2,5	1
		2,5	2,5	1
		2,5	2,5	1
Titration	Bis zu 30 Wochen	5	10	2[2]
		10	10	1
		20	10	2[2]
		40	10	4
		70	10	7
		140 (20 mg/Tag)[3]	20	7
		280 (40 mg/Tag)[3]	40	7
Erhaltung	Mindestens zwei Wochen	20 oder 40 mg/Tag		

[1] Die Patienten injizierten mindestens die ersten beiden Dosen im Krankenhaus.

[2] Wenn möglich, sollte die Dosen nicht an zwei aufeinander folgenden Tagen injiziert werden.

[3] Die Patienten führten die randomisierte Behandlung mit 20 oder 40 mg/Tag über mindestens 26 und höchstens 36 Wochen fort.

Quelle: CSR 301 Tabelle 8.4.1.1

Endpunkte

Hauptziel der Studie war es, die Sicherheit und Verträglichkeit von Pegvaliase in einer Dosis von 20 bzw. 40 mg/Tag nach dem vorgegebenen Dosierungsschema bei Selbstapplikation zu überprüfen.

Sekundärer Endpunkt der Studie war die Änderung des Phenylalaninwerts im Blut bezogen auf den Ausgangswert vor der ersten Pegvaliase-Behandlung. Die Studie war nicht konzipiert, um die Wirksamkeit von Pegvaliase zu untersuchen.

Tertiäre Endpunkte waren wie folgt: ADHD RS Gesamtskala und Subskalen zur Unaufmerksamkeit und Überaktivität, POMS- und PKU-spezifische POMS-Fragebögen und Proteinaufnahme aus natürlichen und medizinischen Nahrungsquellen.

Statistische Analysen

Hinsichtlich der Sicherheitsparameter waren keine statistischen Analysen vorgesehen. Zur Analyse des sekundären Endpunkts „Änderung des Phenylalaninwerts im Blut“ wurde wie in der Studie BMN 165-302 ein MMRM-Modell (Mixed-Effect-Model-Repeated-Measures) ohne Imputation eingesetzt. Die tertiären Endpunkte wurden in ähnlicher Weise ausgewertet. Zusätzlich waren explorative Phenylalanin-Responder-Analysen vorgesehen. Die Unterschiede zwischen den Dosisgruppen wurden mithilfe eines ANCOVA-Modells untersucht. Weiterhin

wurde untersucht, ob die Sicherheit und Wirksamkeit zwischen den beiden Applikationsformen (Ampulle und Fertigspritze) vergleichbar sind. Die Signifikanztests waren in der Regel zweiseitig auf einem Niveau von 0,05.

Alle Wirksamkeitsanalysen bezogen sich auf die ITT-Population, d. h., alle Patienten entsprechend ihrer randomisierten Zuteilung unabhängig davon, ob sie die Behandlung erhalten hatten oder nicht. Zur Analyse der Sicherheit wurden alle Patienten herangezogen, die mindestens einmal Pegvaliase erhalten hatten.

Analysezeitraum

Der erste Patient wurde am 21. Mai 2013 in die Studie eingeschlossen und der letzte Patient am 25. November 2015 untersucht. Die dargestellten Ergebnisse bilden den finalen Datenschnitt ab.

Studienpopulation

Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 4-18 dargestellt

Da sich das vorliegende Dossier hauptsächlich auf die Langzeitdaten aus der Studie BMN 165-301 und BMN 165-302, sowie auf die Doppelblindphase Teil 2 der Studie BMN 165-302bezieht und die Studie BMN 165-301 keinen aktiven Kontrollarm besitzt (Placebo oder Vergleichstherapie) wird auf eine Diskussion der Charakteristika der Behandlungsgruppen bzw. deren Vergleichbarkeit verzichtet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie 165-301 fand in den USA statt, an der Studie nahmen fast ausschließlich Weiße kaukasischer Abstammung teil (Tabelle 4-16). Das Patientenkollektiv ist daher für Patienten europäischer Abstammung repräsentativ und die genetische Diversität der PKU-Mutationen dürfte insgesamt mit Deutschland vergleichbar sein.

Design der Studie BMN 165-302

Das Design der Studie ist gemäß der CONSORT-Kriterien detailliert beschrieben.

Bei der Studie BMN 165-302 handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie (Teil 2) bei mit Pegvaliase vorbehandelten PKU-Patienten, die insgesamt vier aufeinander folgende Studienphasen umfasst. Teil 1 diente der Überprüfung, ob die Patienten für Teil 2 der Studie geeignet sind (>20% Phe Reduktion im Blut und Beibehaltung der randomisierten Dosis) und der Sicherheit der Selbstbehandlung mit Pegvaliase bei bereits vorbehandelten Patienten (3-13 Wochen). Für Teil 2 wurden die Probanden nach des mittleren Phenylalaninwerts im Blut der letzten zwei Messungen in Teil 1 (≤600 µmol/l oder >600 µmol/l entspricht) und nach dem ADHD RS IV IA (Prüfarzt bewertet) im Vergleich zu Baseline aus der Studie BMN 165-301 (≤12 oder >12 oder fehlend [für Probanden, die Pegvaliase in Phase 2 Studie initiierten]) stratifiziert. Teil 2 der hier relevanten 8-wöchigen Doppelblindphase, in der die Patienten entweder mit Pegvaliase weiterbehandelt oder randomisiert auf Placebo umgestellt wurden („randomised discontinuation trial“, RDT). An der Studie konnten nur Patienten teilnehmen, bei denen die Behandlung mit Pegvaliase bereits in einer früheren Studie

eingeleitet worden war (hauptsächlich Studie BMN 165-301 sowie einige, wenige Patienten aus Phase 2-Studien). Das RDT-Design wurde zum einen gewählt, da Überempfindlichkeitsreaktionen auf Pegvaliase erfahrungsgemäß hauptsächlich zu Beginn der Behandlung auftreten und das Risiko einer Entblindung daher geringer war. Zum anderen erhielten die Patienten nur über einen verhältnismäßig kurzen Zeitraum ein (unwirksames) Placebo, da sie sonst einem zu hohen Risiko ausgesetzt waren, neurokognitive Komplikationen, aufgrund zu hoher Phenylalaninwerte, zu bekommen. Außerdem bestand die Gefahr, dass bei einer längeren Placebo-Phase wieder verstärkt Nebenwirkungen nach Beginn der Therapie mit Pegvaliase auftreten würden. In Teil 3 (6 Wochen) wurde die Pharmakokinetik und -dynamik von Pegvaliase bei Mehrfachgabe untersucht. Neben Teil 2 der Studie BMN 165-302 wird auch Teil 4 für die Bewertung der Wirksamkeit als relevant angesehen, da hier die Langzeiteffekte der Pegvaliase-Fertigspritze auf die Phenylalaninwerte, Unaufmerksamkeit, Stimmung und die diätische Proteinaufnahme aus natürlichen und medizinischen Lebensmitteln untersucht werden. Dieser Teil wurde auch von der EMA als pivotal bewertet und dauert noch an (bis zu 274 Wochen).

Seit Beginn der Studie überwacht ein unabhängiges Expertengremium (Data Monitoring Committee, DMC) die Sicherheit der Studienteilnehmer und steht dem Sponsor beratend zur Seite.

Nachfolgend sind die vier Studienphasen inklusive deren Ziele kurz beschrieben:

Teil 1: An Teil 1 nahmen Patienten der Vorläuferstudie BMN 165-301 teil, die die randomisierte Behandlung mit 20 oder 40 mg/Tag Pegvaliase in Teil 1 fortsetzten. Einige der eingeschlossenen Patienten gingen aus Phase 2-Studien in Teil 1 über und wurden erst zu Beginn von Teil 2 den beiden Dosisgruppen im Verhältnis 1:1 randomisiert zugeteilt. Die Patienten wurden über drei bis zu höchstens 13 Wochen mit Pegvaliase behandelt. Ziel von Teil 1 war es, ein Patientenkollektiv zu identifizieren, deren Phenylalaninkonzentration unter Pegvaliase-Behandlung um mindestens 20% abgesunken war verglichen mit dem Wert vor der ersten Behandlung (d.h., Baseline der jeweiligen Vorläuferstudie). Diese Patienten, die auf die Pegvaliase-Behandlung pharmakologisch angesprochen hatten, erschienen besser geeignet als die Gesamtpopulation, um den Behandlungseffekt bzw. die Umkehr desselben unter Placebo in Teil 2 nachzuweisen. Patienten, bei denen die Phenyalaninspiegel bis Woche 13 um weniger als 20% abgesunken waren oder die die Dosis von 20 oder 40 mg/Tag Pegvaliase nicht durchgängig beibehielten, gingen aus Teil 1 direkt zu Teil 4 über.

Teil 2: Bei diesem Teil handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Diskontinuationsstudie, deren primäres Wirksamkeits-Ziel es war die Phenylalaninwerte der Patienten zu bewerten, die mit Pegvaliase 20 oder 40mg/Tag vs Placebo behandelt werden. Sekundäres Wirksamkeits-Ziel war es die Unachtsamkeits-und Stimmungssymptome zu bewerten und die Sicherheit von Pegvaliase zu untersuchen. Dieser Teil wird in den unteren Abschnitten näher beschrieben.

Teil 3: Der 6-wöchige Teil 3 nach Abschluss von Teil 2 hatte ein offenes Design und die Patienten behielten die Pegvaliase-Dosis bei (20 oder 40 mg/Tag). Teil 3 hatte zum Ziel, die

PK/PD von Pegvaliase nach Mehrfachdosierung zu charakterisieren sowie die PK der beiden Applikationsformen zu vergleichen (Ampulle mit separater Spritze in Teil 3A und Fertigspritze in Teil 3B).

Teil 4: Bei Teil 4 über bis zu 274 Wochen (ab Amendment #4) handelt es sich um eine offene Folgestudie mit dem Ziel, die Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit von Pegvaliase zu charakterisieren. Die Rekrutierung von Teil 4 ist abgeschlossen, die Studie dauert allerdings noch an. Unter bestimmten Bedingungen und nach Absprache konnte die Pegvaliase-Dosis auf bis zu 60 mg/Tag erhöht werden und der zulässige Dosisbereich lag zwischen 5 und 60 mg/Tag. Während Teil 4 kam ausschließlich die unterdessen zugelassene Pegvaliase-Fertigspritze zum Einsatz.

Die Patienten konnten Teil 4 unter verschiedenen Konditionen beginnen:

- Direkt aus Teil 1 (vorausgesetzt, die Patienten erfüllten die Eignungskriterien für Teil 2 nicht): Die Patienten erhielten 40 mg/Tag Pegvaliase oder die letzte gut verträgliche Dosis aus Teil 1.

- Direkt aus Teil 2 beschränkt auf Patienten, die die Teil 2 aufgrund eines UEs abgebrochen hatten: Diese Patienten erhielten Pegvaliase in einer Dosis von 40 mg/Tag.

- Direkt aus Teil 3 nach Abschluss von Teil 2: Patienten, denen im Rahmen der Studie BMN 165-301 eine Dosis von 20 mg/Tag Pegvaliase randomisiert zugeteilt worden war, injizierten während der ersten Woche 20 mg/Tag und erhöhten die Dosis anschließend auf 40 mg/Tag. Patienten mit einer Tagesdosis von 40 mg behielten diese in Teil 4 bei.

  ODER

- Direkt aus der Studie 165-301 (Patienten, die die ihnen zugeteilte Dosierung von 20 oder 40 mg/Tag nicht einhalten konnten oder die zu einem Zeitpunkt in die Studie aufgenommen worden waren, als Teil 2 der Studie BMN 165-302 bereits abgeschlossen war) oder einer der der Phase 2 Studien (PAL-003 oder 165-205): Die Patienten erhielten eine Tagedosis von 5, 10, 20, 40 oder 60 Pegvaliase, je nach Verträglichkeit (und Wirksamkeit).

Abbildung 6 beschreibt das Design und die Studienphasen graphisch.

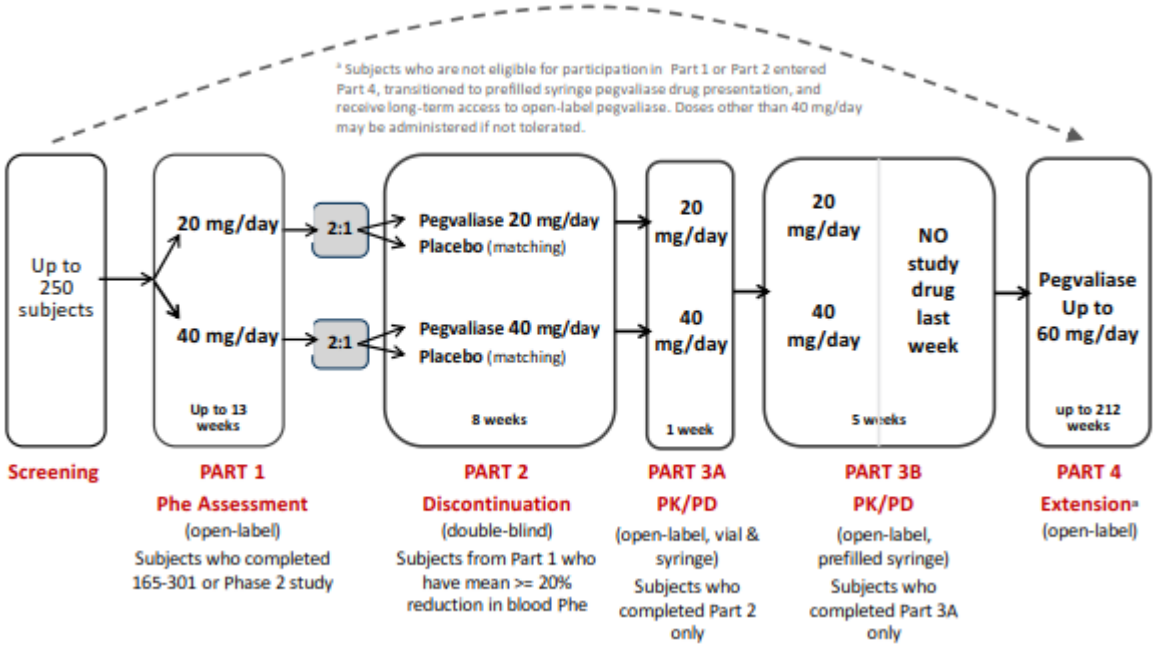


Abbildung 6: Design der 4-teiligen RDT-Studie BMN 165-302

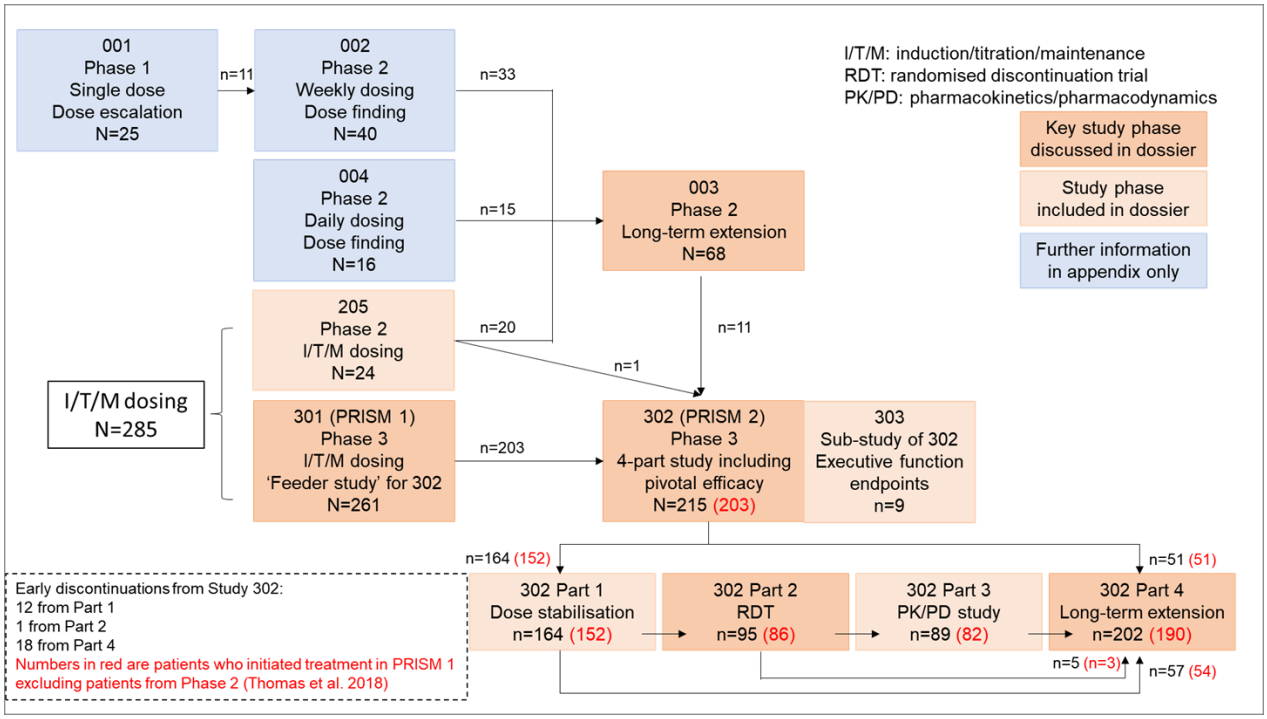


Abbildung 7: Patientenfluss der Studie BMN 165-302 sowie der Vorläuferstudien

I/T/M Induction/Titration/Maintenance

- 165-205 (N=24): Ein Patient beendete die Studie und zwei brachen diese aufgrund eines UEs ab. Insgesamt 21 Patienten wechselten in die Studien PAL-003 (n=20) und 165-302 (n=1).

- PAL-003 (N=68): Insgesamt 37 Patienten nehmen weiterhin an der Studie teil und 20 haben diese vorzeitig beendet. Elf Patienten wechselten zur Studie 165-302.

- 165-301 (N=261): Vier Patienten beendeten die Studie und 48 bzw. sechs Patienten brachen die Studie bzw. Behandlung ab. Insgesamt 203 Patienten gingen in die Studie 165-302 über.
- Drei Patienten begannen die Behandlung in PAL-002, wechselten in PAL-003 und anschließend in 165-302 (Teil 4). Fünf Patienten wurden zunächst in PAL-004 eingeschlossen und gingen anschließend in PAL-003 bzw. 165-302 (Teil 4) über. Drei Patienten wurden zunächst in 165-205 behandelt und nachfolgend in PAL-003 und 165-302 (Teil 4).

Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie BMN 165-302 wurden erwachsene PKU-Patienten im Alter zwischen 16 und 70 Jahren aufgenommen, vorausgesetzt, sie hatten bereits an einer früheren Pegvaliase-Studie teilgenommen (PAL-003, 165-205, oder 165-301) und über mindestens 14 Tage vor der Screening-Visite die Pegvaliase-Dosierung nicht verändert. Voraussetzung für den Einschluss in die Pegvaliase-Vorläuferstudien war u. a. ein Phenylalaninwert im Blut oberhalb von 600 µmol/l.

Ausgenommen Pegvaliase war keine andere Therapie zur Behandlung der PKU einschließlich großen neutralen Aminosäuren erlaubt. Teilnehmer des KUVAN-Registers PKUDOS (PKU Demographics, Outcomes and Safety) waren aus der Studie ausgeschlossen, es sei denn, sie beendeten die Register-Studie. Patienten, die zuvor mit Sapropterin (Kuvan®) behandelt wurden, sollten dieses spätestens 14 vor Erhalt der ersten Dosis Pegvaliase absetzen. Die Ergebnisse aus Teil 2 und Teil 4 der Studie BMN 165-302 werden weiter in den unteren Abschnitten diskutiert.

An Teil 2 (165-302) durften nur diejenigen Patienten teilnehmen, deren Phenylalaninspiegel sich unter Pegvaliase-Therapie im Mittel um mindestens 20% reduziert hatte, bezogen auf den Wert vor der ersten Behandlung. Weiterhin war Voraussetzung, dass die Patienten die ihnen randomisiert zugeteilte Dosis von 20 oder 40 mg/Tag Pegvaliase während Teil 1 konstant beibehielten. Die Patienten waren angehalten, ihre Proteinaufnahme sowohl in Form üblicher als auch medizinischer Nahrungsmittel während der Studie möglichst beizubehalten. Dies galt als erfüllt, wenn sich die Proteinaufnahme sowohl aus natürlichen als auch medizinischen Nahrungsquellen um weniger als 10% änderte. Bei größeren Abweichungen (≥25%) griff der verantwortliche Diätassistent beratend ein und konnte nach Absprache mit dem Monitor ggf. weitere Maßnahmen einleiten. Fiel der Phenylalaninspiegel auf 30 µmol/l oder niedriger ab, änderte der Diätassistent die Diätvorgaben. Die Testperson wurde angewiesen ihr intaktes Protein um 10 g zu erhöhen und ihr medizinisches Nahrungsprotein um 5 g zu verringern. Diese erhöhte Zufuhr war die neue Referenzgrundlage für die Aufnahme von Nahrungsproteinen für zukünftige Ernährungsbewertungen.Vor Studienbeginn überprüfte ein Ernährungsberater, ob die Patienten grundsätzlich in der Lage sind, die Diätvorgaben während der Studie einzuhalten. Die Dosis von Begleitmedikationen für psychiatrische Erkrankungen, insbesondere ADHD, Depressionen oder Angst, sollte vor und während der Studie möglichst nicht geändert werden, es sei denn, dies war medizinisch angezeigt. Sollte dies erforderlich sein, mussten die Patienten Teil 2 beenden und konnten die Behandlung in Teil 4 fortführen. In Teil 4 waren die Patienten auch angehalten ihre Diät konstant zu halten.

Interventionen und Randomisierung

Während Teil 2 injizierten sich die Patienten (oder deren Betreuer) 20 oder 40 mg/Tag Pegvaliase oder äußerlich nicht unterscheidbare Placebo-Präparate subkutan über insgesamt 8 Wochen. Die Patienten (Betreuer) setzten dazu die Ampullen mit separater Spritze ein.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen randomisiert und doppelblind unter Einsatz eines IWRS im Verhältnis 2:1 zugeteilt:

- 20 mg/Tag-Gruppe (2:1): 20 mg/Tag Pegvaliase oder entsprechendes Placebo,

- 40 mg/Tag-Gruppe (2:1): 40 mg/Tag Pegvaliase oder entsprechendes Placebo.

Die Patienten wurden nach den letzten beiden Phenylalaninwerten aus Teil 1 (≤600 oder >600 µmol/l) sowie des ADHD RS-IV-Scores (Prüfarzt) zu Baseline der Studie 165-301 (≤12 oder >12 oder fehlend [Patienten aus Phase-2-Studien]) stratifiziert.

Patienten, die die Kriterien für Teil 2 nicht erfüllten oder Teil 2 aufgrund von UEs nicht abschließen konnten, wechselten in Teil 4 und wurden mit einer tolerierbaren Dosis zwischen 5 und 60 mg/Tag Pegvaliase weiterbehandelt. Die Dosis konnte im Ermessen des Prüfarztes und nach Absprache auf bis zu 60 mg/Tag gesteigert werden. Voraussetzung hierfür war, dass der Patient über mindestens 52 Wochen mit Pegvaliase behandelt worden war und davon mindestens 8 Wochen in einer Tagesdosis von 40 mg. Bei Auftreten von UEs und Hypophenylalanämie konnte die Dosis zu jedem Zeitpunkt reduziert werden.

Endpunkte

Ziele in Teil 1:

- Überprüfung, ob die Patienten für Teil 2 der Studie geeignet sind

- Sicherheit der Selbstbehandlung mit Pegvaliase bei bereits vorbehandelten Patienten

Ziele in Teil 2:

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war definiert als Änderung des Phenylalaninwerts im Blut zwischen Baseline und Woche 8 von Teil 2. Dabei entsprach Baseline dem letzten, in der Studie 165-302 gemessenen Wert vor der ersten Dosis in Teil 2 (Tag 1).

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren (bezogen auf oben genannten Zeitraum):

- Änderung der ADHD RS-IV Subskala Unaufmerksamkeit (Prüfarzt-bewertet) beschränkt auf symptomatische Patienten (d. h., Score >9 Punkte zu Baseline der Studie 165-301)

- Änderung der ADHD RS-IV Subskala Unaufmerksamkeit (Prüfarzt-bewertet) bezogen auf das Gesamtkollektiv

- Änderung des PKU-POMS-Scores Subskala Verwirrtheit sowie Stimmungsstörungen (TMD) und POMS TMD, jeweils bewertet durch die Patienten selbst

Tertiärer Wirksamkeitsendpunkt waren:

Charakterisierung der Nahrungsproteinzufuhr aus medizinischer Nahrung und intakter Nahrung

Ziele in Teil 3:

- Pharmakokinetik und -dynamik von Pegvaliase bei Mehrfachgabe

- Pharmakokinetischer Vergleich zweier Pegvaliase-Formulierungen (Ampulle und Spritze getrennt vs. Fertigspritze)

Ziele von Teil 4:

- Langzeiteffekt von Pegvaliase auf die Phenylalaninwerte im Blut
- Unaufmerksamkeit, Überaktivität und Stimmung unter Langzeitbehandlung mit Pegvaliase
- Sicherheit der Langzeitbehandlung mit Pegvaliase-Fertigspritzen (mehrere Dosierungen)
- Diätische Proteinaufnahme aus üblichen und medizinischen Lebensmitteln

Statistische Analysen

Die Wirksamkeitsanalyse von Teil 2 fand protokollgemäß statt nachdem alle Patienten diesen abgeschlossen oder vorzeitig abgebrochen hatten. Die primäre Analyse des primären Endpunktes und der sekundären Endpunkte bezog sich auf die mITT-Population, d. h., alle Patienten, die die Pegvaliase-Zieldosis (20 oder 40 mg/Tag) erreichten und deren Phenylalaninspiegel um mindestens 20% abgesunken war, bezogen auf Baseline der Vorläuferstudie.

Gemäß SAP wurde zunächst überprüft, ob es aus statistischer Sicht zulässig ist, die beiden Placebogruppen zusammenzufassen oder sich die Gruppen hinsichtlich des Carryover-Effekts unterscheiden. Hierzu wurde die Änderung des Phenylalaninspiegels von Baseline bis Woche 8 mithilfe eines MMRM-Models zwischen den Gruppen verglichen. Ab einem p-Wert von 0,1 und niedriger durften die Placebogruppen gemäß SAP nicht zusammengefasst werden. Die Primäranalyse bezog sich auf den Vergleich zwischen der kombinierten Pegvaliase-Gruppe (20 und 40 mg/Tag) vs. jeder der Placebogruppen getrennt. Falls beide Vergleiche auf einem Niveau von $p<0,05$ oder mindestens einer der Vergleiche auf einem Niveau von $p<0,025$ signifikant zugunsten der Pegvaliase-Gruppe waren, galt das Studienergebnis als positiv. Zur Analyse wurde das MMRM-Model unter Einsatz des Hochberg-Verfahrens herangezogen.

Die sekundären Endpunkte wurden in ähnlicher Weise ausgewertet (siehe Tabelle 4-112 im Anhang für Details).
Neben der primären Analysepopulation (mITT siehe oben) waren folgende Auswertungskollektive für Teil 2 im SAP definiert:

- ITT (Intention to treat): Alle in Teil 2 randomisierten Patienten
- PP (protokollgemäß, per Protokoll): Die PP-Population umfasst alle Patienten des mITT-Kollektivs, die Teil 2 protokollgemäß und ohne größere Protokollverletzungen abgeschlossen hatten. Diese wurde bereits vor Entblindung der Studie festgelegt.
- Sicherheit: In die Sicherheitsanalyse wurden alle mindestens einmalig in Teil 2 behandelten Patienten eingeschlossen, je nachdem, welche Behandlung sie tatsächlich erhalten hatten („as treated“).

Gemäß SAP sollten die Daten aller Patienten, die an den offenen Studienteilen 1, 3 und 4 teilgenommen hatten, ausgewertet werden, unabhängig davon, ob es sich um Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte handelt. Zudem bestand die Möglichkeit, die Sicherheitsdaten getrennt nach Studienphasen oder die Langzeitdaten aus Teil 4 einschließlich der Daten aus der Studie 165-301 auszuwerten. Zusätzlich waren folgende Langzeitanalysen prospektiv definiert:

- RDT: Alle Patienten der mITT-Population aus der Studie 165-301, die in Teil 2 (BMN 165-302) randomisiert worden waren und Teil 4 (165-302) begonnen hatten

- Nicht-RDT: Alle Patienten, die die Behandlung in der Studie 165-301 begonnen und in Teil 4 (165-302) fortgesetzt hatten, allerdings beschränkt auf Patienten, die das Phenylalanin-Einschlusskriterium von Teil 2 (20%ige Abnahme) nicht erfüllt hatten

Analysezeitraum

Der erste Patient wurde am 29. Juli 2013 eingeschlossen. Die Teile 1, 2 und 3 der Studie sind abgeschlossen und der offene Teil 4 dauert noch an, es werden allerdings keine Patienten mehr in die Studie aufgenommen. Für Teil 2 bilden die dargestellten Ergebnisse den finalen Datenschnitt ab. Für Teil 4 ist der Datenschnitt vom 23. September 2016 dargestellt. Zu diesem Zeitpunkt nahmen 166 Patienten (82,8%) noch aktiv an der Studie teil, wovon 14 Teilnehmer (6,9%) weniger als 41 Wochen in Teil 4 behandelt worden waren. Weitere 14 (6,9%) bzw. 8 Patienten (4,0%) hatten die Studie bereits vor bzw. nach Woche 41 abgebrochen. Des Weiteren werden Langzeitdaten über 12, 18, 24 und 36 Monaten verwendet, um die Langzeitwirksamkeit von Pegvaliase zu zeigen.

Das Studienprotokoll wurde insgesamt viermal ergänzt (am 10. Januar 2014, 8. August 2014, 15. Dezember 2015 und 31. März 2017), wobei die Hauptänderungen Amendment #2 betreffen (siehe Anhang 4-E, Tabelle 4-112). Die durch Amendment #2 festgelegten Änderungen wurden den Studienzentren teilweise bereits vorab zwischen März und Mai 2014 schriftlich mitgeteilt. Insgesamt 34 Patienten wurden nach Amendment #1 in Teil 1 der Studie aufgenommen und 82 Patienten nach Amendment #2; weitere 51 Patienten begannen unter Amendment #2 direkt mit Teil 4. Zum Zeitpunkt von Amendment #3 war die Rekrutierung bereits abgeschlossen. Amendment #4 vom 31.03.2017 betrifft den vorliegenden Datenschnitt nicht.

Studienpopulation

Insgesamt 95 Patienten wurden in die randomisierte Doppelblindphase Teil 2 eingeschlossen. Davon erfüllten 86 Patienten das durch Protokoll-Amendment #2 festgelegte Phenylalanin-Kriterium (mindestens 20%ige Abnahme) und die Kriterien der mITT-Population. Die verbleibenden Patienten hatten Teil 2 bereits begonnen, bevor Amendment #2 in Kraft war.

<u>Patientencharakteristika</u>

Die demographischen und Patientencharakteristika der Teilnehmer der Studie BMN 165-302 sind in Tabelle 4-17 dargestellt (Baseline von Teil 2, wenn nicht anders angegeben, jeweils bezogen auf die mITT-Population). Die Patienten der mITT-Population waren zu Beginn von Teil 2 in allen Gruppen im Durchschnitt etwa 31 Jahre alt. Das Geschlechterverhältnis war in

der kombinierten Pegvaliase-Gruppe in etwa ausgeglichen, während in den Placebogruppen der Anteil männlicher Patienten leicht überwog (Tabelle 4-17). Bei einem mittleren BMI (SD) von 28,3±6,59 (Pegvaliase) bzw. 29,9±6,98 kg/m2 (Placebo) waren die meisten Patienten übergewichtig oder sogar adipös. Bei nur 36,2% der mit Pegvaliase und 28,6% der mit Placebo behandelten Patienten lag der BMI unter 25 kg/m2 (CSR 302 Tabelle 14.1.4.2). Die überwiegende Mehrzahl der Studienteilnehmer war weiß (98,1%; CSR 302 Tabelle 9.2.1).

Änderung der Phenylalaninwerte im Blut

Vor der ersten Behandlung mit Pegvaliase (Baseline der Vorläuferstudien) lag der mittlere Phenylalaninwert im Blut mit 1.225,6 (SD 378,98) µmol/l (Gesamtpopulation; CSR 302 Tabelle 9.2.1) deutlich oberhalb des bei erwachsenen PKU-Patienten akzeptablen Bereichs von 600 µmol/l gemäß EU-Leitlinie [30]. Der Median betrug 1.196,0 µmol/l. Der mittlere (SD) Phenylalaninwert im Blut vor der ersten Behandlung mit Pegvaliase war in der 20 mg/Tag Placebo- (1.459,1±354,71 µmol/l) und kombinierten Pegvaliase-Gruppe (1.318,0±351,09 µmol/l) insgesamt vergleichbar und lag etwas höher als in der 40 mg/Tag Placebogruppe (1.108,9±266,84 µmol/l; CSR 302 Tabelle 9.2.1). Unter Behandlung mit Pegvaliase nahm der mittlere Phenylalaninwert im Blut vom Zeitpunkt der ersten Dosis Pegvaliase bis zum Beginn von Teil 2 gruppenübergreifend deutlich auf unter 600 µmol/l ab und lag dementsprechend innerhalb des in der EU empfohlenen Bereichs [30]. Der Phenylalaninwert im Blut war zu Beginn von Teil 2 in der 20 mg/Tag Placebogruppe (563,9±504,62 µmol/l) im Mittel (SD) etwas höher als in der 40 mg/Tag Placebo- (508,2±363,68 µmol/l) und kombinierten Pegvaliase-Gruppe (503,9±520,28 µmol/l; Tabelle 4-17).

Änderung der Unaufmerksamkeit

Bei bislang noch nicht mit Pegvaliase-behandelten Patienten betrug der mittlere Score (SD) in den Vorläuferstudien 9,6±6,15 Punkte und der Median 8,0 Punkte (CSR 302 Tabelle 9.2.1). Nach den ADHD-RS-Auswertungen zu Beginn von Teil 2 waren die Patienten der 40 mg/Tag Placebogruppe etwas weniger von Aufmerksamkeitsstörungen betroffen als die Patienten der 20 mg/Tag Placebo- und Pegvaliase-Gruppe (Mittelwert ± SD: 2,9±3,68 vs. 5,0±4,26 vs. 5,9±5,54; Tabelle 4-17). Dies bedeutet, dass die Mehrzahl der Patienten zu Beginn von Teil 2 gruppenübergreifend nur noch leichte Aufmerksamkeitsstörungen ohne Symptome aufwies (symptomatisch oberhalb von 9 Punkten, Bereich 0-27 Punkte) [32] und zu diesem Zeitpunkt nur noch wenig Änderungspotential bestand.

Änderung der neurokognitiven Funktion und Stimmungssymptomen

Mit dem POMS Wert werden die folgenden Dimensionen erfasst: Verwirrtheit, Ermüdung, Depression (Niedergeschlagenheit), Anspannung/Angst, Tatkraft und Ärger. Vor der ersten Pegvaliase-Behandlung (Baseline der Vorläuferstudien) betrug der mittlere POMS TMD-Wert 42,8±36,53 Punkte in der Pegvaliase-Gruppe und 27,1±31,81 Punkte in der Placebogruppe

(Tabelle 4-17). Zu Beginn von Teil 2 waren die Werte zwischen den Gruppen demgegenüber weitgehend vergleichbar (21,6±33,89 Punkte Pegvaliase vs. 17,8±23,25 Punkte Placebo;Tabelle 4-17). Für den POMS TMD liegen normative Werte aus einer Untersuchung bei 400 amerikanischen Erwachsenen vor. Der mittlere (SD) Score betrug bei Männern 14.8±32.7 Punkte und bei Frauen 20.3±33.1 Punkte [77]. Vor der ersten Pegvaliase-Behandlung war die Stimmung der PKU-Patienten, insbesondere derjenigen der Pegvaliase-Gruppe, deutlich eingeschränkt, während sich die Werte nach Pegvaliase-Behandlung (Baseline von Teil 2) dem Normbereich anzunähern scheinen.

Der mittlere (SD) PKU POMS TMD-Wert war in der Pegvaliase-Gruppe zu Beginn von Teil 2 etwas höher als in der Placebogruppe (8,0±13,24 vs. 6,8±9,76 Punkte; Tabelle 4-17). Die Einschränkungen waren in beiden Gruppen unter Pegvaliase-Behandlung nur relativ gering ausgeprägt. Die Ausgangswerte der PKU-spezifischen Subskala „Verwirrtheit“ unterschieden sich zwischen der Pegvaliase- und Placebogruppe nur geringfügig (Mittelwert ±SD: 2,2±2,04 vs. 1,6±1,54 Punkte), wobei davon ausgegangen wird, dass ein Wert von 0 zeigt, dass keine Symptome bestehen.

Natürliche Proteinaufnahme

Protein aus intakter Nahrung

Zu Beginn von Teil 2 nahmen die Patienten der Pegvaliase-Gruppe mehr Protein aus intakter Nahrung auf als die Patienten der Placebogruppe (Mittelwert ± SD: 49,0±23,84 g vs. 38,7±24,18 g; Tabelle 4-17). Der Anteil derjenigen Patienten, die sich einer proteinrestriktiven Diät unterzogen (definiert als >75% des Gesamtproteins aus medizinischen Nahrungsmitteln), war in der Placebogruppe höher als in der Pegvaliase-Gruppe (14,3% vs. 1,7%, 21,4% in der 40 mg/Tag Placebogruppe; Tabelle 4-17).

Zu Beginn der Vorläuferstudie hielten nur 9,3% der Patienten der mITT-Population eine proteinrestriktive Diät ein (CSR 302 Tabelle 14.1.4.5). Dies verdeutlicht die Probleme vieler erwachsener PKU-Patienten selbst bei deutlich erhöhten Phenylalaninwerten (Tabelle 4-17) übliche Diätvorgaben konsequent einzuhalten, bzw. deutet einen eher liberalen Umgang vieler erwachsener Patienten mit den Ernährungsempfehlungen an.

Gesamtprotein

Die WHO empfiehlt bei Gesunden eine tägliche Proteinaufnahme von 0,83 g/kg bei erwachsenen Männern und Frauen als sicher. Bei einem Körpergewicht von 80 kg entspricht dies 66 g/Tag [78]. Vor Beginn der Behandlung lag die Gesamtproteineinnahme der Probanden bei 64.8 (32.2) g/Tag (aus medizinischer Nahrung: 26.3 (28.51) g/Tag und aus natürlichen Lebensmitteln: 38.5 (27.73) g/ Tag). Die Patienten der Pegvaliase- bzw. Placebogruppen nahmen zu Beginn von Teil 2 im Mittel (SD) 62.2 (23.31) bzw. 63.3 (23.69) g/Tag Gesamtprotein auf (CSR 302 Tabelle 14.2.4.3). Die mittlere Proteinaufnahme aus natürlichen

und medizinischen Nahrungsquellen lag geringfügig unterhalb der WHO-Empfehlung, bezogen auf ein durchschnittliches Körpergewicht der Studienteilnehmer von circa 80 kg (Schwankungsbereich 42,4-143,6 kg).

Die nahrungsbedingte Phenylalaninaufnahme war zu Beginn von Teil 2 bei vergleichbarem Nahrungsproteingehalt (62,2±23.31 g Pegvaliase, 63,3±23.69 g Placebo; CSR 302 Tabelle 14.2.4.3) in beiden Pegvaliase-Gruppen höher als in den beiden Placebogruppen (Tabelle 4-17)

Psychiatrische Vorerkrankungen

Mehr als die Hälfte (55,2%) der Patienten der Pegvaliase-Gruppe verglichen mit 35,7% in der Placebogruppe hatten psychiatrische Vorerkrankungen. Am häufigsten berichteten die Patienten über Angstzustände (25,9% Pegvaliase vs. 17,9% Placebo), Depressionen (22,4% vs. 21,4%) und ADHD (13,8% vs. 3,6%; Tabelle 4-17); Ängste und Depressionen werden mit dem POMS Instrument erfasst. Bezogen auf die Gesamtpopulation litten fast die Hälfte (47,0%) der Patienten vor der ersten Pegvaliase-Behandlung (Baseline der Vorläuferstudien, n=215) unter psychiatrischen Erkrankungen und Angst (24,7%), Depressionen (17,7%) und ADHD (9,8%) stellten die vorherrschenden Diagnosen dar (CSR 302 Tabelle 9.2.1). Die hohe Prävalenz psychiatrischer Erkrankungen steht im Einklang mit Literaturdaten bei erwachsenen PKU-Patienten [8].

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie 165-302 fand in den USA statt, an der Studie nahmen fast ausschließlich Weiße kaukasischer Abstammung teil (98,1% der Patienten der mITT-Population). Das Patientenkollektiv ist daher für Patienten europäischer Abstammung repräsentativ und die genetische Diversität der PKU-Mutationen dürfte insgesamt mit Deutschland vergleichbar sein.

Die Behandlung der PKU unterscheidet sich nicht wesentlich zwischen Europa und den USA. Diätetische Maßnahmen bilden weltweit die Basis der Therapie [17, 30]. An den Pegvaliase-Studien nahmen Patienten mit einem Phenylalaninspiegel über 600 µmol/l vor der ersten Pegvaliase-Behandlung teil. Dies steht im Einklang mit der europäischen Leitlinie, die bei unbehandelten Patienten ab einem Phenylalaninwert im Blut von 600 µmol/l eine lebenslange Therapie empfiehlt [30].

Nach einer Online-Umfrage auf Initiative der europäischen PKU-Gruppe unter Ärzten (10 aus Deutschland ausgenommen USA), die Erwachsene mit PKU behandeln, ist die Mehrzahl der Patienten (69%) unter 30 Jahre alt. Bei einem Prozentsatz von 60% war die Mehrzahl der Patienten weiblich [19]. Vor der ersten Pegvaliase-Behandlung waren die Teilnehmer der Studie BMN 165-302 (mITT-Population) im Median 28 Jahre alt (Mittelwert ± SD 29,22±8,74 Jahre) und die Geschlechterverteilung war weitgehend ausgeglichen (CSR 302 Tabelle 9.2.1). Die Teilnehmer der Studie BMN 165-302 waren somit etwas älter als die Patienten aus der Online-Umfrage und der Anteil Männer war geringfügig höher. Die Empfehlungen bei erwachsenen PKU-Patienten haben sich in den letzten Jahren dahingehend geändert, dass abhängig von den Phenylalaninwerten eine lebenslange Behandlung auch in Europa angeraten

wird [19, 30]. Daher könnte die Zielpopulation u. U. mehr jüngere Patienten umfassen als dies in der Studie BMN 165-302 der Fall war. Allerdings haben an der Studie BMN 165-302 auch jüngere Patienten teilgenommen (5,1% unter 18 Jahren).

Zu Beginn der Studie BMN 165-301 lag die mittlere (SD) ernährungsbedingte Phenylalaninaufnahme bei 1.700,2 (1.194,38) mg pro Tag. Die Baseline-Werte von Teil 2 in der Pegvaliase-Gruppe lagen bei 2.212,3 (930,5) mg/Tag und in der 20 mg/Tag bzw. 40 mg/Tag Placebogruppe bei 1.620,6 (1.077,80) bzw. 1.777,5 (1.043,46) mg pro Tag. Ein nur geringer Anteil der Patienten aller Gruppen hielt eine proteinrestriktive Diät ein (Tabelle 4-16). US-Amerikaner nehmen im Durchschnitt 3.400 mg/Tag Phenylalanin mit der Nahrung auf. Patienten mit klassischer PKU sollten zwischen 200 und 500 mg/Tag Phenylalanin aufnehmen, während weniger schwer Erkrankte mit einer Enzymrestaktivität mehr Phenylalanin(über 500 mg/Tag) zu sich nehmen können [79]. Verglichen mit dem Durchschnittswert bei gesunden Amerikanern nahmen die Patienten der Studie 165-302 weniger Phenylalanin auf und beschränkten somit zumindest partiell ihre Phenylalaninaufnahme. An die sehr restriktiven Empfehlungen hielt sich allerdings nur eine Minderheit. Es ist ein bekanntes Problem, dass PKU-Patienten ihre Diätvorschriften häufig nur unzureichend einhalten, einschließlich Patienten aus Europa [80] und den USA [70]. Nach einer Online-Umfrage auf Initiative der europäischen PKU-Gruppe verschreiben 71% der Ärzte (10 aus Deutschland) ihren erwachsenen PKU-Patienten eine phenylalaninarme Diät. Dennoch lagen die Phenylalanin-Spiegel im Blut bei 72% der Patienten oberhalb des Normbereichs von 600 µmol/l [19]. Dies könnte indirekt ein Hinweis darauf sein, dass viele dieser Patienten ihre Diätempfehlungen nicht einhalten. Gemäß einer Umfrage unter 98 unbehandelten, erwachsenen PKU-Patienten aus dem Vereinigten Königreich hatte etwa die Hälfte niemals eine phenylalaninrestriktive Diät begonnen und etwa 60% (n=29) der verbleibenden 48 Patienten hatten diese später wieder abgebrochen [81]. Obwohl Daten aus Deutschland nicht identifiziert werden konnten, erscheint es unwahrscheinlich, dass sich deutsche Patienten besser an ihre Diätvorgaben halten als Patienten aus anderen Ländern einschließlich den USA. Pegvaliase ist erst dann indiziert, wenn alle anderen Therapieoptionen bereits ausgeschöpft sind, einschließlich Patienten, die sich nicht konsequent an die ihnen verschriebene Diät halten.

Entsprechend einer Umfrage, an der 9 auf Erbkrankheiten spezialisierte Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz teilnahmen, wird PKU-Patienten ab einem Alter oberhalb von 10 Jahren im Median 1-1.5 g/kg/Tag Gesamtprotein verschrieben und damit mehr als von der FAO/WHO/UNO empfohlen. Alle vorgenannten Zentren setzten ausschließlich L-Aminosäuren mit Vitaminen und Mineralstoffen zur Nahrungsergänzung ein und keines der Zentren große, neutrale Aminosäuren [82]. Nach einer Onlineumfrage auf Initiative der europäischen PKU-Gruppe setzen nur 2% bzw. 4% der Ärzte/Zentren Sapropterin entweder allein oder in Kombination mit einer protein-restriktiven Diät bei erwachsenen PKU-Patienten ein [19]. Große neutrale Aminosäuren und Sapropterin waren in der Studie 165-302 verboten.

Insgesamt kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Unterschiede zwischen den Studien BMN 165-301 und BMN 165-302

Die beiden Studien 301 und 302 unterscheiden sich grundsätzlich. Die Studie BMN 165-302 ist eine Folgestudie der Studie BMN 165-301, aus der die Mehrzahl der Teilnehmer der Studie BMN 165-302 rekrutiert worden ist. Bei der Studie BMN 165-302 handelt es sich um eine placebokontrollierte Doppelblindstudie (Teil 2) bei mit Pegvaliase vorbehandelten Patienten, deren Phenylalaninwerte bereits zu Studienbeginn unter fortgesetzter Pegvaliase-Behandlung in einem akzeptablen Bereich waren. An der Studie BMN 165-301 nahmen demgegenüber nicht mit Pegvaliase vorbehandelte Patienten mit erhöhten Phenylalaninwerten teil (>600 µmol/l). In der Studie BMN 165-301 wurden zwei Pegvaliase-Dosen verglichen und die Studie hatte zum Ziel, die Sicherheit und Verträglichkeit eines Dosierungsschemas bestehend aus Induktion, Titration und Erhaltung zu überprüfen. Hauptziel der Doppelblindphase Teil 2 der Studie BMN 165-302 war es, die Wirksamkeit von Pegvaliase in einer Dosis von 20 oder 40 mg/Tag vs. Placebo zu überprüfen. Die noch laufende offene Extension der Studie BMN 165-302 dient der Überprüfung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit der Pegvaliase-Fertigspritzen.

Die Änderung des Phenylalaninwerts im Blut war der primäre Endpunkt der Studie BMN 165-302 (Teil 2) und der sekundäre Endpunkt der Studie BMN 165-301. In der Studie BMN 165-301 wurden die neurokognitiven Parameter ADHD RS (Subskalen Unaufmerksamkeit und Überaktivität) und POMS nicht wie in der Studie BMN 165-302 von Beginn an prospektiv erfasst. Diese Endpunkte wurden in der Studie BMN 165-301 erst nach Beginn der Studie eingeführt und ebenfalls in der Studie BMN 165-302 erhoben.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
BMN 165-301	ja	ja	nein	nein	ja	nein	hoch
BMN 165-302	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie BMN 165-301

Bei der Studie BMN 165-301 handelt es sich um eine offene Parallelgruppenstudie mit dem Hauptziel, die Sicherheit und Verträglichkeit von Pegvaliase in zwei Dosierungen bei bislang nicht vorbehandelten PKU-Patienten zu untersuchen. Aufgrund des offenen Designs ist eine Verzerrung einiger Sicherheitsendpunkte sowie der subjektiven Endpunkte (ADHD-RS und POMS-Fragebögen) nicht auszuschließen. Der sekundäre Endpunkt Phenylalaninwert im Blut stellt einen objektiven Laborparameter dar, auf den die Kenntnis der Gruppenzuteilung keinen Einfluss hat. Die Phenylalaninwerte im Blut wurden in einem Zentrallabor bestimmt. Das offene Design führt somit nicht *per se* zu einer Verzerrung, sondern ist endpunktspezifisch zu betrachten.

Ob oder inwieweit die Kenntnis der Gruppenzuteilung und/oder der Phenylalaninwerte die Patienten beeinflusst haben könnte, ihre Proteinaufnahme im Studienverlauf zu ändern, bleibt unklar. Allerdings änderten die Patienten ihre Proteinaufnahme aus intakten Nahrungsmitteln zumindest bis Woche 16 und 20 nur wenig (+ 2,4 bzw. + 1,6 g/Tag; CSR 301 Tabelle 10.4.2.1.1). Ausgehend von einem Wert von 38,5 g Nahrungsprotein pro Tag zu Baseline sind diese Änderungen zumindest von geringer klinischer Relevanz. Zudem erhöhten einige Patienten mit wiederholt niedrigen Phenylalanin-Spiegeln (≤30 µmol/l) protokollgemäß ihre Nahrungsproteinaufnahme.

Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt und die Gruppenzuteilung der Probanden, die die Zulassungskriterien erfüllten, erfolgte verdeckt im Verhältnis 1:1 (20 mg/Tag oder 40 mg/Tag). Die Randomisierung wurde anhand der letzten verfügbaren Phenylalaninwerte im Blut vor Tag 1 (600 bis 900 µmol/L und >900 µmol/L) stratifiziert. Durch die zentrale Gruppenzuteilung blieb die Dosierung dem Prüfarzt bis zum Zeitpunkt der tatsächlichen Randomisierung unbekannt. Das ITT-Prinzip wurde bei den Wirksamkeitsanalysen nicht adäquat umgesetzt und bei den MMRM-Analysen wurden fehlende Werte nicht ersetzt. Aufgrund des Induktions/Titrations/Erhaltungs-Designs ist eine Analysepopulation aus Patienten, die ihre randomisierte Dosis erreichten und therapietreu waren, geeigneter, als die ITT-Population, um den wahren Behandlungsunterschied feststellen zu können. Die Fallzahl der ITT-Population nahm von anfänglich 261 Patienten auf 80 Patienten in Woche 36 ab (CSR 301 Tabelle 10.4.1.1). Gründe waren u. a. Studienabbrüche und die frühzeitige Transition in Studie BMN 165-302.

Insgesamt 51 Patienten schlossen nicht die protokollgemäße Mindestbehandlungsdauer von 26 Wochen ab, u. a. aus vorgenannten Gründen. Zweiundzwanzig Patienten nahmen nicht an der Erhaltungsphase teil. In der Studie wurde Pegvaliase in zwei fixen Zieldosen eingesetzt und die Patienten erhielten die ihnen randomisiert zugeteilten Dosen nur über einen begrenzten Zeitraum. Diese Aspekte können dazu führen, dass der Behandlungseffekt und/oder die Sicherheit von Pegvaliase im Rahmen der Studie nicht vollständig erfasst wurden und die Ergebnisse dadurch verzerrt werden.

Von begründeten Ausnahmen abgesehen wurden alle im Studienprotokoll definierten Endpunkte berichtet und die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse entsprechen weitgehend der *a priori* im SAP festgelegten Auswertungsstrategie. Wie auch in der Studie BMN 165-302 ergaben sich im Studienverlauf einige Änderungen hinsichtlich des Designs und einiger Analysen. Die Änderungen der Analysen hatten zum Ziel, die Eigenschaften und Sicherheit von Pegvaliase als neuem Wirkstoff mit immunogenem Potential besser zu charakterisieren. Mit einigen der Änderungen wurde Behördenauflagen oder Empfehlungen des DMC entsprochen. Diese sind somit nicht *per se* als Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung zu bewerten.

Sonstige verzerrungsrelevanten Aspekte wurden nicht identifiziert.

Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als *hoch* eingestuft.

Studie BMN 165-302

Bei der Studie BMN 165-302 handelt es sich um eine placebokontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie mit einem randomisierten Entzugsdesign bei mit Pegvaliase vorbehandelten Patienten. Während Teil 2 wurden zwei Patienten versehentlich entblindet, allerdings hatte lediglich der Apotheker und keine anderen, an der Studie beteiligten Personen Kenntnis von der Gruppenzuteilung. Bei einem dieser Patienten musste während Teil 2 die Art der Behandlung aufgrund eines SUEs offengelegt werden und der Patient brach daraufhin Teil 2 ab.

Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt und die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt im Verhältnis 2:1. Durch die zentrale Gruppenzuteilung blieb die Behandlung dem Prüfarzt bis zum Zeitpunkt der tatsächlichen Randomisierung unbekannt. Die Patienten wurden nicht nach den beiden Dosisgruppen (20 und 40 mg/Tag) randomisiert, sondern getrennt innerhalb der jeweiligen Dosisgruppe (20 mg/Tag Pegvaliase vs. 20 mg/Tag Placebo und 40 mg/Tag Pegvaliase vs. 40 mg/Tag Placebo; Abbildung 6). Aufgrund der fehlenden Randomisierung der Dosisgruppen ist die Studie nicht geeignet, um einen möglichen Dosiseffekt zu untersuchen.

Die Dauer der randomisierten Doppelblindphase erscheint mit 8 Wochen relativ kurz, dient jedoch dazu zu zu verhindern, dass bei Placebo-Patienten erneut neuropsychiatrische und -kognitive Symptome oder unerwünschte Ereignisse (UEs) im Anschluss an die Placebophase auftreten. Wie die Studienergebnisse zeigen, sind 8 Wochen allerdings hinreichend, um einen Behandlungseffekt auf den primären Endpunkt (Phenylalaninwert im Blut) unter den vorliegenden Studienbedingungen nachzuweisen. Hinsichtlich der sekundären Endpunkte und der Sicherheit erscheint die 8-wöchige Behandlungsdauer zu kurz. Die randomisierte Studiendauer ist daher endpunktspezifisch zu betrachten und führt nicht *per se* zu einer relevanten Verzerrung auf Studienebene. Das randomisierte Entzugsdesign (discontinuation) wurde u.a. gewählt, um die Patienten nicht unnötig lange einem Placebo auszusetzen, zumal die Ergebnisse vorangegangener Studien starke Hinweise lieferten, dass mit Pegvaliase

erstmalig ein Arzneimittel zur Verfügung steht, welches die Phenylalaninspiegel bei Patienten mit PKU deutlich absenkt.

In Teil 1 erhielten die Patienten der Vorläuferstudie BMN 165-301 weiter die ihnen randomisiert zugeteilte Pegvaliase-Dosis von 20 oder 40 mg/Tag und die Patienten aus anderen Studien wurden diesen Dosen randomisiert zugeteilt. Da nur ein Teil der Patienten aus BMN 165-301 an Teil 1 (BMN 165-302) teilgenommen haben, ist die Randomisierung teilweise aufgehoben und das ITT-Prinzip verletzt. Auf die Darstellung der Ergebnisse von Teil 1 wird verzichtet.

Das Studienprotokoll wurde seit Beginn der Studie bis zum Datenschnitt insgesamt viermal geändert (siehe Anhang 4-E, Tabelle 4-112 Amendment #4 nach dem vorliegenden Datenschnitt). Die Änderungen, insbesondere durch Amendment #2, waren derart, dass sie Einfluss auf das Studienergebnis haben könnten. Hervorzuheben ist ein neues Einschlusskriterium, welches die Teilnahme an Teil 2 und 3 auf Patienten beschränkt, deren Phenylalaninwert im Blut um mindestens 20% bezogen auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Dosis abgenommen hatte. Dieses Kriterium ist kein klinisch relevantes Response-Kriterium, sondern wurde vielmehr gewählt, um nach anschließender Placebo-Gabe einen Wiederanstieg des Phenylalaninwerts im Blut beobachten zu können. Daraus folgend wurde auch die Primäranalyse modifiziert und auf Patienten beschränkt, die dieses Kriterium erfüllen und die Zieldosis erreicht hatten (mITT-Population). Zudem wurde Teil 1 auf bis zu 13 Wochen verlängert. Damit wurde beabsichtigt, dass mehr Patienten das neu definierte Einschlusskriterium von Teil 2 erfüllen konnten. Patienten aus der Studie PAL-003 war die Teilnahme an Teil 2 nicht mehr gestattet. Das neue Einschlusskriterium hatte zum einen zum Ziel, Patienten zu identifizieren, bei denen ein Absetzen der Behandlung am ehesten einen nachweisbaren, pharmakologischen Effekt hat. Zum anderen ist PKU eine sehr seltene Erkrankung und diese Präselektion war notwendig, um bei realisierbarer Fallzahl eine ausreichende statistische Power zu erreichen. 50% der Patienten, die aufgrund dieses Auswahl-Kriteriums direkt in Teil 4 der Studie überführt wurden, zeigten nach einiger Zeit bei flexibler Dosierung ebenfalls eine deutliche Phe-Reduktion >20% bzw. auf unter 769 micromol/L.

Die Mehrzahl der Studienteilnehmer hielt keine proteinrestriktive Diät ein, wozu die Patienten protokollgemäß auch nicht verpflichtet waren. Die Patienten waren angehalten, ihre Proteinaufnahme während der Studie möglichst beizubehalten. Dies galt als erfüllt, wenn sich die Proteinaufnahme im Studienverlauf um weniger als 10% änderte, jeweils bezogen auf natürliche und medizinische Nahrungsquellen (CSR 302 Kapitel 7.1.7). Sank der Phenylalaninspiegel im Blut unter 30 µmol/l, sollten die Patienten die Zufuhr von Nahrungsproteinen auf ein angemessenes Niveau erhöhen. Insgesamt 18 Patienten hielten die Protokollvorgaben hinsichtlich der Proteinaufnahme während Teil 2 nicht konsequent ein (CSR 302 Tabelle 8.2.1). Während die Patienten der Pegvaliase-Gruppen ihre Nahrungsproteinaufnahme („intact food“) bis Woche 8 weitgehend beibehielten (-0,2 g 20 mg/Tag, -1,1 g 40 mg/Tag, entsprechend 2,1% bzw. 5,9%), nahmen die Patienten der Placebogruppen zum Ende von Teil 2 etwas mehr Nahrungsprotein zu sich (+10.3 g bzw. +4,7 g entsprechend 37,2% bzw. 9,4%; CSR 302 Tabelle 14.2.4.2). Die Patienten der Pegvaliase-

Gruppe nahmen zu Beginn von Teil 2 (49,0 vs. 38,7 mg/Tag) sowie in Woche 4 (49,9 vs. 40,5 mg/Tag) mehr Nahrungsprotein („intact food“) auf als die Patienten der Placebogruppe, während sich die Werte bis Woche 8 annähernd angeglichen hatten (47,1 vs. 45,0 g/Tag; CSR 302 Tabelle 14.2.4.2). Die Proteinexposition war bei den Patienten der Pegvaliase-Gruppe im Mittel eher höher, d.h., ungünstiger als in der Placebogruppe. Es erscheint daher unwahrscheinlich, dass die leichtzunehmende Proteinaufnahme bei den Patienten der Placebogruppe die deutliche Änderung der Phenylalanin-Spiegel unter Pegvaliase vs. Placebo (Abschnitt 4.3.1.3.1) erklären könnte oder die Studienergebnisse relevant, d. h., in ihrer Ausrichtung, verzerren würde. Dies bestätigen auch Korrelationsanalysen von Phe und Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung. Sie zeigen keine starke und konsistente Korrelation in den Dosisgruppen in Teil 2. Zusätzlich stand die Erhöhung der Phenylalaninwerte in der 40 mg/Tag Placebo-Gruppe, die die Proteinaufnahme aufrechterhielten, im Einklang mit der Erhöhung der Phenylalaninwerte, die in der 20 mg/Tag Placebo-Gruppe beobachtet wurden. Diese Ergebnisse bestätigen, dass die Veränderung des Phenylalaninwerts im Blut während Teil 2 entweder der Fortsetzung der Pegvaliase-Dosierung (gepoolte aktive Gruppe) oder temporär der Einstellung der Pegvaliase-Behandlung (20 mg/Tag und 40 mg/Tag Placebogruppe) zugeschrieben werden kann und nicht auf Veränderung der Proteinzufuhr zurückzuführen ist.

Die vorliegenden Publikationen zeigen hinsichtlich der Diätvorschriften länderübergreifend eine ungenügende Compliance, insbesondere bei erwachsenen PKU-Patienten. Daher bildet die Studie vermutlich den deutschen Versorgungsalltag hinsichtlich der Ernährung besser ab als restriktivere Diätvorschriften, die in der Realität oft nicht zu erreichen sind. Zudem scheint eine proteinrestriktive Diät unter Pegvaliase-Behandlung häufig nicht mehr erforderlich zu sein, um die Phenylalaninwerte bei der Mehrzahl der Patienten in einem akzeptablen Bereich zu erhalten.

Von begründeten Ausnahmen abgesehen wurden alle im Studienprotokoll definierten Endpunkte berichtet und die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse entsprechen weitgehend der *a priori* im statistischen Analyseplan festgelegten Auswertungsstrategie. Nach Analyse des primären und der sekundären Endpunkte waren einige der prä-definierten Analysen nicht mehr erforderlich, um die Studienziele zu erreichen oder diese wurden durch andere Analysen hinreichend gestützt. Einige Sicherheits- und Wirksamkeitsparameter wurden *post hoc* ausgewertet, um die Charakteristika von Pegvaliase als neuem Wirkstoff mit immunogenem Potential besser beschreiben zu können. Mit einigen der Änderungen wurde Behördenauflagen oder Empfehlungen des DMC entsprochen. Diese sind somit nicht *per se* als Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung zu bewerten.

Sonstige verzerrungsrelevante Aspekte wurden nicht identifiziert.

Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene (Teil 2) als *niedrig* eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden.

Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>**	**Morbidität Phenylalaninwert im Blut**	**Morbidität Psychometrische Endpunkte**	**Sicherheit**
BMN 165-301	nein	nein	ja	ja ADHD RS IV und POMS-Skalen	ja Inzidenz von TEAE, TEAE-Kategorien, nach Schweregrad, TEAE von besonderem Interesse und signifikante TEAE
BMN 165-302	nein	nein	ja	ja ADHD RS-IV und POMS-Skalen	ja Inzidenz von TEAE, TEAE-Kategorien, nach Schweregrad, TEAE von besonderem Interesse und signifikante TEAE

ADHD RS-IV: Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale, POMS: Profile of Mood States, TEAE: Treatment-emergent adverse event

4.3.1.3.1 Endpunktkategorie Morbidität

4.3.1.3.1 Änderung des Phenylalaninwerts im Blut – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion

– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Endpunkt „Änderung des Phenylalaninwerts im Blut“

Studie	Operationalisierung
BMN 165-301	Die Änderung des Phenylalaninwerts im Blut, ausgehend von Baseline, war als sekundärer Endpunkt definiert. Als Baseline galt der Mittelwert aus allen Werten zwischen Screening und Tag 1 vor der ersten Pegvaliase-Injektion. Vor der Blutentnahme, vorzugsweise immer zur selben Tageszeit, nahmen die Patienten 2,5-5 Stunden keine Nahrung zu sich. Der Phenylalaninwert im Blut wurde durch ein zentrales Labor bestimmt. **Statistische Analyse** Zur Primäranalyse wurde die ITT-Population herangezogen und ein MMRM-Model eingesetzt. Fehlende Werte wurden bei dieser Analyse nicht ersetzt. Dabei wurden Werte nicht berücksichtigt, wenn die Blutproben länger als 14 Tage nach der letzten Pegvaliase-Injektion entnommen worden waren. Der Endpunkt wurde zusätzlich bei Patienten untersucht, die mindestens 80% der geplanten Erhaltungsdosen von Pegvaliase injiziert hatten sowie nach LOCF-Imputation. Die randomisierten Dosisgruppen wurden unter Einsatz eines ANCOVA-Models verglichen. Zusätzlich wurde die Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Erreichen folgender Zielkriterien berechnet (jeweils bezogen auf zwei aufeinander folgende Messungen), inklusive Kaplan-Meier-Kurven: Abnahme um mindestens 20 % und Phenylalanin ≤360 bzw. ≤600 µmol/l. Trat das jeweilige Kriterium nicht ein, wurde der Patient zum Zeitpunkt des letzten Messwerts zensiert.

	Untersuchungszeitpunkte Blutproben zur Messung der Phenylalaninwerte im Blut wurden während der 4-wöchigen Induktion an Tag 1, 15 und 22 entnommen, während der Titration/Erhaltungsphase alle vier Wochen bis die Zieldosis von 20 oder 40 mg/Tag erreicht war (Woche 8, 12, 16, 20, 14, 28, 32), zum planmäßigen oder vorzeitigen Ende der Studie sowie Follow-up (mindestens vier Wochen nach der letzten Visite; beschränkt auf Patienten, die nicht an einer Folgestudie teilnahmen). Die dargestellten Daten bilden den finalen Datenschnitt ab.
BMN 165-302 (Teil 2)	Die Änderung des Phenylalaninwerts im Blut, ausgedrückt als Änderung zwischen Baseline (Teil 2) und Woche 8 der Doppelblindphase Teil 2, war der primäre Endpunkt der Studie. Der Phenylalaninwert im Blut wird bei PKU-Patienten international zur Überwachung des Krankheitsverlaufs eingesetzt und bildet die Basis für Therapieentscheidungen [17, 30]. Alle an der Studie beteiligten Personen hatten ausgehend von Woche 1/Teil 2 bis zur Woche 1/Teil 4 keine Kenntnis von den gemessenen Phenylalaninwerten im Blut. Die Blutproben zur Phenylalanin-Bestimmung sollten vorzugsweise unter ähnlichen Bedingungen hinsichtlich Tageszeitpunkt und Mahlzeiten entnommen werden [30]. Die Blutproben zur Bestimmung des Phenylalaningehalts wurden in der Studie entnommen, nachdem die Patienten jeweils über 2,5-5 Stunden keine Nahrung zu sich genommen hatten. Ein zentrales, unabhängiges Labor bestimmte den Phenylalaninwert im Blut. **Auswertungen** Zur Primäranalyse wurde die mITT-Population herangezogen und ein MMRM-Model ohne Imputation eingesetzt. Um die Robustheit der Primäranalyse zu überprüfen, wurden Sensitivitätsanalysen unter Einsatz verschiedener Imputationsmethoden durchgeführt (multiple Imputation und LOCF). Zusätzlich wurde der Endpunkt in der PP-Population als Sensitivitäts-analyse ausgewertet. Um zu untersuchen, ob die Proteinaufnahme einen Einfluss auf den primären Endpunkt hat, wurde ein ANCOVA-Modell mit den Faktoren Behandlungsgruppe, Baseline-Phenylalanin und Änderung der Proteinaufnahme via übliche Lebensmittel eingesetzt. Folgende Responder-Analysen waren gemäß SAP prospektiv geplant: - Anteil (%) Patienten mit einem Phenylalaninwert im Blut von ≤360 bzw. ≤600 µmol/l - Anteil (%) Patienten, deren Phenylalaninwert im Blut in Woche vier und acht von Teil 2 um mindestens 20% abgesunken war, bezogen auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Behandlung (Baseline der Vorläuferstudien) Auf folgende prospektiv geplante Analysen wurde verzichtet oder diese wurden modifiziert: - Explorative MMRM-Analyse zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Phenylalanin und der Immunogenität - In der Responder-Analyse unter Einsatz einer kumulativen Verteilungsfunktion wurden nicht wie ursprünglich geplant die kombinierten Behandlungsgruppen verglichen, sondern die Pegvaliase-Gruppe mit jeder der Placebogruppen (eine Kombination der Placebo-gruppen war aus statistischer Sicht nicht zulässig). Folgende Analysen bezogen auf die Phenylalaninspiegel waren nicht prospektiv geplant: - Sensitivitätsanalyse, in die auch Werte einbezogen wurden, die außerhalb des festgelegten Untersuchungszeitraums lagen (± 1 Woche bezogen auf den protokollgemäßen Untersuchungstermin) - Änderung des Phenylalaninwerts im Blut ausgehend von dem Wert vor der ersten Pegvaliase-Behandlung (Baseline der Verläuferstudie) - Zeit bis zum Erreichen vordefinierter Responder-Kriterien bei unveränderter Dosis (20 oder 40 mg/Tag über mindestens drei Wochen) **Untersuchungszeitpunkte** Als Baseline galten die letzten beiden Phenylalaninwerte aus Teil 1. In Teil 2 wurden Blutproben zur Messung der Phenylalaninwerte im Blut in Woche 1, 4 und 8 an Tag 1, 28 und 56 entnommen. Dabei wurden nur diejenigen Werte berücksichtigt, die innerhalb des festgelegten Zeitfensters von einer Woche vor der geplanten letzten Visite fielen (einschließlich Tag 56; SAP Kapitel 4.5). Andernfalls wurden die Werte als fehlend eingegeben oder geeignete Imputationsmethoden eingesetzt.

	Teil 2 der Studie ist abgeschlossen und die dargestellten Daten bilden den finalen Datenschnitt ab.
Studie BMN 165-302 (Teil 4)	Die Einjahresdaten zur Wirksamkeit werden im CSR wie im SAP festgelegt dargestellt. Bei der Darstellung/Diskussion im CSR lag der Fokus auf Woche 41 von Teil 4 (302). Folgende Daten wurden zusätzlich analysiert (*post hoc*): - Langzeitwirksamkeit in der mITT-Population auf Basis der Daten aus 301 und 302 und Langzeitwirksamkeit (302) - Korrelation zwischen dem primären und den sekundären Wirksamkeitsendpunkten in Woche 41 (Teil 4) - Analysen zum Dosiseffekt, Effekt einer Dosiserhöhung in der RDT- und Nicht-RDT-Population - Ereigniszeit-Analysen - Responder-Analyse bezogen auf einen Phenylalaninwert im Blut von ≤120 µmol/l - Zeit bis zum Erreichen bestimmter Responder-Kriterien bezogen auf Baseline der Vorläuferstudie - Wirksamkeit von Pegvaliase in einer Dosis von 60 mg/Tag und ≤40 mg/Tag - Phenylalaninwert im Blut nach Umstellung von der Fertigspritze auf die Ampulle mit separater Spritze Während Teil 4 der Studie BMN 165-302 wurden Blutproben zur Bestimmung des Phenylalaninwerts im Blut in Woche 1, alle vier Wochen in Woche 5, 9, 13, 17 und 21 (Tag 29, 57, 85, 112 und 141 ±3 Tage), alle 8 Wochen beginnend mit Woche 25 (±7 Tage) sowie zu Studienende entnommen. Teil 4 der Studie BMN 165-302 dauert noch an. Die dargestellten Daten entsprechen dem Datenschnitt vom 23. September 2016.
ANCOVA: Analysis of covariance, ITT: Intention to treat, LOCF: Last observation carried forward, mITT: Modifizierte ITT-Analyse, PKU: Phenylketonurie, PP: Per Protokoll, SAP: Statistischer Analyseplan	

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Änderung des Phenylalaninwerts im Blut“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BMN 165-301	hoch	nein	nein	ja	nein	hoch
BMN 165-302 (Teil 2)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig (Änderung Phe)
ITT: Intention to treat, Phe: Phenylalanin						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie BMN 165-301

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als hoch eingeschätzt. Es handelt sich um eine offene Studie. Das offene Design stellt für den vorliegenden Endpunkt allerdings keine Verzerrung dar, da es sich um einen objektiven Laborwert handelt.

Wie bereits oben dargestellt (Abschnitt 4.3.1.2.2) wurde das ITT-Prinzip in der Studie nicht adäquat eingehalten. Dies betrifft auch den Endpunkt „Änderung des Phenylalaninwerts im Blut“. Das primäre Ziel der Studie war die Sicherheit und Verträglichkeit von Pegvaliase und die Studie war nicht dazu konzipiert, um die Wirksamkeit von Pegvaliase zu untersuchen. Die Mehrzahl der Patienten erreichte erst in Woche 24 die Pegvaliase-Zieldosis (20 oder 40 mg/Tag) und die Ergebnisse während der ersten Wochen bilden somit nicht den Effekt der randomisierten Dosen ab. Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.2.2 diskutiert fiel ein Teil der Patienten vorzeitig aus der Beobachtung, u. a., da die Studie BMN 165-301 vorzeitig beendet wurde. Pegvaliase wurde in fixen Zieldosen eingesetzt und die Patienten erhielten diese nur über einen relativ kurzen Zeitraum. Diese Aspekte können zu einer Unterschätzung des Behandlungseffekts von Pegvaliase führen und somit die Ergebnisse verzerren.

Die Phenylalanin-Zufuhr (natürlich plus Nahrungsergänzungsmittel) nahm in beiden Behandlungsgruppen im Studienverlauf zu und zwar in der 40 mg/Tag-Gruppe etwas mehr als in der 20 mg/Tag-Gruppe. Der Median änderte sich im Studienverlauf weniger stark als der Mittelwert. Dies deutet darauf hin, dass einige Patienten ihre Phenylalanin-Aufnahme überproportional steigerten was während einer Hypo-Phe-Phase erlaubt war. Die Patienten beider Gruppen nahmen größenordnungsmäßig 1.800 mg Phenylalanin pro Tag auf (CSR 302 Tabelle 14.2.1.1.3) und damit mehr als die Hälfte weniger als die europäische Normalbevölkerung (etwa 4.100mg/Tag oder 58,7 mg/kg/Tag bei Erwachsenen) [83] aber deutlich mehr als bei klassischer PKU empfohlen. Es erscheint unwahrscheinlich, dass die insgesamt moderaten Unterschiede hinsichtlich der Phenylalanin-Exposition zwischen den

Gruppen die Ergebnisse relevant verzerren, zumal die Patienten gruppenübergreifend ihre Phenylalanin-Aufnahme nur bedingt einschränkten und nur wenige eine phenylalaninrestriktive Diät einhielten. Falls dies dennoch der Fall sein sollte, würde dies einen Nachteil zuungunsten der höheren Pegvaliase-Dosis von 40 mg/Tag bedeuten, die die Phenylalanin-Spiegel effektiver absenkte als die niedrigere Dosis.

Andere verzerrungsrelevante Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt „Änderung des Phenylalaninwerts im Blut“ als *hoch* bewertet. Diese Einschätzung bezieht sich auf alle unten dargestellten Analysen.

Studie BMN 165-302

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Teil 2 war doppelblind und die Phenylalaninwerte im Blut waren den an der Studie beteiligten Personen nicht bekannt. Bei dem Endpunkt handelt es sich um einen objektiven Laborparameter. Die 8-wöchige Behandlungsdauer scheint ausreichend zu sein, um einen Effekt auf den Phenylalaninwert im Blut unter den gewählten Studienbedingungen zu untersuchen. Die Langzeitdaten aus Teil 4 deuten allerdings an, dass der Behandlungseffekt von Pegvaliase zum Zeitpunkt von Teil 2 noch nicht ausgeschöpft war (CSR 301 Abbildung 9.4.3.5.2.1).

Die Änderung des Phenylalaninwerts im Blut während der randomisierten Doppelblindphase Teil 2 ist der primäre Endpunkt der Studie. Insgesamt wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Bei der Primäranalyse wurden fehlende Werte nicht ersetzt, allerdings liegen Sensitivitätsanalysen unter Einsatz verschiedener Imputationsstrategien vor. Bei fünf Patienten der Pegvaliase-Gruppe und drei Patienten der Placebogruppe fand die letzte Visite an Tag 57 und nicht planmäßig bis spätestens Tag 56 von Teil 2 statt (CSR 302 Tabelle 8.2.1) und per SAP waren diese Werte als fehlend einzugeben. Daher wurde nachträglich untersucht, ob sich das Ergebnis ändert, wenn die Werte von Tag 57 in die Analyse einbezogen werden (vor der ersten Dosis in Teil 3). Die primäre mITT-Analyse ist aufgrund fehlender Werte in Woche 8 der Phase 2 potentiell verzerrt. Allerdings sind alle Sensitivitätsanalysen und die Post-hoc-Auswertung der Primäranalyse gleichgerichtet und in jedem Fall hoch signifikant zugunsten von Pegvaliase. Daher wird unter Berücksichtigung aller vorliegenden Analysen nicht von einer relevanten Verletzung des ITT-Prinzips ausgegangen.

Die nachträgliche Änderung der primären Analysepopulation (mITT, d.h., Patienten mit mindestens 20%iger Abnahme des Phenylalanin-Spiegels bezogen auf den Wert vor der ersten Behandlung anstelle von ITT, nach Studienbeginn aber vor der Entblindung) ist wissenschaftlich begründet, da diese den Behandlungseffekt von Pegvaliase vermutlich am besten abbildet. Bei dieser Analyse wird der Effekt nicht durch diejenigen Patienten abgeschwächt, bei denen Pegvaliase keinen oder noch keinen Effekt hat, und daraus folgend auch während einer Behandlungspause wenig Aussicht auf Änderung besteht. Zudem liegt eine prospektiv geplante ITT-Analyse zur Überprüfung der Robustheit der Primäranalyse vor. Die Analyse des offenen Teil 4 der Studie BMN 165-302 zeigt, dass Pegvaliase auch bei denjenigen Patienten einen gleichgerichteten Effekt zeigt, die das Responder-Kriterium nicht erfüllt hatten (20%ige Abnahme des Phenylalaninwertes; CSR Abbildung 9.4.3.2.1.3.1). Es ist nicht völlig

auszuschließen, dass der Effekt von Pegvaliase durch die Responder-Selektion etwas überschätzt wird, allerdings nach vorliegenden Erkenntnissen nicht in seiner Ausrichtung. Während der Erhaltungstherapie wird Pegvaliase gemäß Fachinformation [28] nach den Phenylalaninwerten (Zielkonzentration 120-600 µmol/l) individuell titriert, sodass die Responder-Selektion in der Studie BMN 165-302 auf die Anwendung von Pegvaliase im klinischen Alltag keinen Einfluss hat.

Einige der Daten wurden *post hoc* ausgewertet. Diese beziehen sich fast ausschließlich auf die offenen Studienphasen und haben keinen Einfluss auf die Aussagekraft der Ergebnisse der hier relevanten Doppelblindphase. Dementsprechend liegen für Teil 2 keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch die übrigen post-hoc-Analysen dienten der besseren Charakterisierung von Pegvaliase und sind nicht als ergebnisgesteuerte Berichterstattung zu bewerten.

Die Bedingungen der Blutprobenentnahme hätten u. U. während der Doppelblindphase noch restriktiver gestaltet werden können; z. B. jeweils morgens auf nüchternen Magen, um mögliche Störeinflüsse zu minimieren. Allerdings handelt es sich um Patienten, die z. T. schon sehr lange an einer klinischen Studie teilgenommen hatten inklusive der damit verbundenen Anforderungen. Es musste ein Kompromiss zwischen zumutbarer Belastung der Patienten auf der einen Seite und standardisierten Bedingungen (Fasten über 2.5-5 Stunden) auf der anderen Seite gefunden werden. Da dies gleichermaßen die Pegvaliase- und Placebogruppen betrifft ist eine relevante Verzerrung nicht ersichtlich.

In Amendment #1 des Studienprotokolls (vom 10. Januar 2014, n=34 in Teil 1) wurde u.a. festgelegt, dass die Patienten ihre nahrungsbedingte Phenylalaninaufnahme im Studienverlauf möglichst beibehalten sollten. Zudem sollten die Phenylalanin- und Proteinaufnahme engmaschiger überwacht werden. Mit diesen Änderungen wurde einer behördlichen Empfehlung entsprochen. Die nahrungsbedingte Phenylalaninaufnahme war zu Beginn von Teil 2 in der Pegvaliase-Gruppe um circa 500 mg höher als in den Placebogruppen (Tabelle 4-17) wahrscheinlich bedingt durch den höheren Konsum natürlicher Proteine (49,0 vs. 38,7 g/Tag; CSR 302 Tabelle 14.2.4.3). Die Patienten der Placebogruppe nahmen demgegenüber mehr Protein in Form medizinischer Lebensmittel ein als diejenigen der Pegvaliase-Gruppe (24,5±26,25 g vs. 13,2±19,72 g; CSR 302 Tabelle 14.2.4.1). Da sich ansonsten keine offensichtlichen Hinweise auf Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen oder ein Versagen der Randomisierung ergeben, werden diese Unterschiede als zufällig erachtet.

Bis Woche 8 hatte sich die Phenylalanin-Aufnahme zwischen den Behandlungsgruppen weitgehend angeglichen (etwa 2.000 mg; CSR 302 Tabelle 14.2.4.4), da sich die Werte in der Pegvaliase-Gruppe im Verlauf von Teil 2 nur wenig veränderten (-1,3% entsprechend -113,1 mg) und in der Placebogruppe um 25.5% (entsprechend +363,8 mg) angestiegen waren (CSR 302 Tabelle 14.2.4.4). Bei erwachsenen PKU-Patienten wird eine tägliche Phenylalanin-Aufnahme zwischen 200 und 1.000 mg empfohlen, je nach Schwere der Erkrankung [84]. Das Ungleichgewicht der Phenylalanin-Spiegel zu Baseline könnte daher die Ergebnisse des primären Endpunkts verzerrt haben, allerdings erwartungsgemäß zuungunsten von Pegvaliase vs. Placebo. Die im Studienverlauf zunehmende Aufnahme der Aminosäure könnte

demgegenüber bei den mit Placebo behandelten Patienten die Phenylalanin-Spiegel im Blut negativ beeinflusst haben. Die mittlere Phenylalanin-Aufnahme war allerdings zu keinem der Untersuchungszeitpunkte in den Placebogruppen nennenswert höher als in der Pegvaliase-Gruppe, was andernfalls einen Vorteil für Pegvaliase bedeutet hätte (Teil 2 Baseline Pegvaliase vs. Placebo: 2.212.3 vs. 1.699.1 mg/Tag, Woche 4: 2.269.8 vs. 1830.1 mg/Tag, Woche 8: 2.044.9 vs. 2.002.9 mg/Tag; CSR 302 Tabelle 14.2.4.4). Ein Einfluss dieser Faktoren kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, allerdings kann die im Studienverlauf moderat erhöhte Phenylalanin-Aufnahme (etwa +364 mg kombinierte Placebogruppe) den deutlichen Anstieg der Phenylalanin-Spiegel auf den Ausgangswert nach dem Absetzen von Pegvaliase allein nicht erklären. Zudem hielten gruppenübergreifend nur sehr wenige Patienten eine phenylalaninrestriktive Diät ein (bei klassischer PKU ≤500 mg/Tag empfohlen) [79], die bei den meisten Patienten mit deutlich erhöhten Phenylalaninwerten erforderlich wäre, um den Phenylalanin-Spiegel relevant abzusenken. Daher wird nicht angenommen, dass diese Aspekte das Ergebnis relevant, d. h. in seiner Ausrichtung, verzerrt haben könnten.

Andere verzerrungsrelevante Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt „Änderung des Phenylalaninwerts im Blut“ als *niedrig* bewertet.

Die Responder-Analysen werden demgegenüber als potenziell *hoch* verzerrt eingestuft, da nicht alle Patienten der mITT-Population in diese Analysen eingingen. Es liegen keine Sensitivitätsanalysen vor, sodass das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt wurde.

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

Studie BMN 165-301

Für den Endpunkt „Änderung des Phenylalaninwerts im Blut“ werden folgende Auswertungen dargestellt:

- ITT-Population (MMRM, Primäranalyse)
- ITT-Population beschränkt auf Patienten, die mindestens 80% der geplanten Erhaltungsdosen appliziert hatten (MMRM, prospektive Sensitivitätsanalyse)
- ITT- Population beschränkt auf Patienten, die die Erhaltungsphase abgeschlossen hatten (ANCOVA, prospektiv, allerdings nachträglich geändert: Per SAP Patienten, die die Erhaltungsphase begonnen hatten, geändert in Patienten, die diese abgeschlossen hatten)
- ITT-Analysen unter Berücksichtigung verschiedener Baseline-Kovariaten (MMRM, prospektiv)
- Responder-Analysen

Der Vergleich zwischen den Pegvaliase-Fertigspritzen und den Ampullen wird nicht dargestellt.

ITT-Analyse

Tabelle 4-24: Änderung des Phenylalaninwerts im Blut (µmol/l) unter Behandlung mit Pegvaliase 20 oder 40 mg/Tag in Studie BMN 165-301 über 36 Wochen (ITT-Population)

Behandlung (N)	**Mittelwert ± SD**		**Änderung bezogen auf Baseline**	
	Baseline	**Woche 36**	**Mittelwert ± SD Woche 36**	**LSM (95% KI)**
Pegvaliase 20 mg/Tag (131)	1241,0 (389,70)	868,4 (501,78) (n=44)[1]	-356,4 (539,93) (n=44)[1]	-239,0 (-301,4, -176,6)
Pegvaliase 40 mg/Tag (130)	1224,4 (384,28)	624,4 (530,58) (n=36)[1]	-524,6 (678,74) (n=36)[1]	-322,9 (-386,0, -259,9)
ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzinterval, LSM: Least squares mean, N: Gesamtpopulation, n: Relevante Subgruppe MMRM-Modell mit den Faktoren Behandlung, Visite, Behandlung*Visite und Phenylalaninwert im Blut zu Baseline; keine Imputation für fehlende Werte [1] Die Ergebnisse beziehen sich auf Patienten mit Werten zu beiden Untersuchungszeitpunkten. Quelle: CSR 301 Tabelle 14.2.1.1.1.1, Tabelle 14.2.1.1.4				

Die Phenylalaninwerte waren in beiden Gruppen zu Studienbeginn vergleichbar hoch (1.241,0±389,70 µmol/l 20 mg/Tag, 1.224,4±384,28 µmol/l 40 mg/Tag) und damit etwa doppelt so hoch wie in Europa empfohlen [30]. Der Phenylalaninwert im Blut nahm in beiden Behandlungsgruppen im Studienverlauf deutlich ab. Aufgrund der vorgeschalteten Induktions- und Titrationsphase bilden erst die Werte zu Studienende den Effekt der randomisierten Pegvaliase-Dosen ab. Der Phenylalaninwert (LSM, 95% KI) nahm bei den Patienten der 20 bzw. 40 mg/Tag-Gruppe im Studienverlauf um -239,0 µmol/l (-301,4, -176,6) bzw. -322,9 µmol/l (-386,0, -259,9) ab. (Tabelle 4-24).

Abbildung 8 zeigt die mittleren Phenylalaninwerte im Blut im Studienverlauf. In beiden Behandlungsgruppen konnte der Phenylalaninwert im Blut deutlich gesenkt werden.

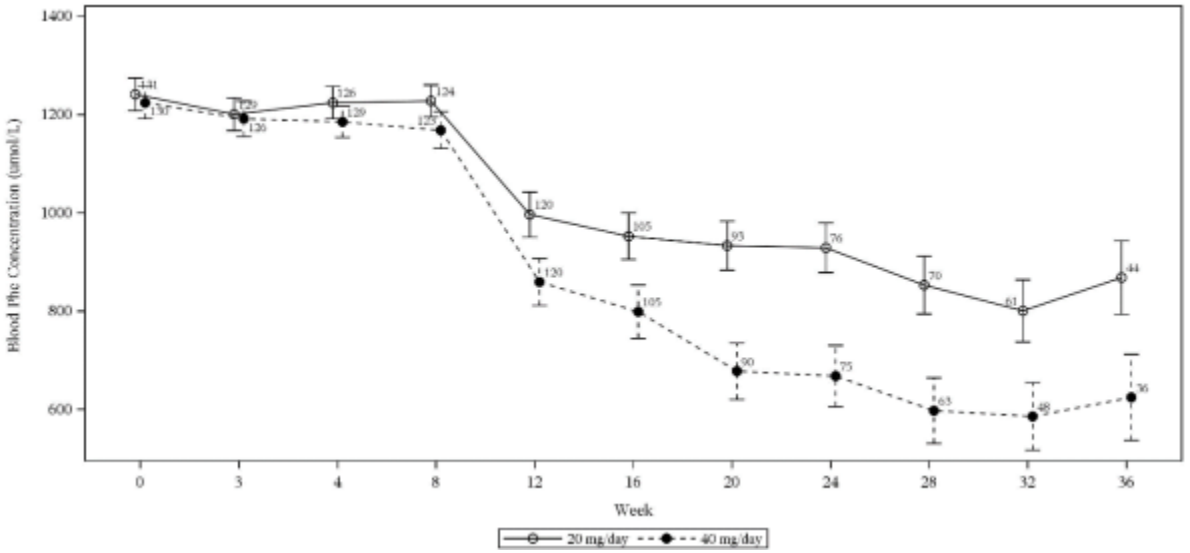


Abbildung 8: Mittlerer Phenylalaninwert im Blut im Studienverlauf (ITT-Population)

Zu jedem Untersuchungszeitpunkt sind die jeweiligen Fallzahlen angegeben. Die Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler des Mittelwerts.

Quelle: CRS 301 Abbildung 10.4.1.1

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-25: ANCOVA-Modell zur Änderung des Phenylalaninwerts im Blut (µmol/l) unter Behandlung mit Pegvaliase 20 oder 40 mg/Tag in Studie BMN 165-301 beschränkt auf Patienten, die die Erhaltungsphase abgeschlossen hatten (ITT-Population).

Behandlung (N)	**Mittelwert ± SD**		**Änderung von Baseline bis Studienende**	
	Baseline	**Studienende**	**Mittelwert ± SD Woche 36**	**LSM (95% KI)**
Pegvaliase 20 mg/Tag (98)	1240,2 (387,09)	846,8 (502,81)	-393,4 (509,91)	n.b.
Pegvaliase 40 mg/Tag (85)	1221,4 (383,07)	638,6 (538,59)	-582,8 (563,75)	n.b.
ANCOVA: Analysis of covariance, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzinterval, LSM: Least squares mean, N: Gesamtpopulation (ITT-Population), n: Relevante Subgruppe, n.b.: Nicht berichtet ANCOVA mit den Faktoren randomisierte Dosisgruppe und Phenylalaninwert im Blut zu Baseline Die Ergebnisse beziehen sich auf Patienten mit Werten zu beiden Untersuchungszeitpunkten. Der Zeitpunkt der letzten Untersuchung war bei den einzelnen Patienten unterschiedlich. Quelle: CSR 301 Tabelle 14.2.1.2.1				

Ähnlich wie bei der Primäranalyse zeigt die ANCOVA-Analyse beschränkt auf Patienten, die die Erhaltungsphase abgeschlossen hatten, eine deutliche Senkung des Phenylalaninwerts im Blut (Tabelle 4-25).

Tabelle 4-26: MMRM-Modelle zur Änderung des Phenylalaninwerts im Blut (µmol/l) unter Behandlung mit Pegvaliase 20 oder 40 mg/Tag in Studie BMN 165-301 (Sensitivitäts- und supportive Analysen), ITT-Population, wenn nicht anders angegeben)

Analyse / Pegvaliase-Dosis	**N**	**LSM (95% KI)**
MMRM bei Patienten, die mindestens 80% der Erhaltungsdosen appliziert hatten		
20 mg/Tag	99	-253,1 (-321,0, -185,3)
40 mg/Tag	84	-366,0 (-439,1, -292,9)
MMRM unter Einschluss der Baseline-Kovariate „Proteinaufnahme aus medizinischen Nahrungsmitteln “		
20 mg/Tag	127	-237.0 (-300.0, -174.0)
40 mg/Tag	123	-314.5 (-379.2, -249.7)
MMRM unter Einschluss der Baseline-Kovariate „Proteinaufnahme aus natürlichen Nahrungsmitteln“		
20 mg/Tag	127	-238.0 (-300.6, -175.5)
40 mg/Tag	123	-315.7 (-379.9, -251.4)
MMRM unter Einschluss der Baseline-Kovariate „Unaufmerksamkeit gemessen auf der ADHD-RS“		
20 mg/Tag	129	-221.0 (-281.9, -160.0)
40 mg/Tag	124	-318.8 (-381.6, -256.0)
MMRM unter Einschluss der Baseline-Kovariate „Stimmung (TMD) gemessen auf der PKU-POMS-Skala“		
20 mg/Tag	86	-241.2 (-320.2, -162.2)
40 mg/Tag	84	-346.0 (-426.2, -265.8)
MMRM unter Einschluss der Baseline-Kovariate „Verwirrtheit gemessen auf der PKU-POMS-Skala“		
20 mg/Tag	86	-241.3 (-320.3, -162.3)
40 mg/Tag	84	-345.8 (-426.0, -265.6)
MMRM unter Einschluss der Baseline-Kovariate „Stimmung (TMD) gemessen auf der POMS-Skala“		
20 mg/Tag	86	-241.2 (-320.2, -162.3)
40 mg/Tag	84	-345.7 (-425.9, -265.6)
MMRM unter Einschluss der Baseline-Kovariate „Körpergewicht“		
20 mg/Tag	131	-242.0 (-304.1, -180.0)
40 mg/Tag	129	-318.3 (-381.3, -255.4)
MMRM unter Einschluss der Baseline-Kovariate „BMI“		
20 mg/Tag	131	-238.6 (-301.3, -176.0)
40 mg/Tag	129	-318.8 (-382.2, -255.3)
MMRM unter Einschluss der Baseline-Kovariate „Geschlecht“		
20 mg/Tag	131	-240.7 (-302.4, -179.0)
40 mg/Tag	130	-322.0 (-384.3, -259.6)
MMRM-Modell mit den Faktoren Behandlung, Visite, Behandlung*Visite und Phenylalaninwert im Blut zu Baseline; falls nicht anders angegeben, keine Imputation für fehlende Werte Quelle: CSR 301 Tabelle 14.2.1.1.4, Tabelle 14.2.1.1.6		

Alle Sensitivitäts- und supportiven Analysen zeigen bei beiden Dosen eine deutliche Absenkung der Phenylalaninwerte im Blut.

Responder-Analysen

Tabelle 4-27: Zeit bis zum Erreichen bestimmter Phenylalaninwerte im Blut unter Behandlung mit Pegvaliase 20 oder 40 mg/Tag in Studie BMN 165-301 (ITT)

Analyse	**Pegvaliase 20 mg/Tag (N=131)**	**Pegvaliase 40 mg/Tag (N=130)**
Zeit bis zum Erreichen einem Phenylalaninwert im Blut von 600 µmol/l oder niedriger - Tage		
n	45	61
Mittelwert ± SD	89,3 (50,79)	77,0 (45,83)
Zeit bis zum Erreichen einem Phenylalaninwert im Blut von 360 µmol/l oder niedriger - Tage		
n	28	45
Mittelwert ± SD	113,3 (60,67)	94,1 (36,57)
SD: Standard deviation Quelle: CSR 301 Tabelle 14.2.1.2.2		

Das Dosisregime unterschied sich bis zum Erreichen einer Tagesdosis von 20 mg nicht zwischen den Behandlungsgruppen. Über alle Analysen hinweg sprachen Patienten der 20 mg/Tag und der 40 mg/Tag-Dosisgruppe auf die Behandlung an: Phenylalanin ≤600 µmol/l: n=45/131 (34.4%) und n=61/130 (46.9%); Phenylalanin ≤360 µmol/l: n=28/131 (21.4%) und n=45/130 (34.6%) (CSR 301 S. 123). Damit erreichten unter Behandlung mit Pegvaliase in einer Dosis von 40 mg/Tag fast 47% der Patienten den in der EU gültigen Grenzwert von 600 µmol/l, ab dem bei Erwachsenen keine Behandlung erforderlich ist [30] (Tabelle 4-27). Für diese Endpunkte waren keine statistischen Tests vorgesehen. Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die jeweiligen Kaplan-Meier-Kurven.

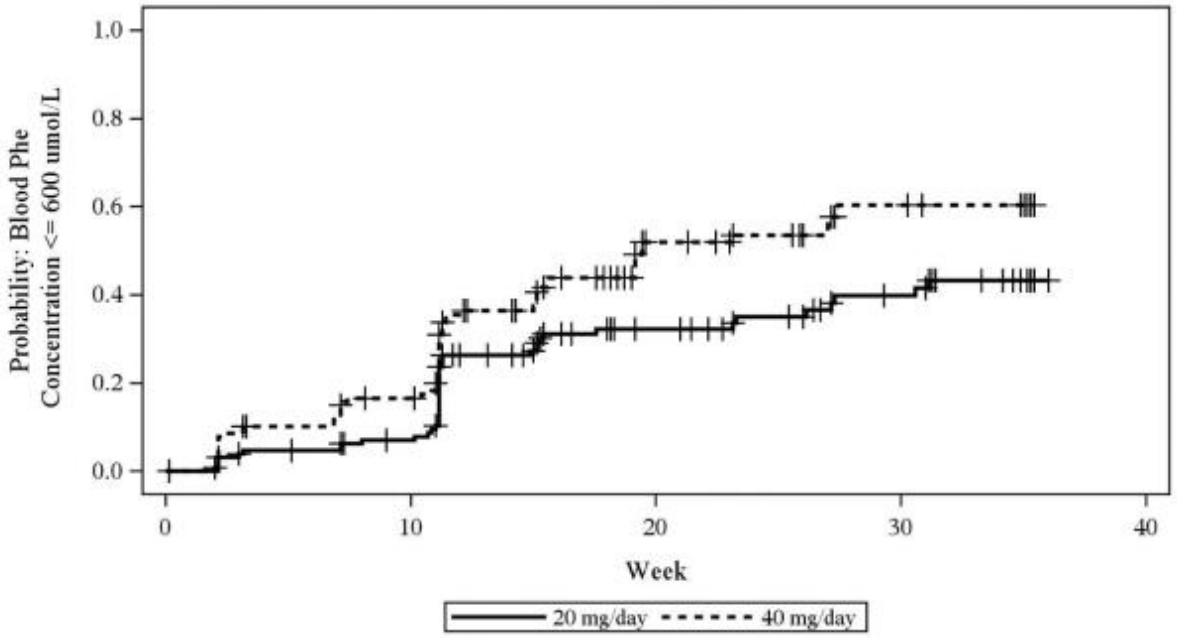


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis der Phenylalaninwert im Blut auf 600 µmol/l oder weniger abgesunken war bezogen auf Baseline in Studie BMN 165-301

Patienten, bei denen das Ereignis nicht eintrat oder die vorzeitig ausschieden, wurden zum Zeitpunkt des letzten, innerhalb des Analysefensters gemessenen Wertes zensiert.

Quelle: CSR 301 Abbildung 14.2.1.9

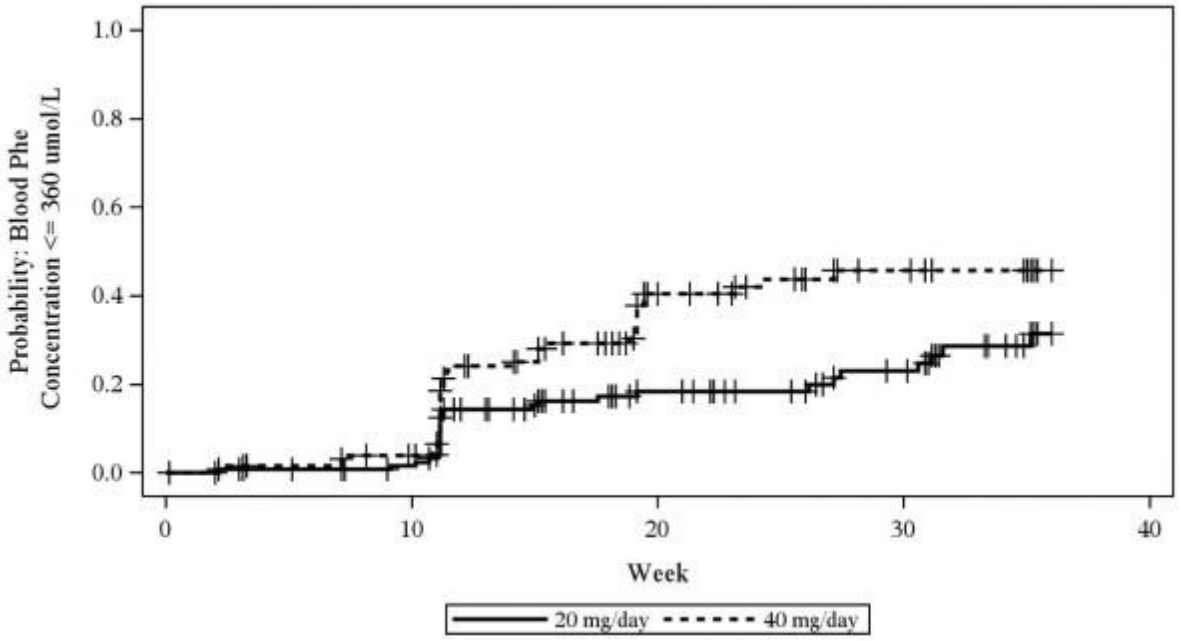


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis der Phenylalaninwert im Blut auf 360 µmol/l oder weniger abgesunken war bezogen auf Baseline in Studie BMN 165-301 (ITT-Population)

Patienten, bei denen das Ereignis nicht eintrat oder die vorzeitig ausschieden, wurden zum Zeitpunkt des letzten, innerhalb des Analysefensters gemessenen Wertes zensiert.

Quelle: CSR 301 Abbildung 14.2.1.9

Studie BMN 165-302

Für den Endpunkt „Änderung des Phenylalaninwerts im Blut“ werden folgende Auswertungen dargestellt, jeweils bezogen auf die randomisierte Doppelblindphase Teil 2:

- mITT-Population (Primäranalyse)
- ITT-Population
- PP-Population
- mITT-Sensitivitätsanalysen (multiple Imputation und LOCF)
- Post-hoc-Analyse mit verlängertem Erhebungszeitraum (letzte Visite)
- ANCOVA-Analyse, um zu untersuchen, ob die Proteinaufnahme einen Effekt auf den primären Endpunkt hat

- Responder-Analysen (Phenylalanin: ≤30 [*post hoc*], ≤120 [*post hoc*], ≤360 und ≤600 µmol/l)

Der Vergleich zwischen den Pegvaliase-Fertigspritzen und den Ampullen wird nicht dargestellt.

Untersuchung des Placeboeffekts

In Übereinstimmung mit dem SAP wurde zunächst überprüft, ob die beiden Placebogruppen aus statistischer Sicht zusammengefasst werden können.

Tabelle 4-28: Änderung des Phenylalaninwerts im Blut (µmol/l) unter Behandlung mit Placebo in Teil 2 (20 vs. 40 mg/Tag-Dosisgruppe, mITT)

Behandlung (N)	**Mittelwert ± SD**		**Änderung von Baseline bis Woche 8 Teil 2**		**Unterschied 20 vs. 40 mg/Tag Placebo**	
	Baseline Teil 2	**Woche 8 Teil 2**	**Mittelwert ± SD**	**LSM (95% KI)**	**LSM (95% KI)**	**p-Wert**
20 mg/Tag Placebo (N=14)	563,9 (504,62)	1.509,0 (372,64)	996,4 (555,00)	949,7 (760,4, 1139,1)	285.0 (10,0, 559,9)	0,0424
40 mg/Tag Placebo (N=14)	508,2 (363,68)	1.164,4 (343,32)	599,0 (507,40)	664,8 (465,4, 864,1)		
LSM: Least square mean, N: Anzahl, SD: Standardabweichung MMRM-Model mit den Faktoren Behandlung, Visite-Behandlung und Baseline-Phenylalanin Quelle: CSR 302 Tabelle 14.2.2.1.1						

Der Vergleich der beiden Placebogruppen zeigt einen signifikanten Unterschied (p=0,0424) hinsichtlich der Änderung des Phenylalaninwerts im Blut während Teil 2 (Tabelle 4-28). Da der p-Wert unterhalb der im SAP prospektiv festgelegten Grenze von ≤0,1 liegt, durften die beiden Placebogruppen nicht kombiniert ausgewertet werden. Alle weiteren primären Analysen beziehen sich daher auf den Vergleich zwischen der kombinierten Pegvaliase-Gruppe mit jeder der Placebogruppen getrennt. Die Analysen aller Behandlungsgruppen werden nachfolgend ergänzend dargestellt.

Da die Patienten innerhalb (20 und 40 mg/Tag getrennt) und nicht zwischen den Dosisgruppen randomisiert wurden, war eine Vergleichbarkeit der beiden Dosisgruppen nicht zu erwarten. Die Unterschiede zwischen den beiden Placebogruppen in Teil 2 waren bereits vor der ersten Pegvaliase-Behandlung in den Vorläuferstudien vorhanden und setzten sich vermutlich in Teil 2 fort. Bereits vor der ersten Behandlung war der Phenylalaninwert im Blut in der 20 mg/Tag Placebogruppe höher als in der 40 mg/Tag Placebogruppe (1.459,1 µmol/l vs. 1.108,9 µmol/l; CSR 302 Tabelle 14.1.4.5).

Eine *post-hoc*-Analyse, in der das protokollgemäße Zeitfenster für die letzte Visite um einen Tag verlängert wurde (Tag 49-57 anstatt 49-56), zeigt hinsichtlich des primären Endpunkts

keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Placebogruppen (Unterschied LSM 201,3 µmol/l, 95% KI -87,1, 489,7 µmol/l, p=0,1686; CSR 302 Tabelle 14.2.2.1.4).

Primäranalyse

Tabelle 4-29: Änderung des Phenylalaninwerts im Blut (µmol/l) unter Behandlung mit Pegvaliase oder Placebo (20 oder 40 mg/Tag) in Teil 2 der Studie BMN 165-302 (mITT, Primäranalyse)

Behandlung (N)	**Mittelwert ± SD**		**Änderung von Baseline bis Woche 8 Teil 2**		**Unterschied Pegvaliase vs. Placebo**	
	Baseline Teil 2	**Woche 8 Teil 2**	**Mittelwert ± SD**	**LSM (95% KI)**	**LSM (95% KI)**	**p-Wert**
Pegvaliase kombiniert (N=58)	503,9 (520,28)	559,2 (569,47)	18,6 (279,43)	26,50 (-68,26, 121,26)	-923,25 (-1135,04, -711,46)	<0,0001
20 mg/Tag Placebo (N=14)	563,9 (504,62)	1509,0 (372,64)	996,4 (555,00)	949,75 (760,38, 1139,11)		
Pegvaliase kombiniert (N=58)	503,9 (520,28)	559,2 (569,47)	18,6 (279,43)	26,50 (-68,26, 121,26)	-638,27 (-858,97, -417,57)	<0,0001
40 mg/Tag Placebo (N=14)	508,2 (363,68)	1164,4 (343,32)	599,0 (507,40)	664,77 (465,45, 864,10)		
Pegvaliase 20 mg/Tag (N=29)	596,8 (582,75)	553,0 (582,39)	-65,9 (192,02)	-23,27 (-156,21, 109,66)	-973,02 (-1204,19, -741,85)	<0,0001
20 mg/Tag Placebo (N=14)	563,9 (504,62)	1509,0 (372,64)	996,4 (555,00)	949,75 (760,38, 1139,11)		
Pegvaliase 40 mg/Tag (N=29)	410,9 (439,95)	566,3 (567,47)	114,1 (332,40)	76,27 (-60,24, 212,77)	-588,50 (-830,07, -346,94)	p<0,0001
40 mg/Tag Placebo (N=14)	508,2 (363,68)	1164,4 (343,32)	599,0 (507,40)	664,77 (465,45, 864,10)		

LSM: Least square mean, MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, SD: Standardabweichung

MMRM-Model mit den Faktoren Behandlung (Pegvaliase, Placebo), Visite, Behandlung*Visite und Baseline-Phenylalanin

Quelle: CSR 302 Tabelle 14.2.2.1.2

Die primäre MMRM-Analyse des primären Endpunkts zeigt einen statistisch hoch signifikanten Vorteil zugunsten von Pegvaliase (kombiniert) im Vergleich zu beiden Placebogruppen (Tabelle 4-29). Wie in Abbildung 11 dargestellt steigen die Phenylalaninwerte im Blut nach dem Absetzen von Pegvaliase innerhalb von vier Wochen unter Placebo deutlich an und erreichen nach vier und 8 Wochen annährend wieder das Ausgangsniveau vor der ersten Pegvaliase-Behandlung (>1.000 bzw. >1.500 µmol/l). Unter fortgesetzter Pegvaliase-Behandlung bleiben die mittleren Phenylalaninwerte demgegenüber weitgehend unverändert im - gemäß EU-Leitlinie [30] - akzeptablen Bereich unter 600 µmol/l (Abbildung 11). Der Unterschied (LSM) zwischen der kombinierten Pegvaliase-Gruppe und der 20 bzw. 40 mg/Tag Placebogruppe betrug -923,25 µmol/l (95% KI -1.135,04, -711,46) bzw. -638,27 µmol/l (95%

KI -858,97, -417,57) und die Unterschiede waren jeweils auf einem Niveau von p<0,0001 signifikant. Damit erfüllen die Ergebnisse, die im SAP vordefinierten Kriterien (p<0,025 für beide Vergleiche vs. Pegvaliase kombiniert) und das primäre Studienziel galt als erreicht (Überlegenheit von Pegvaliase vs. Placebo). Auch der Vergleich zwischen Pegvaliase 20 mg/Tag und 40 mg/Tag und dem jeweils korrespondierenden Placebo zeigt einen hoch signifikanten Vorteil zugunsten von Pegvaliase vs. Placebo (Tabelle 4-29).

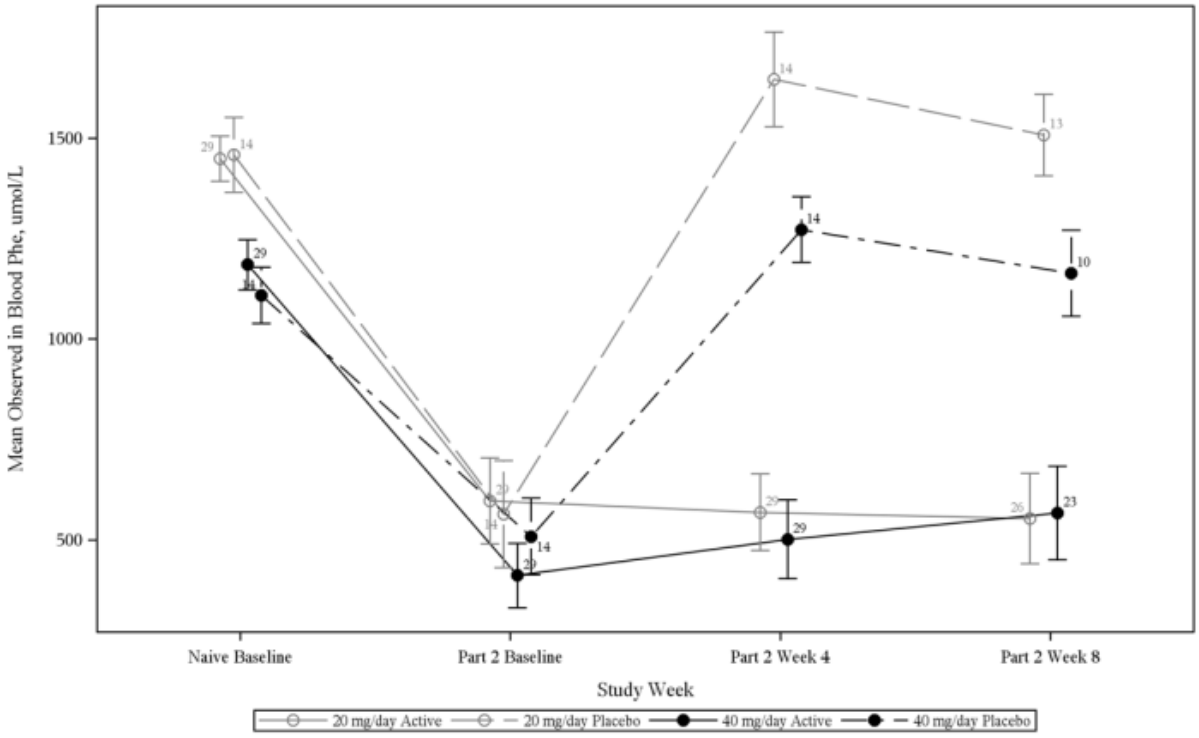


Abbildung 11: Mittlerer (SE) Phenylalaninwert im Blut im Verlauf von Teil 2 bezogen auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Behandlung (Baseline der Vorläuferstudie, mITT)

Als „naive Baseline“ gilt der Wert vor der ersten Pegvaliase-Behandlung in den Vorläuferstudien.

Quelle: CSR 302 Abbildung 14.2.2.3.3

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-30: MMRM-Modelle zur Änderung des Phenylalaninwerts im Blut (µmol/l) unter Behandlung mit Pegvaliase oder Placebo (20 oder 40 mg/Tag) in Teil 2 der Studie BMN 165-302 (Sensitivitätsanalysen)

Analyse / Behandlung (N)	**Mittelwert ± SD**		**Änderung von Baseline bis Woche 8 Teil 2**		**Unterschied Pegvaliase vs. Placebo**	
	Baseline Teil 2	**Woche 8 Teil 2**	**Mittelwert ± SD**	**LSM (95% KI)**	**LSM (95% KI)**	**p-Wert**
MMRM mit multipler Imputation (mITT-Population)						
Pegvaliase	503,9	523,3	19,4	16,34	-943,49	

Analyse / Behandlung (N)	**Mittelwert ± SD**		**Änderung von Baseline bis Woche 8 Teil 2**		**Unterschied Pegvaliase vs. Placebo**	
	Baseline Teil 2	**Woche 8 Teil 2**	**Mittelwert ± SD**	**LSM (95% KI)**	**LSM (95% KI)**	**p-Wert**
kombiniert (N=58)	(520,28)	(551,89)	(273,79)	(-76,25, 108,92)	(-1.153,99, -732,99)	<0,0001
20 mg/Tag Placebo (N=14)	563,9 (504,62)	1509,1 (362,22)	945,1 (569,32)	959,83 (771,42, 1148,23)		
Pegvaliase kombiniert (N=58)	503,9 (520,28)	523,3 (551,89)	19,4 (273,79)	16,34 (-76,25, 108,92)	-618,91 (-877,92, -359,90)	<0,0001
40 mg/Tag Placebo (N=14)	508,2 (363,68)	1.145,3 (334,98)	637,1 (496,57)	635,25 (404,83, 865,67)		
Pegvaliase 20 mg/Tag (N=29)	596,8 (582,75)	533,1 (561,96)	-63,7 (190,58)	-39,25 (-173,09, 94,59)	-999,07 (-1228,49, -769,66)	<0,0001
20 mg/Tag Placebo (N=14)	563,9 (504,62)	1.509,1 (362,22)	945,1 (569,32)	959,83 (771,42, 1148,23)		
Pegvaliase 40 mg/Tag (N=29)	410,9 (439,95)	513,5 (551,51)	102,6 (319,49)	71,92 (-61,07, 204,91)	-563,33 (-836,13, -290,54	0,0002
40 mg/Tag Placebo (N=14)	508,2 (363,68)	1.145,3 (334,98)	637,1 (496,57)	635,25 (404,83, 865,67)		
MMRM mit LOCF-Imputation (mITT-Population)						
Pegvaliase kombiniert (N=58)	503,9 (520,28)	533,7 (549,50)	29,8 (274,55)	26,44 (-67,18, 120,06)	-923,52 (-1136,01, -711,03)	<0,0001
20 mg/Tag Placebo (N=14)	563,9 (504,62)	1498,0 (360,38)	934,1 (581,97)	949,96 (759,28, 1140,64)		
Pegvaliase kombiniert (N=58)	503,9 (520,28)	533,7 (549,50)	29,8 (274,55)	26,44 (-67,18, 120,06)	-666,09 (-878,37, -453,81)	<0,0001
40 mg/Tag Placebo (N=14)	508,2 (363,68)	1202,7 (328,63)	694,5 (535,16)	692,53 (502,00, 883,06)		
Pegvaliase 20 mg/Tag (N=29)	596,8 (582,75)	557,2 (558,36)	-39,6 (206,94)	-13,20 (-146,22, 119,81)	-963,16 (-1195,22, -731,11)	<0,0001
20 mg/Tag Placebo (N=14)	563,9 (504,62)	1498,0 (360,38)	934,1 (581,97)	949,96 (759,28, 1140,64)		
Pegvaliase 40 mg/Tag (N=29)	410,9 (439,95)	510,2 (549,34)	99,2 (317,23)	66,09 (-67,29, 199,46)	-626,44 (-858,95, -393,94)	<0,0001
40 mg/Tag Placebo (N=14)	508,2 (363,68)	1202,7 (328,63)	694,5 (535,16)	692,53 (502,00, 883,06)		
MMRM (ITT-Population)						
Pegvaliase kombiniert (N=66)	580,7 (569,16)	646,8 (601,07)	40,2 (283,29)	51,04 (-38,86, 140,94)	-842,70 (-1047,96, -637,44)	<0,0001
20 mg/Tag Placebo (N=15)	616,4 (527,02)	1507,4 (358,07)	934,9 (580,69)	893,74 (709,22, 1078,27)		

Analyse / Behandlung (N)	**Mittelwert ± SD**		**Änderung von Baseline bis Woche 8 Teil 2**		**Unterschied Pegvaliase vs. Placebo**	
	Baseline Teil 2	**Woche 8 Teil 2**	**Mittelwert ± SD**	**LSM (95% KI)**	**LSM (95% KI)**	**p-Wert**
Pegvaliase kombiniert (N=66)	580,7 (569,16)	646,8 (601,07)	40,2 (283,29)	51,04 (-38,86, 140,94)	-596,47 (-817,83, -375,12)	<0,0001
40 mg/Tag Placebo (N=14)	508,2 (363,68)	1164,4 (343,32)	599,0 (507,40)	647,52 (445,24, 849,79)		
Pegvaliase 20 mg/Tag (N=34)	629,1 (574,62)	635,2 (576,47)	-15,4 (242,28)	14,07 (-109,23, 137,37)	-879,67 (-1101,52, -657,83)	<0,0001
20 mg/Tag Placebo (N=15)	616,4 (527,02)	1507,4 (358,07)	934,9 (580,69)	893,74 (709,22, 1078,27)		
Pegvaliase 40 mg/Tag (N=32)	529,3 (567,85)	661,1 (641,99)	109,2 (318,74)	88,02 (-43,19, 219,23)	-559,50 (-800,38, -318,63)	<0,0001
40 mg/Tag Placebo (N=14)	508,2 (363,68)	1164,4 (343,32)	599,0 (507,40)	647,52 (445,24, 849,79)		
MMRM (PP-Population)						
Pegvaliase kombiniert (N=54)	499,7 (521,72)	564,6 (573,94)	32,7 (272,31)	35,11 (-59,96, 130,17)	-840,13 (-1060,45, -619,81)	<0,0001
20 mg/Tag Placebo (N=12)	562,5 (491,26)	1426,1 (342,26)	924,4 (507,21)	875,24 (676,51, 1073,97)		
Pegvaliase kombiniert (N=54)	499,7 (521,72)	564,6 (573,94)	32,7 (272,31)	35,11 (-59,96, 130,17)	-628,60 (-844,34, -412,86)	<0,0001
40 mg/Tag Placebo (N=14)	508,2 (363,68)	1164,4 (343,32)	599,0 (507,40)	663,71 (470,05, 857,37)		
Pegvaliase 20 mg/Tag (N=26)	587,9 (588,45)	562,9 (593,10)	-48,7 (165,32)	-10,06 (-146,49, 126,37)	-885,30 (-1126,16, -644,43)	<0,0001
20 mg/Tag Placebo (N=12)	562,5 (491,26)	1426,1 (342,26)	924,4 (507,21)	875,24 (676,51, 1073,97)		
Pegvaliase 40 mg/Tag (N=28)	417,9 (446,39)	566,3 (567,47)	114,1 (332,40)	80,28 (-53,45, 214,00)	-583,43 (-818,83, -348,04)	<0,0001
40 mg/Tag Placebo (N=14)	508,2 (363,68)	1164,4 (343,32)	599,0 (507,40)	663,71 (470,05, 857,37)		
MMRM mit verlängertem Erhebungszeitraum zur letzten Visite (Tag 49-57 anstatt Tag 40-56, mITT; Post-hoc-Analyse)						
Pegvaliase kombiniert (N=58)	503,9 (520,28)	527,2 (557,77)	7,1 (271,37)	19,95 (-80,07, 119,97)	-929,94 (-1154,69, -705,19)	<0,0001
20 mg/Tag Placebo (N=14)	563,9 (504,62)	1497,8 (360,47)	933,9 (582,29)	949,89 (748,69, 1151,09)		
Pegvaliase kombiniert (N=58)	503,9 (520,28)	527,2 (557,77)	7,1 (271,37)	19,95 (-80,07, 119,97)	-728,60 (-958,04, -499,16)	<0,0001

Analyse / Behandlung (N)	**Mittelwert ± SD**		**Änderung von Baseline bis Woche 8 Teil 2**		**Unterschied Pegvaliase vs. Placebo**	
	Baseline Teil 2	**Woche 8 Teil 2**	**Mittelwert ± SD**	**LSM (95% KI)**	**LSM (95% KI)**	**p-Wert**
40 mg/Tag Placebo (N=14)	508,2 (363,68)	1254,8 (426,90)	783,7 (661,70)	748,55 (542,04, 955,07)		
Pegvaliase 20 mg/Tag (N=29)	596,8 (582,75)	543,9 (568,34)	-64,8 (185,41)	-23,24 (-164,38, 117,90)	-973,13 (-1218,49, -727,77)	<0,0001
20 mg/Tag Placebo (N=14)	563,9 (504,62)	1497,8 (360,47)	933,9 (582,29)	949,89 (748,69, 1151,09)		
Pegvaliase 40 mg/Tag (N=29)	410,9 (439,95)	509,2 (556,83)	84,5 (327,05)	63,14 (-80,18, 206,45)	-685,42 (-936,61, -434,22)	<0,0001
40 mg/Tag Placebo (N=14)	508,2 (363,68)	1254,8 (426,90)	783,7 (661,70)	748,55 (542,04, 955,07)		

LSM: Least square mean, KI: Konfidenzintervall, MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement N: Anzahl, SD: Standardabweichung

MMRM-Model mit den Faktoren Behandlung (Pegvaliase, Placebo), Visite, Behandlung*Visite und Baseline-Phenylalanin

Quelle: CSR 302 Tabelle 14.2.2.2.1. Tabelle 14.2.2.2.2. Tabelle 14.2.2.2.3. Tabelle 14.2.2.2.4, Tabelle 14.2.2.1.5

Alle Sensitivitätsanalysen sind der Primäranalyse gleichgerichtet und bestätigen somit die Robustheit der Primäranalyse. Alle Analysen zeigen übereinstimmend, dass die Phenylalaninwerte nach dem Absetzen von Pegvaliase unter Placebo entgleisen und unter Weiterbehandlung mit Pegvaliase weitgehend stabil bleiben. Auch in der ITT-Analyse aller randomisierten Patienten einschließlich derjenigen Patienten, die das Phenylalanin-Einschlusskriterium nicht erfüllt hatten (≥20%ige Abnahme), zeigt sich Pegvaliase der Behandlung mit Placebo überlegen. Die Unterschiede zugunsten von Pegvaliase vs. Placebo sind in jeder der Analysen bei einem p-Wert von ≤0,0002 hoch signifikant (Tabelle 4-30).

Tabelle 4-31: ANCOVA Analysen zur Änderung des Phenylalaninwerts im Blut (µmol/l) unter Behandlung mit Pegvaliase oder Placebo (20 oder 40 mg/Tag) in Teil 2 der Studie BMN 165-302 unter Berücksichtigung der Proteinaufnahme (mITT-Population)

Änderung Phenyl-alanin vs. Baseline	**Pegvaliase 20 mg/Tag**	**Pegvaliase 40 mg/Tag**	**Placebo 20 mg/Tag**	**Placebo 40 mg/Tag**	**Pegvaliase kombiniert**	**Placebo kombiniert**
Woche 4 / Teil 2						
N	28	28	14	14	56	28
LSM (SE)	11,9 (74,18)	55,8 (74,66)	1109,6 (104,86)	770,8 (104,58)	34,0 (53,44)	940,0 (75,65)
Woche 8 / Teil 2						
N	26	22	13	10	48	23
LSM (SE)	-46,9 (69,98)	100,6 (76,07)	985,9 (100,84)	604,1 (112,21)	23,0 (53,83)	815,1 (78,20)

ANCOVA: Analysis of covariance, LSM: Least square mean, mITT: modified intention to treat, N: Anzahl, SE: Standardfehler

ANCOVA-Model mit den Faktoren Behandlung, Änderung der Proteinaufnahme („intact food“) und Baseline-Phenylalanin

Quelle: CSR 302 Tabelle 14.2.2.3.4

Die Ergebnisse der ANCOVA-Analysen (Tabelle 4-31) legen nahe, dass das Ergebnis der Primäranalyse nicht durch eine unterschiedliche Proteinaufnahme aus festen Nahrungsmitteln während der Teil 2 zu erklären ist. Übereinstimmend mit der Primäranalyse steigt der Phenylalaninwert im Blut nach dem Absetzen von Pegvaliase unter Placebo bis Woche 8 wieder deutlich an (985,9 µmol/l 20 mg/Tag Placebo, 604,1 µmol/l 40 mg/Tag Placebo), während sich die Werte unter fortgesetzter Pegvaliase-Behandlung insgesamt nur wenig ändern (23,0 µmol/l Pegvaliase kombiniert).

Die prospektiv geplanten explorativen Untersuchungen unter Berücksichtigung verschiedener Baseline-Kovariaten zeigen übereinstimmend einen signifikanten Behandlungseffekt zugunsten von Pegvaliase gegenüber den Placebogruppen (MMRM-Analysen der mITT-Population). Gezeigt wurde dies für die Kovariaten Phenylalanin-Kategorie (≤50% vs. >50%, CSR 302 Tabelle 14.2.2.4.4), BMI (<25, ≥25 und <30, ≥30 kg/m^2, CSR 302 Tabelle 14.2.2.4.2) und Geschlecht (CSR 302 Tabelle 14.2.2.4.1).

Responder-Analysen

Tabelle 4-32: Prozentsatz der Patienten mit Phenylalaninwerten, die nach Woche 8 von Teil 2 der Studie BMN 165-302 unter klinisch relevanten Grenzwerten lagen (mITT-Population).

Grenzwert **Behandlungsgruppe**	**n (%)**	**Odds Ratio 95%-KI p-Wert**	
		Pegvaliase vs. Placebo 20 mg/Tag	**Pegvaliase vs. Placebo 40 mg/Tag**
Prozentanteil der Patienten (n) mit Phenylalaninwerten ≤ 600 µmol/l			
Pegvaliase (gepoolt) (N=49)	25 (51%)	26,04[1] [1,46; 464,7] p=0,0008[2]	9,38[2] [1,10; 79,73] p=0,0323[2]
Placebo 20 mg/Tag (N=13)	0 (0%)		
Placebo 40 mg/Tag (N=10)	1 (10%)		
Prozentanteil der Patienten (n) mit Phenylalaninwerten ≤ 360 µmol/l			
Pegvaliase (gepoolt) (N=49)	25 (51%)	26,04[1] [1,459; 464,708] p=0,0008[2]	19,79[1] [1,091; 359,16] p=0,0032[2]
Placebo 20 mg/Tag (N=13)	0 (0%)		
Placebo 40 mg/Tag (N=10)	0 (0%)		
Prozentanteil der Patienten (n) mit Phenylalaninwerten ≤ 120 µmol/l			
Pegvaliase (gepoolt) (N=49)	23 (46,9%)	22,12[1] [1,239; 394,716] p=0,0011[2]	16,81[1] [0,926; 305,06] p=0,0045[2]
Placebo 20 mg/Tag (N=13)	0 (0%)		
Placebo 40 mg/Tag (N=10)	0 (0%)		

KI: Konfidenzintervall; Phe: Phenylalanin

1: Eigenberechnung *post hoc.* Odds Ratio berechnet als Odds Ratio + 0,5, da das Risiko bei Placebo = 0 ist.

2: Eigenberechnung *post hoc.* P-Wert berechnet mittels Fisher's Exact Test 2-seitig.

Quelle: CSR Tabelle 14.2.8.1.230

Gemäß EU-Leitlinie sollten bei behandelten PKU-Patienten ab einem Alter von 12 Jahren Phenylalanin-Zielkonzentrationen zwischen 120 und 600 µmol/l angestrebt werden [30]. Wie in Tabelle 4-32 dargestellt, erreichte etwa die Hälfte der Patienten unter fortgesetzter Pegvaliase-Behandlung den für PKU-Patienten ausgewiesenen Normbereich (≤600 µmol/l). Bei 46,9% dieser Patienten (n=23/49) wurden in Woche 8 sogar Werte von weniger als 120 µmol/l gemessen (Normwert von 60 µmol/l bei Gesunden) In den Placebo-Gruppen erreichte bis Woche 8 keiner der mit Placebo behandelten Patienten auch nur eines der Zielkriterien, ausgenommen ein Patient der 40 mg/Tag Placebo-Gruppe mit einem Phenylalaninwert im Blut von 600 µmol/l oder niedriger (n=1/10, 10,0%) [17, 30].

Langzeitdaten der Studie BMN 165-302 Teil 4 zu Baseline BMN 165-301

Das Design der Studien BMN 165-301 und -302 ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Bei dem hier relevanten Teil 4 der Studie BMN 165-302 handelt es sich um eine offene Extension, die noch andauert. Pegvaliase konnte in Teil 4 in Dosen von 5 mg bis 60 mg/Tag verabreicht werden. Dies entspricht der empfohlenen Erhaltungsdosis gemäß der Fachinformation [28]. Bei Unverträglichkeit oder niedrigen Phenylalaninwerten <30 µmol/L konnte die Dosis jederzeit erniedrigt werden. Bei unzureichender Wirksamkeit konnte die Dosis unter bestimmten Vorausetzungen auf bis zu 60 mg/Tag erhöht werden (oder in Einzelfällen auch höher).

Insgesamt 202 Patienten haben Teil 4 der Studie begonnen, darunter 12 aus Phase 2-Studien und 190 aus der Studie BMN 165-301 (davon gingen 51 direkt in Teil 4 über). Zur Analyse der Langzeitwirksamkeit und –sicherheit von Pegvaliase wurden die Ergebnisse der Studie BMN 165-301 und -302 zusammengefasst. Die Wirksamkeit wurde getrennt für Dosen unter 20 mg, zwischen 20 und unter 40 mg, zwischen 40 und unter 60 mg und 60 mg und höher analysiert. Ausgewertet wurden jeweils das Gesamtkollektiv sowie die RDT- und Nicht-RDT-Population (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Folgende Analysen waren gemäß SAP prospektiv geplant, jeweils bezogen auf die Studie BMN 165-301 sowie Teil 1 und 4 der Studie BMN 165-302:

- Änderung des Phenylalaninwerts im Blut relativ zu Baseline der Studie BMN 165-301

- Jeweils bezogen auf Baseline der Studie BMN 165-301, Änderung des Gesamtscores und der Domäne Unaufmerksamkeit auf der ADHD-RS, Änderung der Stimmung auf der POMS-TMD-Skala, der PKU-spezifischen POMS-TMD-Skala einschließlich aller Subskalen (jeweils bewertet durch die Patienten selbst) sowie der POMS-TMD-Skala einschließlich aller Subskalen (Fremdbericht).

- Anteil Patienten, die nach einem Jahr in Teil 4 (Studie BMN 165-302) folgende Kriterien erfüllten, jeweils ausgehend von Baseline der Studie BMN 165-301: Phenylalanin ≤600 µmol/l bzw. ≤360.

Gesondert wurden Patienten analysiert, bei denen die Dosis im Verlauf von Teil 4 erhöht worden war (20 auf 40 mg/Tag oder 40 auf 60 mg/Tag). Berücksichtigt wurden dabei nur diejenigen Patienten, die mindestens 80% der Dosen über mindestens vier Wochen appliziert hatten. Als Baseline galten dabei die letzten beiden Werte vor der Aufdosierung in Teil 4.

Zu Beginn von Teil 4 setzten 18 Patienten Pegvaliase in einer Dosis unter 20 mg/Tag ein, 65 Patienten in einer Dosis zwischen 20 und unter 40 mg/Tag und 98 Patienten in einer Dosis zwischen 40 aber unter 60 mg/Tag. Keiner der Patienten wendete Pegvaliase in einer Dosis von 60 mg/Tag oder höher an (zu Beginn von Teil 4).

Achtzehn (8,4%) der 202 in Teil 4 eingeschlossenen Patienten haben die Studie bzw. Behandlung vorzeitig abgebrochen. Die Gründe für den vorzeitigen Studienabbruch in Teil 4

waren: UEs (n=5), Entzug der Einverständniserklärung (n=9), Patient aus der Nachbeobachtung gefallen (n=2), Entscheidung des Prüfarztes (n=1) und Protokollverletzung (n=1).

Zur Beschreibung der Patientenpopulation siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Die Zahl der in die jeweiligen Analysen von Teil 4 einbezogenen Patienten schwankt zwischen den Analysezeitpunkten. Diese Variabilität ist u.a. darauf zurückzuführen, dass Untersuchungen nicht in dem vorgegebenen Zeitfenster stattgefunden oder Patienten die Studie vorzeitig beendet haben, zum Zeitpunkt des Datenschnitts bestimmte Untersuchungen noch ausstanden oder Daten fehlten. Die POMS-Fragebögen wurden in der Studie BMN 165-301 erst ab Amendment #2 eingesetzt. In den Phase 2-Studien kamen weder die ADHD-RS noch die POMS-Fragebögen zum Einsatz. Diese Patienten wurden aus den Analysen zur neuro-kognitiven und –psychiatrischen Symptomatik ausgeschlossen, da sie keine Baseline Werte für diese Endpunkte hatten. Neben dem offenen, nicht kontrollierten Design von Teil 4 tragen diese Aspekte zu einem hohen Verzerrungspotential bei.

Änderung des Phenylalaninwerts im Blut in Teil 4 der Studie BMN 165-302 bezogen auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Behandlung

Tabelle 4-33: Änderung des Phenylalaninwerts im Blut unter Behandlung mit Pegvaliase bezogen auf den Wert vor der ersten Behandlung (Teil 4 der Studie 165-302 vs. Baseline der Studie 165-301) – Datenschnitt vom September 2016

	Baseline 165-301 (µmol/l) mean (SD)	**165-302 Teil 4 Woche 41 (µmol/l) mean (SD)**	**Prozentuale Änderung bis 165-302 Teil 4 Woche 41 (%) mean (SD)**
Gesamtkollektiv (N=202 Teil 4 165-302)			
n	261 (ITT)	170	170
Mittelwerte (SD)	1.232,7 (386,36)	451,2 (519,48)	-61,1 (45,35)
Gesamtkollektiv mit LOCF-Imputation (N=202 Teil 4 165-302)			
n	261 (ITT)	183	183
Mittelwerte (SD)	1.232,7 (386,36)	483,9 (530,70)	-57,5 (47,49)
	RDT-Population (N=76 Teil 4 165-302)		
n	76	64	64
Mittelwerte (SD)	1.327,8 (350,72)	325,8 (477,91)	-74,4 (35,14)
	RDT-Population mit LOCF-Imputation: Nicht berichtet		
	Nicht-RDT-Population (N=72 Teil 4 165-302)		
n	72	57	57
Mittelwerte (SD)	1.138,1 (364,19)	694,5 (503,43)	-34,9 (51,65)
	Nicht-RDT-Population mit LOCF-Imputation[1] (N=72 Teil 4 165-302)		
n	72	67	67
Mittelwerte (SD)	1.138,1 (364,19)	747,9 (510,24)	-28,8 (52,50)

µmol: Mikromol, ITT: Intention to treat, l: Liter, LOCF: Last observation carried forward, N- Anzahl, n: Anzahl in der jeweiligen Analyse, RDT: Randomised dicontinuation trial, SD: Standard deviation

1 Bei Patienten ohne Verlaufskontrolle wurde der letzte Wert innerhalb von 14 Tagen nach der letzten Dosis bis zur letzten planmäßigen Visite eingegeben. Bei Patienten, die noch aktiv an der Studie teilnehmen, wurden fehlende Werte nicht ersetzt.

Gemäß europäischen Leitlinien soll eine Behandlung bei PKU-Patienten mit Phenylalaninwerten < 600 µmol/l erfolgen.

Quelle: CSR Tabelle 14.1.4.8, Tabelle 14.1.4.9, Tabelle 14.1.4.10, Tabelle 14.2.8.1.11, Tabelle 14.2.8.1.46, Tabelle 14.2.8.1.46.1, Tabelle 14.2.8.1.158, Tabelle 14.2.8.1.158.1

Ausgehend von einem mittleren Phenylalaninwert im Blut von 1.232,7 µmol/l (SD 386.36) vor der ersten Pegvaliase-Behandlung sank der Wert (SD) um -61.1% (45.35) bis zu Baseline, Woche 41 von Teil 4 (Gesamtpopulation, N=202). Die Analyse mit LOCF-Imputation bestätigt diese Ergebnisse und der Phenylalaninwert im Blut (SD) war zu Baseline, in Woche 41 - 57.5% (47.49) niedriger als vor der ersten Behandlung mit Pegvaliase. Unter Pegvaliase-

Langzeitbehandlung verbunden mit der Möglichkeit, die Dosis zu erhöhen, sprachen auch die Patienten der Nicht-RDT-Population (N=72) auf die Therapie an (N=76; Tabelle 4-33).

Nach Tabelle 4-34 dauert der Behandlungseffekt von Pegvaliase auch über Teil 2 der Studie BMN 165-302 hinaus an und nimmt zu.

Tabelle 4-34: Änderung des Phenylalaninwerts im Blut (Mittelwert ± SD) in Teil 2 und 4 der Studie 165-302 bezogen auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Behandlung (mITT ausgenommen Patienten aus früheren Phase 2-Studien; post-hoc-Analyse) – Datenschnitt vom September 2016

Population	**Baseline 301**	**Baseline Teil 2 302**	**Woche 8 Teil 2**	**Woche 1 Teil 4 302**	**Woche 41 Teil 4 302**
Alle Patienten (N=77)	n=77	n=77	n=65	n=66	n=64
	1.324,0 (350,04)	538,5 (499,16)	857,9 (619,23)	798,1 (600,54)	325,8 (477,91)
PegV kombiniert (N=50)	n=50	n=50	n=43	n=41	n=38
	1.350,8 (345,85)	546,8 (534,59)	614,0 (575,15)	830,3 (637,37)	387,4 (540,32)
PegV: Pegvaliase Quelle: CSR 302 Tabelle 14.2.8.1.234					

Phenylalanin-Responder-Analyse (Teil 4 der Studie BMN 165-302)

Tabelle 4-35: Phenylalanin-Responder-Analysen unter Behandlung mit Pegvaliase in Teil 4 (Gesamtkollektiv der Studie BMN 165-302) – Datenschnitt vom September 2016

Endpunkt	**Anteil Patienten, die auf Pegvaliase ansprechen - n/N (%)**	
	Woche 1	**Woche 41**
Gesampopulation		
Phenylalanin ≤600 µmol/l	68/181 (37,6%)	111/170 (65,3%)
Phenylalanin ≤360 µmol/l	52/181 (28,7%)	97/170 (57,1%)
Phenylalanin ≤120 µmol/l (*post hoc*)	37/181 (20,4%)	72/170 (42,4%)
Gesamtpopulation mit LOCF-Imputation[2]		
Phenylalanin ≤600 µmol/l	68/181 (37,6%)	111/170 (65,3%)
Phenylalanin ≤360 µmol/l	52/181 (28,7%)	97/170 (57,1%)
Phenylalanin ≤120 µmol/l (*post hoc*)	37/181 (20,4%)	72/170 (42,4%)
µmol: Mikromol, l: Liter, LOCF: Last observation carried forward, N- Anzahl, n: Anzahl in der jeweiligen Analyse Quelle: CSR 302 Tabelle 14.2.8.1.231, Tabelle 14.2.8.1.231.1		

Bei 57,1% (n=97/170) bzw. 65,3% (n=111/170) der Patienten sank der Phenylalanin-Spiegel bezogen auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Behandlung bis zur Woche 41 auf mindestens 360 bzw. 600 µmol/l. Die Analyse mit LOCF-Imputation bestätigt diese Ergebnisse und die entsprechenden Prozentsätze betrugen in Woche 41 57,1% (≤360 µmol/l) und 65,3% (≤600 µmol/l; Tabelle 4-35).

Die Ergebnisse zum Dosiseffekt werden nicht dargestellt, da die Patienten in Teil 4 den verschiedenen Dosierungen nicht randomisiert zugeteilt wurden.

Zusätzlich werden die Daten der Phenylalaninwerte und deren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert der Studie BMN 165-301 aus dem Datenschnitt von Februar 2018 nach 12, 18, 24 und 36 Monaten dargestellt (Tabelle 4-36). Sie zeigen eine signifikante Veränderung der Phenylalaninwerte über einen Zeitraum von 36 Monaten, sowohl in der ITT als auch in der mITT-Population. In der ITT-Population verbessern sich die Phenylalaninwerte von anfänglich 1.233 µmol/l auf 587 µmol/l nach 12, 390 µmol/l nach 18, 345 µmol/l nach 24 und auf 341 µmol/l nach 36 Monaten. Dies entspricht signifikanten Veränderungen von - 639 µmol/l (p<0,0001,KI: - 728, - 550), - 883 µmol/l (p<0,0001, KI - 983, - 783), - 873 µmol/l (p<0,0001, KI: - 991, - 754) und - 956 µmol/l (p<0,0001, KI - 1112, - 800) Diese Ergebisse bestätigen, dass Pegvaliase auch über 41 Wochen hinaus die Phenylalaninwerte weiter effektiv senkt.

Tabelle 4-36: Änderung des Phenylalaninwerts im Blut unter Behandlung mit Pegvaliase bezogen auf den Wert vor der ersten Behandlung und nach 12, 18, 24 und 36 Monaten (ITT und mITT Population) – Datenschnitt vom Februar 2018

	Baseline	**12 Monate**	**18 Monate**	**24 Monate**	**36 Monate**
Phenylalanin im Blut (µmol/l)					
n (ITT-Population)	261	169	125	90	48
Mittelwert (SD) Median Min, Max	1.233 (386) 1.221 285, 2.330	587 (543) 521 0, 2.001	390 (469) 145 0, 1.983	345 (453) 130 0, 1.778	341 (465) 80,5 0, 1.647
Veränderung gegenüber Baseline Mittelwert (SD) Median Min, Max p-Wert 95% KI		-639 (585) -616 (588) 2.143, 596 <0,0001 -728, -550	-883 (565) -920 -2.186, 361 <0,0001 -983 -783	-873 (566) -965 -2.116, 708 <0,0001 -991, -754	-956 (536) -913 -1.935, 146 <0,0001 -1.112, -800
n (mITT-Population)	203	169	125	90	48
Mittelwert (SD) Median Min, Max	1.229 (382) 1.201 285, 2.229	587 (543) 521 0, 2.001	399 (468) 145 0, 1.983	345 (453) 130 0, 1.778	341 80,5 0, 1.647
Veränderung gegenüber Baseline Mittelwert (SD) Median Min, Max p-Wert 95% KI		-639 (585) -616 (588) 2.143, 596 <0,0001 -728, -550	-883 (565) -920 -2.186, 361 <0,0001 -983 -783	-873 (566) -965 -2.116, 708 <0,0001 -991, -754	-956 (536) -913 -1.935, 146 <0,0001 -1.112, -800

min: minimum, max: maximum, SD: standard deviation, KI: Konfidenzintervall, ITT: modified intention to treat
Quelle: BioMarin_blood_phe_over_time_itt, BioMarin_blood_phe_over_time_mitt

Phenylalanin-Responder-Analyse (über 36 Monate)

In einer weiteren Responder-Analyse wurde der Anteil an Patienten untersucht, die über 36 Monate auf Pegvaliase ansprachen und Phenylalaninwerte unterhalb der in den Leitlinien empfohlenen Grenzbereiche erreichten. Nach 12 Monaten wiesen 103 von 184 Patienten Phe Werte <600 µmol/l auf. Dies entspricht mehr als die Hälfte. 37% der Patienten erreichten sogar Phenylalaninwerte unterhalb von 120 µmol/l. Nach 18 und 24 Monaten wiesen 71,3% bzw. 78,3 % der Probanden Phe Werte unterhalb von 600 µmol/l auf und es gelang eine 50%ige Reduktion bei 67,8% bzw. 73,6% der Patienten. Eine Halbierung der Phenylalaninwerte konnte nach 36 Monaten sogar bei 81,0% der Patienten erreicht werden. Diese Ergebnisse zeigen, dass Pegvaliase über einen langen Zeitraum die Phenylalaninwerte effektiv, unterhalb den von den Leitlinien empfohlenen Grenzbereich von 600 µmol/l, senken kann.

Tabelle 4-37: Phenylalanin-Responder-Analysen unter Behandlung mit Pegvaliase über 36 Monate (Baseline 301 und BMN 165-302) – Datenschnitt vom Februar 2018

Endpunkt	**Anteil Patienten, die auf Pegvaliase ansprechen - n/N (%)**				
	Monat 1	**Monat 12**	**Monat 18**	**Monat 24**	**Monat 36**
I/T/M Population (N=285)					
Phenylalanin ≤600 µmol/l	8/284 (2,8%)	103/184 (56,0%)	102/143 (71,3%)	83/106 (78,3%)	48/63 (76,2%)
Phenylalanin ≤360 µmol/l	2/284 (0,7%)	84/184 (45,7%)	86/143 (60,1%)	69/106 (65,1%)	43/63 (68,3%)
Phenylalanin ≤120 µmol/l (*post hoc*)	0/284 (0%)	68/184 (37,0%)	68/143 (47,6%)	52/106 (49,1%)	33/63 (52,4%)
n (%) Anzahl der Patienten, die eine prozentuale Reduktion gegenüber dem Ausgangswert					
mindestens 20%ige Abnahme	35/284 (12,3%)	130/184 (70,7%)	122/143 (85,3%)	93/106 (87,7%)	57/63 (90,5%)
mindestens 30%ige Abnahme	13/284 (4,6%)	114/184 (62,0%)	113/143 (79,0%)	89/106 (84,0%)	55/63 (87,3%)
mindestens 50%ige Abnahme	4/284 (1,4%)	101/184 (54,9%)	97/143 (67,8%)	78/106 (73,6%)	51/63 (81,0%)
µmol: Mikromol, I/T/M: Induction/Titration/Maintenance, l: Liter, N- Anzahl, n: Anzahl in der jeweiligen Analyse Quelle: BioMarin_Responderanalysen_36 Monate					

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

Die Studien BMN 165-301 und -302 unterscheiden sich in kritischen Designaspekten (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) und sind daher weder aus medizinischer noch wissenschaftlicher Sicht für eine Meta-Analyse geeignet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt sind die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Bei dem Endpunkt „Änderung des Phenylalaninwerts im Blut“ handelt es sich um einen objektiven Laborparameter, dessen Ergebnisse uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Der Phenylalaninwert im Blut ist weltweit [30] und damit auch in Deutschland therapieentscheidend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Unaufmerksamkeit gemessen auf der ADHD RS-IV – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts „Unaufmerksamkeit gemessen auf der ADHD RS-IV“

Studie	Operationalisierung
BMN 165-301	Die ADHD-RS stellte einen der tertiären Endpunkte der Studie dar. Neben dem Gesamtscore wurden die Subskalen Unaufmerksamkeit und Überaktivität/Impulsivität erhoben. Die Skalen sind oben beschrieben. Die vollständige Subskala bezüglich Unaufmerksamkeit wurde erst ab Amendment #1 des Protokolls erhoben (18.10.2013) in Übereinstimmung mit der Studie BMN 165-302. Gleichzeitig waren die Fragebögen zur Verlaufskontrolle zusätzlich zu Studienende auszufüllen. Zu diesem Zeitpunkt nahmen 94 der insgesamt 261 Patienten bereits an der Studie teil. **Auswertungen**: Die Auswertungen entsprechen insgesamt denjenigen des sekundären Endpunkts (siehe Tabelle 4-22). Zur Imputation wurden die in den jeweiligen Manuals der Originalautoren beschriebenen Methoden eingesetzt. Bei den Analysen von symptomatischen Patienten (ADHD RS Unaufmerksamkeit >9 Punkte) handelt es sich um Post-hoc-Auswertungen (CSR 301 S. 98). **Untersuchungszeitpunkte** Der Fragebogen wurde an Tag 1 der Induktion sowie zur letzten Visite bzw. bei vorzeitigem Abbruch (gültig ab Amendment #1) vorzugsweise zur selben Tageszeit durch die Prüfärzte ausgefüllt. Die dargestellten Ergebnisse bilden den finalen Datenschnitt ab.
BMN 165-302	**Teil 2:** Das Ausmaß der Unaufmerksamkeit gemessen mittels ADHD RS-IV während der Doppelblindphase Teil 2 war als sekundärer Endpunkt definiert. Folgende Auswertungen waren prospektiv geplant: Änderung der Subskala im Gesamtkollektiv sowie beschränkt auf Patienten mit einem Baseline-Score (Studie BMN 165-301) oberhalb von 9 Punkten (d. h. Patienten mit Symptomen), jeweils ausgedrückt als Änderung zwischen Baseline (Teil 2) und Woche 8 von Teil 2. Als Baseline galt der Wert, der am Tag der ersten Dosis von Teil 2 erhoben wurde. Die Subskala Überaktivität/Impulsivität sowie der Gesamtscore wurden in der Studie prospektiv als tertiäre Endpunkte erhoben. Seit Inkrafttreten von Amendment #1 des Studienprotokolls (10.01.2014) waren alle 18 Fragen die Unaufmerksamkeit und Überaktivität der Patienten betreffend durch den Prüfarzt zu erheben. Der ADHD RS-IV wurde bei erwachsenen PKU-Patienten in Einklang mit der entsprechenden FDA-Leitlinie validiert. Die Analyse bestätigt die Reliabilität, Validität und Responsivität der Skala [63]. Die Subskala setzt sich aus 9 Items zusammen, die spezifisch die Unaufmerksamkeit der Patienten erfassen. Die Skala reicht von 0-27 Punkten, wobei ein Wert von 0 bedeutet, dass die Patienten nicht eingeschränkt sind, und ein Wert von 27 Punkten entspricht der höchst möglichen Beeinträchtigung (pro Frage 0 = keine bis 3 = schwere Beeinträchtigung, jeweils während des letzten Monats). Eine sachkundige Person füllte die Fragebögen auf Basis der Angaben der Patienten aus. Zur Bewertung werden dabei zum einen die Angaben des Patienten und zum anderen die Einschätzung des Prüfarztes (Beurteilers) herangezogen. Es ist bekannt, dass PKU-Patienten teilweise Schwierigkeiten haben, ihre Symptome selbst realistisch einzuschätzen. Dies kann sich negativ auf die Validität von Patientenberichten auswirken [33]. **Teil 4** Die Einjahresdaten zur Wirksamkeit werden im CSR wie im SAP festgelegt dargestellt. Da nur wenige Patienten nach einem Jahr noch an der Studie teilnahmen, wurde die Darstel-

lung/Diskussion im CSR allerdings auf Woche 41 von Teil 4 (302) fokussiert.

Auswertungen:

Die Auswertungen entsprechen insgesamt denjenigen des primären Endpunkts (siehe Tabelle 4-22). Die Daten des tertiären Endpunkts Überaktivität/Impulsivität wurden, wie im SAP festgelegt, lediglich deskriptiv ausgewertet. Auf die Analyse des ADHD RS-Gesamtscores wurde anscheinend verzichtet.

Zusätzlich wurden folgende Endpunkte *post hoc* ausgewertet:

- Sensitivitätsanalyse (Teil 2), in die auch Werte einbezogen wurden, die außerhalb des festgelegten Untersuchungszeitraums lagen
- Auswertung aller Patienten sowie der RDT-, Nicht-RDT- und mITT-Population, jeweils beschränkt auf Patienten mit einem Baseline-Score oberhalb von 9 Punkten
- Zusätzliche Analysen bei Patienten, die Pegvaliase in einer Dosis bis zu 40 mg/Tag erhielten, sowie Analysen nach Langzeitbehandlung

Teil 4: Folgende Daten wurden nachträglich (*post hoc*) ausgewertet:

- Analyse beschränkt auf Patienten mit einem Baseline-Score über 9 Punkten (einschließlich mITT)
- Korrelation zwischen der Änderung der Unaufmerksamkeit (ADHD-RS) und der Phenylalaninwerte
- Effekt von Pegvaliase in einer Dosierung von ≤40 mg/Tag
- Langzeiteffekt von Pegvaliase

Untersuchungszeitpunkte

Teil 2:

Die ADHD RS-IV wurde in Woche 1, 4 und 8 an Tag 1, 28 und 56 von Teil 2 erhoben. Fand die letzte Untersuchung in Teil 2 nicht innerhalb des vorgegebenen Zeitfensters statt (bis Tag 56), wurde der Wert als fehlend dokumentiert und geeignete Imputationsmethoden eingesetzt.

Teil 2 der Studie ist abgeschlossen und die dargestellten Ergebnisse bilden den finalen Datenschnitt ab.

Teil 4:

Der Endpunkt wurde in Woche 1, Woche 9 und 17 (±3 Tage), alle 8 Wochen beginnend mit Woche 25 (±7 Tage) und zu Studienende erhoben.

Teil 4 der Studie BMN 165-302 dauert noch an. Die dargestellten Daten entsprechen dem Datenschnitt vom 23. September 2016.

ADHD RS-IV: Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale IV, FDA: Food and Drug Administration, mg: Milligramm, mITT: Modified intention to treat, PKU: Phenylketonurie, RDT: Randomised discontinuation trial

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unaufmerksamkeit gemessen auf der ADHD RS-IV“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BMN 165-301	hoch	nein	nein	ja	nein	hoch
BMN 165-302 (Teil 2)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie BMN 165-301

Das Verzehrungspotential wurde auf Studienebene als hoch eingestuft. Es handelt sich um eine offene Studie, was bei einem subjektiven Endpunkt wie der ADHD-RS zu Verzerrungen führen kann.

Die vollständige ADHD RS-IV-Subskala (Unaufmerksamkeit) wurde erst ab Amendment #1 des Studienprotokolls (vom 18.10.2013) eingesetzt und eine Verlaufskontrolle war erst ab diesem Zeitpunkt vorgesehen. Wie in Abschnitt 4.3.1.2.2 dargelegt, wurde das ITT-Prinzip nicht angemessen umgesetzt, da die ITT-Population im Studienverlauf kontinuierlich abnahm. Dies betrifft auch den vorliegenden Endpunkt.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.2 diskutiert, schloss ein Teil der Patienten die Behandlung nicht protokollgemäß ab (aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs) und einige Patienten erhielten nicht die Erhaltungstherapie. In der Studie wurde Pegvaliase in zwei fixen Zieldosen eingesetzt und die Patienten erhielten die ihnen randomisiert zugeteilten Dosen nur über einen begrenzten Zeitraum. Dies kann dazu führen, dass der Behandlungseffekt unterschätzt wird, z. B., wenn die Dauer der Behandlung und/oder die Behandlungsdauer in effektiver Dosierung zu kurz ist, um einen Therapieeffekt beobachten zu können.

Die subjektiven Endpunkte ADHD-RS und POMS sollten gemäß SAP analog zum sekundären Endpunkt Phenylalaninwert im Blut betreffend analysiert werden. Auf einige dieser prospektiv geplanten Analysen wurde verzichtet, vermutlich aufgrund der neutralen Befunde der vorliegenden Analysen (kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nachweisbar). Es wird allerdings nicht angenommen, dass weitere Analysen das Ergebnis grundlegend geändert hätten. Daher wird dies nicht als Zeichen ergebnisgesteuerter Berichterstattung gewertet.

Sonstige endpunktspezifische Verzerrungsaspekte konnten nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotential wird für diesen Endpunkt als *hoch* eingeschätzt. Die Ergebnisse zur Subsklala „Überaktivität“ werden lediglich aus Gründen der Vollständigkeit deskriptiv dargestellt.

Studie BMN 165-302

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Der Endpunkt wurde in Teil 2 verblindet erhoben und die Patienten wurden nach dem Grad ihrer Unaufmerksamkeit zu Beginn der Vorläuferstudien stratifiziert (≤12 oder >12 Punkte gemessen auf der ADHD RS-IV soweit vorhanden). Während Teil 2 traten insbesondere Überempfindlichkeitsreaktionen und Arthralgien unter Pegvaliase häufiger auf als unter Placebo (Abschnitt 0). Dies kann zu einem teilweisen Bruch der Verblindung führen, was die Ergebnisse subjektiver Endpunkte verzerren kann.

Insgesamt wurde das ITT-Prinzip angemessen umgesetzt. Bei der Primäranalyse wurden fehlende Werte gemäß SAP (Kapitel 4.7) nicht ersetzt, allerdings liegen Sensitivitätsanalysen mit Imputation fehlender Werte vor. Bei fünf der insgesamt 58 Patienten der Pegvaliase-Gruppen lagen zu Beginn von Teil 2 keine Baseline-Werte vor (CSR 302 Tabelle 14.1.4.2). Bei fünf Patienten der Pegvaliase-Gruppe und drei Patienten der Placebogruppe fand die letzte Visite an Tag 57 und nicht planmäßig an Tag 56 von Teil 2 statt. Per SAP waren diese Werte als fehlend einzugeben („out of window“) und gemäß Kapitel 4.5 (SAP) durch geeignete Imputation zu ersetzen (dies trifft nicht auf die Primäranalyse zu). Daher wurde nachträglich untersucht, ob sich das Ergebnis ändert, wenn die Werte von Tag 57 in die Analyse einbezogen werden (CSR 302 Kapitel 7.8.3).

Bei den auf symptomatische Patienten beschränkten Analysen (>9 Punkte zu Baseline der Studie BMN 165-301) handelt es sich um eine nicht randomisierte Subgruppe, sodass das ITT-Prinzip in diesem Fall nicht adäquat eingehalten wurde. Zudem wurde der Endpunkt in der Vorläuferstudie BMN 165-301 erst ab Amendment #1 des Studienprotokolls vom 18. Oktober 2013 erhoben, d. h., zu einem Zeitpunkt als ein Teil der Patienten bereits in die Studie eingeschlossen worden waren (n=94/261) (CSR 301 Kapitel 8.8). In den Phase 2-Vorläuferstudien wurde der Endpunkt gar nicht erhoben. Aufgrund der geringen Fallzahl (z. B. nur fünf bzw. sechs Patienten der Placebogruppen) werden diese Analysen als nicht aussagekräftig eingestuft und nachfolgend nicht dargestellt.

Die ADHD RS-IV-Fragebögen wurden zwar nicht von den Patienten selbst ausgefüllt, allerdings beruht die Bewertung vermutlich größtenteils auf den Angaben der Patienten und weniger der Einschätzung desjenigen, der den Fragebogen letztlich ausgefüllt hat.

Es bestehen Zweifel, ob innerhalb von 8 Wochen ein Behandlungseffekt überhaupt nachweisbar wäre, insbesondere bei Pegvaliase-vorbehandelten Patienten, die zu Beginn von Teil 2 mehrheitlich asymptomatisch und nur geringfügig eingeschränkt waren, da eine Verbesserung der Symptome bereits in der Feeder-Studie BMN 165-301 stattgefunden hat (Median 4,0 Punkte Pegvaliase, 2,0 Punkte Placebo von maximal 27 Punkten = schlechtester Wert; CSR 302 Tabelle 14.1.4.2). Ungeachtet des Ungleichgewichts zu Beginn (etwas schlechterer Wert in der Pegvaliase-Gruppe) war die Dauer von Teil 2 vermutlich zu kurz, um

die mit steigendem Phenylalaninwert im Blut zu erwartender Entgleisung der neuropsychiatrischen Symptomatik unter Placebo nachzuweisen. Zudem könnten die nach dem Absetzen von Pegvaliase ansteigenden Phenylalaninspiegel die Patienten der Placebogruppe dahingehend beeinträchtigt haben, dass sie weniger gut in der Lage waren, ihre Symptome selbst realistisch einzuschätzen. Die Langzeitanalysen aus Teil 4 deuten an, dass der Effekt von Pegvaliase zum Zeitpunkt von Teil 2 noch nicht ausgeschöpft war und/oder der tatsächlich erreichbare Effekt erst nach einer längerdauernden Behandlung in individueller Dosierung nachweisbar ist (CSR 302 Abbildung 9.4.3.5.2.1). Es ist daher nicht auszuschließen, dass der Behandlungseffekt von Pegvaliase durch das gewählte RDT-Design unterschätzt wird.

Andere verzerrungsrelevante Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotential wird für diesen Endpunkt aufgrund der vermutlich zu kurzen Beobachtungsdauer von Teil 2 als *hoch* eingeschätzt.

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

Studie BMN 165-301

Gemäß SAP vom 4. Februar 2016 (Kapitel 13.1.1 und 13.6) sollte zur Analyse des Endpunkts das MMRM-Modell bei der ITT-Population eingesetzt werden. Im Studienbericht werden die Ergebnisse deskriptiv beschrieben.

Tabelle 4-40: Änderung der Unaufmerksamkeit (Mittelwert ± SD) gemessen mittels ADHD RS unter Behandlung mit Pegvaliase 20 oder 40 mg/Tag in Studie BMN 165-301 (bis zu 36 Wochen, ITT-Population)

Zeitpunkt	**Pegvaliase 20 mg/Tag (N=131)**		**Pegvaliase 40 mg/Tag (N=130)**	
	n	**Mittelwert ± SD**	**n**	**Mittelwert ± SD**
Baseline	129	10,0 (6,59)	124	9,5 (5,60)
Studienende	96	6,2 (5,16)	93	6,9 (5,00)
Änderung: Baseline bis Studienende[1]	94	-3,7 (5,20)	87	-3,2 (5,29)

ADHD RS: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale, SD: Standard deviation

Der ADHD RS-IV-Fragebogen zur Erfassung der Unaufmerksamkeit umfasst Werte zwischen 0 und 27 Punkten. Höhere Werte entsprechen dabei stärkeren Beeinträchtigungen und bei Werten oberhalb von 9 Punkten liegen in der Regel Symptome vor. Die MCID liegt bei 5,2 Punkten [28, 34].

[1] Die Ergebnisse beziehen sich auf Patienten mit Werten zu beiden Untersuchungszeitpunkten (Baseline und Studienende).

Quelle: CSR 301 Tabelle 14.2.3.1

Zu Beginn der Studie zeigten die Patienten beider Gruppen mehrheitlich deutliche Einschränkungen wie der Mittelwert (SD) von 9,8 (6,12) Punkten im Gesamtkollektiv zeigt. Bei einem Median von 9,0 Punkten war etwa die Hälfte der Patienten vor der ersten Pegvaliase-Behandlung symptomatisch (CSR 301 Tabelle 14.2.3.1). Unter Behandlung mit Pegvaliase

verbesserten sich die Symptome der Unaufmerksamkeit deutlich und zwar etwas mehr unter 20 als 40 mg/Tag (Mittelwert [SD] -3,7 [5,20] Punkte vs. -3,2 [5,29] Punkte; Tabelle 4-55).

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-41: ANCOVA-Modell zur Änderung der Unaufmerksamkeit gemessen mittels ADHD RS unter Behandlung mit Pegvaliase 20 oder 40 mg/Tag beschränkt auf Patienten, die die Erhaltungsphase abgeschlossen hatten in Studie BMN 165-301 (ITT-Population)

Behandlung (N)	**Mittelwert ± SD**		**Änderung von Baseline bis Studienende**	
	Baseline	**Studienende**	**Mittelwert ± SD Woche 36**	**LSM (95% KI)**
Pegvaliase 20 mg/Tag (98)	n=78 9,7 (6,51)	n=78 5,9 (4,86)	n=78 -3,8 (5,12)	n.b.
Pegvaliase 40 mg/Tag (85)	n=69 9,6 (5,71)	n=69 6,5 (5,10)	n=69 -3,1 (5,40)	n.b.
ADHD RS: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale, ANCOVA: Analysis of covariance, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzinterval, LSM: Least squares mean, N: Gesamtpopulation, n: Relevante Subgruppe, n.b.: Nicht berichtet ANCOVA-Modell mit den Faktoren randomisierte Behandlungsgruppe und ADHD RS-Score zu Baseline. In die Analyse zur Änderung im Studienverlauf wurden Patienten mit Werten zu beiden Untersuchungszeitpunkten einbezogen. Der Zeitpunkt der letzten Untersuchung war bei den einzelnen Patienten unterschiedlich. Quelle: CSR 301 Tabelle 14.2.3.2				

Um die Änderung der Unaufmerksamkeit im Studienverlauf innerhalb der Probanden in den zwei randomisierten Dosisgruppen zu berechnen, wurde ein ANCOVA-Modell eingesetzt. In der 20 mg/ Tag Pegvalise Gruppe sank der ADHD RS von 9,7 (6,51) nach Studienende auf 5,9 (4,86) Punkte, was einer Änderung von -3,8 (5,12) entspricht. Bei Patienten, die mit 40 mg/Tag Pegvalise behandelt wurden, sank der Wert von 9,6 (5,71) auf 6,5 (5,10) Punkte, entsprechend einer Rediktion um -3,1 (5,40) Punkte.

Studie BMN 165-302 (Teil 2)

Für diesen Endpunkt wird die primäre mITT-Analyse dargestellt. Da sich bei dieser Analyse kein Behandlungseffekt zeigte, wird auf eine detaillierte tabellarische Darstellung der prospektiv geplanten Sensitivitätsanalysen verzichtet und die Ergebnisse lediglich summarisch dargestellt.

Primäranalyse

Da die Analyse des primären Endpunkts gezeigt hatte, dass die Placebogruppen entsprechend der Vorgaben des SAP nicht zusammengefasst werden dürfen (Abschnitt 4.3.1.3.1), galt dies auch für die sekundären Endpunkte.

Tabelle 4-42: Änderung der Unaufmerksamkeit gemessen mittels ADHD RS-IV unter Behandlung mit Pegvaliase oder Placebo (20 oder 40 mg/Tag) in Teil 2 der Studie BMN 165-302 (mITT, Primäranalyse)

Behandlung (N)	**Mittelwert ± SD**		**Änderung von Baseline bis Woche 8 Teil 2**		**Unterschied Pegvaliase vs. Placebo**	
	Baseline Teil 2	**Woche 8 Teil 2**	**Mittelwert ± SD**	**LSM (95% KI)**	**LSM (95% KI)**	**p-Wert**
Pegvaliase kombiniert (N=58)	5,9 (5,54)	6,8 (5,98)	0,8 (4,62)	1,24 (0,03, 2,45)	0,50 (- 2,07, 3,06)	0,7007
20 mg/Tag Placebo (N=14)	5,0 (4,26)	6,0 (4,58)	1,2 (3,00)	0,74 (-1,52, 3,01)		
Pegvaliase kombiniert (N=58)	5,9 (5,54)	6,8 (5,98)	0,8 (4,62)	1,24 (0,03, 2,45)	1,64 (- 1,16, 4,45)	0,2469
40 mg/Tag Placebo (N=14)	2,9 (3,68)	3,2 (2,86)	-0,4 (3,44)	-0,40 (-2,93, 2,12)		
Pegvaliase 20 mg/Tag (N=29)	5,9 (4,70)	6,9 (5,41)	1,1 (3,96)	1,29 (-0,36, 2,95)	0,55 (- 2,25, 3,35)	0,6963
20 mg/Tag Placebo (N=14)	5,0 (4,26)	6,0 (4,58)	1,2 (3,00)	0,74 (-1,52, 3,01)		
Pegvaliase 40 mg/Tag (N=29)	6,0 (6,45)	6,7 (6,67)	0,5 (5,36)	1,19 (-0,57, 2,95)	1,59 (- 1,50, 4,67)	0,3080
40 mg/Tag Placebo (N=14)	2,9 (3,68)	3,2 (2,86)	-0,4 (3,44)	-0,40 (-2,93, 2,12)		

LSM: Least square mean, mITT: Modified intention to treat, N: Anzahl, SD: Standardabweichung

Die ADHD RS-IV Subskala Unaufmerksamkeit umfasst Werte zwischen 0 Punkte (= keine Beeinträchtigung) bis 27 Punkte (= höchst mögliche Beeinträchtigung).

MMRM-Model mit den Faktoren Behandlung (Pegvaliase, Placebo), Visite, Visite*Behandlung und Unaufmerksamkeit zu Baseline auf der ADHD RS-IV

Quelle: CSR 302 Tabelle 14.2.3.1.1

Im Verlauf von 8 Wochen änderte sich der ADHD RS-IV-Score unter fortgesetzter Pegvaliase-Behandlung bzw. nach Absetzen von Pegvaliase (Placebo) nur geringfügig. Ein signifikanter Behandlungseffekt konnte für diesen Endpunkt in Teil 2 nicht nachgewiesen werden. Der Ausgangswert war in der Pegvaliase 40 mg/Tag-Gruppe und der kombinierten Pegvaliase-Gruppe etwa doppelt so hoch (schlecht) wie in der entsprechenden Placebogruppe (40 mg/Tag), sodass diese Ergebnisse kaum vergleichbar sind. Zudem zeigten die Patienten aller Gruppen bereits zu Beginn der von Teil 2 nur milde Aufmerksamkeitsstörungen (Tabelle 4-42).

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-43: MMRM-Modell zur Änderung der Unaufmerksamkeit gemessen mittels ADHD RS-IV unter Behandlung mit Pegvaliase oder Placebo (20 oder 40 mg/Tag) in Teil 2 (Sensitivitätsanalysen)

Analyse	**Unterschied Pegvaliase vs. Placebo: LSM (95% KI), p-Wert**			
	Pegvaliase gesamt [N] vs. Placebo 20 mg/Tag [N]	**Pegvaliase gesamt [N] vs. Placebo 40 mg/Tag [N]**	**Pegvaliase 20 mg/Tag [N] vs. Placebo 20 mg/Tag [N]**	**Pegvaliase 40 mg/Tag [N] vs. Placebo 40 mg/Tag [N]**
Multiple Imputation (mITT-Population)	0,22 (-2,49, 2,93) p=0,8720 [58, 14]	1,57 (-1,48, 4,62) p=0,3002 [58, 14]	0,37 (-2,47, 3,22) p=0,7939 [29, 14]	1,42 (-2,08, 4,91) p=0,4102 [29, 14]
LOCF (mITT-Population)	0,33 (-2,09, 2,75) p=0,7885 [58, 14]	1,02 (-1,43, 3,47) p=0,4107 [58, 14]	0,30 (-2,34, 2,93) p=0,8226 [29, 14]	1,05 (-1,67, 3,76) p=0,4449 [29, 14]
PP-Population	-0,09 (-2,75, 2,57) p= 0,9468 [54, 12]	1,33 (-1,39, 4,05) p=0,3321 [54, 14]	0,18 (-2,72, 3,07) p=0,9037 [26, 12]	1,06 (-1,93, 4,06) p=0,4803 [28, 14]
ITT-Population	0,07 (-2,33, 2,47) p=0,9534 [66, 15]	1,49 (-1,20, 4,19) p=0,2741 [66, 14]	0,03 (-2,56, 2,62) p=0,9815 [34, 15]	1,53 (-1,42, 4,49) p=0,3054 [32, 14]
Post-hoc-Analyse mit verlängertem Beobachtungszeit-raum in Woche 8 (mITT)	-0,06 (-2,44, 2,33) p=0,9605 [58, 14]	1,48 (-1,05, 4,00) p=0,2490 [58, 14]	-0,05 (-2,66, 2,56) p=0,9675 [29, 14]	1,47 (-1,31, 4,25) p=0,2965 [29, 14]

LSM: Least square mean, mITT: Modified intention to treat, N: Anzahl, SD: Standardabweichung

Die ADHD RS-IV Subskala Unaufmerksamkeit umfasst Werte zwischen 0 Punkte (= keine Beeinträchtigung) bis 27 Punkte (= höchst mögliche Beeinträchtigung).

MMRM-Model mit den Faktoren Behandlung (Pegvaliase, Placebo), Visite, Behandlung*Visite und Unaufmerksamkeit zu Baseline auf der ADHD RS-IV

Quelle: CSR 302 Tabelle 14.2.3.2.1, Tabelle 14.2.3.2.6, Tabelle 14.2.3.2.11, Tabelle 14.2.3.2.16, Tabelle 14.2.2.2.9

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen des Endpunkts „Unaufmerksamkeit“ bestätigen das Ergebnis der Primäranalyse und zeigen zum Ende der Doppelblindphase Teil 2 keinen signifikanten Unterschied zwischen Pegvaliase und Placebo (Tabelle 4-43).

Langzeitdaten der Studie BMN 165-302 Teil 4 zu Baseline BMN 165-301

Ausgehend von einem Wert (SD) von 9.8 Punkten (6.12) vor der ersten Pegvaliase-Behandlung besserte sich die Unaufmerksamkeit der Patienten unter Behandlung mit Pegvaliase über 41 Wochen in Teil 4 um -5,2 Punkte (SD 5,89). Dies enspricht der MCID von 5,2 Punkten, die seitens der Zulassungsbehörde EMA als klinische relevante Veränderung angesehen wird [28, 34]. Die LOCF-Analyse bestätigt das Ergebnis und der Ausgangswert nahm auch bei LOCF-Imputation um fast die Hälfte ab (-5,0 Punkte, SD 5,80). Die Änderung der Unaufmerksamkeit bis Woche 41 von Teil 4 war in der RDT-Population etwas deutlicher als in der Nicht-RDT-Population (Tabelle 4-44), wie dies bereits bei den Phenylalanin-Analysen der Fall war.

Tabelle 4-44: Änderung der Unaufmerksamkeit gemessen auf der ADHD-RS-Skala unter Behandlung mit Pegvaliase bezogen auf den Wert vor der ersten Behandlung (Teil 4 der Studie BMN 165-302 vs. Baseline der Studie BMN 165-301) – Datenschnitt vom September 2016

	Baseline 165-301	**165-302 Teil 4 Woche 41**	**Änderung bis 165-302 Woche 41**
ADHD-RS Unaufmerksamkeit Gesamtkollektiv (N=202 Teil 4 165-302)			
n	253 (ITT)	164	151
Mittelwerte (SD)	9,8 (6,12)	4,5 (4,55)	-5,2 (5,89)
Gesamtkollektiv mit LOCF-Imputation (N=202 Teil 4 165-302)			
n	253 (ITT)	177	163
Mittelwerte (SD)	9,8 (6,12)	4,6 (4,57)	-5,0 (5,80)
	RDT-Population (N=76 Teil 4 165-302)		
n	71	63	58
Mittelwerte (SD)	10,7 (6,42)	4,3 (4,73)	-6,3 (5,58)
	Nicht-RDT-Population (N=72 Teil 4 165-302)		
n	71	59	58
Mittelwerte (SD)	8,4 (5,74)	4,1 (4,10)	-4,6 (5,73)
	Nicht-RDT-Population mit LOCF-Imputation[1](N=72 Teil 4 165-302)		
n	71	69	68
Mittelwerte (SD)	8,4 (5,74)	4,4 (4,29)	-4,2 (5,54)

ADHD-RS: Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale., ITT: Intention to treat, LOCF: Last observation carried forward, N: Anzahl, n: Anzahl in der Analyse, RDT: Randomised discontinuation trial, SD: Standard deviation

[1] Bei Patienten ohne Verlaufskontrolle wurde der letzte Wert innerhalb von 14 Tagen nach der letzten Dosis bis zur letzten planmäßigen Visite eingegeben. Bei Patienten, die noch aktiv an der Studie teilnehmen, wurden fehlende Werte nicht ersetzt.

Die ADHD RS-IV Subskala Unaufmerksamkeit umfasst Werte zwischen 0 Punkte (= keine Beeinträchtigung) bis 27 Punkte (= höchst mögliche Beeinträchtigung). Die MCID liegt bei 5,2 Punkten [28, 34].

Quelle: CSR Tabelle 14.1.4.8, Tabelle 14.1.4.9, Tabelle 14.1.4.10, Tabelle 14.2.8.1.12, Tabelle 14.2.8.1.47, Tabelle 14.2.8.1.159, Tabelle 14.2.8.1.159.1, Tabelle 14.2.8.1.160

Nach

Tabelle 4-45 dauert der Behandlungseffekt von Pegvaliase auf die Unaufmerksamkeit der Patienten auch über Teil 2 der Studie BMN 165-302 hinaus an.

Tabelle 4-45: Änderung der Unaufmerksamkeit auf der ADHD-RS (Mittelwert ± SD) in Teil 2 und 4 der Studie 165-302 bezogen auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Behandlung (mITT ausgenommen Patienten aus früheren Phase 2-Studien; Post-hoc-Analyse) – Datenschnitt vom September 2016

Population	**Baseline 301**	**Baseline Teil 2 302**	**Woche 8 Teil 2**	**Woche 1 Teil 4 302**	**Woche 41 Teil 4 302**
Alle Patienten (N=77)	n=72	n=75	n=63	n=53	n=63
	10,5 (6,46)	5,1 (5,05)	6,0 (5,44)	5,8 (5,96)	4,3 (4,73)
PegV kombiniert (N=50)	n=48	n=48	n=41	n=35	n=38
	11,0 (6,68)	5,9 (5,43)	6,7 (5,94)	6,8 (6,78)	5,3 (5,16)
ADHD-RS: Attention Defizit/Hyperactivity Disorder Rating Scale, mITT: Modified intention to treat, N: Anzahl, n: Anzahl in der Analyse, PegV: Pegvaliase, SD: Standard deviation Die ADHD RS-IV Subskala Unaufmerksamkeit umfasst Werte zwischen 0 Punkte (= keine Beeinträchtigung) bis 27 Punkte (= höchst mögliche Beeinträchtigung). Quelle: CSR 302 Tabelle 14.2.8.1.236					

Des Weiteren werden die Ergebnisse der Änderung der Unaufmerksamkeit gemessen auf der ADHD Skala über einen Zeitraum von 36 Monaten in Tabelle 4-46 dargestellt, die belegen, dass der Effekt von Pegvaliase auf diesen Endpunkt anhält und sich die Werte sogar noch weiter verbessern. Dies ist sowohl in der ITT-Population als auch in der mITT Population der Fall. Nach 36 Monaten lag der ADHD Score im Bereich Unaufmerksamkeit bei 3,7 Punkten. Dies entspricht einer Veränderung gegenüber Baseline von -6,7 Punkten, was deutlich oberhalb der MCID von 5,2 Punkten liegt. Bei den Patienten, die einen Baseline Score von >9 hatten, ist die Veränderung des ADHD noch deutlicher. Der Score verbesserte sich von 15,3 Punkten auf 5,1 Punkte, was einer signifikanten Veränderung von -10,6 Punkten entspricht ($p<0.0001$, KI: -12.48, -8.63).

Tabelle 4-46: Änderung der Unaufmerksamkeit auf der ADHD-RS (Mittelwert ± SD) nach 12, 18, 24 und 36 Monaten bezogen auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Behandlung (ITT und mITT-Population) – Datenschnitt vom Februar 2018

	Baseline	**12 Monate**	**18 Monate**	**24 Monate**	**36 Monate**
ADHD Unaufmerksamkeits-Subskala (Prüfarzt-berichtet)					
n (ITT-Population)	253	178	175	167	97
Mittelwert (SD) Unaufmerksamkeits-Score	9,8 (6,1)	5 (4,9)	4,6 (4,7)	4,2 (4,6)	3,7 (5)
Median		3,0	3,0	3,0	1,0
Min, Max		0,0, 20,0	0,0, 25,0	0,0, 19,0	0,0, 20,0
Veränderung gegenüber Baseline (n)[1]	-	n=172	n=168	n=160	n=92
Mittelwert (SD)		-4,7 (5,6)	-5,3 (5,9)	-5,9 (6,1)	-6,7 (6,4)
Median		-4	-5	-5	-5,5

Min, Max p-Wert[2] 95% KI		-22,0, 12,0 <0,0001 -5,55, -3,86	-22,0, 10,0 <0,0001 -6,16, -4,36	-24,0, 9,0 <0,0001 -6,81, -4,92	-25,0, 7,0 <0,0001 -8,04, -5,39
n (mITT-Population)	195	178	175	167	97
Mittelwert (SD) Unaufmerksamkeits-Score Median Min, Max	9,63 (6,2) 8,0 0,0, 26,0	5 (4,9) 3,0 0,0, 20,0	4,6 (4,7) 3,0 0,0, 25,0	4,2 (4,6) 3,0 0,0, 19,0	3,7 (5) 1,0 0,0, 20,0
Veränderung gegenüber Baseline (n) Mittelwert (SD) Median Min, Max p-Wert 95% KI		n=172 -4,7 (5,6) -4 -22,0, 12,0 <0,0001 -5,55, -3,86	n=168 -5,3 (5,9) -5 -22,0, 10,0 <0,0001 -6,16, -4,36	n=160 -5,9 (6,1) -5 -24,0, 9,0 <0,0001 -6,81, -4,92	n=92 -6,7 (6,4) -5,5 -25,0, 7,0 <0,0001 -8,04, -5,39
ADHD Unaufmerksamkeits-Subskala (Prüfarzt-berichtet) bei Patienten mit einem Baseline-Score >9					
n (ITT-Population)	116	80	78	76	45
Mittelwert (SD) Unaufmerksamkeits-Score Median Min, Max	15,3 (4,1) 15 10,0, 26,0	7,6 (4,9) 7 0, 20,0	6,6 (5) 5,5 3, 10,0	5,9 (4,9) 5,5 0, 19,0	5,1 (5,6) 3,0 0, 20,0
Veränderung gegenüber Baseline (n)[2] Mittelwert (SD) Median Min, Max p-Wert 95% KI	-	n=80 -7,8 (5,5) -7 -22, 6 <0,0001 -9,06, -6,61	n=78 -8,9 (5,8) -9 -22, 2 <0,0001 -10,19, -7,58	n=76 -9,6 (5,9) -10 -24, 7,0 <0,0001 -10,97, - 8,29	n=45 -10,6 (6,4) -12 -25,0, 5,0 <0,0001 -12,48, -8,63
n (mITT-Population)	88	80	78	76	45
Mittelwert (SD) Unaufmerksamkeits-Score Median Min, Max	15,35 (3,9) 15 10,0, 26,0	7,6 (4,9) 7 0, 20,0	6,6 (5) 5,5 3, 10,0	5,9 (4,9) 5,5 0, 19,0	5,1 (5,6) 3,0 0, 20,0
Veränderung gegenüber Baseline (n)[2] Mittelwert (SD) Median Min, Max p-Wert 95% KI		n=80 -7,8 (5,5) -7 -22, 6 <0,0001 9,06, -6,61	n=78 -8,9 (5,8) -9 -22, 2 <0,0001 -10,19, -7,58	n=76 -9,6 (5,9) -10 -24, 7,0 <0,0001 -10,97, - 8,29	n=45 -10,6 (6,4) -12 -25,0, 5,0 <0,0001 -12,48, -8,63

SD: standard deviation, n: Anzahl der Patienten, ADHD: attention deficit hyperactivity disorder, Min: Minimum, Max: Maximum

1 Die Veränderung gegenüber der Basislinie basierte auf Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Nicht alle Probanden hatten einen Basiswert für ADHS-Unaufmerksamkeit und POMS-

Verwirrungswert, der zu Beginn der Studie ermittelt wurde.
Die MCID für die Unaufmerksamkeit gemessen auf der ADHD RS IV Skala beträgt 5,2 [28, 34].
2 p-Wert-Berechnung: zweiseitiger T-Test
Quelle: BioMarin_ADHD IA GT 9 over time_ITT, BioMarin_ADHD IA GT 9 over time_mITT

Korrelationsanalysen zwischen den Phenylalaninwerten und der Unaufmerksamkeit gemessen anhand des ADHD-RS IV

Die in den Studien BMN 165-301 und 165-302 als primärer bzw. sekundärer Wirksamkeitsendpunkt gemessener Phenylalaninwert im Blut stellt einen Surrogatendpunkt dar. Im Rahmen der klinischen Studien sowie zusätzlicher Analysen wurde untersucht, ob bei Patienten mit PKU ein Zusammenhang zwischen der deutlichen Abnahme der Phenylalanin-Spiegel unter Pegvaliase und der Symptomatik gemessen mittels dem ADHD-RS besteht.

Die Korrelation zwischen der Veränderung der Phenylalaninwerte im Blut und der Änderung der ADHD-RS Scores wurde im Rahmen der Studie BMN 165-302 *post hoc* untersucht.

Bei der Analyse aller Patienten, die an Teil 4 der Studie BMN 165-302 teilgenommen hatten, betrug die Korrelation zwischen der Veränderung der Phenylalaninwerte im Blut und der Veränderung der Unaufmerksamkeit auf der ADHD-RS-Skala r=0.29 und bei den symptomatischen Patienten (ADHD Score >9 Punkte) r=0,31 (CSR 302: Seite 242). Diese signifikante Korrelation bestätigt den Zusammenhang zwischen der Senkung des Phenylalaninwertes und der neurokognitiven Symptomatik.

Nach 41-wöchiger Pegvaliase-Behandlung (Teil 4) verbesserte sich die Unaufmerksamkeit systematisch (entsprechend Abnahme auf der ADHD-Skala) bei denjenigen Patienten am meisten, bei denen der Phenylalaninwert im Blut gegenüber Baseline am stärksten abgenommen hatte (Abbildung 12).

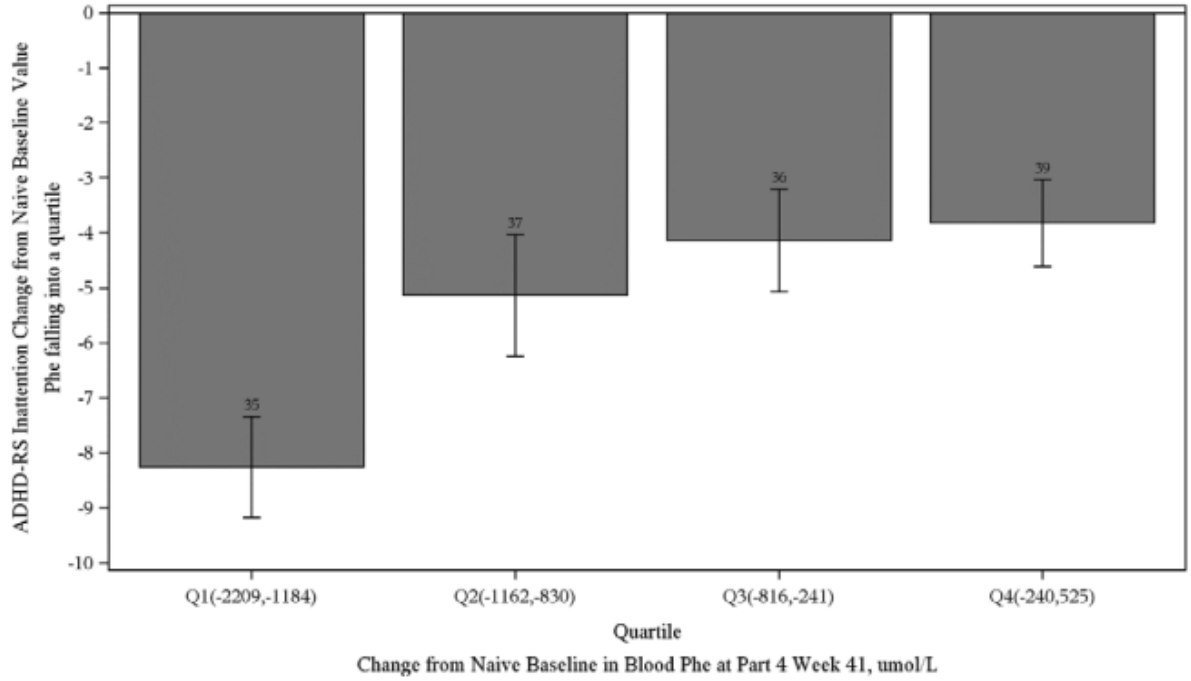


Abbildung 12: Änderung der Unaufmerksamkeit gemessen auf der ADHD RS-Skala stratifiziert nach Veränderung Phenylalanin-Quartile in Woche 41 von Teil 4 (BMN 165-302) – Datenschnitt vom September 2016

ADHD-RS: Attention deficit hyperactivity disorder rating scale, Phe: Phenylalanin, Q: Quartile
Baseline bezieht sich auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Behandlung.
Quelle: CSR 302 Abbildung 14.2.5.70

Der Zusammenhang zwischen dem Phenylalaninwert im Blut und dem Grad der Unaufmerksamkeit wurde zusätzlich in der mITT-Population (ausgenommen Patienten aus früheren Phase 2-Studien) der Studie BMN 165-302 untersucht. Abbildung 13 zeigt, dass sich der Grad der Unaufmerksamkeit im Studienverlauf gleichgerichtet mit den Phenylalaninwerten im Blut verbessert. Solange der Phenylalaninwert im Blut im unteren Bereich bleibt, sind die Patienten nur wenig in ihrer Aufmerksamkeit beeinträchtigt. Bei LOCF-Imputation waren die Ergebnisse vergleichbar (CSR 302 Abbildung 14.2.8.1.242.2)

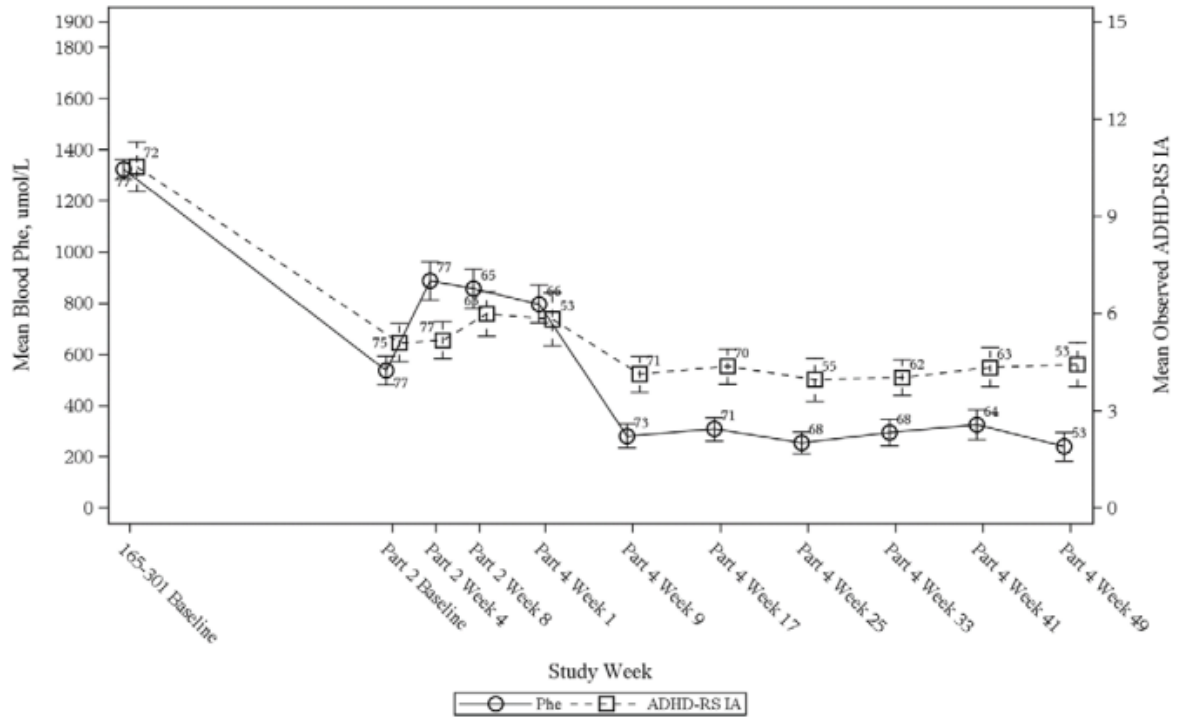


Abbildung 13: Phenylalaninwert im Blut und Grad der Unaufmerksamkeit gemessen mithilfe der ADHD RS-IV im Verlauf der Studie BMN 165-302, bezogen auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Dosis (mITT ausgenommen Patienten aus früheren Phase 2-Studien, Post-hoc-Analyse)

ADHD-RS IA: Attention deficit hyperactivity disorder rating scale – inattention, Phe: Phenylalanin

Quelle CSR 302 Abbildung 14.2.8.1.242

Zusätzlich wurden die Korrelationen zwischen den Phenylalaninwerten und den neurokognitiven Endpunkten ADHD RS IV Total, ADHD-RS IV/Unaufmerksamkeit und ADHD-RS IV/ Unaufmerksamkeit >9 von Beginn der Studie BMN 165-301 bis einschließlich zum Datenschnitt Februar 2018 der Studie BMN 165-302 untersucht (Tabelle 4-47). Die statistische Analyse beinhaltete die Korrelationskoeffizient nach Pearson, die Spearman Korrelation und den p-Wert. Es wurde sowohl die ITT als auch die mITT Population analysiert. Es zeigte sich bei allen Endpunkten eine signifikante Korrelation zwischen Phe und dem ADHD Total Score, ADHD Unaufmerksamkeitsscore und dem ADHD Unaufmerksamkeitsscore >9. Für die Berechnung wurden alle Messwerte herangezogen, so dass die Korrelationen etwas geringer ausfallen als bei einem Vergleich zwischen Baseline und der letzten Beobachtung zum angegebenen Datenschnitt.

Tabelle 4-47: Korrelationsanalysen zwischen Phe und ADHD RS IV (301 & 302) – ITT- und mITT-Population – Datenschnitt 2018

Variable 1	**Variable 2**	**n**	**Pearson´s r (p-Wert)**	**Spearman´s r (p-Wert)**
ITT-Population				
ADHD Unaufmerksamkeitsscore	Phe	144	0,17912 (<0,0001)	0,17059 (<0,0001)
ADHD Unaufmerksamkeitsscore >9	Phe	50	0,28553 (<0,0001)	0,27504 (<0,0001)
ADHD Total Score	Phe	64	0,1777 (<0,0001)	0,16386 (<0,0001)
mITT-Population				
ADHD Unaufmerksamkeitsscore	Phe	144	0,17103 (<0,0001)	0,1638 (<0,0001)
ADHD Unaufmerksamkeitsscore >9	Phe	50	0,27882 (<0,0001)	0,26879 (<0,0001)
ADHD Total Score	Phe	64	0,17013 (<0,0001)	0,15886 (<0,0001)
ITT Population				
ADHD Unaufmerksamkeitsscore	Phe-Veränderung		0,2575 (<0,0001)	0,24894 (<0,0001)
ADHD Unaufmerksamkeitsscore >9	Phe-Veränderung		0,28114 (<0,0001)	0,28495 (<0,0001)
ADHD Total Score	Phe-Veränderung		0,21664 (<0,0001)	0,23572 (<0,0001)
mITT Population				
ADHD Unaufmerksamkeitsscore	Phe-Veränderung		0,25798 (<0,0001)	0,24956 (<0,0001)
ADHD Unaufmerksamkeitsscore >9	Phe-Veränderung		0,2758 (<0,0001)	0,27957 (<0,0001)
ADHD Total Score	Phe-Veränderung		0,21792 (<0,0001)	0,2379 (<0,0001)

ADHD: Aattention Deficit Hyperactivity Disorder, ITT: Intention to treat, mITT: modified Intention To Treat

Quelle: Korrelationsanalysen_ADHD_POMS_1, Korrelationsanalysen_ADHD_POMS_2, Korrelationsanalysen_ADHD_POMS_3, Korrelationsanalysen_ADHD_POMS_4

Insgesamt lässt sich eine systematische Korrelation zwischen der Veränderung der Phenylalaninwerte im Blut und dem Grad der Unaufmerksamkeit feststellen, die einen klaren Zusammenhang aufzeigt. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Patienten häufig bereits seit langer Zeit an die Symptomatik gewöhnt sind und es einen Bodeneffekt unterhalb von 600 µmol/l Phenylalanin zu geben scheint, der den Effekt bei Betrachtung der Gesamtpopulation abschwächt. Zudem ist PKU eine seltene Erkrankung und um hohe Korrelationen nachweisen zu können, wären Patientenzahlen erforderlich, die realistischerweise bei dieser Indikation nicht zu erzielen sind. Unter diesen Bedingungen

werden die oben dargestellten Ergebnisse als überzeugend erachtet, um den Phenylalaninwert im Blut als Surrogat zu etablieren.

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

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt sind die Designunterschiede zwischen den Studien 301 und 302 sehr groß. Daher eignen sich die Studien weder aus medizinischer noch methodischer Sicht für eine Meta-Analyse. Die Daten aus der Studie BMN 165-301 wurden teilweise in den Studienbericht der Studie BMN 165-302 integriert (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie an Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Daten spezifisch aus Deutschland konnten nicht identifiziert werden. Es erscheint allerdings unwahrscheinlich, dass sich die neuropsychiatrische Symptomatik, wie z.B. Aufmerksamkeitsstörungen, entscheidend zwischen Patienten aus Deutschland mit vergleichbar schwerer Erkrankung und den Studienteilnehmern aus den USA unterscheidet.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.3 Neurokognitive Funktion und Stimmung gemessen auf der POMS-Skala – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung

– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Endpunkt „Neurokognitive Funktion und Stimmung gemessen auf der POMS-Skala“

Studie	Operationalisierung
BMN 165-301	Die POMS- und PKU-spezifischen POMS-Skalen waren als tertiäre Endpunkte definiert. Ausgewertet wurden: POMS (Fremd- und Patientenbericht), PKU-spezifischer POMS TMD-Score und dessen Subskalen. Die POMS-Daten (Patienten- und Fremdbericht) wurden erst ab Protokoll-Amendment #1 vom 18.10.2013 erhoben, um die Datenerhebung derjenigen der Studie BMN 165-302 anzugleichen. Zu diesem Zeitpunkt nahmen 94 der insgesamt 261 Patienten bereits an der Studie teil. Ab Amendment #2 (18.08. 2014) war es erforderlich, dass pro Patienten jeweils ein Erwachsener zur Beantwortung der POMS-Fragebögen zur Verfügung stand. **Auswertung** Die tertiären Endpunkte wurden insgesamt wie in Tabelle 4-22 für den sekundären Endpunkt beschrieben analysiert. Zur Imputation wurden die in den jeweiligen Manuals der Original-autoren beschriebenen Methoden eingesetzt. **Untersuchungszeitpunkte** Die Patienten oder verantwortlichen Personen füllten die Fragebögen an Tag 1 der Induktion sowie zur letzten Visite bzw. bei vorzeitigem Abbruch vorzugsweise zur selben Tageszeit aus. **Die dargestellten Daten bilden den finalen Datenschnitt ab.**
BMN 165-302	**Teil 2** Folgende POMS-Auswertungen waren gemäß SAP vom 24.02.2016 prospektiv geplant, jeweils bezogen auf die 8-wöchige Doppelblindphase Teil 2 (Baseline bis Woche 8) und jeweils durch die Patienten selbst berichtet: PKU-spezifische POMS-Subskala zur Messung des Verwirrtheits-zustands („confusion“) und der Stimmung (TMD) der Patienten sowie der generische POMS-TMD-Gesamtscore. Diese waren als sekundäre Wirksamkeitsendpunkte definiert. Im SAP waren zusätzliche tertiäre POMS-Endpunkte festgelegt, die lediglich deskriptiv ausgewertet wurden: POMS-Fremdbericht TMD (Gesamtstimmung) inklusive der jeweiligen Subskalen (Anspannung, Traurigkeit, Ärger, Vitalität, Müdigkeit [fatigue] und Verwirrtheit), POMS-Selbstbericht der Subskalen (Anspannung, Traurigkeit, Ärger, Vitalität, Müdigkeit [fatigue] und Verwirrtheit) und PKU-spezifische POMS-Subskalen (Angst, Traurigkeit, Ärger, Aktivität und Müdigkeit [tiredness]). Der ursprüngliche von Nair et al. (1971) entwickelte POMS-Fragebogen ist ein generisches Instrument und enthält 65 Fragen die Stimmung betreffend [35], die sowohl durch den Betroffenen selbst als auch eine unabhängige Person beantwortet werden können. BioMarin hat auf Empfehlung der FDA einen PKU-spezifischen POMS-Fragebogen entwickelt. Nach einer Studie unter erwachsenen PKU-Patienten erfasst der Fragebogen Aspekte, die für die Patienten besonders wichtig sind [64]. Der PKU-spezifische POMS-Fragebogen umfasst insgesamt 20 Fragen, die dem ursprünglichen POMS-Fragebogen entstammen. Die Domänen des PKU-spezifischen POMS-Fragebogen sind: Angst (4 Fragen), Traurigkeit (4 Fragen), Ärger (nachfolgend jeweils 3 Fragen), Aktivität, Müdigkeit und Verwirrtheit. Die Patienten bewerten dabei ihre Stimmung jeweils auf einer 5-Punkt Likert-Skala zwischen 0 = überhaupt nicht vorhanden bis 4 = sehr stark. Die PKU-POMS-Stimmungsskala kann Werte zwischen -20 und 144 Punkten annehmen und die Subskala „Verwirrtheit“ Werte zwischen 0 und 12 Punkten. Dabei entsprechen höhere Werte einem schlechteren Stimmungszustand. Das Unternehmen Evidera hat die PKU-spezifischen POMS-Instrumente im Auftrag von BioMarin bei erwachsenen PKU-Patienten in Übereinstimmung mit der entsprechenden FDA-Leitlinie validiert. Die Analyse bestätigt die Reliabilität, Validität und Responsivität der Skala [65]. **Auswertungen** Die sekundären Endpunkte wurden insgesamt wie in Tabelle 4-22 für den primären Endpunkt beschrieben analysiert. Angesichts der Ergebnisse der sekundären Endpunkte wurde auf einige der tertiären Analysen

	ebenso wie auf eine explorative Auswertung schwerer Stimmungsstörungen in Teil 2 verzichtet. Die Daten der Subskalen der PKU-spezifischen POMS-Fragebögen (ausgenommen Verwirrtheit als sekundären Endpunkt) wurden, wie im SAP festgelegt, lediglich deskriptiv ausgewertet. Teil 4: Die Einjahresdaten zur Wirksamkeit werden im CSR wie im SAP festgelegt dargestellt. Da nur wenige Patienten nach einem Jahr noch an der Studie teilnahmen, wurde die Darstellung/Diskussion im CSR allerdings auf Woche 41 von Teil 4 (302) fokussiert. Folgende Daten wurden nachträglich (*post hoc*) ausgewertet: - Analyse der mITT-Population - Korrelationsanalysen zwischen der Änderung der Verwirrtheit (PKU-POMS) und der Phenylalaninwerte **Untersuchungszeitpunkte** Die POMS-Skalen wurden in Woche 1, 4 und 8 an Tag 1, 28 und 56 von Teil 2 erhoben. Fand die letzte Untersuchung in Teil 2 nicht innerhalb des festgelegten Zeitraums statt (bis Tag 56), wurde der Wert als fehlend dokumentiert und geeignete Imputationsmethoden eingesetzt. Fehlte ein Wert wurde dieser Wert durch den Mittelwert aus den vorhandenen Werten der jeweiligen Frage ersetzt. Fehlten mehr als ein Wert (PKU-spezifischer POMS) bzw. zwei Werte (POMS) einer Subskala oder mehr als zwei bzw. vier Werte des gesamten Fragebogens, wurde die (Sub-)Skala als fehlend eingegeben. Teil 2 der Studie ist abgeschlossen und die dargestellten Daten bilden den finalen Datenschnitt ab. Während Teil 4 der Studie BMN 165-302 wurden Blutproben zur Bestimmung des Phenylalaninwerts im Blut in Woche 1, alle vier Wochen in Woche 5, 9, 13, 17 und 21 (Tag 29, 57, 85, 112 und 141 ±3 Tage), alle 8 Wochen beginnend mit Woche 25 (±7 Tage) sowie zu Studienende entnommen. Teil 4 der Studie BMN 165-302 dauert noch an. Die dargestellten Daten entsprechen dem Datenschnitt vom 23. September 2016.
SAP: Statistischer Analyseplan; POMS: Profile Of Mood States; PKU: Phenylketonurie; TMD: Total mood disturbance, CSR: Studienbericht	

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

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Neurokognitive Funktion und Stimmung gemessen auf der POMS-Skala“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BMN 165-301	hoch	nein	nein	ja	nein	hoch
BMN 165-302 (Teil 2)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie BMN 165-301

Die für die ADHD-RS dargestellten Verzerrungsaspekte (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2) treffen auch auf die POMS-Endpunkte zu. Die POMS-Skalen wurden erst ab Amendment #1 des Studienprotokolls von 18.10.2013 als Instrumente zur Erfassung der Stimmung der Patienten eingesetzt. Daher lagen nur bei 147 Patienten sowohl Werte zu Baseline als auch Studienende vor (CSR 301 S. 136).

Das Verzerrungspotential wird für diesen Endpunkt als *hoch* eingeschätzt. Die PKU-POMS-Subskalen werden aus Gründen der Vollständigkeit ergänzend dargestellt.

Studie BMN 165-302

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Der Endpunkt wurde in Teil 2 verblindet erhoben. Während Teil 2 traten insbesondere Überempfindlichkeitsreaktionen und Arthralgien unter Pegvaliase häufiger auf als unter Placebo (Abschnitt 0). Dies kann zu einem teilweisen Bruch der Verblindung führen, was die Ergebnisse subjektiver Endpunkte verzerren kann.

Insgesamt wurde das ITT-Prinzip bei der Analyse der sekundären POMS-Endpunkte angemessen umgesetzt. Bei der Primäranalyse wurden fehlende Werte gemäß SAP (Kapitel 4.7) nicht ersetzt, allerdings liegen Sensitivitätsanalysen mit Imputation fehlender Werte vor. Bei vier der insgesamt 58 Patienten der Pegvaliase-Gruppen lagen zu Beginn von Teil 2 keine Baseline-Werte zum PKU-spezifischen POMS-Fragebogen die Gesamtstimmung betreffend (TMD) und der Subskala „Verwirrtheit“ vor (CSR 302 Tabelle 14.1.4.2). Bei fünf Patienten der Pegvaliase-Gruppe und drei Patienten der Placebogruppe fand die letzte Visite an Tag 57 und nicht planmäßig an Tag 56 von Teil 2 statt. Per SAP waren diese Werte als fehlend einzugeben („out of window“) und gemäß Kapitel 4.5 (SAP) durch geeignete Imputation zu ersetzen (soweit nachvollziehbar trifft dies nicht auf die Primäranalyse zu). Daher wurde nachträglich untersucht, ob sich das Ergebnis ändert, wenn die Werte von Tag 57 in die Analyse einbezogen

werden (CSR 302 Kapitel 7.8.3). Diese Analyse diente der besseren Charakterisierung des Effekts und ist nicht *per se* als ergebnisgesteuerte Berichterstattung zu bewerten.

Es bestehen Zweifel, ob innerhalb von 8 Wochen ein Behandlungseffekt überhaupt nachweisbar wäre, insbesondere bei gut auf Pegvaliase eingestellten Patienten, die zu Beginn von Teil 2 nur wenig Symptome zeigten (CSR 302 Tabelle 14.1.4.2). Es bestand innerhalb des relativ kurzen Beobachtungszeitraums nur wenig Änderungspotential. Auch hinsichtlich der POMS-Skalen ist möglicherweise eine längerdauernde Behandlung in individueller Dosierung erforderlich, um den Behandlungseffekt von Pegvaliase vollständig zu erfassen. Es ist daher nicht auszuschließen, dass der Behandlungseffekt von Pegvaliase durch das gewählte RDT-Design unterschätzt wird (siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.3.2).

Bei den Auswertungen zur Gesamtstimmung der Patienten handelt es sich um einen zusammengesetzten Endpunkt, dessen Einzelkomponenten für die Patienten unterschiedlich wichtig sein können. Allerdings sind alle Domänen des PKU-spezifischen POMS-TMD-Fragebogens für PKU-Patienten relevant, da dieser spezifisch für dieses Patientenkollektiv entwickelt wurde [64].

Andere verzerrungsrelevante Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotential wird für diesen Endpunkt aufgrund der vermutlich zu kurzen Beobachtungsdauer von Teil 2 als *hoch* eingeschätzt. Die PKU-POMS-Subskalen werden aus Gründen der Vollständigkeit zusätzlich dargestellt.

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

Studie BMN 165-301

Gemäß SAP vom 4. Februar 2016 (Kapitel 13.1.1 und 13.6) sollte zur Analyse der Endpunkte POMS (Patienten- und Fremdbericht) und PKU-spezifischer POMS (Patientenbericht) das MMRM-Modell bei der ITT-Population eingesetzt werden. Im Studienbericht werden die Ergebnisse nur deskriptiv beschrieben.

Tabelle 4-50: Änderung der Stimmung (Mittelwert ± SD) gemessen mittels der POMS-Fragebögen unter Behandlung mit Pegvaliase 20 oder 40 mg/Tag (ITT-Population)

Endpunkt / Zeitpunkt	**Pegvaliase 20 mg/Tag (N=131)**		**Pegvaliase 40 mg/Tag (N=130)**	
	n	**Mittelwert ± SD**	**n**	**Mittelwert ± SD**
PKU-spezifischer POMS TMD (Patientenbericht)				
Baseline	86	16,4 (13,45)	84	15,4 (13,13)
Studienende	99	8,2 (11,67)	90	8,8 (12,88)
Änderung: Baseline bis Studienende[1]	77	-8,2 (12,25)	70	-6,0 (13,91)
PKU-spezifischer POMS Subdomäne Verwirrtheit (Patientenbericht)				

Endpunkt / Zeitpunkt	Pegvaliase 20 mg/Tag (N=131)		Pegvaliase 40 mg/Tag (N=130)	
	n	Mittelwert ± SD	n	Mittelwert ± SD
Baseline	86	3,8 (2,65)	84	4,1 (2,70)
Studienende	99	2,6 (2,04)	90	2,7 (2,09)
Änderung: Baseline bis Studienende[1]	77	-1,3 (2,21)	70	-1,4 (2,64)
POMS TMD (Patientenbericht)				
Baseline	86	36,8 (30,91)	84	34,6 (30,54)
Studienende	99	20,2 (28,08)	90	22,8 (30,80)
Änderung: Baseline bis Studienende[1]	77	-16,6 (29,20)	70	-11,6 (31,18)

ITT: Intention to treat, POMS: Profile of mood states, SD: Standard deviation, TMD: Total mood disturbance

[1] Die Ergebnisse beziehen sich auf Patienten mit Werten zu beiden Untersuchungszeitpunkten (Baseline und Studienende).

Die PKU-spezifische POMS-Skala zur Messung der Gesamtstimmung (TMD) umfasst Werte zwischen -20 (bester Wert) und 144 Punkten (schlechtester Wert) und Verwirrtheitsskala Werte zwischen 0 (bester Wert) und 12 Punkten (schlechtester Wert). Die POMS-Skala, um die Gesamtstimmung (TMD) aus Sicht der Patienten zu erfassen, kann Werte zwischen -32 Punkten (bester Wert) und 200 Punkten (schlechtester Wert) annehmen.

Die MCID-Werte wurden auf der Grundlage der Analyseergebnisse geschätzt. Für den Self-rated TMD wird ein MCID von 15,53 und für den PKU-POMS TMD ein MCID von 6,11 geschätzt. Für die Skala Verwirrtheit wird die MCID des Self-rated PKU-POMS auf 1,03 geschätzt [28, 36].

Quelle: CSR 301 Tabelle 14.2.5.1, Tabelle 14.2.7.1

Verglichen mit dem Ausgangswert vor der ersten Pegvaliase-Behandlung besserte sich die Stimmung (TMD) aus Sicht der Patienten sowohl gemessen auf der PKU-spezifischen als auch der generischen POMS-Skala in beiden Behandlungsgruppen im Studienverlauf deutlich. Bezogen auf die PKU-spezifische POMS-Skala (TMD) nahm der Wert unter Behandlung mit Pegvaliase in einer Dosis von 20 bzw. 40 mg/Tag im Mittel (SD) um -8.2 (12.25) bzw. -6.0 (13.91) Punkte ab. Die Änderung auf dem POMS-TMD-Fragebogen war bei niedriger Pegvaliase-Dosis (20 mg/Tag) ebenfalls etwas deutlicher als bei der höheren Dosierung von 40 mg/Tag (Mittelwert ± SD: -16,6±29,20 Punkte vs. -11,6±31,18 Punkte). Die Subdomäne „Verwirrtheit“ der PKU-spezifischen POMS-Skala verbesserte sich in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Mittelwert ± SD: -1.3±2.21 Punkte 20 mg/Tag vs. -1.4±2.64 Punkte; Tabelle 4-50).

In einer separaten Analyse wurde untersucht, ob sich die Stimmung und der Grad der Verwirrtheit in der Studie BMN 165-301 unter Behandlung mit Pegvaliase (gepoolt) klinisch relevant verbessert. Hinsichtlich der Änderung der Stimmung auf der PKU-spezifischen POMS-Skala zeigen sich bei MCIDs von 6,11, 1,03 bzw. 1,56 Punkten klinisch relevante Verbesserungen unter Pegvaliase auf der TMD-Skala (7,15 Punkte, 95% KI 5,02, 9,28, p<0,0001) sowie der Domänen „Verwirrtheit“ (1,31 Punkte, 95% KI 0,92, 1,71, p<0,0001) und „Spannung“ (1,78 Punkte, 95% KI 1,16, 2,39, p=0.001) (BioMarin MCID POMS Report: Tabelle 4, Tabelle 5, Tabelle 48, Tabelle 49) [36].

Tabelle 4-51: Änderung der Stimmung PKU-POMS TMD und dessen Domänen gemessen mittels POMS-Fragebögen von Baseline bis Studienende der Studie BMN 165-301

Endpunkt	**Mittelwert**	**Standardabweichung**	**95% Konfidenzintervall**	**p-Wert**
TMD (geschätzte MCID = 6.11)	7,15	13,07	(5,02, 9,28)	<0,0001
Wut (geschätzte MCID = 1,18)	1,13	2,58	(0,71, 1,55)	<0,0001
Verwirrtheit (geschätzte MCID = 1,03)	1,31	2,42	(0,92, 1,71)	<0,0001
Depression (geschätzte MCID =1,57)	0,97	3,46	(0,41, 1,54)	<0,009
Müdigkeit (geschätzte MCID = 1,54)	1,25	3,42	(0,69, 1,81)	<0,04
Spannung (geschätzte MCID = 1,56)	1,78	3,76	(1,16, 2,39)	<0,001

MCID: minimal clinical important difference, TMD: Total Mood Disturbance

Die PKU-spezifische POMS-Skala zur Messung der Gesamtstimmung (TMD) umfasst Werte zwischen -20 (bester Wert) und 144 Punkten (schlechtester Wert) und Verwirrtheitsskala Werte zwischen 0 (bester Wert) und 12 Punkten (schlechtester Wert). Die POMS-Skala, um die Gesamtstimmung (TMD) aus Sicht der Patienten zu erfassen, kann Werte zwischen -32 Punkten (bester Wert) und 200 Punkten (schlechtester Wert) annehmen.

Die MCID-Werte wurden auf der Grundlage der Analyseergebnisse verteilungsbasiert geschätzt. Für den PKU-POMS TMD ein MCID von 6,11 geschätzt. Für die Skala Verwirrtheit wird der Self-rated PKU-POMS auf 1,03 geschätzt [28, 36].

Die p-Werte wurden mittels zweiseitigem T-Test ermittelt.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-52: Änderung der Stimmung gemessen mittels der POMS-Fragebögen unter Behandlung mit Pegvaliase 20 oder 40 mg/Tag beschränkt auf Patienten, die die Erhaltungsphase abgeschlossen hatten (ITT-Population)

Behandlung (N)	**Mittelwert ± SD**		**Änderung von Baseline bis Studienende**	
	Baseline	**Studienende**	**Mittelwert ± SD Woche 36**	**LSM (95% KI)**
PKU-spezifischer POMS TMD (Patientenbericht)				
Pegvaliase 20 mg/Tag (98)	n=63 16,7 (13,98)	n=63 8,0 (11,94)	n=63 -8,7 (12,51)	n.b.
Pegvaliase 40 mg/Tag (85)	n=51 15,0 (13,27)	n=51 7,5 (13,24)	n=51 -7,5 (14,67)	n.b.
PKU-spezifischer POMS Subdomäne Verwirrtheit (Patientenbericht)				

Pegvaliase 20 mg/Tag (98)	n=63 3,8 (2,72)	n=63 2,5 (1,98)	n=63 -1,3 (2,20)	n.b.
Pegvaliase 40 mg/Tag (85)	n=51 4,2 (2,45)	n=51 2,7 (2,06)	n=51 -1,5 (2,78)	n.b.
POMS TMD (Patientenbericht)				
Pegvaliase 20 mg/Tag (98)	n=63 38,0 (31,90)	n=63 20,6 (30,38)	n=63 -17,4 (30,12)	n.b.
Pegvaliase 40 mg/Tag (85)	n=51 33,8 (30,24)	n=51 19,5 (31,98)	n=51 -14,3 (32,43)	n.b.

SD: Standard deviation; N: Anzahl der Patienten; ITT: Intention to treat, POMS: Profile of mood states, SD: Standard deviation, TMD: Total mood disturbance

Die PKU-spezifische POMS-Skala zur Messung der Gesamtstimmung (TMD) umfasst Werte zwischen -20 (bester Wert) und 144 Punkten (schlechtester Wert) und Verwirrtheitsskala Werte zwischen 0 (bester Wert) und 12 Punkten (schlechtester Wert). Die POMS-Skala, um die Gesamtstimmung (TMD) aus Sicht der Patienten zu erfassen, kann Werte zwischen -32 Punkten (bester Wert) und 200 Punkten (schlechtester Wert) annehmen.

Die MCID-Werte wurden auf der Grundlage der Analyseergebnisse verteilungsbasiert geschätzt. Für den Self-rated TMD wird ein MCID von 15,53 und für den PKU-POMS TMD ein MCID von 6,11 geschätzt. Für die Skala Verwirrtheit wird der Self-rated PKU-POMS auf 1,03 geschätzt [28, 36].

POMS-Subskalen

Tabelle 4-53: ANCOVA-Analyse zur Änderung der POMS-Subskalen (Mittelwert ± SD) unter Behandlung mit Pegvaliase 20 oder 40 mg/Tag (ITT-Population)

Endpunkt / Zeitpunkt	**Pegvaliase 20 mg/Tag (N=131)**		**Pegvaliase 40 mg/Tag (N=130)**	
	n	**Mittelwert ± SD**	**n**	**Mittelwert ± SD**
PKU-spezifischer POMS Subdomäne Ärger (Patientenbericht)				
Baseline	86	4,1 (2,76)	84	3,9 (2,57)
Studienende	99	2,7 (2,12)	90	3,0 (2,54)
Änderung: Baseline bis Studienende[1]	77	-1,4 (2,48)	70	-0,9 (2,69)
PKU-spezifischer POMS Subdomäne Depression (Patientenbericht)				
Baseline	86	4,1 (3,82)	84	3,5 (3,42)
Studienende	99	2,8 (3,12)	90	2,8 (3,19)
Änderung: Baseline bis Studienende[1]	77	-1,4 (3,45)	70	-0,5 (3,44)
PKU-spezifischer POMS Subdomäne Müdigkeit (Patientenbericht)				
Baseline	86	5,9 (3,36)	84	5,0 (3,09)
Studienende	99	4,0 (3,14)	90	4,1 (2,99)
Änderung: Baseline bis Studienende[1]	77	-1,8 (3,23)	70	-0,6 (3,54)
PKU-spezifischer POMS Subdomäne Angst (Patientenbericht)				
Baseline	86	4,8 (3,76)	84	5,6 (4,06)
Studienende	99	3,2 (3,01)	90	3,5 (3,35)
Änderung: Baseline bis Studienende[1]	77	-1,6 (3,84)	70	-1,9 (3,68)
PKU-spezifischer POMS Subdomäne Aktivität (Patientenbericht)				
Baseline	86	6,3 (2,84)	84	6,7 (2,77)
Studienende	99	7,1 (2,43)	90	7,4 (3,02)
Änderung: Baseline bis Studienende[1]	77	0,7 (2,67)	70	0,7 (2,76)

ITT: Intention to treat, POMS: Profile of mood states, SD: Standard deviation, TMD: Total mood disturbance

[1] Die Ergebnisse beziehen sich auf Patienten mit Werten zu beiden Untersuchungszeitpunkten.

Quelle: CSR 301 Tabelle 14.2.7.1

Ein ANCOVA-Modell wurde verwendet, um die Veränderung von Baseline bis zum Ende der Studie BMN 165-301 in den einzelnen Subdomänen zwischen Probanden in den 2 randomisierten Dosisgruppen zu vergleichen, die die Erhaltungsphase abgeschlossen haben.

Abgesehen von der Subdomäne Aktivität besserten sich alle untersuchten Symptome im Studienverlauf in beiden Behandlungsgruppen verglichen mit dem Wert vor der ersten Behandlung.

Die ANCOVA-Analyse ist beschränkt auf Patienten, die die Erhaltungsphase abgeschlossen hatten, und wurde für jede der Domänen des PKU-spezifischen Fragebogens wiederholt (Anspannung, Müdigkeit [fatigue], Depression, Ärger und Vitalität). Keine dieser Analysen

zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (CSR 301 Tabelle 14.2.7.2).

Studie BMN 165-302 (Teil 2)

Für diesen Endpunkt wird die primäre mITT-Analyse für die patientenberichteten, PKU-spezifischen POMS-(Sub-)Skalen „Verwirrtheit“ und „Stimmung“ (TMD) sowie POMS-Stimmung (TMD, Selbstbericht) dargestellt. Da sich bei dieser Analyse kein Behandlungseffekt zeigte, wird auf eine detaillierte tabellarische Darstellung der prospektiv geplanten Sensitivitätsanalysen verzichtet und die Ergebnisse lediglich summarisch dargestellt.

Da die Analyse des primären Endpunkts gezeigt hat, dass die Placebogruppen entsprechend der Vorgaben des SAP nicht zusammengefasst werden dürfen (Abschnitt 4.3.1.3.1), galt dies gleichermaßen für die sekundären Endpunkte.

Tabelle 4-54: MMRM-Modelle zur Änderung der Stimmung/Befindlichkeit (POMS-Fragebögen) aus Sicht der Patienten unter Behandlung mit Pegvaliase oder Placebo (20 oder 40 mg/Tag) in Teil 2 (mITT, Primäranalyse)

Behandlung (N)	**Mittelwert ± SD**		**Änderung von Baseline bis Woche 8 Teil 2**		**Unterschied Pegvaliase vs. Placebo**	
	Baseline Teil 2	**Woche 8 Teil 2**	**Mittelwert ± SD**	**LSM (95% KI)**	**LSM (95% KI)**	**p-Wert**
POMS PKU-spezifische Gesamtstimmung (TMD, Patientenbericht)						
Pegvaliase kombiniert (N=58)	8,0 (13,24)	9,1 (14,43)	1,8 (12,01)	2,07 (-1,28, 5,42)	-3,09 (-10,31, 4,13)	0,3968
20 mg/Tag Placebo (N=14)	8,6 (10,84)	12,4 (11,32)	4,3 (11,96)	5,16 (-1,24, 11,56)		
Pegvaliase kombiniert (N=58)	8,0 (13,24)	9,1 (14,43)	1,8 (12,01)	2,07 (-1,28, 5,42)	0,08 (-7,59, 7,75)	0,9844
40 mg/Tag Placebo (N=14)	5,0 (8,56)	6,8 (12,97)	0,0 (14,08)	2,00 (-4,90, 8,89)		
Pegvaliase 20 mg/Tag (N=29)	7,1 (14,18)	11,8 (17,67)	4,8 (12,63)	4,66 (0,18, 9,15)	-0,50 (-8,32, 7,32)	0,8991
20 mg/Tag Placebo (N=14)	8,6 (10,84)	12,4 (11,32)	4,3 (11,96)	5,16 (-1,24, 11,56)		
Pegvaliase 40 mg/Tag (N=29)	8,9 (12,28)	6,0 (8,66)	-2,0 (10,25)	-0,52 (-5,51, 4,47)	-2,52 (-11,04, 6,00)	0,5583
40 mg/Tag Placebo (N=14)	5,0 (8,56)	6,8 (12,97)	0,0 (14,08)	2,00 (-4,90, 8,89)		
POMS PKU-spezifische Verwirrtheit (Patientenbericht)						
Pegvaliase kombiniert	2,2 (2,04)	2,4 (2,46)	0,3 (2,46)	0,59 (-0,08, 1,27)	-0,82 (-2,28,	0,2612

Behandlung (N)	**Mittelwert ± SD**		**Änderung von Baseline bis Woche 8 Teil 2**		**Unterschied Pegvaliase vs. Placebo**	
	Baseline Teil 2	**Woche 8 Teil 2**	**Mittelwert ± SD**	**LSM (95% KI)**	**LSM (95% KI)**	**p-Wert**
(N=58)					0,63)	
20 mg/Tag Placebo (N=14)	2,1 (1,49)	3,3 (2,72)	1,4 (2,47)	1,42 (0,14, 2,70)		
Pegvaliase kombiniert (N=58)	2,2 (2,04)	2,4 (2,46)	0,3 (2,46)	0,59 (-0,08, 1,27)	-0,00 (-1,57, 1,56)	0,9969
40 mg/Tag Placebo (N=14)	1,2 (1,53)	2,0 (2,00)	0,5 (2,22)	0,60 (-0,81, 2,01)		
Pegvaliase 20 mg/Tag (N=29)	2,0 (2,09)	2,8 (2,89)	0,8 (2,79)	0,88 (-0,02, 1,78)	-0,54 (-2,11, 1,03)	0,4938
20 mg/Tag Placebo (N=14)	2,1 (1,49)	3,3 (2,72)	1,4 (2,47)	1,42 (0,14, 2,70)		
Pegvaliase 40 mg/Tag (N=29)	2,4 (2,02)	2,0 (1,81)	-0,3 (1,84)	0,31 (-0,70, 1,32)	-0,29 (-2,03, 1,45)	0,7442
40 mg/Tag Placebo (N=14)	1,2 (1,53)	2,0 (2,00)	0,5 (2,22)	0,60 (-0,81, 2,01)		
POMS Gesamtstimmung (TMD, Patientenbericht)						
Pegvaliase kombiniert (N=58)	21,6 (33,89)	22,9 (31,80)	4,0 (28,44)	4,15 (-3,06, 11,37)	-3,05 (-18,55, 12,45)	0,6963
20 mg/Tag Placebo (N=14)	20,1 (26,58)	25,5 (26,21)	6,2 (25,77)	7,20 (-6,51, 20,92)		
Pegvaliase kombiniert (N=58)	21,6 (33,89)	22,9 (31,80)	4,0 (28,44)	4,15 (-3,06, 11,37)	3,97 (-12,58, 20,52)	0,6342
40 mg/Tag Placebo (N=14)	15,4 (20,12)	15,2 (23,63)	-1,1 (26,28)	0,19 (-14,70, 15,07)		
Pegvaliase 20 mg/Tag (N=29)	18,2 (33,56)	28,4 (38,15)	10,7 (29,33)	9,90 (0,26, 19,53)	2,69 (-14,07, 19,46)	0,7500
20 mg/Tag Placebo (N=14)	20,1 (26,58)	25,5 (26,21)	6,2 (25,77)	7,20 (-6,51, 20,92)		
Pegvaliase 40 mg/Tag (N=29)	25,5 (34,54)	16,4 (21,17)	-4,7 (25,37)	-1,59 (-12,35, 9,17)	-1,77 (-20,16, 16,62)	0,8482
40 mg/Tag Placebo (N=14)	15,4 (20,12)	15,2 (23,63)	-1,1 (26,28)	0,19 (-14,70, 15,07)		

LSM: Least square mean, mITT: Modified intention to treat, N: Anzahl, PKU: Phenylketonurie, POMS: Profile of Mood States, SD: Standardabweichung, TMD: Total Mood Disturbance

Die PKU-spezifische POMS-Skala zur Messung der Gesamtstimmung (TMD) umfasst Werte zwischen -20 (bester Wert) und 144 Punkten (schlechtester Wert) und Verwirrtheitsskala Werte zwischen 0 (bester Wert) und 12 Punkten (schlechtester Wert). Die POMS-Skala, um die Gesamtstimmung (TMD) aus Sicht der Patienten zu erfassen, kann Werte zwischen -32 Punkten (bester Wert) und 200 Punkten (schlechtester Wert) annehmen.

Die MCID-Werte wurden auf der Grundlage der Analyseergebnisse verteilungsbasiert geschätzt. Für den

Behandlung (N)	Mittelwert ± SD		Änderung von Baseline bis Woche 8 Teil 2		Unterschied Pegvaliase vs. Placebo	
	Baseline Teil 2	Woche 8 Teil 2	Mittelwert ± SD	LSM (95% KI)	LSM (95% KI)	p-Wert
Self-rated TMD wird ein MCID von 15,53 und für den PKU-POMS TMD ein MCID von 6,11 geschätzt. Für die Skala Verwirrtheit wird der Self-rated PKU-POMS auf 1,03 geschätzt [28, 36]. MMRM-Model mit den Faktoren Behandlung (Pegvaliase, Placebo), Visite, Behandlung*Visite und jeweiliger POMS-Baselinewert. Quelle: CSR 302 Tabelle 14.2.3.1.3, Tabelle 14.2.3.1.4, Tabelle 14.2.3.1.5						

Zu Beginn von Teil 2 zeigten die bereits mit Pegvaliase vorbehandelten Patienten auf allen dargestellten POMS-Skalen eine nur relativ mild ausgeprägte Symptomatik. Innerhalb von 8 Wochen hatte das Absetzen von Pegvaliase im Vergleich zur fortgesetzten Pegvaliase-Therapie keinen signifikanten Effekt auf die Stimmung und den Grad der Verwirrtheit der Patienten. Weder die PKU-spezifischen noch die generische POMS-TMD-Analyse zeigten einen signifikanten Behandlungseffekt von Pegvaliase vs. Placebo (Tabelle 4-54).

Tabelle 4-55: MMRM-Modelle zur Änderung der Stimmung/Befindlichkeit (POMS-Fragebögen) aus Sicht der Patienten unter Behandlung mit Pegvaliase oder Placebo (20 oder 40 mg/Tag) in Teil 2 (Sensitivitätsanalysen)

Analyse	Unterschied Pegvaliase vs. Placebo: LSM (95% KI), p-Wert			
	Pegvaliase gesamt [N] vs. Placebo 20 mg/Tag [N]	Pegvaliase gesamt [N] vs. Placebo 40 mg/Tag [N]	Pegvaliase 20 mg/Tag [N] vs. Placebo 20 mg/Tag [N]	Pegvaliase 40 mg/Tag [N] vs. Placebo 40 mg/Tag [N]
POMS PKU-spezifische Gesamtstimmung (TMD, Patientenbericht)				
Multiple Imputation (mITT-Population)	-3,50 (-10,54, 3,54) p=0,3251 [58, 14]	-0,21 (-9,72, 9,29) p=0,9629 [58, 14]	-0,67 (-8,40, 7,05) p= 0,8622 [29, 14]	-3,04 (-12,79, 6,71) p=0,5237 [29, 14]
LOCF (mITT-Population)	-2,88 (-10,02, 4,27) p=0,4252 [58, 14]	0,42 (-6,75, 7,58) p=0,9085 [58, 14]	-1,24 (-8,99, 6,51) p=0,7509 [29, 14]	-1,22 (-9,20, 6,76) p=0,7615 [29, 14]
PP-Population	-3,74 (-11,47, 4,00) p=0,3390 [54, 12]	0,27 (-7,46, 8,00) p=0,9449 [54, 14]	1,46 (-9,86, 6,93) p=0,7293 [26, 12]	-2,00 (-10,55, 6,54) p=0,6417 [28, 14]
ITT-Population	-2,32 (-9,50, 4,87) p=0,5230 [66, 15]	0,75 (-7,15, 8,65) p=0,8506 [66, 14]	0,04 (-7,68, 7,77) p=0,9914 [34, 15]	-1,61 (-10,34, 7,12) p=0,7149 [32, 14]
Post-hoc-Analyse mit verlängertem Beobachtungszeit-raum in Woche 8 (mITT)	-2,18 (-9,49, 5,12) p=0,5534 [58, 14]	1,62 (-5,95, 9,19) p=0,6713 [58, 14]	-0,60 (-8,52, 7,33) p=0,8812 [29, 14]	0,03 (-8,38, 8,44) p=0,9940 [29, 14]
POMS PKU-spezifische Verwirrtheit (Patientenbericht)				

Analyse	**Unterschied Pegvaliase vs. Placebo: LSM (95% KI), p-Wert**			
	Pegvaliase gesamt [N] vs. Placebo 20 mg/Tag [N]	**Pegvaliase gesamt [N] vs. Placebo 40 mg/Tag [N]**	**Pegvaliase 20 mg/Tag [N] vs. Placebo 20 mg/Tag [N]**	**Pegvaliase 40 mg/Tag [N] vs. Placebo 40 mg/Tag [N]**
Multiple Imputation (mITT-Population)	-0,95 (-2,35, 0,45) p=0,1809 [58, 14]	0,05 (-1,44, 1,53) p=0,9493 [58, 14]	-0,66 (-2,18, 0,85) p=0,3857 [29, 14]	-0,24 (-1,83, 1,35) p=0,7635 [29,14]
LOCF (mITT-Population)	-0,79 (-2,21, 0,63) p=0,2703 [58, 14]	0,12 (-1,32, 1,55) p=0,8705 [58, 14]	-0,63 (-2,17, 0,91) p=0,4184 [29, 14]	-0,04 (-1,64, 1,56) p=0,9557 [29, 14]
PP-Population	-1,10 (-2,68, 0,47) p=0,1678 [54, 12]	-0,02 (-1,61, 1,58) p=0,9835 [54, 14]	-0,80 (-2,51, 0,91) p=0,3524 [26, 12]	-0,32 (-2,08, 1,45) p=0,7227 [28, 14]
ITT-Population	-0,77 (-2,21, 0,68) p=0,2961 [66, 15]	0,14 (-1,48, 1,76) p=0,8618 [66, 14]	-0,52 (-2,08, 1,03) p=0,5053 [34, 15]	-0,10 (-1,89, 1,69) p=0,9118 [32, 14]
Post-hoc-Analyse mit verlängertem Beobachtungszeit-raum in Woche 8 (mITT)	-0,77 (-2,15, 0,60) p=0,2669 [58, 14]	0,04 (-1,40, 1,48) p=0,9556 [58, 14]	-0,56 (-2,05, 0,94) p=0,4605 [29, 14]	-0,18 (-1,78, 1,43) p=0,8271 [29, 14]
POMS Gesamtstimmung (TMD, Patientenbericht)				
Multiple Imputation (mITT-Population)	-3,85 (-18,89, 11,18) p=0,6110 [58, 14]	5,47 (-13,64, 24,58) p=0,5568 [58, 14]	2,27 (-14,26, 18,79) p=0,7853 [29, 14]	-0,65 (-20,33, 19,03) p=0,9464 [29, 14]
LOCF (mITT-Population)	-2,56 (-18,15, 13,04) p=0,7451 [58, 14]	3,48 (-12,15, 19,10) p=0,6589 [58, 14]	0,70 (-16,21, 17,61) p=0,9343 [29, 14]	0,22 (-17,20, 17,64) p=0,9799 [29, 14]
PP-Population	-4,24 (-20,77, 12,30) p=0,6111 [54, 12]	4,28 (-12,33, 20,88) p=0,6090 [54, 14]	0,66 (-17,28, 18,61) p=0,9417 [26, 12]	-0,62 (-18,99, 17,76) p=0,9468 [28, 14]
ITT-Population	-1,54 (-17,06, 13,99) p=0,8444 [66, 15]	5,55 (-11,69, 22,80) p=0,5237 [66, 14]	3,22 (-13,46, 19,90) p=0,7021 [34, 15]	0,80 (-18,26, 19,85) p=0,9340 [32, 14]
Post-hoc-Analyse mit verlängertem Beobachtungszeit-raum in Woche 8 (mITT)	-1,48 (-17,85, 14,88) p=0,8572 [58, 14]	7,22 (-9,81, 24,26) p=0,4011 [58, 14]	1,29 (-16,46, 19,03) p=0,8856 [29, 14]	4,45 (-14,48, 23,39) p=0,6409 [29, 14]

Analyse	Unterschied Pegvaliase vs. Placebo: LSM (95% KI), p-Wert			
	Pegvaliase gesamt [N] vs. Placebo 20 mg/Tag [N]	**Pegvaliase gesamt [N] vs. Placebo 40 mg/Tag [N]**	**Pegvaliase 20 mg/Tag [N] vs. Placebo 20 mg/Tag [N]**	**Pegvaliase 40 mg/Tag [N] vs. Placebo 40 mg/Tag [N]**
ITT_ intention to treat, LOCF: last observation carried forward, LSM: Least square mean, mITT: Modified intention to treat, N: Anzahl, PKU: Phenylketonurie, POMS: Profile of Mood States, PP: per protocol, SD: Standardabweichung, TMD: Total Mood Disturbance Die PKU-spezifische POMS-Skala zur Messung der Gesamtstimmung (TMD) umfasst Werte zwischen -20 (bester Wert) und 144 Punkten (schlechtester Wert) und Verwirrtheitsskala Werte zwischen 0 (bester Wert) und 12 Punkten (schlechtester Wert). Die POMS-Skala, um die Gesamtstimmung (TMD) aus Sicht der Patienten zu erfassen, kann Werte zwischen -32 Punkten (bester Wert) und 200 Punkten (schlechtester Wert) annehmen. Die MCID-Werte wurden auf der Grundlage der Analyseergebnisse verteilungsbasiert geschätzt. Für den Self-rated TMD wird ein MCID von 15,53 und für den PKU-POMS TMD ein MCID von 6,11 geschätzt. Für die Skala Verwirrtheit wird der Self-rated PKU-POMS auf 1,03 geschätzt [28, 36]. MMRM-Model mit den Faktoren Behandlung (Pegvaliase, Placebo), Visite, Behandlung*Visite und jeweiliger POMS-Baselinewert. Quelle: CSR 302 Tabelle 14.2.3.2.3, Tabelle 14.2.3.2.4, Tabelle 14.2.3.2.5, Tabelle 14.2.3.2.8, Tabelle 14.2.3.2.9, Tabelle 14.2.3.2.10, Tabelle 14.2.3.2.13, Tabelle 14.2.3.2.14, Tabelle 14.2.3.2.15, Tabelle 14.2.3.2.18, Tabelle 14.2.3.2.19, Tabelle 14.2.3.2.20, Tabelle 14.2.2.2.11, Tabelle 14.2.2.2.12, Tabelle 14.2.2.2.13			

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen die Primäranalysen der POMS-Endpunkte und zeigen, unabhängig von der Art der Imputation und der Analysepopulation, keinen signifikanten Unterschied zwischen fortgesetzter Pegvaliase-Behandlung und Placebo (Tabelle 4-55).

Nachfolgende Tabelle 4-56 zeigt die Ergebnisse der tertiären POMS-Endpunkte.

Tabelle 4-56: Änderung der PKU-spezifischen POMS-Subskalen (Mittelwert ± SD) bewertet durch die Patienten in Teil 2 (mITT-Population)

Endpunkt / Zeitpunkt	**PegV 20 mg/Tag (N=29)**	**n**	**PegV 40 mg/Tag (N=29)**	**n**	**Placebo 20 mg/Tag (N=14)**	**n**	**Placebo 40 mg/Tag (N=14)**	**n**	**PegV gesamt (N=58)**	**n**	**Placebo gesamt (N=28)**	**n**
PKU-POMS Aktivität												
Baseline	7,4 (2,65)	29	7,2 (2,50)	25	7,0 (2,04)	14	8,6 (2,50)	14	7,4 (2,56)	54	7,8 (2,39)	28
Woche 8	6,7 (2,77)	26	6,9 (2,14)	22	5,3 (1,75)	13	7,8 (3,22)	10	6,8 (2,48)	48	6,4 (2,74)	23
Änderung: Baseline bis Woche 8	-0,6 (2,06)	26	-0,4 (2,23)	20	-1,8 (2,27)	13	-0,4 (4,12)	10	-0,5 (2,12)	46	-1,2 (3,20)	23
PKU-POMS Ärger												
Baseline	2,4 (2,50)	29	3,3 (2,79)	25	3,3 (2,52)	14	2,8 (2,36)	14	2,8 (2,65)	54	3,0 (2,41)	28
Woche 8	3,4 (3,32)	26	2,8 (2,05)	22	3,2 (2,91)	13	2,8 (2,39)	10	3,1 (2,80)	48	3,0 (2,65)	23
Änderung: Baseline bis Woche 8	1,0 (2,98)	26	0,1 (2,02)	20	-0,1 (2,90)	13	0,0 (2,26)	10	0,6 (2,62)	46	0,0 (2,58)	23
PKU-POMS Angst												
Baseline	3,4 (3,56)	29	3,5 (2,43)	25	3,4 (2,34)	14	2,6 (2,24)	14	3,5 (3,06)	54	3,0 (2,29)	28
Woche 8	3,9 (4,18)	26	3,0 (3,48)	22	3,3 (2,50)	13	2,7 (3,27)	10	3,5 (3,86)	48	3,0 (2,80)	23
Änderung: Baseline bis Woche 8	0,7 (2,78)	26	-0,8 (2,59)	20	0,1 (2,02)	13	-0,3 (3,33)	10	0,1 (2,77)	46	-0,1 (2,61)	23
PKU-POMS Traurigkeit/Depression												
Baseline	2,9 (3,58)	29	3,1 (3,49)	25	3,4 (3,27)	14	2,1 (2,30)	14	3,0 (3,51)	54	2,7 (2,85)	28
Woche 8	4,3 (4,71)	26	2,0 (1,86)	22	3,1 (3,07)	13	2,4 (2,37)	10	3,3 (3,85)	48	2,8 (2,75)	23
Änderung: Baseline bis Woche 8	1,4 (2,82)	26	-0,8 (2,83)	20	-0,3 (2,02)	13	0,4 (1,51)	10	0,5 (2,99)	46	0,0 (1,81)	23
PKU-POMS Müdigkeit												
Baseline	3,8 (3,39)	29	4,0 (2,73)	25	3,5 (2,31)	14	5,0 (2,91)	14	3,9 (3,08)	54	4,3 (2,69)	28
Woche 8	4,0 (3,45)	26	3,1 (2,39)	22	4,8 (3,08)	13	4,7 (3,09)	10	3,6 (3,02)	48	4,8 (3,01)	23
Änderung: Baseline	0,3 (3,03)	26	-0,7 (2,78)	20	1,4 (4,23)	13	-1,0 (4,11)	10	-0,1 (2,93)	46	0,3 (4,26)	23

bis Woche 8												

mITT: Modified intention to treat, N: Anzahl Patienten, Gesamtpopulation, n: Anzahl Patienten in der Analyse, PKU: Phenylketonuria, POMS: Profile of Mood States, SD: Standardabweichung

Baseline bezieht sich auf Teil 2.

Die Skalen umfassen Werte zwischen 0 Punkten (bester Wert) und 27 Punkten (schlechtester Wert).

Die geschätzten MCIDs liegen bei: PKU-POMS Aktivität: 1,37 PKU-POMS Ärger: 1,18, PKU-POMS Angst: 1,56, PKU-POMS Depression: 1,57, PKU-POMS Verwirrtheit: 1,03 [28, 36].

Quellle: CSR 302 Tabelle 14.2.4.12

Langzeitdaten der Studie BMN 165-302 Teil 4 zu Baseline BMN 165-301

In Tabelle 4-57 sind die Änderungen der POMS-Werte von Baseline der 165-301 Studie bis Woche 41 dargestellt.

Tabelle 4-57: Änderung der neurokognitiven Funktion und Stimmung gemessen auf der POMS-Skala unter Behandlung mit Pegvaliase bezogen auf den Wert vor der ersten Behandlung (Teil 4 der Studie 165-302 vs. Baseline der Studie 165-301) – Datenschnitt vom September 2016

	Baseline 165-301	**165-302 Teil 4 Woche 41**
PKU-spezifische POMS-TMD-Skala		
Gesamtkolektiv (N=202 Teil 5 165-302)		
n	170 (ITT)	167
Mittelwerte (SD)	15,9 (13,26)	7,4 (13,27)
Gesamtkollektiv mit LOCF-Imputation (N=202 Teil 4 165-302): nicht bewertet		
RDT-Population (N=76 Teil 4 165-302)		
n	42	64
Mittelwerte (SD)	17,7 (15,27)	4,5 (12,56)
Nicht-RDT-Poulation (N=72 Teil 4 165-302)		
n	58	59
Mittelwerte (SD)	14,4 (12,33)	7,6 (11,48)
Verwirrtheit auf der PKU-spezifischen POMS-TMD-Skala		
Gesamtkollektiv (N=202 Teil 4 165-302)		
n	170 (ITT)	167
Mittelwerte (SD)	4,0 (2,67)	2,1 (2,19)
Gesamtkollektiv mit LOCF-Imputation (N=202 Teil 4 165-302): nicht berichtet		
RDT-Population (N=76 Teil 4 165-302)		
n	42	64
Mittelwerte (SD)	4,4 (2,94)	1,7 (2,19)
Nicht-RDT-Population (N=72 Teil 4 165-302)		
n	58	59
Mittelwerte (SD)	3,7 (2,48)	2,2 (2,01)
POMS-TMD-Skala (Patientenberichtet)		
Gesamtkollektiv (N=202 Teil 4 165-302)		
n	170 (ITT)	167
Mittelwerte (SD)	35.7 (30.66)	19.8 (31.88)
Gesamtkollektiv mit LOCF-Imputation (N=202 Teil 4 165-302): Nicht berichtet		
RDT-Population (N=76 Teil 4 165-302)		

n	42	64
Mittelwerte (SD)	39.5 (35.43)	12.9 (29.42)
Nicht-RDT-Population (N=72 Teil 4 165-302)		
n	58	59
Mittelwerte (SD)	33.7 (28.64)	20.7 (29.04)

CSR: Studienbericht, ITT: Intention to treat, LOCF: Last observation carried forward, MCID: Minimal clinical important difference, N: Anzahl, n: Anzahl in der Analyse, PKU: Phenylketonurie, POMS: Profile of Mood State, RDT: Randomised discontinuation trial, SD: Standard deviation, TMD: Total Mood Disturbance

Die PKU-spezifische POMS-Skala zur Messung der Gesamtstimmung (TMD) umfasst Werte zwischen -20 (bester Wert) und 144 Punkten (schlechtester Wert) und Verwirrtheitsskala Werte zwischen 0 (bester Wert) und 12 Punkten (schlechtester Wert). Die POMS-Skala, um die Gesamtstimmung (TMD) aus Sicht der Patienten zu erfassen, umfasst Werte zwischen -32 (bester Wert) und 200 (schlechtester Wert).

Für den Self-rated POMS-TMD wird ein MCID von 15,53 und für den PKU-POMS TMD ein MCID von 6,11 geschätzt. Für die Skala Verwirrtheit wird der Self-rated PKU-POMS auf 1,03 geschätzt [28, 36].

Quelle: CSR Tabelle 14.1.4.8 (ITT-Population), Tabelle 14.1.4.9, Tabelle 14.1.4.10, Tabelle 14.2.8.1.15, Tabelle 14.2.8.1.29, Tabelle 14.2.8.1.66, Tabelle 14.2.8.1.31, Tabelle 14.2.8.1.50, Tabelle 14.2.8.1.162, Tabelle 14.2.8.1.64, Tabelle 14.2.8.1.176, Tabelle 14.2.8.1.178

Bezogen auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Behandlung verbesserte sich die Stimmung der Patienten bis zur Woche 41 von Teil 4 im Mittel (SD) um -9,8 Punkte (14,36; PKU-spezifische POMS-TMD-Skala) und -18,9 Punkte (33,72; POMS-TMD-Skala). Für die POMS-TMD-Skala wird eine Veränderung von 15,53 Punkten als klinisch relevant angesehen, so dass eine Veränderung von -18,9 Punkten deutlich oberhalb dieser MCID liegt und damit als patientenrelevant einzustufen ist [36, 85]. Das Ausmaß der Verwirrtheit (PKU-spezifische POMS-Skala) besserte sich aus Sicht der Patienten um -2,0 Punkte (SD 2,81). Diese Verbesserung liegt auch deutlich über der MCID von 1,03 und ist somit ebenfalls als patientenrelvant anzusehen [28, 36]. Wie auch bei den anderen Endpunkten besserten sich die Werte bei der RDT-Population etwas deutlicher als bei den Patienten der Nicht-RDT-Population (Tabelle 4-57).

Nach Tabelle 4-58 scheint der Behandlungseffekt von Pegvaliase auf den Grad der Verwirrtheit und die Stimmungsstörungen der Patienten auch über Teil 2 der Studie BMN 165-302 hinaus anzudauern bzw. zuzunehmen, unter Vorbehalt hinsichtlich des Verzerrungspotentials (u. a. teilweise fehlende 301-Baseline-Werte und variable Fallzahlen).

Tabelle 4-58: Änderung des Verwirrtheitsgrades und der Stimmung gemessen auf der POMS-Skala (Mittelwert ± SD) in Teil 2 und 4 der Studie 165-302 bezogen auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Behandlung (mITT ausgenommen Patienten aus früheren Phase 2-Studien; Post-hoc-Analyse) – Datenschnitt vom September 2016

Population	**Baseline 301**	**Baseline Teil 2 302**	**Woche 8 Teil 2**	**Woche 1 Teil 4 302**	**Woche 41 Teil 4 302**
Stimmung auf der PKU-spezifischen POMS-TMD-Skala					
Alle Patienten (N=77)	n=43	n=75	n=76	n=54	n=64
	17,2 (15,41)	7,6 (11,98)	9,8 (13,82)	10,7 (14,33)	4,5 (12,56)
PegV kombiniert (N=50)	n=31	n=48	n=42	n=36	n=38
	19,6 (15,34)	8,3 (13,27)	9,6 (14,66)	11,8 (14,81)	4,6 (12,90)
Verwirrtheit auf der PKU-spezifischen POMS-Skala					
Alle Patienten (N=77)	n=43	n=75	n=64	n=54	n=64
	4,3 (2,98)	2,1 (1,94)	2,6 (2,47)	2,8 (2,34)	1,7 (2,19)
PegV kombiniert (N=50)	n=31	n=48	n=42	n=36	n=38
	4,6 (3,03)	2,3 (2,10)	2,6 (2,47)	3,2 (2,60)	1,9 (2,40)
Stimmung auf der POMS-TMD-Skala (Patientenbericht)					
Alle Patienten (N=77)	n=43	n=75	n=64	n=54	n=64
	38,4 (35,63)	20,1 (30,23)	23,1 (30,25)	26,6 (33,82)	12,9 (29,42)
PegV kombiniert (N=50)	n=31	n=48	n=42	n=36	n=38
	42,8 (36,53)	22,4 (34,15)	24,4 (32,64)	30,2 (35,34)	15,0 (32,12)

mITT: Modified intention to treat, N: Anzahl, n: Anzahl in der Analyse, PKU: Phenylketonurie, POMS: Profile of Mood State, SD: Standard deviation, TMD: Total Mood Disturbance

Die PKU-spezifische POMS-Skala zur Messung der Gesamtstimmung (TMD) umfasst Werte zwischen -20 (bester Wert) und 144 Punkten (schlechtester Wert). Die POMS-Skala, um die Gesamtstimmung (TMD) aus Sicht der Patienten zu erfassen, umfasst Werte zwischen -32 (bester Wert) und 200 (schlechtester Wert).

Für den Self-rated TMD wird ein MCID von 15,53 und für den PKU-POMS TMD ein MCID von 6,11 geschätzt. Für die Skala Verwirrtheit wird der Self-rated PKU-POMS auf 1,03 geschätzt [28, 36].

Quelle: CSR 302 Tabelle 14.2.8.1.250, Tabelle 14.2.8.1.251, Tabelle 14.2.8.1.252

Ergänzend werden die Ergebnisse des POMS-TMD, des PKU-POMS TMD und dessen Verwirrtheits-Subskala über einen Zeitraum von 36 Monaten dargestellt, die zeigen, dass Pegvaliase diese Werte auch über die 41 Wochen hinaus konstant hält bzw. weiter verbessert. Nach 36 Monaten ist der POMS-TMD von 35,5 Punkte auf 15,9 Punkte gesunken ($p<0.0016$, 95% KI: -32.64, -8.11). Dies entspricht einer Änderung von -20,4 Punkten gegenüber dem Ausgangswert und war sowohl in der ITT als auch in der mITT Population zu beobachten. Diese Veränderung ist als klinisch relevant zu betrachten, da sie oberhalb der MCID von 15,53 Punkten liegt. Die Werte der PKU-POMS-TMD Skala verbesserten sich von 15,9 Punkten auf 6,1 Punkten, was einer Änderung von -9,5 Punkten ($p<0.0004$, 95% KI: -14,4, -4,6) entspricht und somit bei einer MCID von 6,11 Punkten klinisch relevant ist. Die Werte der PKU-POMS Verwirrtheitssubskala verbesserten sich signifikant von 4 auf 1,8 Punkte nach 36 Monaten

(p<0.0001, KI: -3.06, -1.33). Dies liegt ebenfalls deutlich oberhalb der MCID von 1,03 Punkten und ist somit für den Patienten klinisch relevant (Tabelle 4-59).

Tabelle 4-59: Änderung der PKU-POMS Verwirrtheits-Werte (Mittelwert ± SD) nach 12, 18, 24 und 36 Monaten bezogen auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Behandlung (ITT und mITT-Population) – Datenschnitt vom Februar 2018

	Baseline	**12 Monate**	**18 Monate**	**24 Monate**	**36 Monate**
POMS-TMD-Skala (Selbstberichtet)					
n (ITT Population)	170	181	178	169	100
Mittelwert (SD) Median Min, Max	35,5 (31,9) 29,5 -24, 128	21,3 (31,2) 12 -29, 119	16,2 (29,2) 9,5 -32, 131	18 (29,7) 10 -32, 121	15,9 (31,5) 7,5 -25, 155
Veränderung gegenüber Baseline (n) Mittelwert (SD) Median Min, Max p-Wert[1] 95% KI		130 -16,8 (33) -16,5 -103, 65 <0.0001 -22.5, -11.2	123 -20 (34,2) -20,0 -121, 82 <0.0001 -26,2, -14	117 -20 (35,5) -17,0 -132, 70 <0.0001 -26.6, -13.6	100 -20,4 (43,6) -18,0 -120, 155,0 <0.0016 -32.64, -8.11
n (mITT Population)	138	181	178	169	100
Mittelwert (SD) Median Min, Max	36,2 (31,1) 33,5 -19, 128	21,3 (31,2) 12 -29, 119	16,2 (29,2) 9,5 -32, 131	18 (29,7) 10 -32, 121	15,9 (31,5) 7,5 -25, 155
Veränderung gegenüber Baseline (n) Mittelwert (SD) Median Min, Max p-Wert 95% KI		130 -16,8 (33) -16,5 -103, 65 <0.0001 -22.5, -11.2	123 -20 (34,2) -20,0 -121, 82 <0.0001 -26,2, -14	117 -20 (35,5) -17,0 -132, 70 <0.0001 -26.6, -13.6	100 -20,4 (43,6) -18,0 -120, 155,0 <0.0016 -32.64, -8.11
PKU-spezifische POMS-TMD-Skala (Selbstberichtet)					
n (ITT-Population)	170	181	178	169	100
Mittelwert (SD) Median Min, Max	15,9 (13,3) 14,0 -9, 53	8,5 (12,5) 5,0 -11, 41	6,4 (11,8) 4,0 -12, 49	6,6 (12,0) 4,0 -12, 47	6,1 (12,5) 4,0 -12, 54
Veränderung gegenüber Baseline (n) Mittelwert (SD) Median Min, Max p-Wert 95% KI		n=130 -8,2 (13,7) -9,0 -44, 23 <0,0001 -10,5, -5,8	n=123 -9,6 (14,2) -10,0 -48, 27 <0,0001 -12,2, -7,1	n=117 -10,2 (14,7) -10,0 -57, 22 <0,0001 -12,9, -7,5	n=51 -9,5 (17,9) -9 -46, 58 <0,0004 -14,4, -4,6
n (mITT-Population)	138	181	123	117	51
Mittelwert (SD) Median	16,0 (13,2) 14,0	8,5 (12,5) 5,0	6,4 (11,8) 4,0	6,6 (12,0) 4,0	6,1 (12,5) 4,0

Min, Max	-8,0, 53,0	-11, 41	-12, 49	-12, 47	-12, 54
Veränderung gegenüber Baseline (n) Mittelwert (SD) Median Min, Max p-Wert 95% KI		n=130 -8,2 (13,7) -9,0 -44, 23 <0,0001 -10,5, -5,8	n=123 -9,6 (14,2) -10,0 -48, 27 <0,0001 -12,2, -7,1	n=117 -10,2 (14,7) -10,0 -57, 22 <0,0001 -12,9, -7,5	n=51 -9,5 (17,9) -9 -46, 58 <0,0004 -14,4, -4,6
PKU-spezifische POMS Verwirrtheits-Subskala (Selbstberichtet)					
n (ITT-Population)	170	181	178	169	100
Mittelwert (SD) Verwirrtheits-Score Median Min, Max	4 (2.7) 4,0 0, 11,0	2.4 (2.1) 2,0 0, 8,0	2.1 (2.2) 2,0 0, 10,0	2 (2.1) 1,0 0, 9,0	1.8 (2.1) 1,0 0, 9,0
Veränderung gegenüber Baseline (n)[2] Mittelwert (SD) Median Min, Max p-Wert 95% KI	-	n=130 -1.6 (2.5) -1 -7,0, 5,0 <0.0001 2.06, -1.20	n=123 -2 (2.8) -2 -9,0, 6,0 <0.0001 -2.46, -1.47	n=117 -2.2 (2.7) -2 -11,0, 4,0 <0.0001 -2.67, -1.70	n=51 -2.2 (3.1) -2 -11,0, 6,0 <0.0001 -3.06, -1.33
n (mITT-Population)	116	80	78	76	45
Mittelwert (SD) Median Min, Max	15.3 (4.1) 15 10,0, 26,0	7.6 (4.9) 7 0, 20,0	6.6 (5) 5,5 3, 10,0	5.9 (4.9) 5,5 0, 19,0	5.1 (5.6) 3,0 0, 20,0
Veränderung gegenüber Baseline (n)[2] Mittelwert (SD) Median Min, Max p-Wert 95% KI	-	n=80 -7.8 (5.5) -7 -22, 6 <0.0001 9.06, -6.61	n=78 -8.9 (5.8) -9 -22, 2 <0.0001 -10.19, -7.58	n=76 -9.6 (5.9) -10 -24, 7,0 <0.0001 -10.97,-8.29	n=45 -10.6 (6.4) -12 -25,0, 5,0 <0.0001 -12.48, -8.63

n: Anzahl, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: Maximum, ITT: Intention to treat, mITT: modified Intention to treat, MCID: Minimal clinical important difference, PKU: Phenylketonurie, POMS: Profile of Mood State, TMD: Total Mood Disturbance, n.a. nicht angegeben

Die PKU-spezifische POMS-Skala zur Messung der Gesamtstimmung (TMD) umfasst Werte zwischen -20 (bester Wert) und 144 Punkten (schlechtester Wert) und Verwirrtheitsskala Werte zwischen 0 (bester Wert) und 12 Punkten (schlechtester Wert).

Für den Self-rated TMD wird eine MCID von 15,53, für die Skala PKU-POMS TMD eine MCID von 6,11 und für die Skala Verwirrtheit wird die MCID des Self-rated PKU-POMS auf 1,03 geschätzt [28, 36].

1: p-Wert-Berechnung: zweiseitiger T-Test

Quelle: BioMarin_POMS_TMD_ITT, BioMarin_POMS_TMD_mITT, BioMarin_PKU_POMS_TMD_ITT, BioMarin_PKU_POMS_TMD_mITT, BioMarin_PKU_POMS_Confusion_ITT, BioMarin_PKU_POMS_Confusion_mITT

Korrelationsanalysen zwischen den Phenylalaninwerten und POMS

Der in den Studien BMN 165-301 und 165-302 als primärer bzw. sekundärer Wirksamkeitsendpunkt gemessene Phenylalaninwert im Blut stellt einen Surrogatendpunkt dar. Im Rahmen der klinischen Studien sowie zusätzlicher Analysen wurde untersucht, ob bei Patienten mit PKU ein Zusammenhang zwischen der deutlichen Abnahme der Phenylalanin-Spiegel unter Pegvaliase und der Symptomatik gemessen mittels der POMS Fragebögen besteht.

Bei Analyse aller Patienten, die an Teil 4 der Studie BMN 165-302 teilgenommen hatten, betrug die Korrelation (Pearson) zwischen der Änderung der Phenylalaninwerte im Blut und den Werten auf der PKU-spezifischen POMS-TMD-Skala und der Domäne „Verwirrtheit“ sowie der POMS-TMD-Skala r=0,23, r=0,24 bzw. r=0,21 (CSR 302: Seite 242).

Eine Analyse stratifiziert nach Phenylalanin-Quartilen, in denen Patienten mit mindestens einem Post-Baseline Phe-und POMS Wert berücksichtigt wurden, zeigt einen direkten Zusammenhang mit der Änderung der Verwirrtheit im Studienverlauf (Abbildung 14). Je größer die Phenylalaninwerte, desto größer ist auch die Veränderung auf der PKU POMS Verwirrtheitsskala. Die Veränderungen sind klinisch relevant in den drei oberen Quartilen gemessen an der MCID von 1,03.

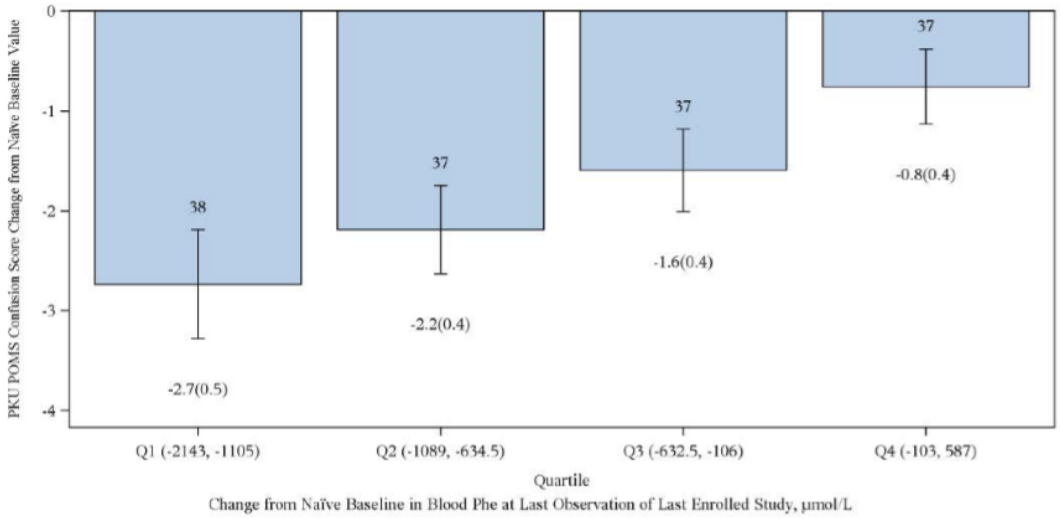


Abbildung 14: Balkendiagramm der Veränderung der Phenylalaninwerte und Grad der Verwirrtheit gegenüber Baseline in Phe-Quartilen in Studie 165-301 oder 165-302 (N=149)
Quelle: Tag 120 Bericht

Der Zusammenhang zwischen dem Phenylalaninwert im Blut und den POMS-Werten wurde zusätzlich in der mITT-Population (ausgenommen Patienten aus früheren Phase 2-Studien) der Studie BMN 165-302 untersucht. Wie bereits bei der ADHD-RS-Skala beobachtet, ändert sich das Ausmaß der Verwirrtheit im Studienverlauf mit den Phenylalaninwerten im Blut und zwar sowohl unter Pegvaliase (Abbildung 15) als auch Placebo (Abbildung 16) in Teil 2. Die Analyse der TMD-Skalen (PKU-spezifisch und generisch) zeigt einen ähnlichen Zusammenhang mit

dem Verlauf der Phenylalanin-Kurve (CSR 302 Abbildung 14.2.8.1.233, Abbildung 14.2.8.1.246).

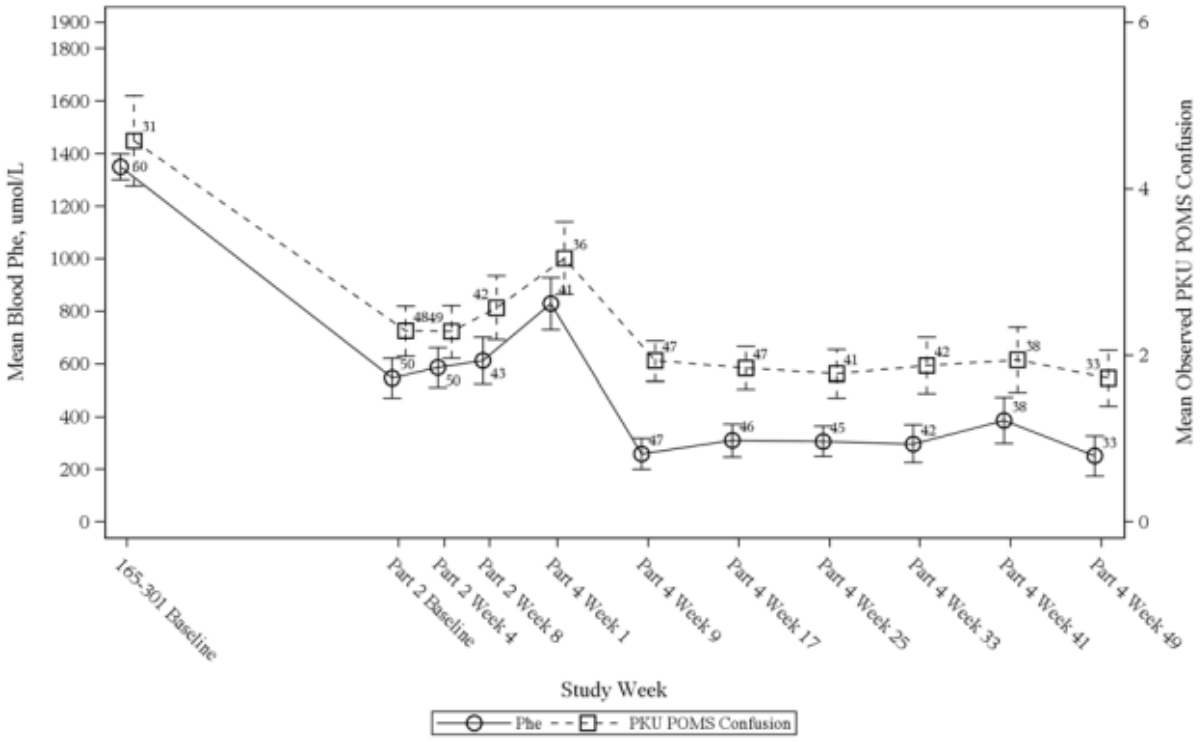


Abbildung 15: Phenylalaninwert im Blut und Grad der Verwirrtheit gemessen mithilfe der PKU-spezifischen POMS-Skala im Verlauf der Studie BMN 165-302 unter Behandlung mit Pegvaliase, bezogen auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Dosis (mITT ausgenommen Patienten aus früheren Phase 2-Studien, Post-hoc-Analyse)

PKU: Phenylketonurie, mITT: Modified intention to treat, Phe: Phenylalanin, POMS: Profile of Mood State
Quelle CSR 302 Abbildung 14.2.8.1.244

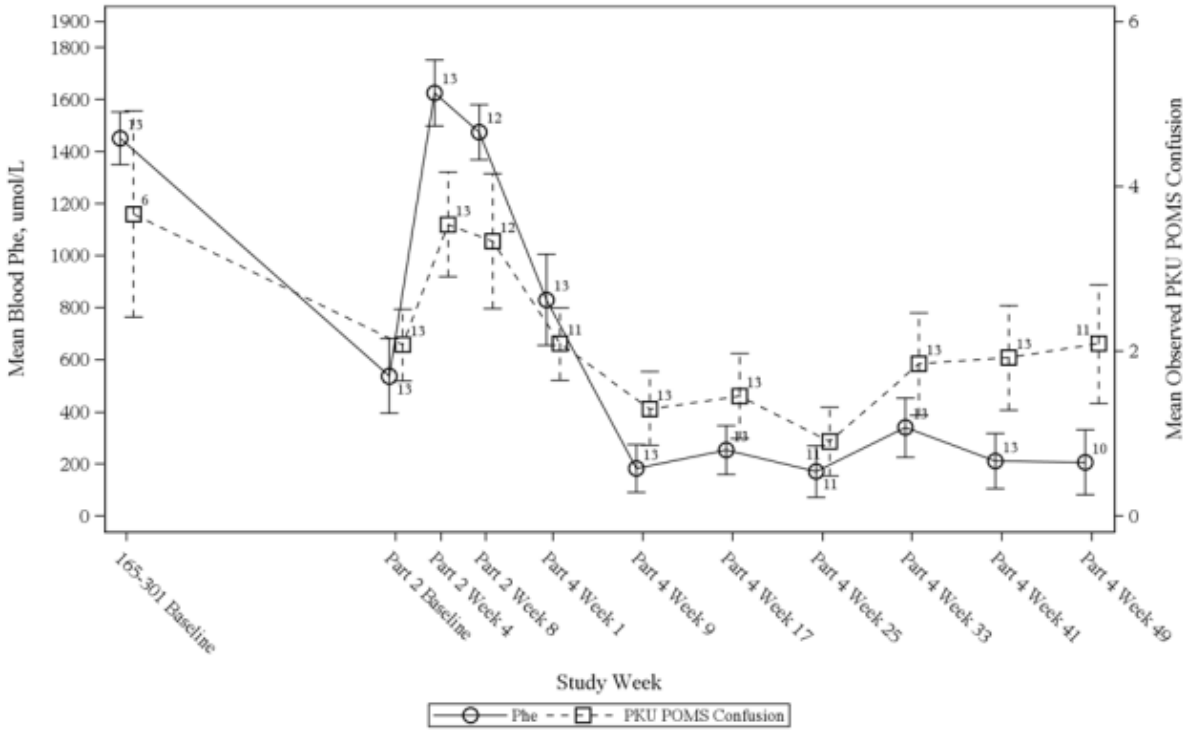


Abbildung 16: Phenylalaninwert im Blut und Grad der Verwirrtheit gemessen mithilfe der PKU-spezifischen POMS-Skala im Verlauf der Studie BMN 165-302 (Placebo 20 mg/Tag in Teil 2), bezogen auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Dosis (mITT ausgenommen Patienten aus früheren Phase 2-Studien, Post-hoc-Analyse)

PKU: Phenylketonurie, mITT: Modified intention to treat, Phe: Phenylalanin, POMS: Profile of mood state
Quelle CSR 302 Abbildung 14.2.8.1.244

Zusätzlich wurden auch die Korrelationen zwischen den Phenylalaninwerten und den neurokognitiven Endpunkten POMS Fremberichtet TMD, POMS Selbstberichtet TMD, PKU-POMS TMD und der PKU-POMS Verwirrtheitssubskala von Beginn der Studie BMN 165-301 bis einschließlich zum Datenschnitt Februar 2018 der Studie BMN 165-302 untersucht. Die statistische Analyse beinhaltete die Korrelationskoeffizient nach Pearson, den Spearman´schen Koeffizient und den p-Wert. Es wurde sowohl die ITT als auch die mITT Population analysiert. Es zeigte sich bei allen Endpunkten eine signifikante Korrelation zwischen Phe und den verschiedenen POMS Endpunkten. Die Korrelation fällt etwas geringer aus als in Studie 165-301, da alle Meßwerte für die Analyse herangezogen worden sind. Der Zusammenhang zwischen Senkung der Phenylalaninwerte und POMS zeigt sich bei allen beobachteten Endpunkten (Tabelle 4-60).

Tabelle 4-60: Korrelationsanalysen zwischen Phe und POMS (301 & 302) – ITT- und mITT-Population – Datenschnitt Februar 2018

Variable 1	**Variable 2**	**n**	**Pearson´s r (p-Wert)**	**Spearman´s r (p-Wert)**
ITT Population				
PKU-POMS Verwirrtheitssubskala Selbstberichtet	Phe	22	0,18238 (<0,0001)	0,20414 (<0,0001)
PKU-POMS TMD Selbstberichtet	Phe	109	0,18321 (<0,0001)	0,19638 (<0,0001)
POMS TMD Fremdberichtet	Phe	31	0,1683 (<0,0001)	0,1403 (<0,0001)
POMS TMD Selbstberichtet	Phe	108	0,17809 (<0,0001)	0,19486 (<0,0001)
mITT Population				
PKU-POMS Verwirrtheitssubskala Selbstberichtet	Phe	22	0,17929 (<0,0001)	0,20104 (<0,0001)
PKU-POMS TMD Selbstberichtet	Phe	109	0,17842 (<0,0001)	0,19182 (<0,0001)
POMS TMD Fremdberichtet	Phe	31	0,16734 (<0,0001)	0,13911 (<0,0001)
POMS TMD Selbstberichtet	Phe	108	0,173 (<0,0001)	0,19026 (<0,0001)
ITT Population				
PKU-POMS Verwirrtheitssubskala Selbstberichtet	Phe-Veränderung		0,22798 (<0,0001)	0,20484 (<0,0001)
PKU-POMS TMD Selbstberichtet	Phe-Veränderung		0,20093 (<0,0001)	0,20069 (<0,0001)
POMS TMD Fremdberichtet	Phe-Veränderung		0,19214 (<0,0001)	0,22261 (<0,0001)
POMS TMD Selbstberichtet	Phe-Veränderung		0,18005 (<0,0001)	0,19454 (<0,0001)
mITT Population				
PKU-POMS Verwirrtheitssubskala Selbstberichtet	Phe-Veränderung		0,22688 (<0,0001)	0,20416 (<0,0001)
PKU-POMS TMD Selbstberichtet	Phe-Veränderung		0,20078 (<0,0001)	0,20051 (<0,0001)
POMS TMD Fremdberichtet	Phe-Veränderung		0,1973 (<0,0001)	0,22841 (<0,0001)
POMS TMD Selbstberichtet	Phe-Veränderung		0,18007 (<0,0001)	0,19467 (<0,0001)

PKU: Phenylketonurie, mITT: modified itent to treat, ITT: Itent To Treat, Phe: Phenylalanin, POMS: Profile of mood states, TMD: Total Mood Disturbance

Quelle: Korrelationsanalysen_ADHD_POMS_1, Korrelationsanalysen_ADHD_POMS_2, Korrelationsanalysen_ADHD_POMS_3, Korrelationsanalysen_ADHD_POMS_4

Wie bereits beim ADHD zeigt sich auch beim POMS auf den verschiedenen Dimensionen ein enger Zusammenhang zwischen den Phenylalaninwerten und der Symptomatik. Da die Ausprägung der Symptome zwischen den Patienten streut, stellt die beobachtete Korrelation mit den Phenylalaninwerten einen Beleg für einen engen Zusammenhang zwischen neurokognitiver Symptomatik und erhöhten Phenylalaninwerten dar. Dies wird dadurch untermauert, dass größere Veränderungen des Phenylalaninwerte mit größeren Veränderungen auf der POMS Skala einhergehen. Unter diesen Bedingungen werden die dargestellten Ergebnisse als hinreichend erachtet, um den Phenylalaninwert im Blut als Surrogat zu etablieren

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

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt, sind die Designunterschiede zwischen den Studien 301 und 302 sehr groß. Daher eignen sich die Studien weder aus medizinischer noch methodischer Sicht für eine Meta-Analyse. Die Daten aus der Studie BMN 165-301 wurden teilweise in den Studienbericht der Studie BMN 165-302 integriert (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie an Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt, wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Daten spezifisch aus Deutschland konnten nicht identifiziert werden. Es erscheint allerdings unwahrscheinlich, dass sich die neuropsychiatrische Symptomatik, wie z. B. der Grad der Verwirrtheit, entscheidend zwischen Patienten aus Deutschland mit vergleichbar schwerer Erkrankung und den Studienteilnehmern aus den USA unterscheiden sollte.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.4 Natürliche Proteinaufnahme– RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunktes Natürliche Proteinaufnahme

Studie	Operationalisierung
BMN 165-301	Die Charakterisierung der Proteinaufnahme aus medizinischen und aus natürlichen Lebensmitteln war als tertiärer Endpunkt definiert. Die Probanden erhielten ein dreitägiges Diättagebuch, in dem die gesamte Nahrungsproteinzufuhr (einschließlich medizinischer und natürlicher Lebensmittel) für 3 aufeinander folgende Tage vor dem Klinikbesuch aufgezeichnet und mit einem Ernährungsberater besprochen wurde. Alle Probanden wurden angewiesen, 500 mg Tyrosin dreimal täglich zu den Mahlzeiten einzunehmen. **Auswertung** Die Gesamtproteinzufuhr wurde anhand der ITT-Population analysiert. Die Proteinzufuhr aus natürlichen und medizinischen Lebensmitteln wurde separat bestimmt. Nach mehreren Visiten wurde die Veränderung der Proteinzufuhr gegenüber dem Ausgangswert dokumentiert. Eine

	Liste von Probanden mit ≥ 20% Rückgang der Proteinzufuhr gegenüber dem Ausgangswert aus medizinischer und natürlicher Nahrung wurde erstellt. Die Probanden wurden angewiesen, alle Lebensmittel, Getränke, spezielle eiweißarme Lebensmittel und medizinische Lebensmittel, die an drei aufeinander folgenden Tagen im Monat konsumiert werden, aufzuzeichnen. Wenn Änderungen in der Ernährung gemäß den Informationen im Diättagebuch vermerkt wurden, wurde die Versuchsperson angewiesen, ihre Ernährung wie zu Beginn der Studie angegeben oder wie anderweitig vom Prüfer und/oder Ernährungsberater angewiesen, zu halten. Die Diätliste wird zusammen mit den Studienunterlagen geführt. Die Tagebuchdaten werden von einer Ernährungssoftware (Metabolic Pro) für Kalorien Protein, Phe, Tyrosin und den Prozentsatz der täglich empfohlenen Aufnahme für Protein, Phe, Tyrosin, Vitamine und Mineralien analysiert. Sensitivitätsananlyse Um die Robustheit der Wirksamkeitsanalyse auf der Grundlage beobachteter Messungen zu untersuchen, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die Wirksamkeitsanalys wird für die Probanden wiederholt, die in die Erhaltungsphase eingetreten sind und während der Erhaltungsphase mindestens 80% der geplanten Studienmedikation verwendet haben. Für diese Analyse wird keine Imputation durchgeführt. Die natürliche Proteinaufnahme wurde in der Sensitivitätsanalyse als Kovariable in dem Modell der Primärananalyse (Phenylalaninwerte) eingesetzt. **Untersuchungszeitpunkte** Daten zur natürlichen Proteinaufnahme werden zu denselben Zeitpunkten wie der Phenylalaninwert erhoben: Tag 1, Woche 3, Woche 4 und dann alle 4 Wochen bis zur Woche 36 oder bis zum Ende der Studie.
BMN 165-302	Die Probanden mussten während der Studie die Proteinzufuhr konstant halten, um sicherzustellen, dass Veränderungen der Phewerte im Blut auf das Studienmedikament und nicht auf Veränderungen in der Proteinzufuhr zurückzuführen waren. Es wurden Daten über die von Probanden berichteten dreitägigen Diättagebücher gesammelt und auf ihren Einfluss auf dieVeränderung des Phenylalaninwerts im Blut im Verhältnis zur Pegvaliasendosierung, während des zweiten Teils, bewertet. Auswertungen: Um die Auswirkungen der Proteinzufuhr auf den primären Wirksamkeitsendpunkt in Teil 2 zu untersuchen, wurde ein ANCOVA-Modell für die Veränderung der Baseline Phe und die Veränderung der Baseline Proteinzufuhr aus intakter Nahrung in Woche 8 zu bestimmen. Dieses Modell wurde auch für Werte in Woche 4 verwendet. Sensitivitätsanalyse: Die Veränderung der Werte, sowie die prozentuale Veränderung gegenüber dem Basiswert in Teil 2 für alle Parameter werden bei jeder Visite in Teil 2 für die mITT-Population zusammengefasst. Die aus dem dreitägigen Diättagebuch gesammelten Werte werden bei jedem Besuch für jeden Parameter gemittelt, bevor sie zusammengefasst werden.

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

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

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Natürliche Proteinaufnahme in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
BMN 165-301	hoch	nein	nein	ja	nein	hoch
BMN 165-302 (Teil 2)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie BMN 165-301

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als hoch eingestuft. Es handelt sich um eine offene Studie, was bei dem Endpunkt der natürlichen Proteinaufnahme zu Verzerrungen führen kann.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.2 dargelegt, wurde das ITT-Prinzip nicht angemessen umgesetzt, da die ITT-Population im Studienverlauf kontinuierlich abnahm. Dies betrifft auch den vorliegenden Endpunkt. Ein Teil der Patienten schloss die Behandlung nicht protokollgemäß ab (aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs) und einige Patienten erhielten nicht die Erhaltungstherapie. In der Studie wurde Pegvaliase in zwei fixen Zieldosen eingesetzt und die Patienten erhielten die ihnen randomisiert zugeteilten Dosen nur über einen begrenzten Zeitraum. Dies kann dazu führen, dass der Behandlungseffekt unterschätzt wird z. B. wenn die Dauer der Behandlung und/oder die Behandlungsdauer in effektiver Dosierung zu kurz ist, um einen Therapieeffekt beobachten zu können.

Das Verzerrungspotential wird für diesen Endpunkt als *hoch* eingeschätzt.

Studie BMN 165-302

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Der Endpunkt wurde in Teil 2 verblindet erhoben. Während Teil 2 traten insbesondere Überempfindlichkeitsreaktionen und Arthralgien unter Pegvaliase häufiger auf als unter Placebo (Tabelle 4-77). Dies kann zu einem teilweisen Bruch der Verblindung führen, was die Ergebnisse des Endpunktes verzerren kann.

Die Patienten waren angehalten ihre Proteinaufnahme konstant zu halten. Dies war der Fall, wenn die Veränderungen der Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung <10% verglichen mit dem Ausgangswert und die Veränderungen der Proteinaufnahme aus medizinischer Nahrung ebenfalls <10% verglichen mit dem Ausgangswert waren. Angesichts der Schwierigkeiten bei

Einhaltung der Diät und der möglichen Auswirkungen auf die Wirksamkeitsergebnisse wurde die Veränderung der Proteinaufnahme als tertiärer Endpunkt in Teil 2 bewertet. Wenn die Phenylalaninwerte im Blut auf ≤30 µmol/L sanken konnten die Patienten die Proteinaufnahme aus intakter Nahrung um 10 g erhöhen und die Proteinaufnahme aus medizinischer Nahrung um 5 g verringern. Diese erhöhte Zufuhr war die neue Referenzgrundlage für die Proteinaufnahme für zukünftige Bewertungen. Die Tatsache, dass die Patienten ihre Diät konstant halten sollten, aber bei zu niedrigen Phenylalaninwerten eine Anpassung vornehmen sollten, ergibt ein hohes Verzerrungspotential.

Wie bereits bei den Endpunkten ADHD Unaufmerksamkeit und POMS bestehen Zweifel, ob innerhalb von 8 Wochen überhaupt ein Behandlungseffekt nachweisbar wäre, insbesondere bei den Pegvaliase-vorbehandelten Patienten. Insgesamt hat sich anhand der Langzeitergebnisse aus Teil 4 gezeigt, dass die Bahndlung mit Pegvaliase eine Erhöhung der natürlichen Nahrungsproteinaufnahme und einer Reduktion der Proteinaufnahme aus medizinischer Nahrung ermöglicht. Es ist daher nicht auszuschließen, dass der Behandlungseffekt von Pegvaliase durch das gewählte RDT-Design unterschätzt wird.

Andere verzerrungsrelevante Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotential wird für diesen Endpunkt aufgrund der vermutlich zu kurzen Beobachtungsdauer von Teil 2 als *hoch* eingeschätzt.

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

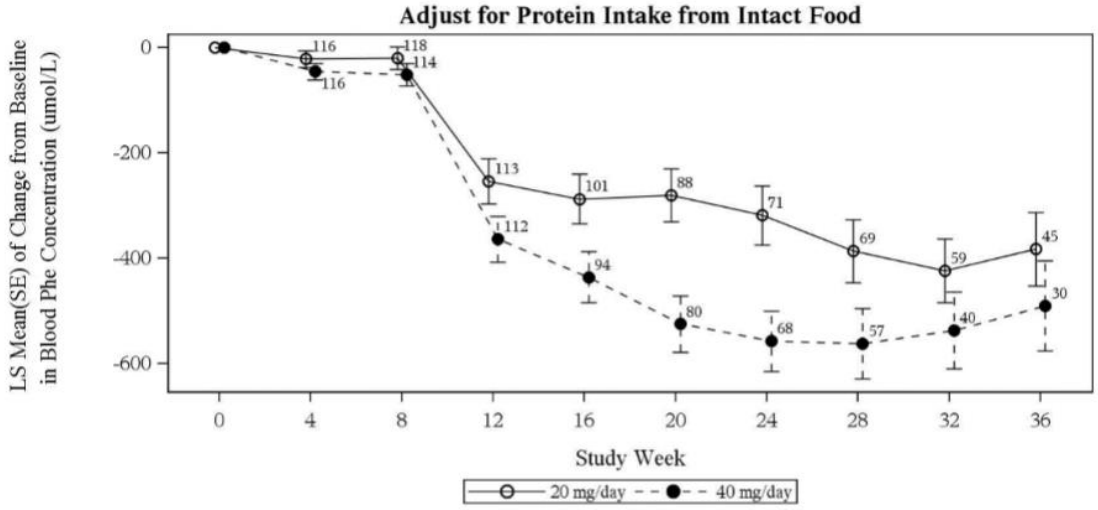
Studie BMN 165-301

Gemäß SAP vom 24.02.2016 wurde die Gesamtproteinaufnahme durch das Führen eines 3-tägigen Diättagebuches gemessen und mit Hilfe der ITT-Population analysiert. Die Proteinzufuhr aus natürlichen und medizinischen Lebensmitteln wurde separat bestimmt. Der Anteil an Probanden mit ≥ 20% Rückgang gegenüber dem Ausgangswert der Proteinaufnahme aus medizinischer und natürlicher Nahrung wurde über die Zeit dokumentiert. Die Probanden mussten während der Studie ihre Proteinaufnahme auf einem konstanten Niveau halten, um sicherzustellen, dass die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte auf das Studienmedikament und nicht auf Veränderungen in der Nahrungsproteinaufnahme zurückzuführen waren.

Die mittlere (SD) und mediane tägliche Proteinzufuhr aus natürlicher Nahrung betrug 38,5 g (27,73) bzw. 29,9 g, wobei die beiden randomisierten Dosisgruppen ziemlich gleichmäßig angepasst wurden. Mittlere Steigerungen der täglichen Proteinaufnahme aus natürlichen Lebensmitteln gegenüber dem Ausgangswert wurden zu den meisten Zeitpunkten beobachtet. Die mittleren Anstiege waren durchweg größer als die medianen Anstiege, was darauf hindeutet, dass die Erhöhung von einigen Personen mit überproportionaler Zunahme getrieben wurde.

Die Mittleren und medianen prozentualen Steigerungen der Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung gegenüber dem Ausgangswert wurden ab Woche 16 beobachtet. Im Allgemeinen war die Proteinaufnahme in der 40 mg/Tag-Dosisgruppe größer als in der 20mg/Tag-Dosisgruppe. In Woche 28 waren der Mittelwert (SD) und der mediane Anstieg gegenüber Baseline 0,9 (18,82) g bzw. 3,2 g in der 20mg/Tag-Dosisgruppe und 10,3 (26,32) g bzw. 5,9 g in der 40 mg/Tag-Dosisgruppe. Es ist aber zu beachten, dass ein Teil der durchschnittlichen Zunahme der Nahrungsproteinaufnahme auf Personen mit Hypophenylalaninämie zurückzuführen ist, da diesen Patienten eine Erhöhung des Nahrungsproteins gestattet war (wenn bei zwei aufeinanderfolgenden Phenylalaninwerten ≤30 µmol/L gemessen wurden, konnten die Patienten ihr Nahrungsprotein um 10 g pro Tag erhöhen und das medizinische Nahrungsprotein um 5 g/Tag senken). Es kann aber auch sein, dass Patienten die Proteinzufuhr aus natürlichen Lebensmitteln trotz Protokollführung zur Konstanthaltung der Ernährung erhöht haben.

Abbildung 17 stellt die Ergebnisse einer Sensitivitätsanalyse dar, die die Auswirkungen der Proteinaufnahme auf den Phenylalaninwert im Blut während der Studie untersucht hat.



LS, Least squares; SE, standard error.

Abbildung 17: Veränderung der Phe Konzentrationen adjustiert nach der Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung

Wie bei der nicht an die Diät angepassten Kurve wurden in der 40 mg/Tag Dosisgruppe größere Reduktionen gegenüber Baseline festgestellt als in der 20 mg/Tag Dosisgruppe, insbesondere in der Zeitspanne zwischen Woche 16 bis Woche 28.

Auch die Aufnahme von Phenylalanin über die Zeit in den beiden Dosisgruppen wurde untersucht. Die diätetische Phenylalaninzufuhr bestand aus der gesamten Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung und dem Teil der medizinischen Nahrung, der Phenylalanin enthielt. Es konnten eine erhöhte Aufnahme von Phenylalanin über die Nahrung in beiden Dosisgruppen zu allen Zeitpunkten beobachtet werden. Die größten Steigerungen traten nach Woche 20 auf und in der 40 mg/Tag Dosisgruppe war die erhöhte Aufnahme durchgängig zu beobachten.

Studie BMN 165-302

Wie in der Feeder-Studie BMN 165-301 wurden die Probanden angehalten ihre tägliche Proteinzufuhr aus natürlichen und medizinischen Lebensmitteln während der Dauer dieser Studie aufrechtzuerhalten. So konnte sichergestellt werden, alle während der Studie beobachteten Veränderungen auf Pegvaliase zurückzuführen sind, anstatt auf Veränderungen in der Proteinzufuhr. Dies wurde von einem Diätspezialist unter Aufsicht des Prüfarztes überwacht.

Studie BMN 165-302 (Teil 2)

Zu Beginn von Teil 2 lag die tägliche Proteinzufuhr aus natürlicher Nahrung für Probanden, die der gepoolten Pegvaliase Gruppe zugeteilt wurden bei 49,0 g (23,84) und im Median bei 43,0 g. Bei den Probanden der 20 mg/Tag-Placebogruppe lag die tägliche Proteinaufnahme im Mittel bei 38,1 g (26,42) und im Median bei 25,2 g. In der 40 mg/Tag Placebo-Gruppe lagen die Werte bei 39,4 g (22,69) und 36,1 g. In der gepoolten Pegvaliase Gruppe konnte in Woche 8 ein durchschnittlicher Anstieg der Proteinaufnahme von 3,9% gegenüber Baseline beobachtet werden (durchschnittliche Gesamtaufnahme von 47,1 g (24.06), Median von 45,3 g). Die Probanden der 40mg/Tag-Placebogruppe zeigten ebenfalls eine stabile tägliche Proteinzufuhr von Baseline bis zur Woche 8 mit einem durchschnittlichen Anstieg von 9,4% (mittlere Gesamtaufnahme von 41,4 g (32,09) und Median von 38,9 g; Tabelle 14.2.4.2). Die Probanden der 20 mg/Tag-Placebogruppe hingegen erhöhten ihre tägliche Proteinzufuhr aus natürlicher Nahrung in Woche 8 um durchschnittlich 37,2% (mittlere Gesamtaufnahme von 48,3 g (SD, 33,33) und Median von 38,0 g). Analysen, die auf die Proteinzufuhr abgestimmt sind, deuteten darauf hin, dass diese Zunahme die primären Studienergebnisse nicht wesentlich beeinflusst hat.

Streudiagramme des Phenylalaninwerts im Blut und Proteinzufuhr aus natürlicher Nahrung zeigten keine starke Korrelation über die Part 2-Dosis-Gruppen hinweg (für die 20 mg/Tag-Placebogruppe oder die 40 mg/Tag-Placebogruppe in Woche 4 lag der Korrelationskoeffizient bei r=0,05 bzw. r=0,09 oder in Woche 8 bei r=-0,09 bzw. r= -0,36). Zusätzlich waren der Phe Anstieg bei Probanden der 40 mg/Tag-Placebogruppe, die über die Dauer von Teil 2 eine intakte Proteinzufuhr aufrechterhielten, mit den Zunahmen in der 20 mg/Tag-Placebogruppe in Woche 4 und Woche 8 von Teil 2 vereinbar. Diese Ergebnisse bestätigen, dass die Änderungen der Phenylalaninwert im Blut während Teil 2 entweder auf die Fortsetzung der Pegvaliase-Behandlung (gepoolte aktive Gruppe) oder auf die vorübergehende Einstellung der Gabe von Pegvaliase (20 mg/Tag- und 40 mg/Tag-Placebogruppe) zurückzuführen sind und nicht auf Veränderungen in der Proteinaufnahme. Die tägliche Gesamtproteinzufuhr aus medizinischer Nahrung und tägliche Phenylalaninzufuhr wurden ebenfalls in Teil 2 bewertet und es konnte kein Einfluss auf die Ergebnisse der Phenylalaninwerte im Blut gezeigt werden. Wie bereits bei den neurokognitiven Endpunkten ist die Dauer des Teil 2 zu kurz, um signifikante Veränderungen beobachten zu können.

Studie BMN 165-302 (Teil 4)

Wie Abbildung 18 zeigt, steigerten die Patienten ihre Aufnahme von Nahrungsprotein aus natürlicher Nahrung („intact food“) während Teil 4, wohingegen die Proteinaufnahme aus medizinischen Nahrungssmitteln leicht abnahm. Aufgrund der unterschiedlichen Fallzahlen zu den jeweiligen Visiten ist eine Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen.

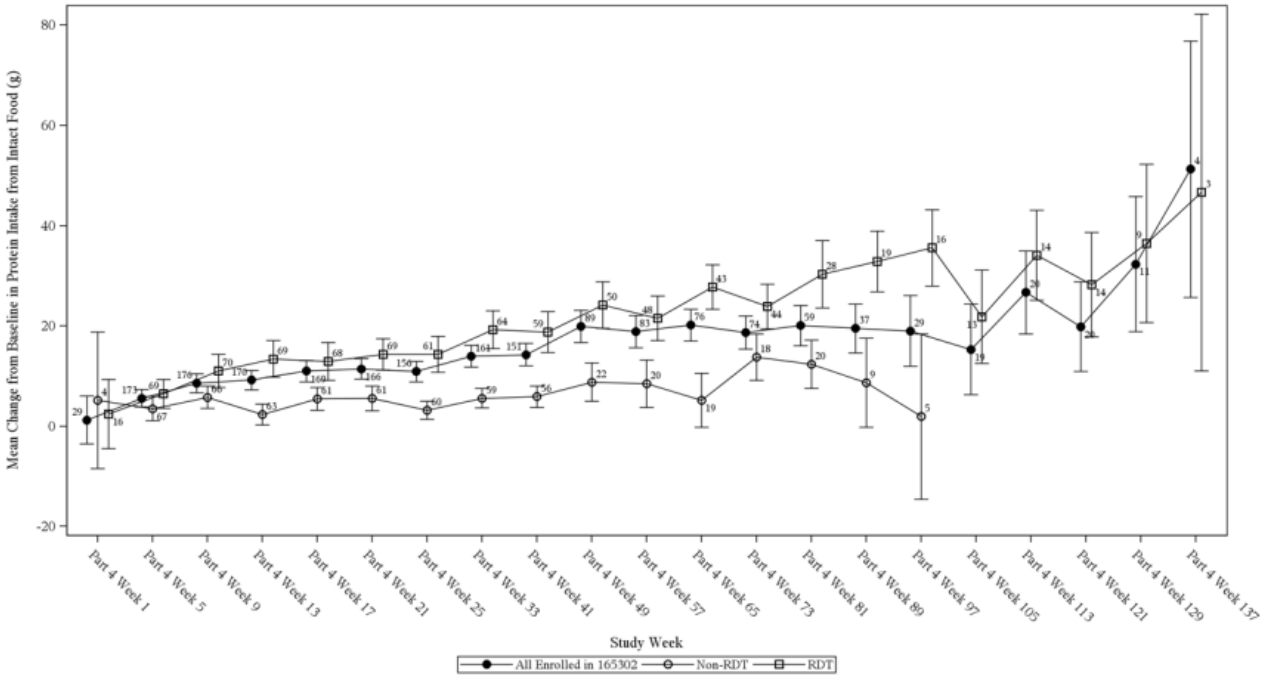


Abbildung 18: Änderung der Proteinaufnahme (g/Tag) aus natürlichen Nahrungsquellen während Teil 4 der Studie BMN 165-302

Quelle: CSR 302 Abbildung 14.2.8.1.63

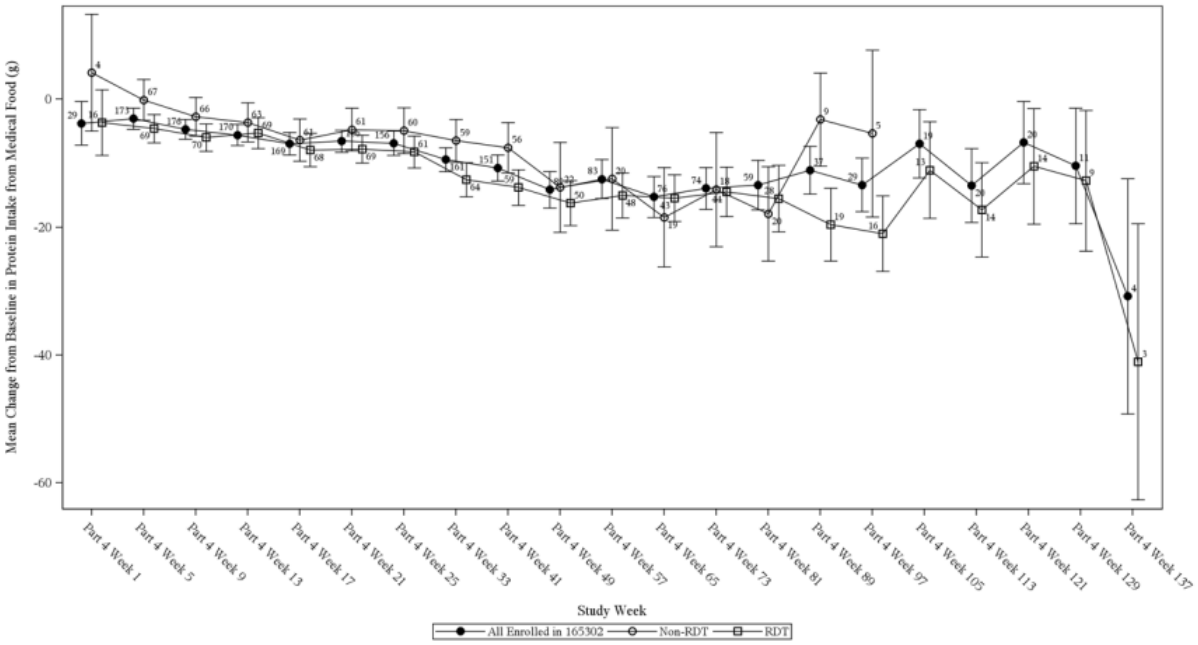


Abbildung 19 Änderung der Proteinaufnahme (g/Tag) aus medizinischen Nahrungsmitteln („medical food“) während Teil 4 der Studie BMN 165-302

Quelle: CSR 302 Abbildung 14.2.8.1.69

Langzeitdaten der Studie BMN 165-302 Teil 4 zu Baseline BMN 165-301

Wie bereits in Teil 4 der Studie BMN 165-302 gezeigt, hat sich die Proteinaufnahme aus natürlicher und medizinischer Nahrung im Verlauf der Studie verändert. Die Proteinaufnahme lag zu Anfang der Studie BMN 165-301 bei 38,5 g (27,7), nach 12 Monaten bei 47,4 g (28,6) (p<0.0001, KI 4.69, 12.76), nach 24 Monaten bei 54,3 g (26,8) (p <0.0001, KI 9.32, 21.67) und nach 36 Monaten bei 72,2 g (27,4) (p<0.0001, KI 17.08, 37.45). Gleichzeitig konnten die Patienten die Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln stark einschränken, von anfangs 26,3 g auf 9,2 g (17,4) nach 36 Monaten (Tabelle 4-63). Dies entspricht einer signifikanten Veränderung von -14,5 g (p<0.0039, KI -24.16, -4.94).

Tabelle 4-63: Veränderung Proteinaufnahme aus natürlichen und medizinischen Lebensmitteln während der Pegvaliase-Behandlung von Beginn der Studie BMN 165-301 bis zu 36 Monaten in Studie BMN 165-302 (ITT Population) – Datenschnitt vom Februar 2018

	Baseline	**12 Monate**	**24 Monate**	**36 Monate**
Gesamtproteinaufnahme (g/Tag)				
n Mittelwert (SD)	250 64,8 (32,2)	160 71,6 (24,3)	84 74,5 (23,4)	46 81,4 (25,2)
n Änderung von Baseline, Mittelwert (SD)	-	154 4,3 (28,9)	81 6,3 (28,1)	44 12,7 (41,9)

	Baseline	**12 Monate**	**24 Monate**	**36 Monate**
Proteinaufnahme aus medizinischer Nahrung (g/Tag)				
n Mittelwert (SD)	250 26,3 (28,2)	160 24,2 (26,0)	84 20,3 (25,6)	46 9,2 (17,4)
n Änderung von Baseline, Mittelwert (SD) p-Wert 95% KI	-	154 -4,5 (23,0) 0,0170 -8,14, -0,81	81 -9,2 (24,6) 0,0012 -14,68, -3,77	44 -14,5 (31,6) 0,0039 -24,16, -4,94
Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung (g/Tag)				
n Mittelwert (SD)	250 38,5 (27,7)	160 47,4 (28,6)	84 54,3 (26,8)	46 72,2 (27,4)
n Änderung von Baseline, Mittelwert (SD) p-Wert 95% KI	-	154 8,7 (25,4) <0,0001 4,69, 12,76	81 15,5 (27,9) <0,0001 9,32, 21,67	44 27,3 (33,5) <0,0001 17,08, 37,45
Prozentanteil des Proteins aus medizinischen Lebensmitteln (%)				
n Mittelwert (SD)	250 35,4 (33,4)	160 31,7 (31,8)	84 24,6 (30,0)	46 10,3 (20,1)
n Änderung von Baseline, Mittelwert (SD)		154 -6,8 (26,1)	81 -14,9 (28,6)	44 -18,1 (33,4)
g: Gramm, SD: standard deviation Quelle: BioMarin_natural_protein_over_time_itt, BioMarin_medpro_over_time_itt,				

In Abbildung 20 ist die Proteinaufnahme aus natürlicher und medizinischer Nahrung [86] über einen Zeitraum von 36 Monaten dargestellt. Der Kurvenverlauf zeigt eine deutliche Zunahme der Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung und einen Rückgang der Proteinaufnahme aus medizinischer Nahrung.

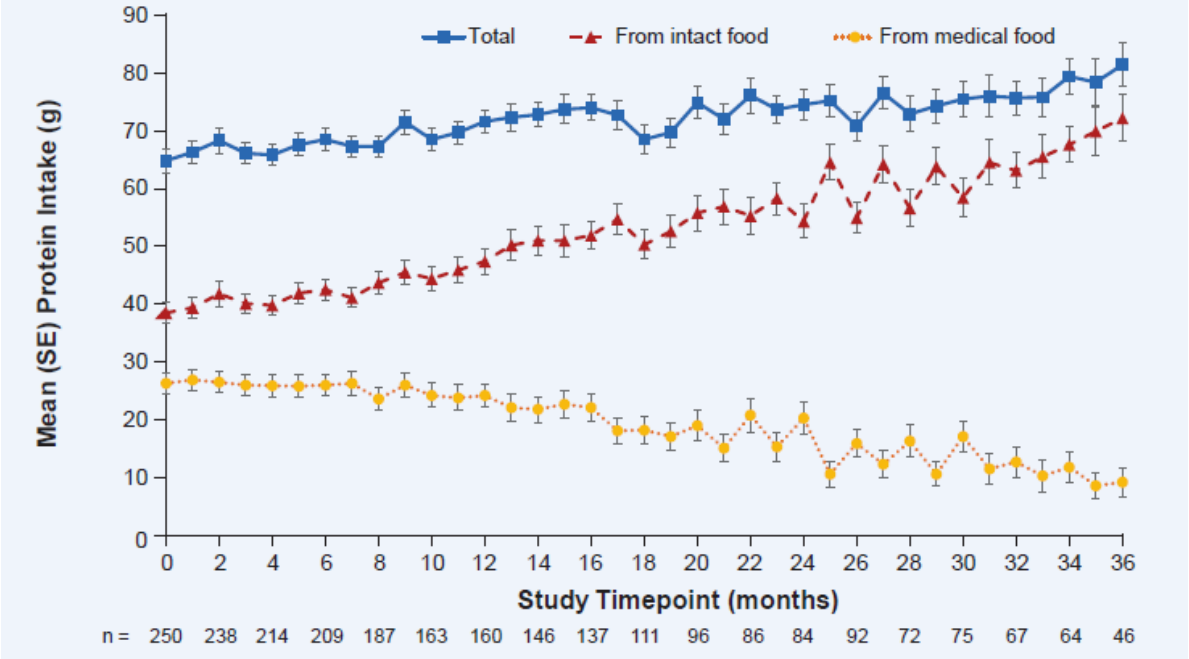


Abbildung 20: Proteinaufnahme (g/Tag) aus natürlichen und medizinischen Nahrungsmitteln über einen Zeitraum von 36 Monaten (Baseline-Wert aus der Studie BMN 165-301)

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Behandlung mit Pegvaliase es den Patienten ermöglicht ihre Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung zu steigern, was sich positiv auf ihre Lebensqualität auswirkt und das Auftreten von Komorbiditäten aufgrund von Nährstoffmängeln wird reduziert. Außerdem können die Patienten die Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln stark einschränken, was für die Patienten eine erhebliche Verbesserung darstellt, da diese ungenießbar und teuer sind.

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

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt, sind die Designunterschiede zwischen den Studien 301 und 302 sehr groß. Daher eignen sich die Studien weder aus medizinischer noch methodischer Sicht für eine Meta-Analyse. Die Daten aus der Studie BMN 165-301 wurden teilweise in den Studienbericht der Studie BMN 165-302 integriert (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie an Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt, wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.5 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur

Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung von Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
BMN 165-301	Die Operationalisierung des Endpunkts entspricht grundsätzlich derjenigen der Studie BMN 165-302. Die Änderungen z. B. der Sicherheitsvorkehrung hinsichtlich schwerer anaphylaktischer Reaktionen wurden gleichermaßen in der Studie BMN 165-302 und 301 umgesetzt. Das trifft auch auf die prospektiv festgelegten Suchstrategien zu, um UEs von besonderem Interesse und andere prä-definierte UEs zu identifizieren. Wie in der Studie BMN 165-302 wurden alle potenziell anaphylaktischen Reaktionen nachträglich durch einen ausgewiesenen Spezialisten überprüft. **Auswertung** Ausgenommen Patienten mit niedrigen Phenylalaninwerten (<30 µmol/l) entsprechen die oben genannten Sicherheits-Endpunkte denjenigen der Studie BMN 165-301. Neben den oben genannten prä-definierten Endpunkten und UEs von besonderem Interesse waren die folgenden UEs prospektiv im SAP als signifikant definiert: - Überempfindlichkeitsreaktionen - Serumkrankheitsähnliche Reaktion (*post h*oc in 302) - Reaktionen an der Injektionsstelle - Generalisierte Hautreaktion über mindestens 14 Tage - Hautreaktionen an der Injektionsstelle über mindestens 14 Tage - Arthralgie - Angioödem (*post h*oc in 302) Psychiatrische UEs galten ebenfalls als UEs von Interesse. Die Daten wurden zusätzlich getrennt nach Studienphase ausgewertet und der Dosiseffekt untersucht (Dosis, die die Patienten tatsächlich zum Zeitpunkt des UEs erhalten hatten, definiert als letzte Tagesdosis vor oder am Tag des UEs). Nachträglich wurde untersucht, wie viele Patienten mit anaphylaktischen Reaktionen vorbehandelt worden waren und zwar getrennt nach Applikationsform (Ampulle und Fertigspritze). Eine weitere, nachträgliche Analyse war auf Patienten beschränkt, die die Erhaltungsphase begonnen hatten. **Untersuchungszeitraum** **Erfasst wurden TEAEs, die bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten. Bei Patienten, die anschließend an der Studie BMN 165-302 teilnahmen, wurden bei der Sicherheitsanalyse nur Daten aus der Studie BMN 165-301 vor der ersten Dosis in der Studie BMN 165-302 berücksichtigt.** **Die dargestellten Ergebnisse bilden den finalen Datenschnitt ab.**
BMN 165-302	Analysiert wurden nur die während der Behandlung auftretenden UEs (TEAE). Sollte ein und dasselbe UE im Studienverlauf oder während einer Studienphase mehrmals auftreten, wurde das jeweils schwerste Ereignis berücksichtigt. Zusätzlich wurde für einige UEs die Inzidenzrate bezogen auf Personenjahre kalkuliert. Die UEs wurden nach MedDRA (Version 18) kodiert und deren Schweregrad entsprechend der NCI-CTCAE-Kriterien bewertet. Fälle von Anaphylaxie als vordefiniertes UE von besonderem Interesse wurden durch eine

standardisierte MedDRA-Abfrage identifiziert („Broad Algorithmic anaphylactic reaction SMQ). Zusätzlich wurden folgende UEs (PTs) als Überempfindlichkeitsreaktionen bei der Suche berücksichtigt: Arthralgie, Arthritis, Augenentzündung, Augenreizung, Augenschmerzen, Gelenksteife, Gelenkschwellung, Fieber, verschwommenes Sehen und Polyarthritis. Als Verdachtsfall galten prinzipiell auch alle UEs, bei denen Adrenalin eingesetzt worden war. Die Diagnose wurde anhand der NIAID/FAAN-Kriterien gesichert [87]. Sollten schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (mindestens Grad 3 nach CTCAE oder den Brown-Kriterien) auftreten, war das unabhängige DMC angehalten, diese innerhalb von einer Woche zu bewerten und geeignete Maßnahmen vorzuschlagen. Als schwere Überempfindlichkeitsreaktionen nach Brown (Grad 3) gelten lebensbedrohliche oder potentiell lebensbedrohliche UEs, die mit ausgeprägter Hypoxie, deutlich erniedrigtem Blutdruck (bei Erwachsenen systolisch <90 mmHg) und/oder neurologischen Ausfällen einhergehen [88].

Nach einer prospektiven Untersuchung unter 174 Notfallpatienten zeichnen sich die NIAID/FAAN-Kriterien durch eine hohe Sensitivität (95%) aber nur moderate Spezifität (71%) aus [89]. Daher wurde ein externer, unabhängiger Experte (*post hoc*) hinzugezogen, um die aufgetretenen Fälle anaphylaktischer Reaktionen näher zu untersuchen und die Erstbewertung durch den Prüfarzt oder Sponsor zu überprüfen.

Auswertung

Zur Analyse der Sicherheit wurden alle Patienten herangezogen, die die jeweilige Intervention tatsächlich erhalten hatten („as treated“).

Dargestellt werden folgende Sicherheits-Endpunkte:

- UEs gesamt getrennt nach SOK
- UEs, die unter Pegvaliase-Behandlung bei 10% mehr Patienten auftreten als unter Placebo, jeweils bezogen auf die kombinierte Gruppe
- Mindestens schwere UEs gemäß der NCI-CTCAE-Klassifizierung
- Schwerwiegende UEs
- UEs, die einen Abbruch der Behandlung oder der Studie erforderlich machen
- Neuropsychiatrische UEs (prädefiniertes UE per SAP)
- Anaphylaxie gemäß der NIAID/FAAN-Kriterien einschließlich schwere Ereignisse gemäß den Kriterien von Brown (prädefinierte UEs von besonderem Interesse per SAP)
- Überempfindlichkeitsreaktionen (prädefiniert als signifikantes UE per SAP)
- Reaktionen an der Injektionsstelle (prädefiniert als signifikantes UE per SAP)
- Generalisierter Hautauschlag über mindestens 14 Tage (prädefiniert als signifikantes UE per SAP)
- Reaktionen an der Injektionsstelle über mindestens 14 Tage (prädefiniert als signifikantes UE per SAP)
- Arthralgie (prädefiniert als signifikantes UE per SAP)
- Niedrige Phenylalaninwerte (<30 µmol/l, prädefiniertes UE per SAP, nur für die Gesamtpopulation berichtet)

Gemäß SAP war ein vorzeitiger Abbruch von Teil 2 aufgrund eines psychiatrischen UEs als tertiärer Endpunkt definiert.

Folgende UEs wurden *post hoc* (nach Inkrafttreten des SAPs) durch den Sponsor als UEs von besonderem Interesse oder bedeutsame UEs identifiziert (CSR 302 S. 381):

- Serumkrankheitsähnliche Reaktion
- Angioödem
- Arthralgie/Arthritis (Arthralgie prädefiniert per SAP)
- Urtikaria über mindestens 14 Tage
- Lymphadenopathie über mindestens 14 Tage
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen über mindestens 30 Tage
- Schwerwiegende Infektionen
- Ischämische Herzkrankheit

- UEs bei Patienten mit niedrigem Phenylalanin
- Komplikationen im Zusammenhang mit dem Medizinprodukt (Spritzen)
- UEs in möglichem Zusammenhang mit einer Akkumulation von PEG (Auftreten zellulärer PEG-haltiger Vakuolen)

Die vorgenannten UEs von besonderem Interesse wurden nicht separat für die Studie 165-302 Teil 2 ausgewertet und werden daher nicht dargestellt.

Um möglichst alle der vordefinierten signifikanten UEs und UEs von besonderem Interesse zu erfassen, wurden spezifische Algorithmen eingesetzt, soweit möglich standardisierte MedDRA-Abfragen, durch den Sponsor erstellte Listen oder eine Kombination aus Beidem. Die jeweiligen Suchstrategien waren im SAP festgelegt. Im Falle einer über mindestens 14 Tage anhaltenden Hautreaktion war dies in dem dafür vorgesehenen Fallberichtsformular zu dokumentieren (gültig ab Amendment #3 des Studienprotokolls vom 15.12.2015).

Bis Amendment #2 des Studienprotokolls (08.08.2014) lag es im Ermessen des Prüfarztes, ob die Patienten vor den Injektionen der Prüfpräparate prophylaktisch behandelt wurden. Mit Amendment #2 wurden eine Reihe zusätzlicher Sicherheitsmaßnahmen eingeführt, um das Risiko anaphylaktischer Reaktionen zu minimieren. Unter anderem wurden die Vorgaben hinsichtlich der Vorbehandlung vor den Injektionen präzisiert. Für den Akutfall wurde den Patienten Adrenalin zur Verfügung gestellt. Diese Änderungen wurden den Studienzentren bereits vorab schriftlich mitgeteilt. Ab Amendment #2 war es erforderlich, dass ein ausgebildeter Erwachsener im Falle einer Dosiserhöhung oder Wiedereinleiten der Therapie während und über mindestens eine Stunde nach der Pegvaliase-Injektion zugegen war. Sowohl die Patienten als auch der verantwortliche Erwachsene wurden ausgebildet, um akute Überempfindlichkeitsreaktionen erkennen und gegebenenfalls angemessen reagieren zu können. Zudem wurden auf Empfehlung des DMCs und der FDA Stoppregeln festgelegt. Unter Amendment #2 wurde die höchste Pegvaliase-Dosis von 60 mg zeitweise ausgesetzt und andrerseits die Dosisvorgaben etwas gelockert, um eine flexiblere Dosierung zu ermöglichen.

Untersuchungszeitraum

Als TEAE galt jedes UE, welches seit Beginn der Behandlung neu aufgetreten war oder sich verschlechtert hatte. UEs und SUEs wurden über bis zu vier Wochen nach der letzten Dosis oder der letzten Visite (planmäßig oder bei vorzeitigem Abbruch) überwacht, je nachdem, welches Ereignis zuletzt eintrat. Die Arzneimittelsicherheit wurde für jede Studienphase getrennt sowie über die gesamte Dauer der Studie analysiert.

Teil 2 der Studie ist abgeschlossen und die dargestellten Ergebnisse bilden den finalen Datenschnitt ab. Datenschnitt der Sicherheitsanalysen ist der 23. September 2016 (CSR 302). Der offene Teil 4 der Studie dauert noch an.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, DMC: Data Monitoring Committee, FAAN: Food Allergy and Anaphylaxis Network, FDA: Food and Drug Administration, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, NCI: National Cancer Institute, NIAID: National Institute of Allergy and Infectious Diseases, PT: Preferred term, SAP: Statistischer Analyseplan, SMQ: Standardised MedDRA query, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TEAE: Tretment-emergent adverse event, UE: Unrewünschtes Ereignis

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

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

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BMN 165-301	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
BMN 165-302 (Teil 2)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie BMN 165-301

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als hoch eingeschätzt. Die Studie war nicht verblindet, was nicht *per se* zu einer Verzerrung führen muss. Schweren UEs nach CTCAE und SUEs liegen klar definierte Kriterien zugrunde, die keine subjektive Bewertung erfordern. Dennoch kann die Kenntnis der Gruppenzuteilung bei anderen UEs die Ergebnisse verzerren.

Bei der Analyse der Daten zur Sicherheit/Verträglichkeit wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten hatten („as-treated“). Dies entspricht dem Standardvorgehen bei Verträglichkeits-/Sicherheitsanalysen und wird als adäquat bewertet.

Die Erfassung, Dokumentation und Beurteilung der UEs erfolgte standardisiert nach den Vorgaben der GCP-Verordnung und ist somit validiert. Die Klassifizierung und Identifizierung bestimmter UEs entspricht dem Vorgehen in der Studie BMN 165-302 und erscheint angemessen. Einige wenige UEs wurden durch das elektronische Dokumentationsystem nicht korrekt erfasst und diese Daten wurden im Studienbericht manuell korrigiert. Es liegen nicht für alle nachfolgend dargestellten UEs die korrigierten Werte vor. Da es sich um nur wenige Werte handelt, wird nicht angenommen, dass dies einen Einfluss auf die Schlussfolgerungen hat.

Die bei Studie BMN 165-302 genannten Maßnahmen zur Risikominimierung betreffen die Studie BMN 165-301 ebenfalls. Die Mehrzahl der UE-bedingten Studienabbrüche fand zu einem Zeitpunkt statt, als das relevante Amendment #2 noch nicht in Kraft war (n=13/17, 77%; CSR 301 S. 329). Dies legt nahe, dass die Studie die Schadenaspekte überschätzt.

Die Sicherheits- und Verträglichkeitsanalyse wird u. a. dadurch erschwert, dass die Studie vorzeitig beendet wurde. Einundfünfzig Patienten wechselten in die Studie BMN 165-302 bevor sie die mindestens 26-wöchige Behandlung in der Studie BMN 165-301 abgeschlossen hatten. Insgesamt 66 Patienten (25,3%) gingen nicht in die Erhaltungsphase über, darunter 21

Patienten, die vorzeitig in die Studie BMN 165-302 wechselten als die Studie BMN 165-301 beendet wurde (CSR 301 S. 146). Dementsprechend unterscheidet sich die Zahl der Patienten zwischen der Induktion/Titration (n=261) und der Extensionsphase (n=195). Die unterschiedliche Fallzahl oder Selektion bestimmter Patienten für die Erhaltungstherapie könnte die z.T. niedrigere UE-Rate während der Erhaltungstherapie im Vergleich zur Induktion/Titration erklären. Um diesem Aspekt näher zu untersuchen wurde die Analyse der Ereignisraten auf diejenigen Patienten (n=195) beschränkt, die die Erhaltungsphase begonnen hatten (Post-hoc-Analyse; CSR 301 S.149). Diese Analyse deutet an, dass die unterschiedliche UE-Rate zwischen den beiden Studienphasen nicht durch die unterschiedliche Fallzahl bedingt ist. Unabhängig davon können die vorgenannten Aspekte die Ergebnisse verzerren.

Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und keine anderen Verzerrungsaspekte.

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt als *hoch* bewertet.

Studie BMN 165-302

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig bewertet. Teil 2 der Studie war doppelt verblindet, allerdings besteht aufgrund des zu erwartenden Nebenwirkungsprofils von Pegvaliase als Wirkstoff biologischen Ursprungs zumindest theoretisch das Risiko einer partiellen Entblindung. In diesem Zusammenhang ist es von Bedeutung, dass es sich um bereits mit Pegvaliase vorbehandelte Patienten handelt und Überempfindlichkeitsreaktionen erfahrungsgemäß gehäuft zu Beginn der Behandlung mit einem Fremdprotein auftreten.

Bei der Analyse der Daten zur Sicherheit/Verträglichkeit wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten hatten („as-treated“). Dies entspricht dem Standardvorgehen bei Verträglichkeits-/Sicherheitsanalysen und wird als adäquat bewertet.

Die Erfassung, Dokumentation und Beurteilung der UEs erfolgte standardisiert nach den Vorgaben der GCP-Verordnung und ist somit validiert. Die UEs wurden entsprechend MedDRA kodiert und der Schweregrad entsprechend CTCAE durch die Prüfärzte bewertet. Anaphylaktische Reaktionen wurden im Studienverlauf besonders intensiv überwacht und die Diagnose nach zuvor festgelegten, standardisierten Kriterien gestellt [87]. Zusätzlich wurden diese durch einen ausgewiesenen, unabhängigen Spezialisten untersucht. Es wurden prospektiv definierte Algorithmen eingesetzt, um UEs oder UE-Kategorien von besonderem Interesse oder nach Einschätzung des Sponsors signifikante UEs zu identifizieren.

Aufgrund neuer Erkenntnisse aus anderen Studien, in der Studie neu oder gehäuft aufgetretener Ereignisse oder auch behördlicher Auflagen bzw. Empfehlungen des unabhängigen DMCs waren im Verlauf der Studie einige sicherheitsrelevante Änderungen erforderlich. Diese betrafen z. B. die Prämedikation zur Vermeidung schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen und Maßnahmen im Falle eines Notfalls. Diese waren aus Sicherheitsgründen bzw. zur Risikominimierung notwendig und wurden demzufolge auch in die Fachinformation von Pegvaliase aufgenommen [28]. Die Änderungen können Einfluss auf die Ergebnisse zur

Sicherheit haben wie z. B. eine niedrigere UE- oder Abbruchrate nach Implementierung der Sicherheitsvorkehrungen. In die Sicherheitsanalyse gingen auch Patienten ein, bei denen diese Maßnahmen noch nicht eingesetzt wurden, wodurch die Schadensaspekte überschätzt werden können, vorausgesetzt, Pegvaliase wird gemäß Fachinformation eingesetzt [28]. Vor Inkrafttreten des relevanten Amendments #2 wurden 82 Patienten (48 unter dem Originalprotokoll und 34 unter Amendment #1) in die Studie eingeschlossen (CSR 302 S. 159).

Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Den sicherheitsrelevanten Änderungen lagen mehrheitlich externe Empfehlungen oder behördliche Auflagen zugrunde und die zusätzlichen Analysen hatten ausschließlich zum Ziel, die Sicherheit von Pegvaliase im Sinne der Patienten zu erhöhen.

Die Dauer der Doppelblindphase Teil 2 von 8 Wochen wird als zu kurz erachtet, um die Sicherheit von Pegvaliase hinreichend zu charakterisieren. Zudem unterscheidet sich das Nebenwirkungsprofil erwartungsgemäß zwischen Pegvaliase-vorbehandelten Patienten und solchen, die die Therapie neu beginnen. Daher ist Teil 2 nicht geeignet, um das Nebenwirkungsspektrum von Pegvaliase vollständig abzubilden. Da es sich bei Teil 2 um die einzige randomisierte Studienphase vs. Kontrolle (Placebo) handelt und diese somit die derzeit höchste Evidenz darstellt, werden die Ergebnisse nachfolgend dargestellt. Die Sicherheitsanalysen der Doppelblindphase sind zudem relevant, um abschätzen zu können, ob es eventuell aufgrund von Nebenwirkungen zu einer Entblindung einzelner Patienten gekommen sein könnte. Auf den primären Endpunkt (Änderung des Phenylalaninwerts im Blut) als objektiven Laborparameter hätte dies im Gegensatz zu den subjektiven Endpunkten keinen Einfluss.

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ als *niedrig* bewertet.

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

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ werden für die gesamte I/T/M-Population (Induction/Titration/Maintenance) von 285 Patienten dargestellt. Dies ist die klinisch relevante Population, da sie alle Patienten umfasst, die Pegvaliase mit dem in der Fachinformation empfohlenen I/T/M-Dosierungsschema erhielten. Es zeigte sich, dass mit diesem Ansatz die Mehrheit der Patienten mit einem tolerierbaren Sicherheitsprofil eine deutliche Phe-Reduktion erreicht.

Aufgrund der Baseline Charakteristika gilt die I/T/M-Population als repräsentativ für die Population erwachsener Patienten mit PKU, die Pegvaliase erhalten werden. Zu Studienbeginn betrug das Durchschnittsalter 29 Jahre und der mittlere Phenylalaninwert im Blut 1.227 µmol/L, 50% waren weiblich.

Ein Überblick der Unerwünschten Ereignisse ist in Tabelle 4-66 dargestellt. Alle 285 Probanden der I/T/M-Population und alle Probanden der Studie BMN 165-301 berichteten über

mindestens 1 UE und mindestens 1 UE, welches vom Prüfarzt als mit Pegvaliase zusammenhängend bewertet wurden. In der I/T/M-Population berichteten insgesamt 98 (34,4%) Probanden über UEs, die zu einer Dosisunterbrechung führten, 103 (36,1%) über UEs, die zu einer Dosisreduzierung führten, 41 (14,4%) über UEs, die zu einem Therapieabbruch führten und 26 (9,1%) über UEs, die zu einem Studienabbruch führten. Die vom Prüfarzt bewerteten SUEs wurden bei 57 (20,0%) Probanden (0,13 SUEs/Personenjahr) und bei 32 (11,2%) Probanden als behandlungsbezogen betrachtet (0,07 SUEs/Personenjahr). Schwere TEAEs ≥Grad 3 wurden bei 67 (23,5%) Probanden gemeldet.

Für 82 (31,4%) Probanden der Studie 165-301 (n=261) wurden UEs berichtet, die zu einer Dosisunterbrechung führten, bei 95 (36,4%) traten UEs auf, die zu einer Dosisreduzierung führten, bei 37 (14,2%) führten UEs zu einem Therapieabbruch und 25 (9,6%) Patienten hatten UEs, die zu einem Studienabbruch führten. Die vom Prüfarzt bewerteten SUEs wurden bei 52 (19,9%) Probanden (0,14 SUEs/Personenjahr) und bei 29 (11,1%) Probanden als behandlungsbezogen betrachtet (0,07 SUEs/Personenjahr). Schwere TEAEs mit einem ≥ Grad 3 wurden bei 64 (24,5%) Probanden gemeldet.

Tabelle 4-66: Überblick über die Inzidenz der Unerwünschten Ereignisse in der 165-301 und I/T/M Population

Patienten (n, %) mit mindestens einem der folgenden Ereignisse **Anzahl der Ereignisse (Ereignisrate pro Personenjahre)**	**165-301 (n=261)**	**I/T/M (N=285)**
UEs		
UE	261 (100,0%) 13.854 (27,71)	285 (100,0%) 15.538 (26,81)
UEs, die zu einer Dosisreduzierung führten	95 (36,4%) 247 (0,49)	103 (36,1%) 267 (0,46)
UEs, die zu einem Dosisabbruch führten	82 (31,4%) 246 (0,49)	98 (34,4%) 311 (0,54)
UEs, die zum Therapieabbruch führen	37 (14,2%)	41 (14,4%)
UEs, die zum Studienabbruch führen	25 (9,6%)	26 (9,1%)
SUEs		
SUE	52 (19,9%) 70 (0,14)	57 (20,0%) 78 (0,13)
UE mit CTCAE Grad ≥3	64 (24,5%) 93 (0,19)	67 (23,5%) 102 (0,18)
Tod	1 (0,4%)	1 (0,4%)

N: Anzahl, UE: Unerwünschte Ereignisse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; I/T/M: Induction, Titration, Maintenance (Population), SUE, schwere Unerwünschte Ereignisse

Quelle: Summary of clinical safety

1 Die I/T/M Population umfasst alle Patienten, die Pegvaliase mit dem in der Fachinformation empfohlenen I/T/M-Dosierungsschema erhielten.

Eine Übersicht über die Inzidenz expositionsadjustierter Unerwünschter Ereignisse nach Behandlungsphase in der I/T/M Population ist in Tabelle 4-67 dargestellt. Die Behandlungsphasen sind in eine frühe Behandlungsphase ≤6 Monate und eine späte Behandlungsphase >6 Monate Pegvaliasexposition unterteilt. Angesichts des Unterschieds der Gesamtexposition zwischen der frühen Behandlungsphase (126,9 Personenjahre) und der späten Behandlungsphase (452,5 Personenjahre) sollten sich die Vergleiche zwischen den beiden Phasen auf die expositionsadjustierte Ereignisratenanalyse beschränken; Vergleiche der UE-Inzidenzraten sind nur insofern aussagekräftig, als die Gesamtexposition pro Person zwischen den Gruppen etwa vergleichbar ist.

Es zeigt sich, dass die expositionsbereinigten Ereignisraten mit der Zeit zurückgingen und sich bei anhaltender Exposition gegenüber Pegvaliase stabilisierten. Die Ereignisrate für alle UEs war während der frühen Behandlungsphase etwa dreimal höher (58,17 UEs/Personenjahr) als in der späten Behandlungsphase (18,03 UEs/Personenjahre). Darüber hinaus gingen die Ereignisraten für alle UEs innerhalb der späten Behandlungsphase von 24,61 UEs/Personenjahre (bei >6 Monaten bis ≤1 Jahr) auf 19,30 UEs/Personenjahr (bei >1 Jahr bis ≤2 Jahre), 13,43 UEs/Personenjahre (bei >2 Jahren bis ≤3 Jahre) und auf 10,05 UEs/Personenjahr nach >3 Jahren zurück.

Die Ereignisraten sanken zwischen der frühen und der späten Behandlungsphase in fast allen UE-Kategorien, einschließlich der UEs, die zu einer Dosisunterbrechung und -reduzierung führten und der SUEs und UEs ≥ CTCAE Grad 3. Die Ereignisraten für die UEs, die zu Dosisunterbrechung und Dosisreduktion führten, lagen in der frühen Behandlungsphase bei 1,65 bzw. 1,26 UEs/Personenjahre gegenüber 0,23 bzw. 0,24 UEs/Personenjahre in der späten Behandlungsphase. Die Ereignisraten in der frühen Behandlungsphase und der späten Behandlungsphase betrugen 0,21 bzw. 0,11 UEs/Personenjahr für die vom Prüfer bewerteten SUEs, 0,15 bzw. 0,04 UEs/Personenjahre für die vom Prüfer bewerteten behandlungsbezogenen SUEs und 0,43 bzw. 0,11 UEs/Personenjahre für die UEs ≥ CTCAE Grad 3. Dieser Zusammenhang zwischen früher Behandlungsphase und höheren Ereignisraten für die meisten UEs ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass während der Titrationsperiode die frühe Immunreaktion gegen Pegvaliase ihren Höhepunkt erreicht hat und somit UEs im Allgemeinen eher auftreten.

Die Ergebnisse der Analysen zeigen, dass die Ereignisrate für alle UEs in der frühen Behandlungsphase etwa dreimal so hoch war wie in der späten Behandlungsphase (58,17 vs. 18,03 UEs/Personenjahr). Dies deutet darauf hin, dass die höhere Rate von UEs in der frühen Behandlungsphase im Vergleich zur späten Behandlungsphase hauptsächlich auf die Verbesserung der Verträglichkeit von Pegvaliase im Laufe der Zeit zurückzuführen ist.

Tabelle 4-67: Übersicht über die Inzidenz expositionsadjustierter Unerwünschter Ereignisse nach Behandlungsphase in der I/T/M Population

Anzahl der Patienten mit Ereignis (%) **Anzahl der Ereignisse (Ereignisrate pro Personenjahre)**	**Frühe Behandlungsphase (≤ 6 Monate) (n=285)**	**Späte Behandlungsphase (> 6 Monate)**					**Gesamt (N=285)**
		> 6 Monate bis ≤ 1 Jahr (n=230)	**> 1 Jahr to ≤ 2 Jahre (n=208)**	**> 2 Jahre bis ≤ 3 Jahre (n=106)**	**> 3 Jahre (n=41)**	**Total (n=231)**	
Gesamte Behandlungsexposition (Personenjahre)	**126,9**	**106,3**	**184,3**	**106,4**	**55,1**	**452,5**	**579,6**
UEs							
UE	284 (99,6%) 7.381 (58,17)	220 (95,7%) 2.616 (24,61)	201 (96,6%) 3.558 (19,30)	129 (94,2%) 1429 (13,43)	74 (82,2%) 554 (10,05)	229 (99,1%) 8.157 (18,03)	285 (100,0%) 15.538 (26,81)
UEs, die vom Prüfer als mit dem Prüfpräparat zusammenhängend bewertet werden	282 (98,9%) 6.040 (47,60)	184 (80,0%) 1.513 (14,23)	176 (84,6%) 1.655 (8,98)	82 (59,9%) 518 (4,87)	33 (36,7%) 166 (3,01)	213 (92,2%) 3.852 (8,51)	285 (100,0%) 9.892 (17,07)
UEs, die zu einer Dosisreduktion führen	59 (20,7%) 160 (1,26)	17 (7,4%) 28 (0,26)	33 (15,9%) 50 (0,27)	16 (11,7%) 23 (0,22)	4 (4,4%) 6 (0,11)	56 (24,2%) 107 (0,24)	103 (36,1%) 267 (0,46)
UEs, die zu einem Dosisabbruch führten	69 (24,2%) 209 (1,65)	20 (8,7%) 43 (0,40)	25 (12,0%) 44 (0,24)	8 (5,8%) 10 (0,09)	4 (4,4%) 5 (0,09)	45 (19,5%) 102 (0,23)	98 (34,4%) 311 (0,54)
UEs, die zum Therapieabbruch führen	30 (10,5%)	3 (1,3%)	8 (3,8%)	0	0	11 (4,8%)	41 (14,4%)
UEs, die zum Studienabbruch führen	18 (6,3%)	4 (1,7%)	4 (1,9%)	0	0	8 (3,5%)	26 (9,1%)
SUEs							
SUEs	24 (8,4%) 27 (0,21)	16 (7,0%) 21 (0,20)	16 (7,7%) 20 (0,11)	5 (3,6%) 6 (0,06)	3 (3,3%) 4 (0,07)	34 (14,7%) 51 (0,11)	57 (20,0%) 78 (0,13)
SUEs die vom Prüfer als mit dem Prüfpräparat zusammenhängend bewertet werden	17 (6,0%) 19 (0,15)	9 (3,9%) 11 (0,10)	7 (3,4%) 7 (0,04)	1 (0,7%) 1 (0,01)	0 0	15 (6,5%) 19 (0,04)	32 (11,2%) 38 (0,07)
SAEs, die zum Therapieabbruch führen	11 (3,9%)	2 (0,9%)	2 (1,0%)	0	0	4 (1,7%)	15 (5,3%)
SAEs, die zum Studienabbruch führen	8 (2,8%)	2 (0,9%)	1 (0,5%)	0	0	3 (1,3%)	11 (3,9%)
UEs mit CTCAE Grad ≥ 3	42 (14,7%) 54 (0,43)	11 (4,8%) 19 (0,18)	15 (7,2%) 18 (0,10)	5 (3,6%) 8 (0,08)	3 (3,3%) 3 (0,05)	32 (13,9%) 48 (0,11)	67 (23,5%) 102 (0,18)
Tod	1 (0,4%)	0	0	0	0	0	1 (0,4%)

Anzahl der Patienten mit Ereignis (%) **Anzahl der Ereignisse (Ereignisrate pro Personenjahre)**	**Frühe Behandlungsphase (≤ 6 Monate) (n=285)**	**Späte Behandlungsphase (> 6 Monate)**					**Gesamt (N=285)**
		> 6 Monate bis ≤ 1 Jahr (n=230)	**> 1 Jahr to ≤ 2 Jahre (n=208)**	**> 2 Jahre bis ≤ 3 Jahre (n=106)**	**> 3 Jahre (n=41)**	**Total (n=231)**	
UE: Unerwünschtes Ereignis; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; I/T/M: Induction, Titration, Maintenance (Population): SUE: Schweres Unerwünschtes Ereignis, n= Anzahl Quelle: Summary of clinical safety							

Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad

Tabelle 4-68 zeigt die Inzidenz der UEs und die Ereignisrate nach CTCAE-Schwere für die 301 und I/T/M-Populationen. Es ist zu beachten, dass Personen mit mehreren UEs einmal gezählt wurden und die höchste Schweregradstufe erhielten, während alle UEs bei der Berechnung der expositionsbereinigten Ereignisrate gezählt wurden. Die UE-Inzidenz und -Ereignisrate nach CTCAE-Grad und Behandlungsphase ist in Tabelle 4-69 für die I/T/M Population dargestellt.

Tabelle 4-68: Übersicht über die Inzidenz der Unerwünschter Ereignisse nach Schweregrad in der 165-301 und I/T/M Population

Anzahl der Patienten mit Ereignis (%) **Anzahl der Ereignisse (Ereignisrate pro Personenjahre) nach CTCAE Grad**	**165-301 (n=261)**	**I/T/M (n=285)**
Gesamte Behandlungsexposition (Personenjahre)	**500.0**	**579.6**
UEs	**261 (100,0%)** 13.854 (27,71)	**285 (100,0%)** 15.538 (26,81)
Grad 1	22 (8,4%) 10.207 (20,41)	22 (7,7%) 11.622 (20,05)
Grad 2	175 (67,0%) [d] 3.554 (7,11)	196 (68,8%) 3.814 (6,58)
Grad 3	58 (22,2%) 86 (0,17)	60 (21,1%) 94 (0,16)
Grad 4	5 (1,9%) [d] 6 (0,01)	6 (2,1%) [d] 7 (0,01)
Grad 5	1 (0,4%) 1 (<0,01)	1 (0,4%) 1 (<0,01)

UE: Unerwünschtes Ereignis; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; I/T/M: Induction, Titration, Maintenance (Population), n= Anzahl
Quelle: Summary Of clinical safety

Tabelle 4-69: Übersicht über die Inzidenz der Unerwünschter Ereignisse nach Schweregrad und Behandlungsphase in der I/T/M Poulation

Anzahl der Patienten mit Ereignis (%) **Anzahl der Ereignisse (Ereignis-rate pro Personen-jahre) nach CTCAE Grad**	**Frühe Behandlungsphase (≤ 6 Monate) (N=285)**	**Späte Behandlungsphase (> 6 Monate)**					**Gesamt (N=285)**
		> 6 Montate bis ≤ 1 Jahr (n=230)	**> 1 Jahr bis ≤ 2 Jahre (n=208)**	**> 2 Jahre bis ≤ 3 Jahre (n=137)**	**> 3 Jahre (n=90)**	**Total (n=231)**	
Gesamte Behandlungsexposition (Personenjahre)	126,9	106,3	184,3	106,4	55,1	452,5	579,6
Gesamt		220 (95,7%) 2.616 (24,61)	201 (96,6%) 3.558 (19,30)	129 (94,2%) 1.429 (13,43)	74 (82,2%) 554 (10,05)	229 (99,1%) 8.157 (18,03)	285 (100,0%) 15.538 (26,81)
Grad 1	66 (23,2%) 6.090 (47,99)	54 (23,5%) 1.947 (18,32)	24 (11,5%) 2.464 (13,37)	24 (17,5%) 822 (7,73)	12 (13,3%) 299 (5,42)	21 (9,1%) 5.532 (12,23)	22 (7,7%) 11.622 (20,05)
Grad 2	176 (61,8%) 1.237 (9,75)	155 (67,4%) 650 (6,11)	162 (77,9%) 1.076 (5,84)	100 (73,0%) 599 (5,63)	59 (65,6%) 252 (4,57)	176 (76,2%) 2.577 (5,70)	196 (68,8%) 3.814 (6,58)
Grad 3	39 (13,7%) 51 (0,40)	10 (4,3%) 17 (0,16)	12 (5,8%) 15 (0,08)	5 (3,6%) 8 (0,08)	3 (3,3%) 3 (0,05)	28 (12,1%) 43 (0,10)	60 (21,1%) 94 (0,16)
Grad 4	2 (0,7%) 2 (0,02)	1 (0,4%) 2 (0,02)	3 (1,4%) 3 (0,02)	0 0	0 0	4 (1,7%) 5 (0,01)	6 (2,1%) 7 (0,01)
Grad 5	1 (0,4%) 1 (0,01)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (0,4%) 1 (<0,01)

UE: Unerwünschtes Ereignis; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; I/T/M: Induction, Titration, Maintenance (Population), n: Anzahl an Patienten

Quelle: Summary of clinical safety

Die meisten der 285 Probanden in der I/T/M-Population berichteten über Grad 1 (22,7%) oder Grad 2 (196,68,8%) UEs als ihr schwerstes UE, wobei 60 Probanden (21,1%) über Grad 3, 6 Probanden (2,1%) über Grad 4 und 1 Probanden über Grad 5 UEs als ihre schwerstes UE berichteten. Grad 1 UEs machten 74,8% aller gemeldeten UEs aus (11.622/15.538) und Grad 2 UEs machten 24,5% aller gemeldeten UEs aus (3.814/15.538). Zusammengenommen machten die 94 Grad 3, 7 Grad 4 UEs und 1 Grad 5 UEs 0,7% (102/15.538) der in der I/T/M-Population ausgewiesenen UEs aus. Die häufigsten Grad 3 und höher UEs, die von Probanden in der I/T/M-Population berichtet wurden, waren anaphylaktische Reaktionen (12 Probanden), Arthralgie (11 Probanden), Überempfindlichkeit (10 Probanden), erhöhte Phosphokinase des Blutkreatins (3 Probanden) und Serumkrankheit (3 Probanden).

In der I/T/M-Population war die Ereignisrate in der frühen Behandlungsphase (≤ 6 Monate Behandlung) höher als in der späten Behandlungsphase (> 6 Monate Behandlung; einschließlich aller Perioden innerhalb der späten Behandlungsphase) für UEs mit CTCAE Grad 1 (47,99 vs. 12,23 UEs/Personenjahr), Grad 2 (9,75 vs. 5,70 UEs/Personenjahr) und Grad 3 (0,40 vs. 0,10 UEs/Personjahr). Es wurde kein Unterschied beim Auftreten von Grad 4 UEs durch die Behandlungsphase beobachtet: von den 7 Grad 4 UEs wurden 2 in der frühen Behandlungsphase (≤ 6 Monate Behandlung; 0,02 UEs/Personenjahr), 2 in den > 6 Monaten bis ≤ 1 Jahr (0,02 UEs/Personenjahr) und 3 in den > 1 Jahr bis ≤ 2 Jahre (0,02 UEs/Personenjahr) Perioden berichtet; keine Grad 4 UE wurde über 2 Jahre Behandlung hinaus berichtet. Der eine Fall Grad 5 UE (unabhängiges tödliches Ereignis eines Stromschlags) wurde in der frühen Behandlungsphase (0,01 AE/Personenjahr) angegeben.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

In Tabelle 4-70 sind UEs von besonderem Interesse in der I/T/M Population aufgeführt. Einige UEs von besonderem Interesse/klinische Bedeutung wurden im SAP (Appendix B, Defined Search Strategies) vordefiniert, während andere später identifiziert und nach zusätzlicher Datenüberprüfung und Feedback der Aufsichtsbehörde hinzugefügt wurden. Die Methodik/Suchstrategie zur Identifizierung dieser Ereignisse, unabhängig von der vom Prüfer gemeldeten Kausalität, ist im SAP und seinen Anhängen beschrieben (Modul 5.3.5.3.3). Alle UEs (ob im Voraus spezifiziert oder nicht) wurden im Allgemeinen anhand des MedDRA SOK Systems kodiert.

Die meisten UEs wurden in I/T/M Population (n=285) innerhalb der SOKs „Allgemeine Erkrankungen des Immunsystems (n=267, 93,7%), „Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes“ (n=207, 72,6%), und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (n=125, 43,9%) berichtet

Tabelle 4-70: Überblick über die UEs von besonderem Interesse nach SOK in der I/T/M Population

	I/T/M[a] (N=285)	
MedDRA SOK/Ereignis	**Inzidenz (%)**	**Ereignis (Rate)**
Gesamtexposition (Personenjahre)		**579.6**
Erkrankungen des Immunsystems		
Überempfindlichkeitsreaktionen	267 (93,7%)	3.879 (6,69)
Akute systemische Überempfindlichkeitsreaktionen	13 (4,6%)	21 (0,04)
Schwere akute systemische Überempfindlichkeitsreaktionen	3 (1,1%)	4 (0,01)
Angioödem	21 (7,4%)	43 (0,07)
Serumkrankheit-ähnlichen Reaktionen	9 (3,2%)	13 (0,02)
Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes		
Arthralgie	207 (72,6%)	1241 (2,14)
Arthralgie/Arthritis	210 (73,7%)	1315 (2,27)
Myalgien	44 (15,4%)	71 (0,12)
Nieren- und Harnwegserkrankungen		
Proteinurie / Albuminurie	23 (8,1%)	30 (0,05)
Hämaturie	6 (2,1%)	7 (0,01)
Kreatinin im Blut erhöht	1 (0,4%)	1 (<0,01)
UEs, die auf eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion hindeuten.	27 (9,5%)	37 (0,06)
Hepatobiliäre Erkrankungen		
Erhöhte Leberfunktionstests oder Ereignisse, die auf eine Beeinträchtigung der Leber zurückzuführen sind	25 (8,8%)	49 (0,08)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Allgemeine Hautreaktionen mit einer Dauer von ≥ 14 Tagen	125 (43,9%)	228 (0,39)
Persistierende Urtikaria ≥ 14 Tage Dauer	13 (4,6%)	15 (0,03)
Blut- und Lymphsystemstörungen		
Lymphadenopathie ≥ 14 Tage Dauer	34 (11,9%)	63 (0,11)
Hämolyse	0	0
Anämie	4 (1,4%)	4 (0,01)
Thrombozytopenie	2 (0,7%)	3 (0,01)
Infektionen und Entzündungen		
Infektionen und schwere Infektionen (SUE)	7 (2,5%)	7 (0,1)
Infektionen und Infektionen UEs ≥ 30 Tage Dauer	76 (26,7%)	124 (0,21)
Erkrankungen des Nervensystems		

MedDRA SOK/Ereignis	I/T/M[a] (N=285)	
	Inzidenz (%)	Ereignis (Rate)
Mögliche Gefäßkomplikationen des Zentralnervensystems	0	0
Herzerkrankungen		
Ischämische Herzerkrankung	0	0
Allgemeine Störungen		
Serositis	2 (0,7%)	2 (<0,01)
zusätzliche UEs von Bedeutung (nicht codiert durch MedDRA SOK)		
Reaktionen an der Injektionsstelle	264 (92,6%)	4718 (8,14)
Reaktionen an der Injektionsstelle mit einer Dauer von ≥ 14 Tagen	125 (43,9%)	374 (0,65)
Neuropsychiatrische Erkrankungen	127 (44,6%)	406 (0,70)

UE: unerwünschtes Ereignis; I/T/M: Induktion, Titration, Maintenance; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOK: System Organklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
Quelle: Summary of clinical safety

Erkrankungen des Immunsystems

Bei Pegvaliase handelt es sich um eine einzigartige Medikamentenklasse, die als Enzymsubsititutionstherapie eingesetzt wird. Das „therapeutische Protein" kann eine Immunantwort auslösen und besitzt daher immungenes Potential mit den damit verbundenen Nebenwirkungen. Diese können stark variieren und als Injektionsreaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen, allergische oder anaphylaktische Reaktionen auftreten. Dabei kann es einen zeitlichen Zusammenhang zwischen der Proteinverabreichung und Schwere der Symptome geben. Die Behandlung von Patienten mit Enzymsubstitutionstherapien kann mit Überempfindlichkeitsreaktionen von unterschiedlicher klinischer Relevanz in Verbindung gebracht werden, die von Antikörperreaktionen ohne oder mit leicht moderater klinischer Manifestation bis hin zu schweren und potenziell lebensbedrohlichen Reaktionen reichen.

Hypersensibilität

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden mit Hilfe der Broad Algorithmic Anaphylactic Reaction Standardized MedDRA Query (SMQ) identifiziert, zusammen mit einer modifizierten Version der Hypersensibilität SMQ, die zusätzliche PTs enthielt (Arthralgie, Arthritis, Augenentzündung, Augenreizung, Augenschmerzen, Gelenksteifheit, Gelenkschwellungen, Pyrexie, Sehstörungen und Polyarthritis).

In den klinischen Studien wurde von 93,7% der Probanden von Überempfindlichkeitsreaktionen in der I/T/M-Population berichtet, wobei die meisten Probanden leichte (Grad 1: 18,2%) oder moderate (Grad 2: 62,5%) Überempfindlichkeitsreaktionen als ihr schwerstes UE innerhalb einer Episode erlebten. Die meisten Überempfindlichkeitsreaktionen erforderten keine Dosisänderung (91,6%; die

Probanden wurden weiterhin dosiert). Das Immunogenitätsprofil deutet darauf hin, dass der Mechanismus von Überempfindlichkeitsreaktionen in den klinischen Studien mit Pegvaliase wahrscheinlich vom Typ III Immunkomplexvermittelt ist.

In Tabelle 4-71 sind die Häufigkeiten und Episoden der Überempfindlichkeitsreaktionen nach Schweregrad für die I/T/M-Population dargestellt. Insgesamt erlebten in der I/T/M-Population 267 (93,7%) Probanden 3.879 vom SMQ identifizierte Überempfindlichkeitsreaktionen, darunter 34 (11,9%) Probanden mit 44 Grad 3 und 3 (1,1%) Probanden mit 3 Grad 4 Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktion [2 Ereignisse] und Überempfindlichkeit [1 Ereignis]). Insgesamt 3.879 Überempfindlichkeitsereignisse traten während 3.826 Überempfindlichkeitsepisoden auf. Die Gesamtereignisrate in der I/T/M-Population betrug 6,69 UEs/Personenjahr (6,60 Überempfindlichkeitsepisoden/Personenjahr). Von den gemeldeten Überempfindlichkeitsreaktionen war die Mehrheit von Grad 1 (2.763/3.879; 71,2%) oder Grad 2 (1.069/3.879; 27,6%) Schwere. Die 47 kombinierten Grad 3 und Grad 4 Überempfindlichkeitsreaktionen traten in 47 Überempfindlichkeitsepisoden auf (1,2%; der Schweregrad einer Episode wurde als der höchste Schweregrad unter allen individuellen UEs definiert, die die Episode bildeten). Die Ereignisraten für die Überempfindlichkeitsepisoden der Klassen 3 und 4 lagen bei 0,08 bzw. 0,01 Episoden/Personenjahr.

Tabelle 4-71: Überempfindlichkeitsreaktionen/-episoden nach CTCAE Grad in der I/T/M Population

	Überempfindlichkeitsreaktionen (Ereignisse) (N=285)		**Überempfindlichkeitsreaktionen (Episoden) (N=285)**	
	Anzahl an Patienten mit Ereignis (%)	**Anzahl an Ereignissen (Ereignis/Personenjahr)**	**Anzahl an Patienten mit Ereignis (%)**	**Anzahl an Episoden (Episode/Personenjahr**
Gesamte Behandlungsexposition (Personenjahre)[a]	**579.6**			
Alle Ereignisse/Episode	267 (93.9%)	3.879 (6.69)	267 (93.7%)	3.826 (6.60)
Grad 1	52 (18.2%)	2.763 (4.77)	52 (18.2%)	2.717 (4.69)
Grad 2	178 (62.5%)	1.069 (1.84)	178 (62.5%)	1.062 (1.83)
Grad 3	34 (11.9%)	44 (0.08)	34 (11.9%)	44 (0.08)
Grad 4	3 (1.1%)	3 (0.01)	3 (1.1%)	3 (0.01)
Grad 5	0	0	0	0

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Überempfindlichkeitsreaktionen, I/T/M: Indction/Titration/Maintenance

Für die Inzidenz wurden Probanden mit mehreren UEs einmal gezählt und erhielten den höchsten Schweregrad. Bei der Berechnung der expositionsbereinigten Ereignisrate wurden alle UEs gezählt.

a: Eine Gesamtbehandlungsexposition war die aggregierte Behandlungsdauer über alle Probanden hinweg (für jeden Probanden die Zeit von der ersten Dosis bis zur letzten Dosis, die in allen Studien, in denen der Patient aufgenommen wurde, verabreicht wurde). Intervalle von fehlenden Dosen, die >28 aufeinander folgende Tage betrugen, wurden bei der Berechnung der Behandlungsdauer ausgeschlossen.

Quelle: Summary of clinical safety

Anaphylaktische Reaktion nach NIAID/FAAN und Brown

Alle 21 Episoden in der I/T/M-Population, die von einem unabhängigen Experten entsprechend den NIAID/FAAN-Kriterien identifiziert wurden, konnten ohne Folgen mit Corticosteroiden, Antihistaminika, Sauerstoff und /oder Adrenalin behandelt werden. Keiner der Probanden musste intubiert werden oder benötigte Vasopressoren. Die Maßnahmen, die durchgeführt wurden, waren Dosisunterbrechung (8 [38,1%]), Medikamentenentzug (6 [28,6%]), Dosisänderung (5 [23,8%]) und Dosisreduzierung (2 [9,5%]). Die Behandlung mit Pegvaliase wurde bei 3 Probanden in der I/T/M-Population, die Browns Kriterien für schwere Erkrankungen erfüllten, eingestellt.

Angioödem

21 (7,4%) Probanden erlebten 37 Episoden eines Angioödems in der I/T/M-Population mit einer Rate von 0,06 Episoden/Personenjahr. Alle gemeldeten Episoden des Angioödems waren CTCAE Grad 1 (31 Episoden bei 16 [5,6%] Probanden) oder Grad 2 (6 Episoden bei 5 [1,8%] Probanden) und es gab keine Grad 3 oder 4 UEs (Tabelle 8.13.24). Die am häufigsten berichteten PTs im Zusammenhang mit Angioödemen in der I/T/M-Population waren

Schwellungen im Gesicht (2,5%), geschwollene Zunge (1,8%), Lippenschwellungen (1,1%) und Rachenödeme (1,1%).

Serumkrankheit

In der I/T/M-Population wurden 9 Episoden der Serumkrankheit mit 13 Ereignissen bei 9 Probanden (3,2%; 0,02 AEs/Personenjahr) gemeldet. Sieben der neun Episoden wurden als PTs der Serumkrankheit berichtet. Bei den restlichen beiden Episoden handelte es sich um Arthralgie und Pyrexie mit entweder Hautausschlag oder allergischer Dermatitis.

Arthralgie

Arthralgien kamen sehr häufig vor, insbesondere während der Induktion und Titration. Von den 285 Probanden in der I/T/M-Population berichteten 207 (72,6%) über 1.241 Arthralgie UEs. Die Ereignisrate für UEs im Zusammenhang mit Arthralgie betrug insgesamt 2,14 UEs/Personenjahr der Behandlung.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Insgesamt wurde von 228 UEs (0,39 AEs/Personenjahr) bei 125 Probanden (43,9%) in der I/T/M Population berichtet, die durch die Suchstrategie für generalisierte Hautreaktionen (Generalized skin reactions, GSR) mit einer Dauer von ≥ 14 Tagen identifiziert wurden. Die am häufigsten berichteten UEs (durch PT) waren Ausschlag (31 Probanden mit 42 UEs), Juckreiz (35 Probanden mit 39 UEs), Erythem (15 Probanden mit 18 UEs) und Urtikaria (13 Probanden mit 15 UEs).

Reaktionen an der Injektionsstelle

Insgesamt erlebten in der I/T/M-Population 264 (92,6%; 8,14 UEs/Personenjahr) Patienten 4.718 UEs im Zusammenhang mit Episoden von Reaktionen an der Injektionsstelle. Alle mit einer Ausnahme waren von der Schwere Grad 1 oder Grad 2. Ein (0,4%) Patient (0067-3087) erlebte eine einzelne Grad 3 UE der Injektionsstellenreaktion (mittels PT) bei einer Dosis von 10 mg/Tag Pegvaliase. Der Prüfer beurteilte das Ereignis als im Zusammenhang mit der Behandlung mit Pegvaliase, und das Ereignis wurde innerhalb von 3 Tagen ohne zusätzliche Behandlung behoben.

Häufig aufgetretene UEs getrennt nach PT

Die häufigsten UEs (nach PT), die in der I/T/M-Population gemeldet wurden, waren Arthralgie (72,6%), Reaktionen an der Injektionsstelle (64,9%), Kopfschmerzen (51,2%) und Erythem an der Injektionsstelle (50,2%). Ebenso beinhalteten die UEs (nach PT) mit den höchsten expositionsadjustierten Ereignisraten Reaktionen an der Injektionsstelle (3,22 AEs/Personenjahre), Arthralgien (2,14 AEs/Personenjahre), Kopfschmerzen (1,45 AEs/Personenjahre) und Erythem an der Injektionsstelle (1,24 AEs/Personenjahre). Ausgenommen Arthralgie und Kopfschmerzen handelt es sich bei diesen sehr häufigen UEs ausschließlich um lokale Injektionsreaktionen.

Tabelle 4-72: Sehr häufig auftretende UEs (TEAEs) nach PT (bei mindestens 20% der Patienten einer Gruppe, „as treated“) der 165-301 und I/T/M Population

Patienten (n, %) mit mindestens einem der folgenden Ereignisse **Anzahl der Ereignisse (Ereignisrate/Personenjahre)** **MedDRA Preferred Term**	**165-301 (n=261)**	**I/T/M (N=285)**
Gesamte Behandlungsexposition (Personenjahre)	500,0	579,6
UEs	261 (100,0%) 13854 (27,71)	285 (100,0%) 15538 (26,81)
Arthralgie	188 (72,0%) 1109 (2,22)	207 (72,6%) 1241 (2,14)
Reaktion an der Injektionsstelle	165 (63,2%) 1735 (3,47)	185 (64,9%) 1868 (3,22)
Erythem an der Injektionsstelle	126 (48,3%) 674 (1,35)	143 (50,2%) 727 (1,25)
Kopfschmerz	133 (51,0%) 790 (1,58)	146 (51,2%) 838 (1,45)
Ausschlag	93 (35,6%) 309 (0,62)	108 (37,9%) 362 (0,62)
Rachenentzündung	98 (37,5%) 235 (0,47)	112 (39,3%) 266 (0,46)
Jucken an der Injektionsstelle	93 (35,6%) 333 (0,67)	100 (35,1%) 360 (0,62)
Schmerzen an der Injektionsstelle	76 (29,1%) 232 (0,46)	84 (29,5%) 274 (0,47)
Übelkeit	79 (30,3%) 148 (0,30)	91 (31,9%) 172 (0,30)
Blauer Fleck an der Injektionsstelle	87 (33,3%) 302 (0,60)	101 (35,4%) 325 (0,56)
Juckreiz	77 (29,5%) 468 (0,94)	88 (30,9%) 502 (0,87)
Rückenschmerzen	78 (29,9%) 137 (0,27)	85 (29,8%) 152 (0,26)
Nesselsucht	73 (28,0%) 360 (0,72)	84 (29,5%) 580 (1,00)
Schmerzen in den Gliedmaßen	73 (28,0%)	85 (29,8%)

Patienten (n, %) mit mindestens einem der folgenden Ereignisse **Anzahl der Ereignisse (Ereignisrate/Personenjahre)** **MedDRA Preferred Term**	**165-301 (n=261)**	**I/T/M (N=285)**
	162 (0,32)	175 (0,30)
Schwindelgefühl	63 (24,1%)	73 (25,6%)
	120 (0,24)	136 (0,23)
Oropharyngeale Schmerzen	66 (25,3%)	77 (27,0%)
	97 (0,19)	113 (0,19)
Husten	73 (25,6%)	102 (29,9%)
	98 (0,17)	149 (0,18)
Erbrechen	69 (26,4%)	79 (27,7%)
	136 (0,27)	153 (0,26)
Diarrhöe	57 (21,8%)	65 (22,8%)
	108 (0,22)	122 (0,21)
Müdigkeit	67 (25,7%)	71 (24,9%)
	158 (0,32)	167 (0,29)
Schwellungen an der Injektionsstelle	65 (24,9%)	70 (24,6%)
	251 (0,50)	260 (0,45)
Fieber	52 (19,9%)	62 (21,8%)
	86 (0,17)	103 (0,18)
Blauer Fleck	54 (20,7%)	59 (20,7%)
	96 (0,19)	107 (0,18)
Hautausschlag an der Injektionsstelle	52 (19,9%)	60 (21,1%)
	180 (0,36)	196 (0,34)
Muskelschmerzen	54 (20,7%)	58 (20,4%)
	74 (0,15)	78 (0,13)
Nasennebenhöhlenentzündung	47 (18,0%)	53 (18,6%)
	79 (0,16)	88 (0,15)

UE, Unerwünschtes Ereignis; I/T/M: Induction/Titration/Maintenance Population MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, n: Anzahl

Die UEs wurden mit MedDRA (Version 18.0) kodiert. Für die Inzidenz wurden Probanden mit mehreren UEs einmal gezählt. Alle UEs wurden bei der Berechnung der expositionsadjustierten Ereignisrate gezählt.

Quelle: Modul 2.7.4 Summary of clinical safety

Die meisten der sehr häufig beobachteten UEs traten insbesondere während der frühen Behandlungsphase auf und nahmen dann im Studienverlauf deutlich ab (Tabelle 4-73). Im

folgenden sind die sehr häufig beobachteten UEs in der frühen Behandlungsphase im Vergleich zur späten Behandlungsphase nach mehr als einem und nach mehr als drei Jahren aufgelistet:

- Arthralgie (n=190/285, 66.7% vs. n=63/208, 30,3% vs. n=12/90, 13,3%),
- Reaktionen an der Injektionsstelle (n=169/285, 59,3% vs. n=45/208, 21,6% vs. n=5/90, 5,6%),
- Erythem an der Injektionsstelle (n=130/285, 45,6% vs. n=18/208, 8,7% vs. n=3/90, 3,3%),
- Kopfschmerzen (n=93/285, 32,6% vs. n=57/208, 27,4% vs. n=17/90, 18,9%),
- Auschlag (n=73/285, 25,6% vs. n=30/208, 14,4% vs. n=6/90, 6,7%),
- Juckreiz an der Injektionsstelle (n=72/285, 25,3% vs. n=20/208, 9,6% vs. n=5/90, 5,6%) und
- Schmerzen an der Injektionsstelle (n=61/285, 21,4% vs. n=19/208, 9,1% vs. n=3/90, 3,3%).

Hinsichtlich der expositionsadjustierten Ereignisraten (Ereignisse/Personenjahr) bezogen auf die tatsächlich injizierte Pegvaliase-Dosis zeigen alle sehr häufigen UEs eine eine Abnahme im Studienverlauf nach mehr als einem und nach mehr als drei Jahren.

- Arthralgie (6,91, 0,78 bzw. 0,33)
- Reaktionen an der Injektionsstelle (11,34, 0,88 bzw. 0,24)
- Erythem an der Injektionsstelle (4,52, 0,31 bzw. 0,09)
- Kopfschmerz (1,59, 1,46, bzw. 0,76)
- Schmerzen an der Injektionsstelle (1,13, 0,33 bzw. 0,11)
- Übelkeit (0,62, 0,23 bzw. 0,13)
- Blauer Fleck an der Injektionsstelle (0,97, 0,47 bzw. 0,20)
- Juckreiz an der Injektionsstelle (1,77, 0,31 bzw. 0,11).

Tabelle 4-73: Übersicht über die Inzidenz expositionsadjustierter häufig auftretender UEs nach Behandlungsphase in der I/T/M Population

Patienten (n, %) mit mindestens einem der folgenden Ereignisse **Anzahl der Ereignisse (Ereignisrate/Personenjahre)** **MedDRA Preferred Term**	**Frühe Behandlungsphase (≤ 6 Monate) (N=285)**	**Späte Behandlungsphase (> 6 Monate)**					**Gesamt (N=285)**
		> 6 Monate bis ≤ 1 Jahr (n=230)	**> 1 Jahr bis ≤ 2 Jahre (n=208)**	**> 2 Jahre bis ≤ 3 Jahre (n=137)**	**> 3 Jahre (n=90)**	**Total (n=231)**	
Gesamtexposition (Personenjahre)	**126.9**	**106.3**	**184.3**	**106.4**	**55.1**	**452.2**	**579.6**
Alle UEs	**284 (99.6%)** **7.381 (58.17)**	**220 (95.7%)** **2.616 (24.61)**	**201 (96.6%)** **3.558 (19.30)**	**129 (94.2%)** **1.429 (13.43)**	**74 (82.2%)** **554 (10.05)**	**229 (99.1%)** **8.157 (18.03)**	**285 (100.0%)** **15.538 (26.81)**
Athralgie	190 (66.7%) 877 (6.91)	53 (23.0%) 154 (1.45)	63 (30.3%) 144 (0.78)	23 (16.8%) 48 (0.45)	12 (13.3%) 18 (0.33)	97 (42.0%) 364 (0.80)	207 (72.6%) 1.241 (2.14)
Reaktionen an der Injektionsstelle	169 (59.3%) 1.439 (11.34)	46 (20.0%) 218 (2.05)	45 (21.6%) 162 (0.88)	14 (10.2%) 36 (0.34)	5 (5.6%) 13 (0.24)	78 (33.8%) 429 (0.95)	185 (64.9%) 1.868 (3.22)
Kopfschmerzen	93 (32.6%) 202 (1.59)	59 (25.7%) 169 (1.59)	57 (27.4%) 269 (1.46)	38 (27.7%) 156 (1.47)	17 (18.9%) 42 (0.76)	102 (44.2%) 636 (1.41)	146 (51.2%) 838 (1.45)
Erythrem an der Injektionsstelle	130 (45.6%) 574 (4.52)	27 (11.7%) 79 (0.74)	18 (8.7%) 57 (0.31)	3 (2.2%) 12 (0.11)	3 (3.3%) 5 (0.09)	38 (16.5%) 153 (0.34)	143 (50.2%) 727 (1.25)
Rachenentzündung	48 (16.8%) 59 (0.46)	44 (19.1%) 58 (0.55)	52 (25.0%) 69 (0.37)	36 (26.3%) 55 (0.52)	16 (17.8%) 25 (0.45)	90 (39.0%) 207 (0.46)	112 (39.3%) 266 (0.46)
Ausschlag	73 (25.6%) 153 (1.21)	27 (11.7%) 75 (0.71)	30 (14.4%) 106 (0.58)	10 (7.3%) 22 (0.21)	6 (6.7%) 6 (0.11)	57 (24.7%) 209 (0.46)	108 (37.9%) 362 (0.62)
Infektionen der oberen Atemwege	44 (15.4%) 54 (0.43)	41 (17.8%) 55 (0.52)	48 (23.1%) 73 (0.40)	40 (29.2%) 54 (0.51)	17 (18.9%) 23 (0.42)	87 (37.7%) 205 (0.45)	108 (37.9%) 259 (0.45)
Blauer Fleck an der Injektionsstelle	59 (20.7%) 123 (0.97)	36 (15.7%) 60 (0.56)	34 (16.3%) 86 (0.47)	10 (7.3%) 45 (0.42)	2 (2.2%) 11 (0.20)	61 (26.4%) 202 (0.45)	101 (35.4%) 325 (0.56)
Juckreiz an der Injektionsstelle	72 (25.3%) 225 (1.77)	25 (10.9%) 50 (0.47)	20 (9.6%) 58 (0.31)	9 (6.6%) 21 (0.20)	5 (5.6%) 6 (0.11)	45 (19.5%) 135 (0.30)	100 (35.1%) 360 (0.62)
Übelkeit	59 (20.7%) 79 (0.62)	23 (10.0%) 26 (0.24)	29 (13.9%) 42 (0.23)	12 (8.8%) 18 (0.17)	6 (6.7%) 7 (0.13)	51 (22.1%) 93 (0.21)	91 (31.9%) 172 (0.30)
Juckreiz	58 (20.4%) 123 (0.97)	23 (10.0%) 45 (0.42)	32 (15.4%) 293 (1.59)	10 (7.3%) 36 (0.34)	5 (5.6%) 5 (0.09)	53 (22.9%) 379 (0.84)	88 (30.9%) 502 (0.87)

Patienten (n, %) mit mindestens einem der folgenden Ereignisse **Anzahl der Ereignisse (Ereignisrate/Personenjahre)** **MedDRA Preferred Term**	**Frühe Behandlungsphase (≤ 6 Monate) (N=285)**	**Späte Behandlungsphase (> 6 Monate)**					**Gesamt (N=285)**
		> 6 Monate bis ≤ 1 Jahr (n=230)	**> 1 Jahr bis ≤ 2 Jahre (n=208)**	**> 2 Jahre bis ≤ 3 Jahre (n=137)**	**> 3 Jahre (n=90)**	**Total (n=231)**	
Rückenschmerzen	42 (14,7%) 68 (0,54)	20 (8,7%) 24 (0,23)	29 (13,9%) 38 (0,21)	13 (9,5%) 15 (0,14)	6 (6,7%) 7 (0,13)	54 (23,4%) 84 (0,19)	85 (29,8%) 152 (0,26)
Schmerzen an den Extremitäten	53 (18,6%) 104 (0,82)	12 (5,2%) 21 (0,20)	25 (12,0%) 37 (0,20)	10 (7,3%) 10 (0,09)	3 (3,3%) 3 (0,05)	44 (19,0%) 71 (0,16)	85 (29,8%) 175 (0,30)
Nesselsucht	48 (16,8%) 166 (1,31)	30 (13,0%) 157 (1,48)	25 (12,0%) 155 (0,84)	13 (9,5%) 62 (0,58)	7 (7,8%) 40 (0,73)	55 (23,8%) 414 (0,91)	84 (29,5%) 580 (1,00)
Schmerzen an der Injektionsstelle	61 (21,4%) 144 (1,13)	18 (7,8%) 42 (0,40)	19 (9,1%) 60 (0,33)	8 (5,8%) 22 (0,21)	3 (3,3%) 6 (0,11)	37 (16,0%) 130 (0,29)	84 (29,5%) 274 (0,47)
Erbrechen	41 (14,4%) 58 (0,46)	16 (7,0%) 18 (0,17)	34 (16,3%) 45 (0,24)	16 (11,7%) 19 (0,18)	11 (12,2%) 13 (0,24)	56 (24,2%) 95 (0,21)	79 (27,7%) 153 (0,26)
Oropharyngeale Schmerzen	38 (13,3%) 43 (0,34)	23 (10,0%) 28 (0,26)	22 (10,6%) 24 (0,13)	10 (7,3%) 11 (0,10)	5 (5,6%) 7 (0,13)	51 (22,1%) 70 (0,15)	77 (27,0%) 113 (0,19)
Husten	26 (9,1%) 30 (0,24)	24 (10,4%) 25 (0,24)	24 (11,5%) 27 (0,15)	9 (6,6%) 12 (0,11)	3 (3,3%) 4 (0,07)	52 (22,5%) 68 (0,15)	73 (25,6%) 98 (0,17)
Schwindelgefühl	46 (16,1%) 64 (0,50)	20 (8,7%) 26 (0,24)	18 (8,7%) 26 (0,14)	9 (6,6%) 14 (0,13)	3 (3,3%) 6 (0,11)	41 (17,7%) 72 (0,16)	73 (25,6%) 136 (0,23)
Durchfall	27 (9,5%) 34 (0,27)	19 (8,3%) 26 (0,24)	29 (13,9%) 37 (0,20)	15 (10,9%) 19 (0,18)	5 (5,6%) 6 (0,11)	51 (22,1%) 88 (0,19)	65 (22,8%) 122 (0,21)
Müdigkeit	39 (13,7%) 87 (0,69)	22 (9,6%) 30 (0,28)	25 (12,0%) 37 (0,20)	6 (4,4%) 7 (0,07)	4 (4,4%) 6 (0,11)	47 (20,3%) 80 (0,18)	71 (24,9%) 167 (0,29)
Schwellungen an der Injektionsstelle	50 (17,5%) 128 (1,01)	16 (7,0%) 39 (0,37)	16 (7,7%) 85 (0,46)	6 (4,4%) 8 (0,08)	0 0	31 (13,4%) 132 (0,29)	70 (24,6%) 260 (0,45)
Fieber	37 (13,0%) 62 (0,49)	10 (4,3%) 12 (0,11)	12 (5,8%) 13 (0,07)	7 (5,1%) 9 (0,08)	6 (6,7%) 7 (0,13)	28 (12,1%) 41 (0,09)	62 (21,8%) 103 (0,18)
Bluterguss	30 (10,5%) 43 (0,34)	17 (7,4%) 27 (0,25)	18 (8,7%) 23 (0,12)	9 (6,6%) 10 (0,09)	4 (4,4%) 4 (0,07)	40 (17,3%) 64 (0,14)	59 (20,7%) 107 (0,18)

Patienten (n, %) mit mindestens einem der folgenden Ereignisse **Anzahl der Ereignisse (Ereignisrate/Personenjahre)** **MedDRA Preferred Term**	**Frühe Behandlungsphase (≤ 6 Monate) (N=285)**	**Späte Behandlungsphase (> 6 Monate)**					**Gesamt (N=285)**
		> 6 Monate bis ≤ 1 Jahr (n=230)	**> 1 Jahr bis ≤ 2 Jahre (n=208)**	**> 2 Jahre bis ≤ 3 Jahre (n=137)**	**> 3 Jahre (n=90)**	**Total (n=231)**	
Ausschlag an der Injektionsstelle	58 (20,4%) 178 (1,40)	6 (2,6%) 7 (0,07)	4 (1,9%) 4 (0,02)	2 (1,5%) 3 (0,03)	2 (2,2%) 4 (0,07)	13 (5,6%) 18 (0,04)	60 (21,1%) 196 (0,34)
Muskelschmerzen	34 (11,9%) 45 (0,35)	14 (6,1%) 15 (0,14)	7 (3,4%) 8 (0,04)	7 (5,1%) 8 (0,08)	2 (2,2%) 2 (0,04)	28 (12,1%) 33 (0,07)	58 (20,4%) 78 (0,13)

UE, Unerwünschtes Ereignis; I/T/M: Induction/Titration/Maintenance Population MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, n: Anzahl

Die UEs wurden mit MedDRA (Version 18.0) kodiert. Für die Inzidenz wurden Probanden mit mehreren UEs einmal gezählt. Alle UEs wurden bei derBerechnung der expositionsadjustierten Ereignisrate gezählt.

Quelle: Summary of clinical safety

UEs bei Patienten mit Hypophenylalaninämie

Bei 125 von 285 (44%) Patienten traten insgesamt 237 Episoden von Hypophenylalaninämie (Phenylalaninwerte unter 30 Mikromol/l Blut bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen) auf. Hypophenylalaninämie trat in der Titrationsphase und in der Erhaltungsphase zwischen 51 und 1.405 Tage nach Beginn der Pegvaliase-Behandlung auf (Medianwert: 393 Tage ab Beginn der Pegvaliase-Behandlung). Der Medianwert der Dauer betrug 161 Tage (Wertebereich: 35, 1.408). Bei Hypophenylalaninämie wurde den Patienten in den klinischen Prüfungen geraten, ihre Proteinaufnahme aus nichtmedizinischen Lebensmitteln zu erhöhen und/oder die Pegvaliase-Dosis zu reduzieren.

In einer Post-hoc-Analyse, in der 100 Patienten mit mind. einem Hypo-Phe-Ereignis (n=100) mit Patienten ohne Hypo-Phe Ereignis hinsichtlich auftretender UEs verglichen wurden zeigte sich, dass 18,6% von 285 Probanden nur 1 Hypo-Phe-Ereignis erlebten und 16.6% von 285 Probanden erlebten ≥1 Ereignis. Die mittlere Zeit (SD) bis zum ersten Hypo-Phe Ereignis war 347 (280) Tage nach der Gabe von Pegvaliase und die mittlere (SD) Dauer aller Hypo-Phe Ereignisse war 204 (188) Tage. Die mittleren Baseline Phenylalaninwerte und Proteinzufuhr waren zwischen den Probanden mit und ohne Hypo-Phe Ereignis ähnlich.

Mit Ausnahme von Alopezie (temporärer partieller Haarausfall oder Haarverdünnung), waren die Inzidenz und die expositionsadjustierten UE-Raten bei Hypo-Phe Patienten niedriger als bei Patienten ohne eine Hypo-Phe Phase (Tabelle 4-74). Dies zeigt, dass Patienten, die mindestens ein Hypo-Phe Ereignis erlebten, gleichzeitig ein besseres klinisches Sicherheitsprofil haben. Das liegt wahrscheinlich daran, dass Patienten mit einem besseren Verträglichkeitsprofil eine geringere Immunantwort auf Pegvaliase haben. Daraus ergibt sich eine bessere Wirkung von Pegvaliase, indem die Fähigkeit Phe zu metabolisieren erhöht wird und somit die Patienten eher in den Bereich von einem Phenylalaninwert <30 µmol/l kommen [90].

Tabelle 4-74: Expositionsadjustierte Ereignisraten und Inzidenz der UEs bei Patienten mit mind. einem Hypo-Phe Ereignis in der I/T/M Population

Anzahl der Patienten mit Ereignis (%) **Ereignisrate pro Personenjahr (Anzahl der Ereignisse)**	**Patienten mit Hypo-Phe Ereignis (n=100)**	**Patienten ohne Hypo-Phe Ereignis (n=185)**
Gesamte Behandlungsexposition, Personenjahre	91,9	232,2
UEs	92 (92,0%) 25,90 (2.381)	185 (100%) 33,02 (7.665)
UEs, die vom Prüfarzt als mit dem Prüfpräparat zusammenhängend bewertet werden.	82 (82%) 12,25 (1.126)	185 (100%) 24,53 (5.694)
UEs, die zum Abbruch der Medikamentengabe führten	2 (2,0%)	39 (21,1%)
SUEs	7 (7,0%) 0,13 (12)	37 (20,0%) 0,20 (46)

Anzahl der Patienten mit Ereignis (%) **Ereignisrate pro Personenjahr (Anzahl der Ereignisse)**	**Patienten mit Hypo-Phe Ereignis (n=100)**	**Patienten ohne Hypo-Phe Ereignis (n=185)**
SUEs, die vom Prüfarzt als mit dem Prüfpräparat zusammenhängend bewertet werden.	2 (2,0%) 0,02 (2)	28 (15,1%) 0 ,14 (33)
SUEs, die zum Abbruch der Medikamentengabe führten	0	15 (8,1%)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		
Überempfindlichkeitsreaktionen	69 (69,0%) 8,19 (753)	170 (91,9%) 7,72 (1.792)
Akute systemische Überempfindlichkeitsreaktionen[1]	1 (1,0%) 0,01 (1)	12 (6,5%) 0,09 (20)
Reaktionen an der Injektionsstelle	51 (51,0%) 4,13 (380)	172 (93,0%) 12,73 (2.955)
Hautreaktionen an der Injektionsstelle die ≥ 14 Tage dauern	20 (20,0%) 0,84 (77)	76 (41,1%) 0,64 (148)
Generalisierte Hautreaktionen die ≥ 14 Tage dauern	29 (29.0%) 0,64 (59)	60 (32,4%) 0.36 (84)
Arthralgie	33 (33,0%) 2,02 (186)	129 (69,7%) 2,85 (662)
2 Ereignisse, die von einem unabhängigen Allergiker/Immunologen bestätigt wurden, um die klinischen Anaphylaxekriterien des National Institute of Allergy and Infectious Diseases/Food Allergy and Anaphylaxis Network zu erfüllen. Hypo-Phe ist definiert als ≥2 gemessene aufeinanderfolgende Phenylalaninwerte <30 µmol/L. Die Ereignisraten wurden berechnet als Gesamtzahl der Ereignisse dividiert durch die Personenjahre der Exposition. UE: Unerwünschtes Ereignis; SAE: schweres unerwünschtes Ereignis. Quelle: [90]		

Studie BMN 165-302 (Teil 2)

Die Patientenexposition während Teil 2, ausgedrückt in Patientenjahren, betrug 5,2; 4,6 und 9,8 in der Pegvaliase 20 mg/Tag-, 40 mg/Tag- und Pegvaliase-Gesamtgruppe und 2,3; 2,1 bzw. 4,4 in den entsprechenden Placebogruppen (CSR 302 Tabelle 10.3.1.3.1).

Sicherheitsprofil von Pegvaliase vs. Placebo

Tabelle 4-75: Überblick der während Teil 2 aufgetretenen UEs („as treated“) aus Studie BMN 165-302 während 8 Wochen

Patienten (n, %) mit mindestens einem der folgenden Ereignisse	**PegV 20 mg/Tag (N=34)**	**PegV 40 mg/Tag (N=32)**	**Placebo 20 mg/Tag (N=15)**	**Placebo 40 mg/Tag (n=14)**	**PegV gesamt (N=66)**	**Placebo gesamt (N=29)**
UE	27 (79,4%)	28 (87,5%)	14 (93,3%)	13 (92,9%)	55 (83,3%)	27 (93,1%)
UE, das eine Therapiepause oder niedrigere Dosis erforderte	0	1 (3,1%)	1 (6,7%)	0	1 (1,5%)	1 (3,4%)
UE, das zum Therapieabbruch führte	0	0	0	0	0	0
UE, das zum Studienabbruch führte	0	0	0	0	0	0
SUE	0	2 (6,3%)	1 (6,7%)	0	2 (3,0%)	1 (3,4%)
Schweres Grad 3 UE	0	2 (6,3%)	0	0	2 (3,0%)	0
Tod	0	0	0	0	0	0

N: Anzahl, n: Anzahl mit Ereignis, PegV: Pegavaliase, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: CSR 302 Tabelle 14.3.1.4.20, Tabelle 14.3.1.4.45

Die Mehrzahl der Patienten entwickelte während der Doppelblindphase Teil 2 mindestens ein UE und die Inzidenz war unter Pegvaliase-Behandlung etwas niedriger als unter Placebo (Tabelle 4-75). In der 20 und 40 mg/Tag Pegvaliase-Gruppe wurden 49,7 bzw. 34,9 UEs pro Patientenjahr berichtet und in den korrespondierenden Placebogruppen betrug die Rate 30,5 bzw. 27,5 UEs pro Patientenjahr (42,7 UEs pro Patientenjahr Pegvaliase gesamt vs. 29,1 UEs/Patientenjahr Placebo gesamt; CSR 203 Tabelle 14.3.1.4.39). Keiner der Patienten brach die Behandlung oder die Studie in Teil 2 aufgrund eines UEs ab. Bei nur zwei Patienten der Pegvaliase 40 mg/Tag-Gruppe und einem Patienten der Placebogruppe (20 mg/Tag) ist während Teil 2 ein SUE aufgetreten und nur zwei Patienten (6,3%) der Pegvaliase 40 mg/Tag-Gruppe entwickelten mindestens ein schweres UE (Grad 3 nach CTCAE; Tabelle 4-75, CSR 302 Tabelle 10.3.3.3.1.2). Bei den SUEs handelte es sich um Einzelfälle schwerer (Grad 3) Agitation und Depression unter Pegvaliase 40 mg/Tag und einen Anstieg von Kreatininphosphokinase (Grad 1) unter Placebo (CSR 302 Kapitel 10.4.3.3). Grad 4 UEs sind während Teil 2 nicht aufgetreten (CSR 302 Tabelle 10.3.3.3.1.1).

Hinsichtlich der prädefinierten Analyse beschränkt auf UEs, die während Teil 2 in der Pegvaliase-Gruppe mindestens 10% häufiger auftraten als in der Placebogruppe (kombinierte

Gruppen), erfüllte keine der SOKs und UEs (PTs) dieses Kriterium (CSR 302 Tabelle 14.3.1.4.69).

Sehr häufig aufgetretene UEs getrennt nach SOK und Häufigkeit

Tabelle 4-76: Inzidenz von UEs getrennt nach SOK und absteigend nach Häufigkeit (Teil 2 „as treated", bei mindestens 20% der Pateinten einer Gruppe) aus Studie BMN 165-302 während 8 Wochen

Patienten (n, %) mit mindestens einem der folgenden Ereignisse	**PegV 20 mg/Tag (N=34)**	**PegV 40 mg/Tag (N=32)**	**Placebo 20 mg/Tag (N=15)**	**Placebo 40 mg/Tag (n=14)**	**PegV gesamt (N=66)**	**Placebo gesamt (N=29)**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – n (%)	12 (35,3%)	12 (37,5%)	6 (40,0%)	4 (28,6%)	24 (36,4%)	10 (34,5%)
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes – n (%)	11 (32,4%)	8 (25,0%)	3 (20,0%)	2 (14,3%)	19 (28,8%)	5 (17,2%)
Erkrankungen des Nervensystems – n (%)	10 (29,4%)	8 (25,0%)	8 (53,3%)	4 (28,6%)	18 (27,3%)	12 (41,4%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – n (%)	10 (29,4%)	5 (15,6%)	2 (13,3%)	4 (28,6%)	15 (22,7%)	6 (20,7%)
Psychiatrische Erkrankungen – n (%)	6 (17,6%)	9 (28,1%)	4 (26,7%)	4 (28,6%)	15 (22,7%)	8 (27,6%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen – n (%)	10 (29,4%)	4 (12,5%)	5 (33,3%)	5 (35,7%)	14 (21,2%)	10 (34,5%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – n (%)	5 (14,7%)	7 (21,9%)	3 (20,0%)	4 (28,6%)	12 (18,2%)	7 (24,1%)
Untersuchungen – n (%)	4 (11,8%)	4 (12,5%)	4 (26,7%)	2 (14,3%)	8 (12,1%)	6 (20,7%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – n (%)	5 (14,7%)	3 (9,4%)	3 (20,0%)	2 (14,3%)	8 (12,1%)	5 (17,2%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – n (%)	2 (5,9%)	1 (3,1%)	3 (20,0%)	2 (14,3%)	3 (4,5%)	5 (17,2%)
N: Anzahl, n: Anzahl mit Ereignis, SOK: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: CSR 302 Tabelle 14.3.1.4.8						

Lediglich unter der SOK „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes" traten unter Pegvaliase nennenswert mehr UEs auf als unter Placebo (28,8% vs. 17,2%). Hinsichtlich einiger anderer SOKs deutet sich ein Nachteil von Placebo gegenüber Pegvaliase an, insbesondere bei den SOKs „Erkrankungen des Nervensystems" (41,4% vs. 27,3%). „Infektionen und parasitäre Erkrankungen" (34,5% vs. 21,2%) sowie „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen" (17,2% vs. 4,5%) (Tabelle 4-76).

Tabelle 4-77: Sehr häufig auftretende UEs (TEAEs) nach PT (bei mindestens 10% der Patienten einer Gruppe, „as treated“) in Studie BMN 165-301 während 8 Wochen

Patienten mit mindestens einem der folgenden Ereignisse – n (%)	**PegV 20 mg/Tag (N=34)**	**PegV 40 mg/Tag (N=32)**	**Placebo 20 mg/Tag (N=15)**	**Placebo 40 mg/Tag (n=14)**	**PegV gesamt (N=66)**	**Placebo gesamt (N=29)**
Arthralgie	7 (20,6%)	2 (6,3%)	1 (6,7%)	2 (14,3%)	9 (13,6%)	3 (10,3%)
Kopfschmerzen	6 (17,6%)	2 (6,3%)	3 (20,0%)	4 (28,6%)	8 (12,1%)	7 (24,1%)
Angst	4 (11,8%)	3 (9,4%)	0	2 (14,3%)	7 (10,6%)	2 (6,9%)
Müdigkeit	4 (11,8%)	3 (9,4%)	3 (20,0%)	0	7 (10,6%)	3 (10,3%)
Aufmerksamkeitsstörungen	4 (11,8%)	1 (3,1%)	2 (13,3%)	0	5 (7,6%)	2 (6,9%)
Reaktion an der Injektionsstelle	4 (11,8%)	1 (3,1%)	1 (6,7%)	1 (7,1%)	5 (7,6%)	2 (6,9%)
Nasopharyngitis	4 (11,8%)	1 (3,1%)	0	1 (7,1%)	5 (7,6%)	1 (3,4%)
Übelkeit	4 (11,8%)	1 (3,1%)	1 (6,7%)	1 (7,1%)	5 (7,6%)	2 (6,9%)
Juckreiz	1 (2,9%)	4 (12,5%)	0	1 (7,1%)	5 (7,6%)	1 (3,4%)
Depression	1 (2,9%)	2 (6,3%)	2 (13,3%)	0	3 (4,5%)	2 (6,9%)
Blauer Fleck an der Injektionsstelle	2 (5,9%)	1 (3,1%)	2 (13,3%)	1 (7,1%)	3 (4,5%)	3 (10,3%)
Kontusion	1 (2,9%)	1 (3,1%)	2 (13,3%)	0	2 (3,0%)	2 (6,9%)
Reizbarkeit	0	2 (6,3%)	2 (13,3%)	1 (7,1%)	2 (3,0%)	3 (10,3%)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	0	1 (3,1%)	2 (13,3%)	1 (7,1%)	1 (1,5%)	3 (10,3%)
Lymphadenopathie	1 (2,9%)	0	0	2 (14,3%)	1 (1,5%)	2 (6,9%)
Stimmungsänderung	0	1 (3,1%)	0	2 (14,3%)	1 (1,5%)	2 (6,9%)
Nasenverstopfung	1 (2,9%)	0	3 (20,0%)	0	1 (1,5%)	3 (10,3%)
Infektionen der oberen Luftwege	1 (2,9%)	0	3 (20,0%)	2 (14,3%)	1 (1,5%)	5 (17,2%)
Husten	0	0	0	2 (14,3%)	0	2 (6,9%)
Lethargie	0	0	2	0	0	2 (6,9%)

Patienten mit mindestens einem der folgenden Ereignisse – n (%)	PegV 20 mg/Tag (N=34)	PegV 40 mg/Tag (N=32)	Placebo 20 mg/Tag (N=15)	Placebo 40 mg/Tag (n=14)	PegV gesamt (N=66)	Placebo gesamt (N=29)
			(13,3%)			

N: Anzahl, n: Anzahl mit Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis, PT: Preferred term, TEAE: Treatment-emergent adverse event

Quelle: CSR 302 Tabelle 14.3.1.4.55

Die häufigsten, unter Pegvaliase-Behandlung aufgetretenen UEs mit einer Inzidenz über 10% waren Arthralgie (13,9%), Kopfschmerzen (12,1%), Angst (10,6%) und Müdigkeit (10,6%). Unter Placebo traten Kopfschmerzen mit 24,1% am häufigsten auf. Lediglich die Inzidenz von Kopfschmerzen (12,1% vs. 24,1%) und Infektionen der oberen Luftwege (1,5% vs. 17,2%) unterschied sich zwischen der kombinierten Pegvaliase- und Placebo-Gruppe um 10% oder mehr. Im Vergleich zwischen der 20 mg- und 40 mg-Pegvaliase-Gruppe unterschied sich die Inzidenz der UEs „Kopfschmerzen“ (17,6% vs. 6,3%) und Arthralgie um mindestens 10% (Tabelle 4-77).

Klinisch signifikante UEs (z. B. UEs [PTs], die zum Therapieabbruch führten)

Da während Teil 2 nur Einzelereignisse aufgetreten sind, wird auf eine Darstellung verzichtet.

Inzidenz von UEs von besonderem Interesse und signifikante UEs (prospektiv)

Tabelle 4-78: Inzidenz von UEs von besonderem Interesse und signifikante UEs (Teil 2 „as treated“) in Studie BMN 165-301 während 8 Wochen

Patienten (n, %) mit mindestens einem der folgenden Ereignisse	PegV 20 mg/Tag (N=34)	PegV 40 mg/Tag (N=32)	Placebo 20 mg/Tag (N=15)	Placebo 40 mg/Tag (n=14)	PegV gesamt (N=66)	Placebo gesamt (N=29)
UE in Zusammenhang mit einer Überempfindlichkeitsreaktion	16 (47,1%)	10 (31,3%)	2 (13,3%)	2 (14,3%)	26 (39,4%)	4 (13,8%)
Anaphylaxie gemäß der NIAID/FAAN-Kriterien	0	0	0	0	0	0
Schwere Anaphylaxie gemäß den Brown-Kriterien	0	0	0	0	0	0
Generalisierte Hautreaktion, die mindestens 14 Tage andauerte	4 (11,8%)	3 (9,4%)	0	0	7 (10,6%)	0
Hautreaktion an der Injektions-stelle, die mindestens 14 Tage andauerte	3 (8,8%)	2 (6,3%)	0	1 (7,1%)	5 (7,6%)	1 (3,4%)
Arthralgie	7 (20,6%)	2 (6,3%)	1 (6,7%)	2 (14,3%)	9 (13,6%)	3 (10,3%)
Reaktion an der Injektionsstelle	8 (23,5%)	8 (25,0%)	4 (26,7%)	3 (21,4%)	16 (24,2%)	7 (24,1%)
Neuropsychiatrisches UE	8 (23,5%)	9 (28,1%)	6 (40,0%)	4 (28,6%)	17 (25,8%)	10 (34,5%)

Patienten (n, %) mit mindestens einem der folgenden Ereignisse	PegV 20 mg/Tag (N=34)	PegV 40 mg/Tag (N=32)	Placebo 20 mg/Tag (N=15)	Placebo 40 mg/Tag (n=14)	PegV gesamt (N=66)	Placebo gesamt (N=29)
Grad 3	0	2 (6,3%)	0	0	2 (3,0%)	0
N: Anzahl, n: Anzahl mit Ereignis, NIAID/FAAN: National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network, UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: CSR 302 Tabelle 14.3.1.4.20, Tabelle 14.3.2.2.12						

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen traten unter Pegvaliase-Behandlung häufiger auf als unter Placebo (39,4% vs. 13,8%) und unter Pegvaliase 20 mg/Tag entwickelte fast die Hälfte der Patienten (47,1%) mindestens eine Überempfindlichkeitsreaktion (Tabelle 4-78).

Anaphylaktische Reaktion nach NIAID/FAAN und Brown

Fälle von Anaphylaxie wurden während Teil 2 nicht beobachtet (Tabelle 4-78).

Reaktionen an der Injektionsstelle

Die Inzidenz lokaler Injektionsreaktionen betrug in beiden Gruppen 24% (Tabelle 4-78).

Anhaltende Hautreaktionen und generalisierte Hautreaktionen

Länger andauernde (jeweils mindestens 14 Tage), generalisierte Hautreaktionen (10,6% vs. 0%) sowie Injektionsreaktionen (7,6% vs. 3,5%) traten unter Pegvaliase häufiger auf als in der Placebogruppe (Tabelle 4-78).

Arthralgie

Insgesamt 13,6% der Patienten der Pegvaliase-Gruppe und 10,3% der Patienten der Placebogruppe entwickelten mindestens einmal eine Arthralgie (Tabelle 4-78).

Neuropsychiatrische UEs

Neuropsychiatrische UEs wurden in der Pegvaliase-Gruppe etwas weniger häufig beobachtet als unter Placebo (25,8% vs. 34,5%; Tabelle 4-78). Keiner der Patienten brach Teil 2 aufgrund eines neuropsychiatrischen UEs ab (tertiärer Endpunkt). Gemäß CSR traten neuropsychiatrische Ereignisse nach dem Absetzen von Pegvaliase (Placebo) nicht gehäuft auf (CSR 302 S. 226). Folgende neuropsychiatrische UEs wurden bei 5% oder mehr der Patienten der Pegvaliase-Gruppe berichtet: Angst (10,6%), Schlaflosigkeit (6,1%) und Aufmerksamkeitsstörungen. Folgende neuropsychiatrischen UEs wurden bei mindestens 5% der Patienten unter Placebo beobachtet: Reizbarkeit bei 10,3% und bei jeweils 6,9% Angst, Depression, Stimmungsänderung und Aufmerksamkeitsstörungen (CSR 302 S. 380). Diese waren nur bei zwei der mit Pegvaliase (40 mg/Tag) behandelten Patienten schwer (CTCAE Grad 3). Dabei handelte es sich um schwere Agitiertheit, Depression, Persönlichkeitsveränderung und Suizidgedanken. Bei einem Patienten wurde die Verblindung während Teil 2

aufgrund der schwerwiegenden Grad 3-Agitiertheit aufgehoben (CRS 302 Tabelle 14.3.2.2.12, S. 380).

Schwangerschaften

Schwangerschaften (prädefiniertes UE von besonderem Interesse) sind während Teil 2 nicht aufgetreten.

Zusammenfassung

Die Häufigkeit (Inzidenz) von UEs unterschied sich während der Doppelblindphase Teil 2 im Gruppenvergleich nicht deutlich, allerdings war die Inzidenzrate unter Pegvaliase merklich höher als unter Placebo. Überempfindlichkeitsreaktionen, generalisierte Hautreaktionen, Reaktionen an der Injektionsstelle und Arthralgien traten unter Pegvaliase öfter auf als unter Placebo. Dabei war die Rate bei niedrigerer Pegvaliase-Dosierung (20 mg/Tag) tendenziell höher als bei der Dosis von 40 mg/Tag.

Aufgrund der deutlich höheren Inzidenzrate von UEs unter Pegvaliase-Behandlung verglichen mit Placebo ist eine teilweise Entblindung während Teil 2 nicht völlig auszuschließen.

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

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt, sind die Designunterschiede zwischen den Studien 301 und 302 sehr groß. Daher eignen sich die Studien weder aus medizinischer noch methodischer Sicht für eine Meta-Analyse. Die Daten aus der Studie BMN 165-301 wurden teilweise in den Studienbericht der Studie BMN 165-302 integriert (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie an Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt, wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die UEs wurden in beiden Studien standardisiert nach der GCP-Verordnung erhoben und dokumentiert und nach den heute gültigen Standards klassifiziert. Daher sind die Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit von Pegvaliase aus den Studien 301 und 302 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Wie an Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.6 Subgruppenanalysen – RCT

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

BMN 165-301

Es waren verschiedene Analysen unter Einschluss von Baseline-Kovariaten prospektiv geplant. Diese sind in Tabelle 4-26 dargestellt.

Studie BMN 165-302)

Für Teil 2 liegen keine Subgruppenanalysen vor. Bei einer Fallzahl von 14 Patienten in den Placebogruppen würden Subgruppenanalysen keine validen Schlussfolgerungen zulassen.

Folgende explorative Analysen unter Berücksichtigung der jeweiligen Kovariaten waren gemäß SAP prospektiv geplant: Abnahme des Phenylalaninwerts im Blut bis Baseline von Teil 2 bezogen auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Behandlung (≤50% vs. >50%), Geschlecht (weiblich vs. männlich), BMI (<25, ≥25 und <30, ≥30) sowie Immunogenität. Auf Letztere wurde verzichtet. Diese Analysen bestätigen das Ergebnis der Primäranalyse und zeigen einen signifikanten Behandlungseffekt von Pegvaliase verglichen mit Placebo auf den Phenylalaninwert im Blut.

Tabelle 4-79 fasst die mittleren Veränderungen der Phenylalaninwerte nach Subpopulationen (Geschlecht, Alter, BMI, ADHD RS-IV Unaufmerksamkeitssubskala) 12 und 24 Monate nach Beginn der Pegvaliasebehandlung zusammen. In Tabelle 4-80 ist die mittlere Zeit bis zum Erreichen verschiedener Phenylalanin-Grenzwerte für die gleiche Subpopulation zusammengefasst (Zeit bis zur Reduktion der Phenylalaninwerte im Blut von ≥20%,≥30%, und ≥50% von Baseline und Zeit bis zum Erreichen einer Reduktion der Phenylalaninwerte auf ≤600 µmol/l, ≤360 µmol/l, und ≤120 µmol/l). Insgesamt zeigen die Subgruppenanalysen, dass

die Pegvaliasebehandlung, unabhängig von Alter, Geschlecht, BMI oder ADHD RS-IV zu einer erheblichen und nachhaltigen Senkung der Phenylalaninwerte im Blut führt. Allerdings macht die geringe Stichprobengröße in den Altersgruppen (12 Probanden < Alter 18 vs. 273 Probanden im Alter von ≥18 bis <65) einen sinnvollen Vergleich schwierig [91].

Tabelle 4-79: Veränderungen der Phenylalaninwerte im Blut nach Subpopulationen (Geschlecht, Alter, BMI, ADHD RS-IV Unaufmerksamkeitssubskala) 12 und 24 Monate nach Beginn der Behandlung mit Pegvaliase (I/T/M Population)

	Geschlecht		**Alter (Jahre)[a]**		**Body Mass Index (kg/m²)[b]**			**ADHD RS-IV Unaufmerksamkeitssubskala Score[c]**	
Phenylalaninwerte im Blut (µmol/l)	**Männlich (n=142)**	**Weiblich (n=143)**	**16 - < 18 (n=12)**	**18 - < 65 (n=273)**	**< 25 (n=103)**	**≥ 25 - < 30 (n=77)**	**≥ 30 (n=101)**	**> 9 (n=116)**	**Gesamt (n=285)**
Baseline									
n	142	143	12	273	103	77	101	116	285
Mittelwert (SD)	1.271,0 (383,5)	1.183,9 (371,2)	1.011,0 (283,5)	1.236,8 (380,5)	1.062,9 (299,9)	1.212,4 (383,1)	1.404,3 (371,1)	1.296,8 (369,3)	1.227,3 (379,3)
Median	1.279,0	1.156,0	961,5	1.212,0	1.031,0	1.278,0	1.438,0	1.266,5	1.201,0
Min, Max	285, 2.330	510, 2.229	639, 1.490	285, 2.330	285, 1.767	510, 2.143	694, 2.330	483, 2.229	285, 2.330
Monat 12									
n	95	89	10	174	68	51	61	71	184
Mittelwert (SD)	604,6 (554,3)	484,8 (478,0)	1.061,5 (324,5)	517,1 (515,0)	457,7 (467,4)	555,7 (495,8)	644,7 (594,9)	562,8 (552,8)	546,6 (520,8)
Median	521,0	348,0	1014,5	414,5	289,5	521,0	709,0	446,0	463,5
Min, Max	0, 2.001	0, 1.662	528, 1.662	0, 2.001	0, 1.460	0, 2.001	0, 1.816	0, 2.001	0, 2.001
≤600 µmol/l, n (%)	51 (53,7 %)	52 (58,4 %)	1 (10,0 %)	102 (58,6 %)	42 (61,8 %)	29 (56,9 %)	30 (49,2 %)	40 (56,3 %)	103 (56,0 %)
≤360 µmol/l, n (%)	39 (41,1 %)	45 (50,6 %)	0	84 (48,3 %)	34 (50,0 %)	22 (43,1 %)	27 (44,3 %)	33 (46,5 %)	84 (45,7 %)
≤120 µmol/l, n (%)	33 (34,7 %)	35 (39,3 %)	0	68 (39,1 %)	30 (44,1 %)	14 (27,5 %)	23 (37,7 %)	28 (39,4 %)	68 (37,0 %)
Reduktion um 20 %	63	67	3	127	47	36	43	49 (69,0 %)	130

	Geschlecht		**Alter (Jahre)[a]**		**Body Mass Index (kg/m²)[b]**			**ADHD RS-IV Unaufmerksamkeitssubskala Score[c]**	
Phenylalaninwerte im Blut (µmol/l)	**Männlich (n=142)**	**Weiblich (n=143)**	**16 - < 18 (n=12)**	**18 - < 65 (n=273)**	**< 25 (n=103)**	**≥ 25 - < 30 (n=77)**	**≥ 30 (n=101)**	**> 9 (n=116)**	**Gesamt (n=285)**
von Baseline, n (%)	(66,3 %)	(75,3 %)	(30,0 %)	(73,0 %)	(69,1 %)	(70,6 %)	(70,5 %)		(70,7 %)
Reduktion um 30 % von Baseline, n (%)	57 (60,0 %)	57 (64,0 %)	1 (10,0 %)	113 (64,9 %)	40 (58,8 %)	33 (64,7 %)	37 (60,7 %)	43 (60,6 %)	114 (62,0 %)
Reduktion um 50 % von Baseline, n (%)	51 (53,7 %)	50 (56,2 %)	0	101 (58,0 %)	38 (55,9 %)	29 (56,9 %)	32 (52,5 %)	40 (56,3 %)	101 (54,9 %)
Monat 24									
n	39	28	3	64	26	14	24	24	67
Mittelwert (SD)	313,0 (432,5)	268,3 (350,5)	587,0 (511,7)	280,6 (391,6)	239,1 (348,2)	171,4 (222,2)	439,8 (499,9)	368,9 (467,8)	294,3 (398,0)
Median	91,0	130,0	822,0	105,5	52,5	102,5	276,0	202,5	120,0
Min, Max	0, 1.640	0, 1.309	0, 939	0, 1.640	0, 1.179	0, 822	0, 1.640	0, 1.640	0, 1.640
≤600 µmol/l, n (%)	32 (82,1 %)	23 (82,1 %)	1 (33,3 %)	54 (84,4 %)	23 (88,5 %)	13 (92,9 %)	16 (66,7 %)	18 (75,0 %)	55 (82,1 %)
≤360 µmol/l, n (%)	25 (64,1 %)	20 (71,4 %)	1 (33,3 %)	44 (68,8 %)	18 (69,2 %)	12 (85,7 %)	13 (54,2 %)	16 (66,7 %)	45 (67,2 %)
≤120 µmol/l, n (%)	21 (53,8 %)	13 (46,4 %)	1 (33,3 %)	33 (51,6 %)	15 (57,7 %)	8 (57,1 %)	9 (37,5 %)	10 (41,7 %)	34 (50,7 %)
Reduktion um 20 % von Baseline, n (%)	35 (89,7 %)	26 (92,9 %)	2 (66,7 %)	59 (92,2 %)	23 (88,5 %)	14 (100,0 %)	21 (87,5 %)	22 (91,7 %)	61 (91,0 %)
Reduktion um 30 % von Baseline, n (%)	32 (82,1 %)	26 (92,9 %)	2 (66,7 %)	56 (87,5 %)	22 (84,6 %)	14 (100,0 %)	19 (79,2 %)	20 (83,3 %)	58 (86,6 %)
Reduktion um 50 % von Baseline, n (%)	30 (76,9 %)	23 (82,1 %)	1 (33,3 %)	52 (81,3 %)	21 (80,8 %)	13 (92,9 %)	17 (70,8 %)	18 (75,0 %)	53 (79,1 %)
Die Zusammenfassung der Besuche basierte auf der Anzahl der Probanden mit verfügbaren Daten. Der Baseline-Wert war die letzte nicht fehlende Messung vor									

	Geschlecht		**Alter (Jahre)[a]**		**Body Mass Index (kg/m²)[b]**			**ADHD RS-IV Unaufmerksamkeitssubskala Score[c]**	
Phenylalaninwerte im Blut (µmol/l)	**Männlich (n=142)**	**Weiblich (n=143)**	**16 - < 18 (n=12)**	**18 - < 65 (n=273)**	**< 25 (n=103)**	**≥ 25 - < 30 (n=77)**	**≥ 30 (n=101)**	**> 9 (n=116)**	**Gesamt (n=285)**
Beginn der ersten Einnahme von Pegvaliase in der ersten Studie, an der ein Patient teilnahm. Post- Baseline-Werte wurden dem nächstgelegenen monatlichen Besuch zugeordnet. Die Datenerhebung für Phenylalaninwerte im Blut in Teil 2 (RDT-Phase) von 165-302 wurden für Patienten, deren Behandlung Placebo war, ausgeschlossen. [a] Das Alter war das Alter zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Elternstudie. [b] Körpermassenindex (kg/m²): < 25 (Untergewicht/normal); ≥ 25 - < 30 (Übergewicht); ≥ 30 (fettleibig) [c] nur Probanden mit 165-301 als Elternstudie und mit ADHD RS-IV Unaufmerksamkeitssubskalen Quelle: Integrated Summary of effectiveness Tabelle 2.7.3.3.3.1.2.2. [91]								

Tabelle 4-80: Mittlere Zeit bis zum Erreichen verschiedener Phenylalanin-Grenzwerte bei verschiedenen Subpopulation (Geschlecht, Alter, BMI, ADHD RS-IV Unaufmerksamkeitssubskala) (I/T/M-Population)

	Geschlecht		**Alter (Jahre)[a]**		**Body Mass Index (kg/m²)[b]**			**ADHD RS-IV Unaufmerksamkeitssubskala Score[c]**	
	Männlich (n=142)	**Weiblich (n=143)**	**16 - < 18 (n=12)**	**18 - < 65 (n=273)**	**< 25 (n=103)**	**≥ 25 - < 30 (n=77)**	**≥ 30 (n=101)**	**> 9 (n=116)**	**Gesamt (n=285)**
Zeit (Monate) um eine 20%ige Reduktion der Phenylalaninwerte im Blut ausgehend von Baseline zu erreichen (Durchschnitt von 2 aufeinanderfolgenden Bewertungen)									
n (%)[e]	113 (79 ,6 %)	110 (76 ,9 %)	8 (66 ,7 %)	215 (78 ,8 %)	84 (81 ,6 %)	62 (80 ,5 %)	73 (72 ,3 %)	94 (81 ,0 %)	223 (78 ,2 %)
Mittelwert (SD)	5 ,20 (5 ,01)	3 ,13 (2 ,75)	4 ,64 (4 ,20)	4 ,16 (4 ,19)	3 ,76 (3 ,75)	4 ,25 (3 ,90)	4 ,75 (4 ,86)	4 ,54 (4 ,99)	4 ,17 (4 ,18)
Median	3 ,12	2 ,14	3 ,48	2 ,99	2,12	3,02	3,19	3,02	2,99

	Geschlecht		**Alter (Jahre)[a]**		**Body Mass Index (kg/m²)[b]**			**ADHD RS-IV Unaufmerksamkeitssubskala Score[c]**	
	Männlich (n=142)	**Weiblich (n=143)**	**16 - < 18 (n=12)**	**18 - < 65 (n=273)**	**< 25 (n=103)**	**≥ 25 - < 30 (n=77)**	**≥ 30 (n=101)**	**> 9 (n=116)**	**Gesamt (n=285)**
Min, Max	0 ,4, 28 ,8	0 ,3, 13 ,2	0 ,6, 13 ,6	0 ,3, 28 ,8	0 ,3, 17 ,9	0 ,4, 17 ,9	0 ,4, 28 ,8	0 ,6, 28 ,8	0 ,3, 28 ,8
Zeit (Monate) um eine 30%ige Reduktion der Phenylalaninwerte im Blut ausgehend von Baseline zu erreichen (Durchschnitt von 2 aufeinanderfolgenden Bewertungen)									
n (%)[e]	105 (73 ,9 %)	97 (67 ,8 %)	8 (66 ,7 %)	194 (71 ,1 %)	75 (72 ,8 %)	57 (74 ,0 %)	66 (65 ,3 %)	83 (71 ,6 %)	202 (70 ,9 %)
Mittelwert (SD)	6 ,32 (5 ,22)	4 ,23 (3 ,89)	5 ,96 (5 ,01)	5 ,29 (4 ,73)	4 ,52 (3 ,82)	5 ,17 (4 ,56)	6 ,49 (5 ,68)	5 ,82 (5 ,53)	5 ,32 (4 ,73)
Median	4 ,04	3 ,02	4 ,37	3 ,47	3,09	3,35	4,58	3,91	3,53
Min, Max	0 ,4, 29 ,0	0 ,4, 24 ,9	1 ,5, 13 ,8	0 ,4, 29 ,0	0 ,4, 15 ,9	0 ,4, 19 ,8	0 ,6, 29 ,0	0 ,6, 29 ,0	0 ,4, 29 ,0
Zeit (Monate) um eine 50%ige Reduktion der Phenylalaninwerte im Blut ausgehend von Baseline zu erreichen (Durchschnitt von 2 aufeinanderfolgenden Bewertungen)									
n (%)[e]	90 (63 ,4 %)	83 (58 ,0 %)	7 (58 ,3 %)	166 (60 ,8 %)	63 (61 ,2 %)	52 (67 ,5 %)	54 (53 ,5 %)	70 (60 ,3 %)	173 (60 ,7 %)
Mittelwert (SD)	8 ,99 (6 ,88)	6 ,08 (5 ,80)	11 ,57 (9 ,76)	7 ,42 (6 ,35)	6 ,58 (6 ,23)	7 ,18 (5 ,75)	9 ,38 (7 ,47)	8 ,64 (7 ,29)	7 ,59 (6 ,53)
Median	7 ,77	3 ,94	13 ,83	5 ,39	3,94	4,93	6,85	5,82	5,45
Min, Max	0 ,6, 29 ,2	0 ,4, 28 ,3	2 ,2, 29 ,2	0 ,4, 29 ,0	0 ,4, 29 ,2	0 ,6, 27 ,4	2 ,0, 29 ,0	0 ,6, 29 ,0	0 ,4, 29 ,2
Zeit (Monate) bis zum Erreichen einer Abnahme der Phenylalaninwerte im Blut ≤600 µmol/l[f]									
n (%)[e]	100 (70 ,4 %)	96 (67 ,1 %)	9 (75 ,0 %)	187 (68 ,5 %)	78 (75 ,7 %)	59 (76 ,6 %)	55 (54 ,5 %)	75 (64 ,7 %)	196 (68 ,8 %)
Mittelwert (SD)	7 ,66 (6 ,50)	5 ,15 (5 ,85)	10 ,28 (9 ,74)	6 ,25 (6 ,06)	5 ,08 (5 ,61)	6 ,02 (5 ,52)	9 ,02 (7 ,43)	7 ,63 (7 ,34)	6 ,43 (6 ,30)

	Geschlecht		**Alter (Jahre)[a]**		**Body Mass Index (kg/m²)[b]**			**ADHD RS-IV Unaufmerksamkeitssubskala Score[c]**	
	Männlich (n=142)	**Weiblich (n=143)**	**16 - < 18 (n=12)**	**18 - < 65 (n=273)**	**< 25 (n=103)**	**≥ 25 - < 30 (n=77)**	**≥ 30 (n=101)**	**> 9 (n=116)**	**Gesamt (n=285)**
Median	5 ,34	2 ,60	13 ,86	3 ,48	2,61	3,52	7,03	4,40	3,50
Min, Max	0 ,3, 29 ,9	0 ,3, 29 ,2	0 ,5, 28 ,6	0 ,3, 29 ,9	0 ,3, 28 ,6	0 ,5, 28 ,3	0 ,5, 29 ,9	0 ,5, 29 ,9	0 ,3, 29 ,9
Zeit (Monate) bis zum Erreichen einer Abnahme der Phenylalaninwerte im Blut ≤360 µmol/l[f]									
n (%)[e]	88 (62 ,0 %)	84 (58 ,7 %)	6 (50 ,0 %)	166 (60 ,8 %)	64 (62 ,1 %)	52 (67 ,5 %)	52 (51 ,5 %)	70 (60 ,3 %)	172 (60 ,4 %)
Mittelwert (SD)	9 ,85 (6 ,87)	6 ,59 (5 ,65)	9 ,18 (7 ,57)	8 ,22 (6 ,48)	6 ,98 (5 ,76)	7 ,46 (5 ,52)	10 ,77 (7 ,71)	8 ,91 (6 ,77)	8 ,26 (6 ,50)
Median	9 ,23	4 ,40	8 ,44	6,36	4,44	5,67	9,43	7,13	6,36
Min, Max	0 ,5, 29 ,9	0 ,5, 29 ,2	2 ,1, 18 ,7	0 ,5, 29 ,9	0 ,5, 24 ,4	0 ,5, 24 ,4	2 ,1, 29 ,9	0 ,5, 29 ,9	0 ,5, 29 ,9
Zeit (Monate) bis zum Erreichen einer Abnahme der Phenylalaninwerte im Blut ≤120 µmol/l[f]									
n (%)[e]	78 (54 ,9 %)	69 (48 ,3 %)	5 (41 ,7 %)	142 (52 ,0 %)	52 (50 ,5 %)	44 (57 ,1 %)	47 (46 ,5 %)	58 (50 ,0 %	147 (51 ,6 %)
Mittelwert (SD)	12 ,00 (8 ,26)	7 ,36 (5 ,59)	11 ,47 (7 ,95)	9 ,76 (7 ,48)	9 ,25 (7 ,66)	8 ,71 (6 ,08)	11 ,58 (8 ,37)	10 ,44 (7 ,70)	9 ,82 (7 ,48)
Median	11 ,71	5 ,19	14 ,88	7 ,97	6 ,62	6,29	9,40	8,77	8,05
Min, Max	1,7, 38,1	0,5, 26,6	2,3, 18,7	0,5, 38,1	0,5, 33,4	1,9, 23,9	2,1, 38,1	2,6, 38,1	0,5, 38,1

Die Datenerhebung für Phenylalaninwerte im Blut in Teil 2 (RDT-Phase) von 165-302 wurden für Patienten, deren Behandlung Placebo war, ausgeschlossen.

[a] Das Alter war das Alter zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Elternstudie.

[b] Körpermassenindex (kg/m²): < 25 (Untergewicht/normal); ≥ 25 - < 30 (Übergewicht); ≥ 30 (fettleibig)

[c] nur Probanden mit 165-301 als Elternstudie und mit ADHD RS-IV Unaufmerksamkeitssubskalen.

[d] basierend auf Probanden, die nur die angegebene Phenylalanin-Reduktion im Blut erreichten. Der Ausgangswert war die letzte nicht fehlende Messung vor Beginn der Pegvaliasebehandlung in der ersten Studie, in der eine Person aufgenommen wurde.

	Geschlecht		**Alter (Jahre)[a]**		**Body Mass Index (kg/m²)[b]**			**ADHD RS-IV Unaufmerksamkeitssubskala Score[c]**	
	Männlich (n=142)	**Weiblich (n=143)**	**16 - < 18 (n=12)**	**18 - < 65 (n=273)**	**< 25 (n=103)**	**≥ 25 - < 30 (n=77)**	**≥ 30 (n=101)**	**> 9 (n=116)**	**Gesamt (n=285)**
[e] Die Prozentsätze werden basierend auf der Anzahl der Personen in der Analysepopulation in jeder Spalte berechnet.									
[f] basierend auf Personen, die nur die angegebene Phenylalanin-Reduktion im Blut erreicht haben.									
Quelle: Integrated summary of effectiveness Tabelle 2.7.3.3.2.2. [91]									

4.3.1.3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

BMN 165-301

Bei der Studie BMN 165-301 handelt es sich um eine offene, randomisierte Vergleichsstudie zwischen zwei Pegvaliase-Dosierungen (20 bzw. 40 mg/Tag). An der Studie nahmen bislang nicht mit Pegvaliase behandelte Patienten teil. Die Patienten unterzogen sich einem festgelegten Dosierungsschema bestehend aus Induktion, Titration und Erhaltungstherapie. Die Mehrzahl der Patienten wechselte anschließend in die Studie BMN 165-302.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit werden lediglich qualitativ beschrieben, da es sich bei der Studie um einen Vergleich zweier Pegvaliase-Dosen handelt, die Studie nicht konzipiert war, um die Wirksamkeit zu untersuchen, und eine Placebo- oder Referenzkontrolle fehlt. Zudem erreichten einige Patienten nicht die randomisierte Zieldosis bzw. wurden aufgrund des festgelegten Dosisregimes über einen längeren Zeitraum in Dosen unterhalb der Zieldosis behandelt.

Änderung des Phenylalaninwerts im Blut

Vor der ersten Pegvaliase-Behandlung betrug der mittlere Phenylalaninwert im Blut etwa 1.200 µmol/l. Unter Behandlung mit Pegvaliase 20 mg/Tag und 40 mg/Tag über bis zu 36 Wochen sank der Phenylalaninwert im Blut (LSM, 95% KI) um -239,0 (-301,4, -176,6) µmol/l bzw. -322,9 (-386,0, -259,9) µmol/l ab (Tabelle 4-24). Pegvaliase senkte folglich den Phenylalaninwert im Blut effektiv ab.

Die Responder-Analysen bestätigen, dass Pegvaliase die Phenylalanin-Spiegel bei PKU-Patienten deutlich absenkt. Bei 34,3% bzw. 46,9% der Patienten der 20 bzw. 40 mg/Tag-Pegvaliase-Gruppe lag der Phenylalaninwert im Blut zum Ende der Behandlung hin innerhalb des in der EU gültigen Grenzbereichs von ≤600 µmol/l [30] (Abschnitt 4.3.1.3.1).

Aufgrund der in Kapitel 4.3.1.2.2 und 4.3.1.3.1 beschriebenen, möglichen Verzerrungen könnte die Studie den tatsächlichen Behandlungseffekt von Pegvaliase allerdings unterschätzen. Dafür spricht auch, dass der Phenylalaninwert während der offenen Extension der Studie BMN 165-302 noch einmal deutlich abnahm.

Unaufmerksamkeit gemessen auf der ADHD RS-IV

Die unbehandelten Patienten waren zu Beginn der Studie deutlich mehr in ihrer Aufmerksamkeit beeinträchtigt (im Mittel etwa 10 Punkte, ab 9 Punkten gelten Patienten als symptomatisch) als dies zu Beginn von Teil 2 der Studie BMN 165-302 der Fall war. Unter Behandlung mit Pegvaliase in einer Zieldosis von 20 bzw. 40 mg/Tag nahm der Mittelwert (SD) um -3,7 (5,20) bzw. -3,2 (5,29) Punkte ab (Tabelle 4-40) und erreichte damit das Niveau asymptomatischer bzw. nur relativ wenig in ihrer Aufmerksamkeit beeinträchtigter Patienten (Skalenbereich 0-27 Punkte).

Neurokognitive Funktion und Stimmung gemessen auf der POMS-Skala

Die Stimmung gemessen mittels PKU-spezifischem POMS-TMD-Fragebogen besserte sich ausgehend von 16,4 (13,45) bzw. 15,4 (13,13) Punkten unter Pegvaliase 20 bzw. 40 mg/Tag um -8,2 (12,25) bzw. -6,0 (13,91) Punkte. Der Grad der Verwirrtheit nahm um -1,3 (2,21) bzw. -1,4 (2,64) Punkte ab und die Stimmung auf der generischen POMS-TMD-Skala um -16,6 (29,20) bzw. -11,6 (31,18) Punkte (Tabelle 4-50).

Eine seperate Analyse zeigte, dass die Änderung der Verwirrtheit auf der POMS-Skala (2,74 Punkte, 95% KI 1,98, 3,51, p<0,00) bei einer MCID von 1,97 Punkten klinisch relevant ist. Auch hinsichtlich der Änderung der Stimmung auf der PKU-spezifischen POMS-Skala zeigten sich bei MCIDs von 6,11, 1,03 bzw. 1,56 Punkten klinisch relevante Verbesserungen unter Pegvaliase hinsichtlich der TMD-Skala (7,15 Punkte, 95% KI 5,02, 9,28, p<0,000) sowie der Domänen „Verwirrtheit“ (1,31 Punkte, 95% KI 0,92, 1,71, p<0,000) und „Spannung“ (1,78 Punkte, 95% KI 1,16, 2,39, p=0.001).

Natürliche Proteinaufnahme

Mittlere Steigerungen der täglichen Proteinaufnahme aus natürlichen Lebensmitteln gegenüber dem Ausgangswert wurden zu den meisten Zeitpunkten beobachtet. Die Mittleren und medianen prozentualen Steigerungen der Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung gegenüber dem Ausgangswert wurden ab Woche 16 beobachtet. In Woche 28 waren der Mittelwert (SD) und der mediane Anstieg gegenüber Baseline 0,9 (18,82) g bzw. 3,2 g in der 20mg/Tag-Dosisgruppe und 10,3 (26,32) g bzw. 5,9 g in der 40mg/Tag-Dosisgruppe.

Verträglichkeit und Sicherheit

Überblick der aufgetretenen UEs

Die Verträglichkeit und Sicherheit wird für den Gesamtzeitraum von 165-301 und 302 anhand der I/T/M Population beschrieben, um die Sicherheit von Pegvaliase über Induktion, Titration und Erhaltungsphase zu beschreiben.

BMN 165-302

Die Ergebnisse beziehen sich auf die mITT-Population der placebokontrollierten Doppelblindphase Teil 2, in die Patienten eingeschlossen wurden, deren Phenylalaninwert im Blut während der Pegvaliase-Vorbehandlung um mindestens 20% abgesunken war. Des

Weiteren werden die Langzeitergebnisse aus der Teil 4 herangezogen und dabei die mITT und ITT Population analysiert.

Änderung des Phenylalaninwerts im Blut

In der Doppelblindphase Teil 2 blieb der Effekt von Pegvaliase auf den Phenylalaninwert im Blut unter fortgesetzter Behandlung erhalten (559,2 µmol/l in Woche 8). Nach Absetzen von Pegvaliase stiegen die Werte unter Placebo demgegenüber wieder auf das Ausgangsniveau vor der Pegvaliase-Therapie an und erreichten im Mittel Werte, die weit oberhalb des bei PKU-Patienten tolerablen Bereichs lagen (1.509,0 µmol/l Placebo 20 mg/Tag, 1.164,4 µmol/l Placebo 40 mg/Tag). Zum Ende von Teil 2 waren die Unterschiede (Mittelwert, 95% KI) zugunsten von Pegvaliase gegenüber Placebo 20 mg/Tag mit -923,25 µmol/l (-1135,04, -711,46) und Placebo 40 mg/Tag mit -638,27 µmol/l (-858,97, -417,57) sehr deutlich und mit $p<0,0001$ hoch signifikant (Tabelle 4-29). Ein derartig großer Behandlungseffekt ist durch kleine Unterschiede hinsichtlich der Nahrungsproteinaufnahme oder andere Störgrößen kaum erklärbar, zumal die Patienten mehrheitlich keine strikte proteinarme Diät einhielten.

Alle Sensitivitätsanalysen bestätigen die Primäranalyse und zeigen übereinstimmend einen sehr deutlichen und hoch signifikanten Vorteil von Pegvaliase gegenüber Placebo (Tabelle 4-30).

Die Responder-Analysen bezogen auf Phenylalanin im Blut bestätigen die Wirksamkeit von Pegvaliase verglichen mit Placebo: Bei etwa der Hälfte der Patienten der Pegvaliase-Gruppe lagen die Phenylalaninwerte zum Ende von Teil 2 bei 360 µmol/l oder niedriger und bei 46,9% sogar bei 120 µmol/l oder niedriger (Tabelle 4-32). In Anbetracht des Normbereichs von etwa 60 µmol/l bei Gesunden [17], ist dieses Ergebnis bemerkenswert. Bei nur einem Patienten der Placebogruppe lag der Wert in Woche 8 bei 600 µmol/l oder niedriger (Tabelle 4-32). Bei 83,7% der Patienten der Pegvaliase-Gruppen und nur 20,0% der Patienten der Placebogruppe blieb der Phenylalaninwert im Blut mindestens 20% niedriger als der Wert vor der ersten Pegvaliase-Behandlung. Dementsprechend blieb der Effekt der vorherigen Pegvaliase-Behandlung unter fortgesetzter Therapie bei der Mehrzahl der Patienten erhalten, während die Werte nach Absetzen von Pegvaliase unter Placebo bei der Mehrzahl innerhalb von nur 8 Wochen entgleisten.

Ergebnisse der Langzeitdaten aus Teil 4 der Studie BMN 165-302 zeigen, dass ausgehend von einem mittleren Phenylalaninwert im Blut von 1.232,7 µmol/l (SD 386.36) vor der ersten Pegvaliase-Behandlung der Wert (SD) um -31.1% (49.78), -58.3% (40.65) und -61.1% (45.35) bis zu Baseline, Woche 25 bzw. 41 von Teil 4 sank (Gesamtpopulation, N=202). Die Analyse mit LOCF-Imputation bestätigt diese Ergebnisse und der Phenylalaninwert im Blut (SD) war zu Baseline, in Woche 25 bzw. 48 um -31.1% (49.78), -55.2% (43.05) bzw. -57.5% (47.49) niedriger als vor der ersten Behandlung mit Pegvaliase (Tabelle 4-33).

Ergebnisse über 36 Monate, die auf die Ausgangswerte aus der Studie BMN 165-301 bezogen sind, zeigen, dass Pegvaliase auch über einen langen Zeitraum die Phenylalaninwerte weiter senkt. Der mittlere Baseline Phenylalaninwert in der Studie BMN 165-301 lag bei 1.233 µmol/l und konnte nach 12 Monaten auf 587 µmol/l, nach 24 Monaten auf 345 µmol/l und nach 36

Monaten auf 341 µmol/l gesenkt werden. Dies entspricht einer durchschnittlichen Veränderung von 956 µmol/l (p<0,0001, KI -1112, -800) (Tabelle 4-82).

Unaufmerksamkeit gemessen auf der ADHD RS-IV

Während der 8-wöchigen Behandlung zeigen sich hinsichtlich der Aufmerksamkeitsstörungen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Pegvaliase-Gruppe und den Placebogruppen (Tabelle 4-42). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis (Tabelle 4-43). Die Behandlungsdauer in Teil 2 war zu kurz, um eine Änderung beobachten zu können. Die Behandlungsdauer wurde in Abstimmung mit den Prüfärzten absichtlich kurz gewählt, um die Patienten der Placebo-Gruppe keiner Verschlechterung der neurokognitiven- und psychiatrischen Symptome auszusetzen.

Betrachtet man die Ergebisse aus Teil 4 der Studie BMN 165-302 so kann man sehen, dass ausgehend von einem Wert (SD) von 9,8 Punkten (6,12) vor der ersten Pegvaliase-Behandlung sich die Unaufmerksamkeit der Patienten unter Behandlung mit Pegvaliase über 41 Wochen in Teil 4 um -5,2 Punkte (SD 5,89) besserte. Dies enspricht der MCID von 5,2 Punkten und ist somit patientenrelevant. Die LOCF-Analyse bestätigt das Ergebnis und der Ausgangswert nahm auch bei LOCF-Imputation um fast die Hälfte ab (-5,0 Punkte, SD 5,80). Auch nach 36 Monaten konnte der ADHD Score auf der Unaufmerksamkeitssubskala, bezogen auf die Baseline-Werte aus der Studie BMN 165-301, weiter gesenkt werden. Der mittlere Score lag demnach bei 3,7 Punkten, was einer Veränderung gegenüber Baseline von -6,7 Punkten (p<0.0001, KI -8,04, -5,39) enspricht und somit als patientenrelevant einzustufen ist, da dies oberhalb der MCID von 5,2 Punkten liegt (Tabelle 4-82).

Neurokognitive Funktion und Stimmung gemessen auf der POMS-Skala

Im Gruppenvergleich zu Placebo über 8 Wochen zeigte sich bei keiner der POMS-Analysen ein signifikanter Unterschied (Tabelle 4-54). Zu Beginn von Teil 2 waren die bereits seit längerem mit Pegvaliase vorbehandelten Patienten insgesamt nur wenig beeinträchtigt (jeweils bezogen auf die Pegvaliase-Gruppe, höchster = schlechtester Wert): PKU-spezifischen POMS-TMD 8,0 Punkte auf einer Skala von -20 bis 144 Punkte, PKU-spezifische POMS Domäne Verwirrtheit 2,2 Punkte auf einer Skala von 0-12 Punkten und POMS-TMD 21,6 Punkte auf einer Skala von -32 bis 200 Punkten. Daher war insbesondere in Anbracht der nur 8-wöchigen Behandlungsphase ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen kaum zu erwarten.

Tabelle 4-81 gibt einen Überblick der Ergebnisse der Doppelblindphase Teil 2.

Um den Einfluss von Pegvaliase auf die Stimmung zu zeigen, werden die Ergebnisse aus Teil 4 der Studie BMN 165-302 miteinbezogen. Bezogen auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Behandlung verbesserte sich die Stimmung der Patienten bis zur Woche 41 von Teil 4 im Mittel (SD) um -9,8 Punkte (14,36; PKU-spezifische POMS-TMD-Skala) und -18,9 Punkte (33,72; POMS-TMD-Skala). Nach 36 Monaten konnte eine noch deutlichere Verbesserung gemessen werden. Die PKU-POMS-TMD Skala verbessere sich von anfangs einem mittleren Wert von 15,9 Punkten auf 6,1 Punkte nach 36 Monaten. Dies entspricht einer Veränderung von -9,5 Punkten (p <0.0004, KI -14,4, -4,6). Und ist bei einer MCID von 6,11 klinisch relevant. Für die

POMS-TMD-Skala wird eine Veränderung 15,53 Punkten als klinisch relevant angesehen, so dass eine Veränderung von -20,4 Punkten deutlich oberhalb dieser MCID liegt und damit als patientenrelevant einzustufen ist. Das Ausmaß der Verwirrtheit (PKU-spezifische POMS-Skala) besserte sich aus Sicht der Patienten um -2,2 Punkte (SD 3,1) (p <0.0001, 95% KI -3,06, -1,33) (Tabelle 4-82). Diese Verbesserung liegt auch deutlich über der MCID von 1,03 und ist somit ebenfalls als patientenrelevant anzusehen.

Natürliche Proteinaufnahme

In Teil 2 wurde die tägliche Gesamtproteinzufuhr aus medizinischer Nahrung und tägliche Phenylalaninzufuhr bewertet und es konnte kein Einfluss auf die Ergebnisse der Phenylalaninwerte im Blut gezeigt werden. Wie bereits bei den neurokognitiven Endpunkten ist die Dauer des Teil 2 zu kurz, um signifikante Veränderungen beobachten zu können.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie 165-301 und der Langzeitergebnisse aus Teil 4 zeigt, dass die Patienten die Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung im Verlauf der Studie kontinuierlich steigern konnten. Die Proteinaufnahme lag zu Anfang der Studie BMN 165-301 bei 38,5 g (27,7), nach 12 Monate bei 47,4 g (28,6), nach 24 Monaten bei 54,3 g (26,8) und nach 36 Monaten bei 72,2 g (27,4). Dies entspricht einer Veränderung nach 36 Monaten von 27 g (p<0.0001, KI 17.1, 37.4). Gleichzeitig haben die Patienten die Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln stark eingeschränkt, von anfangs 26,3 g auf 9,2 g (17,4) nach 36 Monaten, was einer Veränderung von -14,6 g enspricht (p<0.0039 KI -24.16, -4.94) (Tabelle 4-82).

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Wirksamkeit

Tabelle 4-81: Übersicht der Ergebnisse der randomisierten Studie BMN 165-302 (Teil 2) während 8 Wochen

Endpunkt jeweils bezogen auf Teil 2 (mITT-Population)	**Pegvaliase vs. Placebo LSM (95% KI)**	**p-Wert**
Änderung des Phenylalaninwerts im Blut (Tabelle 4-29)		
Pegvaliase vs. Placebo (20 mg/Tag)	-923,25 (-1135,04, -711,46)	<0,0001
Pegvaliase vs. Placebo (40 mg/Tag)	-638,27 (-858,97, -417,57)	<0,0001
Änderung der Aufmerksamkeitsstörungen gemessen auf der ADHD RS-IV (Tabelle 4-42)		
Pegvaliase vs. Placebo (20 mg/Tag)	0,50 (-2,07, 3,06)	0,7007
Pegvaliase vs. Placebo (40 mg/Tag)	1,64 (-1,16, 4,45)	0,2469
Änderung der Stimmung auf der PKU-spezifischen POMS-TMD-Skala (Tabelle 4-54)		
Pegvaliase vs. Placebo (20 mg/Tag)	-3,09 (-10,31, 4,13)	0,3968
Pegvaliase vs. Placebo (40 mg/Tag)	0,08 (-7,59, 7,75)	0,9844
Änderung der Verwirrtheit auf der PKU-spezifischen POMS-TMD-Skala (Tabelle 4-54)		

Endpunkt jeweils bezogen auf Teil 2 (mITT-Population)	**Pegvaliase vs. Placebo LSM (95% KI)**	**p-Wert**
Pegvaliase vs. Placebo (20 mg/Tag)	-0,82 (-2,28, 0,63)	0,2612
Pegvaliase vs. Placebo (40 mg/Tag)	-0,00 (-1,57, 1,56)	0,9969
Änderung der Stimmung auf der POMS-TMD-Skala (Tabelle 4-54)		
Pegvaliase vs. Placebo (20 mg/Tag)	-3,05 (-18,55, 12,45)	0,6963
Pegvaliase vs. Placebo (40 mg/Tag)	3,97 (-12,58, 20,52)	0,6342

ADHD-RS IV: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Ratung Scale IV, KI: Konfidenzinterval, LSM: Least square mean, POMS: Profile of Mood State. TMD: Total Mood Disturbance, vs.: V*ersus*

Der ADHD RS-IV-Fragebogen zur Erfassung der Unaufmerksamkeit umfasst Werte zwischen 0 und 27 Punkten. Höhere Werte entsprechen dabei stärkeren Beeinträchtigungen und bei Werten oberhalb von 9 Punkten liegen in der Regel Symptome vor. Die MCID liegt bei 5,2 Punkten [28, 34].

Die PKU-spezifische POMS-Skala zur Messung der Gesamtstimmung (TMD) umfasst Werte zwischen -20 (bester Wert) und 144 Punkten (schlechtester Wert) und die Verwirrtheitsskala Werte zwischen 0 (bester Wert) und 12 Punkten (schlechtester Wert). Die generische POMS-TMD-Skala kann Werte zwischen -32 Punkten (bester Wert) und 200 Punkten (schlechtester Wert) annehmen.

Für den Self-rated POMS TMD wird ein MCID von 15,53 und für den PKU-POMS TMD ein MCID von 6,11 geschätzt. Für die Skala Verwirrtheit wird der Self-rated PKU-POMS auf 1,03 geschätzt [28, 36].

Tabelle 4-82: Übersicht der Ergebnisse der Langzeitdaten aus Teil 4 der Studie BMN 165-302 im Vergleich zu Baseline BMN 165-301 (ITT-Population) – Datenschnitt Februar 2018

	Baseline	**12 Monate**	**18 Monate**	**24 Monate**	**36 Monate**
Phenylalanin im Blut (µmol/l)					
n	261	169[1]	125[1]	90[1]	48[1]
Mittelwert (SD)	1233 (386)	587 (543)	390 (469)	345 (453)	341 (465)
Median	1221	521	145	130	80,5
Min, Max	285, 2330	0, 2001	0, 1983	0, 1778	0, 1647
Veränderung gegenüber Baseline Mittelwert (SD)		-639 (585)	-883 (565)	-873 (566)	-956 (536)
Median		-616 (588)	-920	-965	-913
Min, Max		2143, 596	-2186, 361	-2116, 708	-1935, 146
p-Wert		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
95% KI		-728, -550	-983 -783	-991, -754	-1112, -800
ADHD Unaufmerksamkeits-Subskala (Prüfarzt-berichtet)					
n	253	178	175	167	97
Mittelwert (SD) Unaufmerksamkeits-Score	9,8 (6,1)	5 (4,9)	4,6 (4,7)	4,2 (4,6)	3,7 (5)
Median		3,0	3,0	3,0	1,0
Min, Max		0,0, 20,0	0,0, 25,0	0,0, 19,0	0,0, 20,0

	Baseline	**12 Monate**	**18 Monate**	**24 Monate**	**36 Monate**
Veränderung gegenüber Baseline (n)[2] Mittelwert (SD) Median Min, Max p-Wert 95% KI	-	n=172 -4,7 (5,6) -4 -22,0, 12,0 <0,0001 -5,55, -3,86	n=168 -5,3 (5,9) -5 -22,0, 10,0 <0,0001 -6,16, -4,36	n=160 -5,9 (6,1) -5 -24,0, 9,0 <0,0001 -6,81, -4,92	n=92 -6,7 (6,4) -5,5 -25,0, 7,0 <0,0001 -8,04, -5,39
ADHD Unaufmerksamkeits-Subskala (Prüfarzt-berichtet) bei Patienten mit einem Baseline-Score >9					
n	116	80	78	76	45
Mittelwert (SD) Unaufmerksamkeits-Score Median Min, Max	15,3 (4,1) 15 10,0, 26,0	7,6 (4,9) 7 0, 20,0	6,6 (5) 5,5 3, 10,0	5,9 (4,9) 5,5 0, 19,0	5,1 (5,6) 3,0 0, 20,0
Veränderung gegenüber Baseline (n)[2] Mittelwert (SD) Median Min, Max p-Wert 95% KI	-	n=80 -7,8 (5,5) -7 -22, 6 <0,0001 -9,06, -6,61	n=78 -8,9 (5,8) -9 -22, 2 <0,0001 -10,19, -7,58	n=76 -9,6 (5,9) -10 -24, 7,0 <0,0001 -11,-8,29	n=45 -10,6 (6,4) -12 -25,0, 5,0 <0,0001 -12,48, -8,63
POMS-TMD-Skala (Selbstberichtet)					
n	170	181	178	169	100
Mittelwert (SD) Unaufmerksamkeits-Score Median Min, Max	35,5 (31,9) 29,5 -24, 128	21,3 (31,2) 12 -29, 119	16,2 (29,2) 9,5 -32, 131	18 (29,7) 10 -32, 121	15,9 (31,5) 7,5 -25, 155
Veränderung gegenüber Baseline (n) Mittelwert (SD) Median Min, Max p-Wert 95% KI		130 -16,8 (33) -16,5 -103, 65 <0,0001 -22,5, -11,2	123 -20 (34,2) -20,0 -121, 82 <0,0001 -26,2, -14	117 -20 (35,5) -17,0 -132, 70 <0,0001 -26,6, -13,6	100 -20,4 (43,6) -18,0 -120, 155,0 <0,0016 -32,64, -8,11
PKU-spezifische POMS-TMD-Skala (Selbstberichtet)					
n	170	181	178	169	100
Mittelwert (SD) Unaufmerksamkeits-Score Median Min, Max	15,9 (13,3) 14,0 -9, 53	8,5 (12,5) 5,0 -11, 41	6,4 (11,8) 4,0 -12, 49	6,6 (12,0) 4,0 -12, 47	6,1 (12,5) 4,0 -12, 54
Veränderung gegenüber Baseline (n) Mittelwert (SD) Median Min, Max p-Wert		n=130 -8,2 (13,7) -9,0 -44, 23 <0,0001	n=123 -9,6 (14,2) -10,0 -48, 27 <0,0001	n=117 -10,2 (14,7) -10,0 -57, 22 <0,0001	n=51 -9,5 (17,9) -9 -46, 58 <0,0004

	Baseline	**12 Monate**	**18 Monate**	**24 Monate**	**36 Monate**
95% KI		-10,5, -5,8	-12,2, -7,1	-12,9, -7,5	-14,4, -4,6
PKU-spezifische POMS Verwirrtheits-Subskala (selbst-berichtet)					
n	170	181	178	169	100
Mittelwert (SD) Verwirrtheits-Score Median Min, Max	4 (2,7) 4,0 0, 11,0	2,4 (2,1) 2,0 0, 8,0	2,1 (2,2) 2,0 0, 10,0	2 (2,1) 1,0 0, 9,0	1,8 (2,1) 1,0 0, 9,0
Veränderung gegenüber Baseline (n)[2] Mittelwert (SD) Median Min, Max p-Wert 95% KI	-	n=130 -1,6 (2,5) -1 -7,0, 5,0 <0,0001 -2,06, -1,20	n=123 -2 (2,8) -2 -9,0, 6,0 <0,0001 -2,46, -1,47	n=117 -2,2 (2,7) -2 -11,0, 4,0 <0,0001 -2,67, -1,70	n=51 -2,2 (3,1) -2 -11,0, 6,0 <0,0001 -3,06, -1,33
Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung (g)					
n	250	160	111	84	46
Mittelwert (SD) Median Min, Max	38,5 (27,7) 29,9 3,6, 155,5	47,4 (28,6) 37,7 6,9, 128,8	50,29 (26,58) 49,07 28,2, 66,7	54,3 (26,8) 51,13 11,4, 126,7	72,2 (27,4) 73,85 25, 153,6
Veränderung gegenüber Baseline (n)[2] Mittelwert (SD) Median Min, Max p-Wert 95% KI	-	n=154 9 (25) 4 - 76, 107,4 <0,0001 4,69, 12,76	n=106 12 (25) 9 -60,2, 85,5 <0,0001 7,27, 16,81	n=81 16 (28) 14 -52,7, 93,8 <0,0001 9,32, 21,67	n=44 27 (34) 25 -57, 100,9 <0,0001 17,1, 37,4
Proteinaufnahme aus medizinischer Nahrung (g)					
n	250	160	111	84	46
Mittelwert (SD) Median Min, Max	26,3 (28,5) 16,8 0, 120,0	24,2 (26) 15,8 0, 95,0	18,2 (24,5) 0 0, 90,0	20,3 (25,6) 0 0, 90,6	9,18 (17,4) 0 0, 62,5
Veränderung gegenüber Baseline (n)[2] Mittelwert (SD) Median Min, Max p-Wert 95% KI		154 -4,5 (23) 0 -107, 62,5 <0,0170 -8,14, -0,81	106 -10,47 (23,1) 0 -106,6, 62,5 <0,0001 -14,92, -6,01	81 -9,2 (24,7) 0 -60, 90,6 <0,0012 -14,7, -3,77	44 -14,6 (31,6) 0 -120, 62,5 <0,0039 -24,16, -4,94

SD: standard deviation, g: Gramm, n: Anzahl der Patienten, ADHD: attention deficit hyperactivity disorder, POMS: Profile of mood state, n.a.:nicht angegeben

1 Anzahl der Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts den Zeitpunkt (Monat 12/Monat 18/Monat 24/Monat 36) der Behandlung erreicht haben und für diesen Zeitpunkt eine geplante Phenylalanin-Bewertung hatten.

2 Die Veränderung gegenüber der Basislinie basierte auf Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Nicht alle Probanden hatten einen Basiswert für ADHS-Unaufmerksamkeit und POMS-Verwirrungswert, der zu Beginn der Studie ermittelt wurde.

Der ADHD RS-IV-Fragebogen zur Erfassung der Unaufmerksamkeit umfasst Werte zwischen 0 und 27

	Baseline	12 Monate	18 Monate	24 Monate	36 Monate
Punkten. Höhere Werte entsprechen dabei stärkeren Beeinträchtigungen und bei Werten oberhalb von 9 Punkten liegen in der Regel Symptome vor. Die MCID des ADHD RS IV Unaufmerksamkeit liegt bei 5,2 Punkten [28, 34]. Die PKU-spezifische POMS-Skala zur Messung der Gesamtstimmung (TMD) umfasst Werte zwischen -20 (bester Wert) und 144 Punkten (schlechtester Wert) und die Verwirrtheitsskala Werte zwischen 0 (bester Wert) und 12 Punkten (schlechtester Wert). Die MCID des POMS TMD (selbst berichtet) liegt bei 15,53, des PKU-POMS-TMD bei 6,11 und die der PKU POMS Verwirrtheitsskala bei 1,03 [28, 36]. Quelle: BioMarin_blood_phe_over_time_itt, BioMarin_ADHD IA over time_ITT, BioMarin_ADHD IA GT 9 over time_ITT, BioMarin_POMS_TMD_ITT, BioMarin_PKU_POMS_TMD_ITT, BioMarin_PKU_POMS_Confusion_ITT, BioMarin_natural_protein_over_time_itt					

Verträglichkeit und Sicherheit

Bei Pegvaliase handelt es sich um eine einzigartige Medikamentenklasse, die als Enzymsubsititutionstherapie eingesetzt wird. Das „therapeutische Protein" kann eine Immunantwort auslösen und besitzt daher immungenes Potential mit den damit verbundenen Nebenwirkungen. Diese können stark variieren und treten als Injektionsreaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen, allergische oder anaphylaktische Reaktionen auf. Dabei kann es einen zeitlichen Zusammenhang zwischen der Proteinverabreichung und Schwere der Symptome geben. Die Behandlung von Patienten mit der Enzymsubstitutionstherapie kann mit Überempfindlichkeitsreaktionen von unterschiedlicher klinischer Relevanz in Verbindung gebracht werden, die von Antikörperreaktionen ohne oder mit leicht moderater klinischer Manifestation bis hin zu schweren Reaktionen reichen.

Die Ergebnisse zur Verträglichkeit und Sicherheit werden für die gesamte I/T/M-Population (Induction/Titration/Maintenance) von 285 Patienten über den gesamten Studienverlauf (Phase-2-Studie bzw. BMN 165-301 und BMN 165-302) dargestellt. Dies ist die klinisch relevante Population, da sie alle Patienten umfasst, die Pegvaliase mit dem in der Fachinformation empfohlenen I/T/M-Dosierungsschema erhielten. Es zeigte sich, dass mit diesem Ansatz die Mehrheit der Patienten mit einem tolerierbaren Sicherheitsprofil eine deutliche Reduktion der Phenylalaninwerte im Blut erreicht. Es zeigte sich, dass die meisten der UEs von Grad 1 (7,7%) und Grad 2 (68,8%) waren (Tabelle 4-68) und keine Dosisanpassung oder -unterbrechung erforderlich war. Die UEs gingen nach Einleitung zusätzlicher Sicherheitsmaßnahmen, die u.a. eine Prämedikation umfasste, zurück. Außerdem gingen die Abbruchraten im Laufe der Zeit zurück.

Eine Übersicht über die Inzidenz expositionsadjustierter Unerwünschter Ereignisse nach Behandlungsphase in der I/T/M Population ist in Tabelle 4-83 dargestellt. Es zeigt sich, dass die expositionsbereinigten Ereignisraten mit der Zeit zurückgingen und sich bei anhaltender Exposition gegenüber Pegvaliase stabilisierten. Die Ereignisrate für alle UEs war während der frühen Behandlungsphase etwa dreimal höher (58,17 UEs/Personenjahr) als in der späten Behandlungsphase (18,03 UEs/Personenjahre). Darüber hinaus gingen die Ereignisraten für alle UEs innerhalb der späten Behandlungsphase von 24,61 UEs/Personenjahre (bei >6 Monaten bis ≤1 Jahr) auf 19,30 UEs/Personenjahr (bei >1 Jahr bis ≤2 Jahre), 13,43 UEs/Personenjahre (bei >2 Jahren bis ≤3 Jahre) und auf 10,05 UEs/Personenjahr nach >3 Jahren zurück. Dieser

Zusammenhang zwischen früher Behandlungsphase und höheren Ereignisraten für die meisten UEs ist darauf zurückzuführen, dass während der Titrationsperiode die frühe Immunreaktion gegen Pegvaliase ihren Höhepunkt erreicht und somit UEs im Allgemeinen eher auftreten.

Tabelle 4-83: Übersicht über die Inzidenz expositionsadjustierter Unerwünschter Ereignisse nach Behandlungsphase in der I/T/M Population

Anzahl der Patienten mit Ereignis (%) **Anzahl der Ereignisse (Ereignisrate pro Personenjahre)**	**Frühe Behandlungs-phase (≤ 6 Monate) (n=285)**	**Späte Behandlungsphase (> 6 Monate)**					**Gesamt (N=285)**
		> 6 Monate bis ≤ 1 Jahr (n=230)	**> 1 Jahr to ≤ 2 Jahre (n=208)**	**> 2 Jahre bis ≤ 3 Jahre (n=106)**	**> 3 Jahre (n=41)**	**Total (n=231)**	
Gesamte Behandlungsexposition (Personenjahre)	**126,9**	**106,3**	**184,3**	**106,4**	**55,1**	**452,5**	**579,6**
UEs							
UE	284 (99,6%) 7.381 (58,17)	220 (95,7%) 2.616 (24,61)	201 (96,6%) 3.558 (19,30)	129 (94,2%) 1.429 (13,43)	74 (82,2%) 554 (10,05)	229 (99,1%) 8.157 (18,03)	285 (100,0%) 15.538 (26,81)
UEs, die vom Prüfer als mit dem Prüfpräparat zusammenhängend bewertet werden.	282 (98,9%) 6.040 (47,60)	184 (80,0%) 1.513 (14,23)	176 (84,6%) 1.655 (8,98)	82 (59,9%) 518 (4,87)	33 (36,7%) 166 (3,01)	213 (92,2%) 3.852 (8,51)	285 (100,0%) 9.892 (17,07)
UEs, die zu einer Dosisreduktion führen	59 (20,7%) 160 (1,26)	17 (7,4%) 28 (0,26)	33 (15,9%) 50 (0,27)	16 (11,7%) 23 (0,22)	4 (4,4%) 6 (0,11)	56 (24,2%) 107 (0,24)	103 (36,1%) 267 (0,46)
UEs, die zu einem Dosisabbruch führten	69 (24,2%) 209 (1,65)	20 (8,7%) 43 (0,40)	25 (12,0%) 44 (0,24)	8 (5,8%) 10 (0,09)	4 (4,4%) 5 (0,09)	45 (19,5%) 102 (0,23)	98 (34,4%) 311 (0,54)
UEs, die zum Therapieabbruch führen	30 (10,5%)	3 (1,3%)	8 (3,8%)	0	0	11 (4,8%)	41 (14,4%)
UEs, die zum Studienabbruch führen	18 (6,3%)	4 (1,7%)	4 (1,9%)	0	0	8 (3,5%)	26 (9,1%)
SUEs							
SUEs	24 (8,4%) 27 (0,21)	16 (7,0%) 21 (0,20)	16 (7,7%) 20 (0,11)	5 (3,6%) 6 (0,06)	3 (3,3%) 4 (0,07)	34 (14,7%) 51 (0,11)	57 (20,0%) 78 (0,13)
SUEs die vom Prüfer als mit dem Prüfpräparat zusammenhängend bewertet werden	17 (6,0%) 19 (0,15)	9 (3,9%) 11 (0,10)	7 (3,4%) 7 (0,04)	1 (0,7%) 1 (0,01)	0 0	15 (6,5%) 19 (0,04)	32 (11,2%) 38 (0,07)
SAEs, die zum Therapieabbruch führen	11 (3,9%)	2 (0,9%)	2 (1,0%)	0	0	4 (1,7%)	15 (5,3%)
SAEs, die zum Studienabbruch führen	8 (2,8%)	2 (0,9%)	1 (0,5%)	0	0	3 (1,3%)	11 (3,9%)
UEs mit CTCAE Grad ≥ 3	42 (14,7%) 54 (0,43)	11 (4,8%) 19 (0,18)	15 (7,2%) 18 (0,10)	5 (3,6%) 8 (0,08)	3 (3,3%) 3 (0,05)	32 (13,9%) 48 (0,11)	67 (23,5%) 102 (0,18)
Tod	1 (0,4%)	0	0	0	0	0	1 (0,4%)

Anzahl der Patienten mit Ereignis (%) **Anzahl der Ereignisse (Ereignisrate pro Personenjahre)**	**Frühe Behandlungs-phase (≤ 6 Monate) (n=285)**	**Späte Behandlungsphase (> 6 Monate)**					**Gesamt (N=285)**
		> 6 Monate bis ≤ 1 Jahr (n=230)	**> 1 Jahr to ≤ 2 Jahre (n=208)**	**> 2 Jahre bis ≤ 3 Jahre (n=106)**	**> 3 Jahre (n=41)**	**Total (n=231)**	
UE: Unerwünschtes Ereignis; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; I/T/M: Induction, Titration, Maintenance (Population): SUE: Schweres Unerwünschtes Ereignis, n= Anzahl Quelle: Summary of clinical efficacy							

Die häufigsten UEs (nach PT), die in der I/T/M-Population gemeldet wurden, waren Arthralgie (72,6%), Reaktionen an der Injektionsstelle (64,9%), Kopfschmerzen (51,2%) und Erythem an der Injektionsstelle (50,2%). Ebenso beinhalteten die UEs (nach PT) mit den höchsten expositionsadjustierten Ereignisraten Reaktionen an der Injektionsstelle (3,22 UEs/Personenjahre), Arthralgien (2,14 UEs/Personenjahre), Kopfschmerzen (1,45 UEs/Personenjahre) und Erythem an der Injektionsstelle (1,24 UEs/Personenjahre). Ausgenommen Arthralgie und Kopfschmerzen handelt es sich bei diesen sehr häufigen UEs ausschließlich um lokale Injektionsreaktionen.

Alle Patienten in der I/T/M-Population hatten mind. ein UE, wobei die Mehrheit der UEs mild bis moderat war (Grad 1 7,7% und Grad 2 68,8%, Tabelle 4-68) und keine Dosisunterbrechung oder Anpassung nötig war. 16 von 285 (6%) Patienten erlebten 25 akute systemische Überempfindlichkeitsreaktionen aller Schweregrade, die auf einem akuten Auftreten von Haut- und/oder Schleimhautmanifestationen und zumindest entweder einem Atemwegskompromiss oder einem reduzierten Blutdruck (oder damit verbundenen Symptomen einer Funktionsstörung des Endorgans) beruhen [28]. Die Manifestationen umfassten eine Kombination aus folgenden akuten Anzeichen und Symptomen: Synkope, Hypotonie, Hypoxie, Dyspnoe, Keuchen, Brustschmerzen/Brustengpässe, Tachykardie, Angioödem (Schwellungen von Gesicht, Lippen, Augen und Zunge), Hautrötungen, Ausschlag, Urtikaria, Juckreiz und gastrointestinale Symptome (Erbrechen, Übelkeit und Durchfall). Vier von 16 (1%; 4/285) Patienten erlebten insgesamt 5 Episoden akuter systemischer Überempfindlichkeitsreaktionen, die als schwerwiegend eingestuft wurden, basierend auf: Zyanose oder Sauerstoffsättigung (SpO2) kleiner oder gleich 92%, Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 90 mm Hg bei Erwachsenen) oder Synkopen. Im Verlauf der Studien BMN 165-301 und -302 wurden zusätzliche Sicherheitsvorkehrungen getroffen. Vor Implementation der Sicherheitsmaßnahmen betrug die Ereignisrate hinsichtlich Anaphylaxien gemäß der NIAID/FAAN-Kriterien 0,215 und danach 0,081 pro Personenjahr (CSR 302 S. 392, 393). Dies zeigt, dass die Maßnahmen erfolgreich waren.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie***

Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-85: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-88: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.6.***

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-89: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-91: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.6.***

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen***

Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Historischer Vergleich zwischen Pegvaliase (Phase 3-Studien) und Sapropterin plus proteinrestriktiver Diät oder proteinrestriktiver Diät allein (Patientenregister) bei PKU-Patienten

Studiendesign und Studienpopulation

Tabelle 4-92: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	**Studiendesign** **<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>**	**Population** **<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** **<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
BMN 165-301	RCT, offen, Parallel-gruppenstudie	Erwachsene mit PKU im Alter zwischen 18 und 70 Jahren (zeitweise ab 16 Jahre); Phenylalaninwert im Blut >600 µmol/l; nicht mit Pegvaliase vorbehandelt, im Studienverlauf möglichst keine Änderung der Proteinaufnahme und soweit möglich, stabile Dosis bestimmer Begleitmedikationen (neuropsychiatrische Erkrankungen)	Induktion: Pegvaliase 2,5 mg/ Woche (20 mg/Tag-Dosisgruppe) (n=131 randomisiert) Pegvaliase 2,5 mg/ Woche (40 mg/Tag-Dosisgruppe) (n=130 randomisiert) Titration: Aufdosierung bis zu einer Zieldosis von 20 oder 40 mg/Tag Pegvaliase Erhaltung: Pegvaliase 20 oder 40 mg/Tag Jeweils s.c. Selbstinjektion	Screening: Tag -28 bis Tag 0 Induktion: Vier Wochen (Studienwoche 1-4) Titration: Individuell zwischen sechs und 30 Wochen (Studienwoche 5-34) Erhaltung: Mindestens drei Wochen bei einer Dosis von 20 bzw. 40 mg/Tag Gesamtbehandlung: Mindestens 26[1] bis höchstens 36 Wochen	USA 21. Mai 2013 bis 25. November 2015	Primäres Ziel: Sicherheit und Verträglichkeit von Pegvaliase nach einem festgelegten Dosierungsschema bestehend aus Induktion, Titration und Erhaltung bei Zieldosen von 20 und 40 mg/Tag Inzidenz von TEAEs, UE-Kategorien sowie UEs von besonderem Interesse und signifikante und klinisch bedeutsameUEs Sekundärer Endpunkt: Änderung der Phenylalaninwerte im Blut bezogen auf den Ausgangswert (Baseline) nach Behandlungsgruppe Tertiäre Endpunkte, jeweils bezogen auf Baseline:

						ADHD RS Unaufmerksamkeit PKU-spezifischer POMS-Score Verwirrtheit und Stimmung POMS Stimmung (POMS jeweils Patientenbericht) Protein aus natürlichen und medizinischen Lebensmitteln
BMN 165-302	Teil 1: offen, Parallelgruppen Teil 2: RCT, doppelblind, parallel, Entzugsdesign bei Pegvaliase-vorbehandelten Patienten Teil 3: offen, Parallelgruppen Teil 4 (Extensionsphase): offen	Erwachsene Patienten zwischen 18 und 70 Jahren mit PKU (zeitweise ab 16 Jahren) mit PKU, die zuvor an einer Pegvaliase-Studie teilgenommen hatten und deren Phenylalaninwerte unter Pegvaliasebehandlung in einer Dosis von 20 oder 40 mg/Tag um mindestens 20% abgesunken war, bezogen auf den Ausgangswert der Vorläuferstudie (Letzteres ab Ammendement #2 des Protokolls); im Studienverlauf möglichst keine Änderung der Proteinaufnahme und soweit	Teil 1: 20 mg/Tag oder 40 mg/Tag Pegvaliase, selbstverabreichte, subkutane Injektion Teil 2: Pegvaliase gesamt (n=66) Pegvaliase 20 mg/Tag (n=34) Pegvaliase 40 mg/Tag (n=32) Placebo gesamt (n=29) Placebo (20 mg/Tag) (n=15) Placebo (40 mg/Tag) (n=14) Jeweils s.c. Selbstinjektion Teil 3: 20 mg/Tag Pegvaliase, selbstverabreichte,	Teil 1 (Eignungsprüfung für Teil 2, Pegvaliase): 3-13 Wochen (n=164) Teil 2 (RCT Pegvaliase vs. Placebo): 8 Wochen (n=95) Teil 3 (Pegvaliase): 6 Wochen (n=89) Teil 4 (Pegvaliase): Bis zu 274 Wochen (n=202; fortlaufend, zusätzliche Patienten aus den Vorläuferstudien nehmen an Part 4 teil)	USA 29. Juli 2013 – Teil 4 fortlaufend	<u>Primärer Endpunkt (Teil 2):</u> Änderung der Phenylalaninwerte im Blut während der 8-wöchigen Doppelblindphase (Baseline Teil 2 bis Woche 8) <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte, jeweils bezogen auf Baseline:</u> ADHD-RS Unaufmerksamkeit bei Patienten mit einem Score >9 zu Baseline sowie im Gesamtkollektiv PKU-spezifischer POMS-Score Verwirrtheit und

		möglich, stabile Dosis bestimmter Begleit-medikationen (neuro-psychiatrische Erkran-kungen). Probanden, die nicht für Teil 1 zugelassen wurden oder Teil 2 aufgrund eines UEs abbrechen mussten konnten direkt in Teil 4 der Studie wechseln Stratifizierung Teil 2 und 3: Mittlere Phenylalaninwert im Blut der zwei letzten Messungen in Teil 1 (≤600 µmol/L oder >600 µmol/L). ADHD Rating Scale IV (ADHD RS-IV) Unaufmerksamkeits Subskala (Prüfarzt bewertet) im Vergleich zur Baseline aus BMN 165-301 (≤12 oder >12 oder fehlend [für Probanden, die Pegvaliase in Phase 2 Studie initiierten])	subkutane Injektion Teil 4: 5, 10, 20, 40 oder 60 mg/Tag Pegvaliase, selbstverabreichte, subkutane Injektion			Stimmung POMS Stimmung <u>Weitere Endpunkte</u> Proteinaufnahme aus natürlichen und medizinischen Lebensmitteln Sicherheit und Verträglichkeit: Inzidenz von während der Behandlung aufge-tretenen UEs (TEAEs), UE-Kategorien sowie UEs von besonderem Interesse und signifikante und klinisch bedeutsameUEs
PKUDOS [31]	Offene Beobachtungsstudie	Patienten mit gesicherter PKU-Diagnose und einem Phenylalaninwert im Blut von mindestens 360 µmol/l; Vorbehandlung, derzeitige oder geplante (innerhalb von 90	Sapropterin bzw. Diätmaßnahmen	2008-2025 (voraussichtlich)	USA September 2008 – Fortlaufend	- Veränderung des Phenylalaninwertes gegenüber dem Ausgangswert (Mittelwert / SD) - Prozentsatz der Patienten, die ≤ 600 µmol/L, ≤ 360 µmol/L oder

		Tagen) Behandlung mit Sapropterin; Betreuung des Patienten durch eines der PKUDOS-Zentren				≤120 µmol/L erreichen. - Prozentsatz der Patienten, die eine Reduktion von 20%, 30% oder 50% gegenüber dem Ausgangswert von Phe erreichen. - Natürliche Proteinaufnahme in g/Tag (Mittelwert / SD)
µmol: Mikromol, l: Liter, HPA: Hyperphenylalaninämie, Phe: Phenylalanin PKU: Phenylketonurie, PKUDOS: Phenylketonuria Demographics, Outcomes and Safety, RCT: Randomised controlled trial, USA: United States of America						

Charakterisierung der Interventionen

Die Interventionen der Phase 3-Pegvaliase-Studien sind in Tabelle 4-15 beschrieben. Die Mehrzahl der Patienten unterzog sich dem Dosierungsschema bestehend aus Induktion (2,5 mg Pegvaliase einmal wöchentlich), Titration und Erhaltungsphase. Pegvaliase wurde zur Erhaltungstherapie in einer Dosis zwischen fünf und 60 mg/Tag eingesetzt (einzelne Patienten >60 mg/Tag).

Da es sich bei „Phenylketonuria Demographics, Outcomes and Safety“ (PKUDOS) um ein Patientenregister handelt, liegt die Dosierung von Sapropterin im Ermessen des behandelnden Arztes.

Beschreibung der Studien

Studien BMN 165-301 und BMN 165-302

Die Phase 3-Pegvaliase-Studien sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 und Tabelle 4-14 näher beschrieben.

Wesentliche Einschlusskriterien vor der ersten Pegvaliase-Behandlung (Studie BMN 165-301) waren wie folgt:

- Erwachsene PKU-Patienten mit einem Phenylalaninwert im Blut über 600 µmol/l
- Keine Vorbehandlung mit Pegvaliase
- Möglichst konstante Proteinaufnahme im Studienverlauf, eine proteinrestriktive Diät war allerdings nicht vorgeschrieben
- Absetzen von Sapropterin vor Studienbeginn und keine andere Therapie zur Behandlung der PKU einschließlich langer, neutraler Aminosäuren.

Patientenregister PKUDOS

Bei dem Patientenregister PKUDOS handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie bei Patienten mit PKU und Hyperphenylalaninämie, die mit Sapropterin (Kuvan™) behandelt wurden oder werden oder bei denen dies geplant ist (innerhalb von 90 Tagen nach Einschluss) [92, 93]. An der Studie nehmen derzeit 1.997 Patienten teil.

Vergleich zwischen Pegvaliase und Sapropterin (plus Diätmaßnahmen) oder Diätmaßnahmen allein

Der Vergleich zwischen den Pegvaliase-Studien und dem Patientenregister hat folgende Ziele:

- Effektivität von Pegvaliase im Vergleich zu Sapropterin bei erwachsenen PKU-Patienten mit Hyperphenylalaninämie (>600 µmol/l)

- Effektivität von Pegvaliase im Vergleich zu diätetischen Maßnahmen bei erwachsenen PKU-Patienten mit Hyperphenylalaninämie (>600 µmol/l)

Für die vergleichende Analyse kamen Patienten aus den Studien BMN 165-301 und BMN 165-302 infrage, die sich dem vorgegebenen Dosierungsschema bestehend aus Induktion, Titration und Erhaltungsphase (Studie BMN 165-301) unterzogen hatten, gefolgt von Teil 1 der Studie BMN 165-302 (Prüfung auf Eignung). Darauf folgte in der Studie BMN 165-302 die 8-wöchige placebokontrollierte Doppelblindphase Teil 2. Die offene Extentionsphase (Teil 4) dauert noch an (Abbildung 6).

Bis zum Beginn von Teil 4 der Studie BMN 165-302 waren Pegvaliase-Zieldosen von 20 oder 40 mg/Tag vorgegeben, während in der Extensionsphase flexible Dosen zwischen fünf und 60 mg/Tag möglich waren, je nach Wirksamkeit und Verträglichkeit (in Einzelfällen >60 mg/Tag). In den historischen Vergleich gingen alle geeigneten Patienten ein, unabhängig von der Pegvaliase-Dosis (Pegvaliase-exponierte Patienten). Die Patienten der Placebogruppe (8-wöchige Teil 2 der Studie BMN 165-302) wurden als Pegvaliase-exponierte Patienten gezählt. In Relation zur maximalen Behandlungsdauer von bis zu 278 Wochen scheinen 8 Wochen Placebo-Behandlung relativ unbedeutend.

Die Patienten der Sapropterin-Gruppe des PKUDOS-Registers mussten folgende Kriterien erfüllen:

- Sapropterin-Dosierung bekannt
- Bei nicht vorbehandelten Patienten Einverständnis, die Therapie mit Sapropterin innerhalb von 90 Tagen zu beginnen
- Phenylalanin-Messwert vor der ersten Behandlung mit Sapropterin
- Phenylalanin-Ausgangswert über 600 µmol/l und
- Mindestalter 18 Jahre

In die Analyse „Pegvaliase vs. Diätmaßnahmen“ wurden Patienten aus dem PKUDOS-Register eingeschlossen, die nach Absetzen von Sapropterin weiterhin an der Registerstudie teilnahmen, vorausgesetzt mindestens ein Baseline-Wert (Phenylalanin) lag vor. Voraussetzung war weiterhin, dass der Phenylalanin-Ausgangswert oberhalb von 600 µmol/l lag und die Patienten mindestens 18 Jahre alt waren.

Folgende demographische und krankheitsspezfische Charakteristika und Verlaufsparameter wurden erfasst: Geschlecht, Alter, Phenylalanin-Ausgangswert und Höchstwert (als Maß der Krankheitsschwere), Proteinaufnahme aus natürlichen Quellen, Einnahme medizinischer Nahrungsmittel, verschriebene Diät (Protein und Phenylalanin vs. Baseline-Werte der Phase 3-Studien) und Therapie-Adhärenz.

Folgende Endpunkte waren prospektiv geplant und sollten gemäß SAP nach einem Jahr (±45 Tage, 320-410 Tage) und zwei Jahren (±90 Tage, 640-820 Tage) ausgewertet werden:

- Mittlerer Phenylalaninwert im Blut
- Änderung des Phenylalaninwerts im Blut, bezogen auf den Ausgangswert
- Anteil Patienten, die die folgenden Phenylalanin-Kriterien erreichen, jeweils bezogen auf den Ausgangswert: ≤120, ≤360 und ≤600 µmol/l, mindestens 20%ige, 30%ige oder 50% Abnahme und
- Aufnahme von Nahrungsprotein

Folgende modell-basierte statistische Analysen waren prospektiv festgelegt:

- Zeit bis der Phenylalaninwert im Blut erstmals bei zwei aufeinander folgenden Messungen auf 600 µmol/l oder weniger abgesunken war
- Zeit bis der Phenylalaninwert im Blut erstmals auf 600 µmol/l oder weniger abgesunken war und
- Phenylalanin-Responder-Analyse (≤600 µmol/l)

Die Propensity-Score-Methode wurde eingesetzt, um das Risiko von Verzerrungen aufgrund von unterschiedlichen Patienten-Charakteristika möglichst niedrig zu halten. Zur Analyse wurde ein logistisches Regressionsmodel eingesetzt. In dem Modell wurden die oben genannten Faktoren berücksichtigt (demographische und krankheitsspezfische Charakteristika und Verlaufsparameter). Es wurde eine 3 Faktor Propensity Score-Matching basierend auf Alter, Geschlecht, Baseline Phenylalanin und ein 4 Faktor Propensity Score Matching zusätzlich mit natürlicher Proteinaufnahme durchgeführt.

Zur Primäranalyse wurden die Patienten der Sapropterin-Gruppe im Verhältnis 1:1 den Patienten der Pegvaliase-Gruppe randomisiert entsprechend ihres Propensity Scores zugeteilt (Matching). Dabei wurde die Nearest-Neighbour-Methode eingesetzt, wenn keine exakte Übereinstimmung vorlag. Die Patienten der Sapropterin-Gruppe wurden nacheinander denjenigen Patienten der Pegvaliase-Gruppe zugeordnet, deren Propensity Score am nächsten lag. Anhand der Baseline-Charakteristika und Verteilung der PS wurde anschließend überprüft, ob das Matching erfolgreich war. Das Matching wurde für beide historischen Vergleiche eingesetzt d. h. Sapropterin bzw. Diätmaßnahmen vs. Pegvaliase.

Die Ereigniszeit-Endpunkte (Phenylalanin ≤600 µmol/l) wurden mittels eines Cox-Hazard-Models mit der Kovariate Baseline-Phenylalanin analysiert.

Folgende Sensitivitätsanalysen waren vorgesehen:

- Cox-Hazard-Modell mit den oben angegebenen PS als Kovariaten (ohne PS-Matching)

- Cox-Hazard-Model stratifiziert nach Tertilen der oben angegebenen PS (ohne PS-Matching)

- Cox-Hazard-Modell unter Einschluss des Phenylalaninwertes zu Baseline als Kovariate (ohne PS).

Zusätzlich wurden die Daten entsprechend Kaplan-Meier analysiert.

Hinsichtlich Alter und Geschlecht sowie Baseline-Phenylalanin und Proteinaufnahme aus natürlichen Nahrungsquellen sind die Kohorten nach Propensity Score-Matching vergleichbar. Die Datensätze zur Proteinaufnahme sind insbesondere in der Sapropterin- und Diät-Kohorte unvollständig.

Auswahl der Patienten für das Propensity Score Matching

Von den an PKUDOS teilnehmenden Patienten erfüllten 64 die Kriterien für die Aufnahme in die "Sapropterin + Diät"- Gruppe und 125 erfüllten die Kriterien für die Aufnahme in die Gruppe "Diät allein". Von den Patienten in der Gruppe "Diät allein" beendeten 111 Patienten die Einnahme von Sapropterin vor der Aufnahme in PKUDOS. 14 Patienten hörten mit der Einnahme von Sapropterin nach der Aufnahme in die Studie auf (die Dauer betrug seit der letzten Sapropterinzufuhr bis zur ersten Phenylalaninwert Messung 23 Tage). Bei allen Patienten konnte das Propensity Score Matching mit einem Pegvaliase Patient durchgeführt werden, indem 3 Faktoren miteinbezogen wurden (Alter, Geschlecht und Baseline Phenylalaninwert) (Abbildung 21).

Nach Aufnahme der natürlichen Proteinaufnahme als 4. Faktor sank die Patientenzahl in der Sapropterin+Diät-Gruppe von n=64 auf n=56. In der „Diät allein“-Gruppe sank die Anzahl der Patienten von n=125 auf n=56, da die in der PKUDOS Studie erhobenen Diätdaten fehlten. Aufgrund der relativ kleinen Patientenzahlen sind die Ergebnisse dieser Untersuchungen als Sensitivitätsanalysen dargestellt.

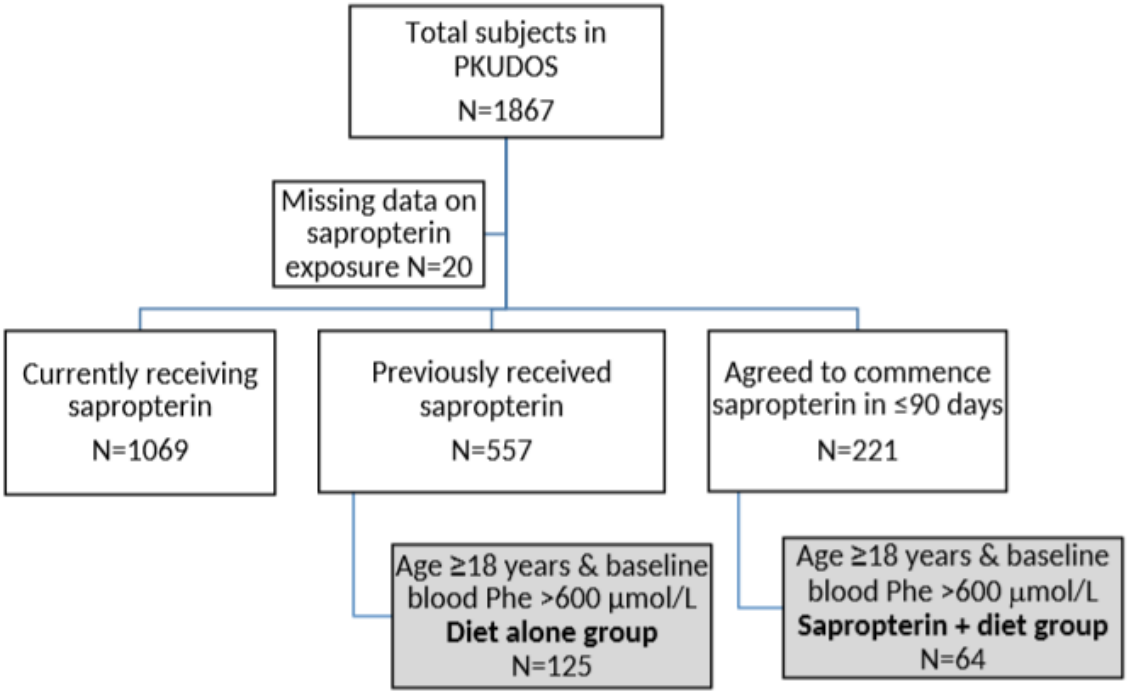


Abbildung 21: Auswahl historischer Kohortenpatienten für die "Sapropterin + Diät" und "Diät allein"-Gruppen.

Verzerrungspotential auf Studienebene

Der historische Vergleich wird aufgrund seines Designs als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt. Durch die Methode des Propensity Score Matching soll das Verzerrungspotential jedoch auf ein Mindestmaß reduziert werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

In den folgenden Tabellen sind die Studienpopulationen, bezogen auf das 3 Faktor als auch auf das 4 Faktor Propensity Score Matching sowie auf die unterschiedlichen Gruppen, charakterisiert.

Tabelle 4-93: Charakterisierung der Studienpopulation (3 Faktor-Propensity-Score-Matching nach Alter, Geschlecht, Baseline-Phenylalanin) – Sapropterin+Diät vs Pegvaliase

Parameter		**Sapropterin plus Diätmaßnahmen (N=64)**	**Pegvaliase (N=64)**
Geschlecht –n (%)	Weiblich	37 (58%)	38 (59%)
	Männlich	27 (42%)	26 (41%)
Alter (Jahre)	Mittelwert (SD)	33 (10)	32 (9)
	Minimum, Maximum	18, 55	18, 54
Baseline-Phenylalanin (µmol/l)	Mittelwert (SD)	1.176 (383)	1.172 (329)
	Median	1198	1146
	Minimum, Maximum	624, 2.258	601, 1.942
Natürliches Nahrungs-protein (g)[1]	n	31	56
	Mittelwert (SD)	36 (31)	56 (33)
	Median	30	29
	Minimum, Maximum	0, 120	4, 85

µmol: Mikromol, g: Gramm, l: Liter, N: Anzahl, n: Anzahl mit Charakteristikum, SD: Standardabweichung

[1] Sapropterin-Gruppe: Natürliches Nahrungsprotein = Gesamtprotein abzüglich Proteins aus medizinischen Nahrungsmitteln; Pegvaliase-Gruppe: Natürliches Nahrungsprotein ausgedrückt als mittlere Proteinaufnahme aus natürlichen Nahrungsquellen („intact food“)

Bei der Berechnung der Propensity-Scores wurden die Faktoren Alter, Geschlecht und Baseline-Phenylalanin berücksichtigt.

Quelle: [31]

Tabelle 4-94: Charakterisierung der Studienpopulation (3 Faktor-Propensity-Score-Matching nach Alter, Geschlecht, Baseline-Phenylalanin) – Diät vs Pegvaliase

Parameter		**Diätmaßnahmen (N=125)**	**Pegvaliase (N=125)**
Geschlecht –n (%)	Weiblich	56 (45%)	56 (45%)
	Männlich	69 (55%)	69 (55%)
Alter (Jahre)	Mittelwert (SD)	31 (11)	30 (8)
	Minimum, Maximum	18, 68	18, 56
Baseline-Phenylalanin (µmol/l)	Mittelwert (SD)	1.089 (302)	1.085 (294)
	Median	1038	1051
	Minimum, Maximum	605, 1.872	601, 1764
Natürliches Nahrungs-protein (g)[1]	n	62	107
	Mittelwert (SD)	25 (19)	34 (24)
	Median	20	28
	Minimum, Maximum	0, 75	5, 156

Parameter	**Diätmaßnahmen (N=125)**	**Pegvaliase (N=125)**
µmol: Mikromol, g: Gramm, l: Liter, N: Anzahl, n: Anzahl mit Charakteristikum, SD: Standardabweichung [1] Diät-Gruppe: Natürliches Nahrungsprotein = Gesamtprotein abzüglich Proteins aus medizinischen Nahrungsmitteln; Pegvaliase-Gruppe: Natürliches Nahrungsprotein ausgedrückt als mittlere Proteinaufnahme aus natürlichen Nahrungsquellen („intact food“) Quelle: [31]		

Tabelle 4-95: Charakterisierung der Studienpopulation (4 Faktor-Propensity-Score-Matching nach Alter, Geschlecht, Baseline-Phenylalanin, natürliche Proteinaufnahme) – Sapropterin+ Diät vs Pegvaliase

Parameter		**Sapropterin plus Diätmaßnahmen (N=29)**	**Pegvaliase (N=29)**
Geschlecht –n (%)	Weiblich	20 (69%)	19 (66%)
	Männlich	9 (31%)	10 (34%)
Alter (Jahre)	Mittelwert (SD)	32 (9)	33 (10)
	Minimum, Maximum	18, 55	18, 52
Baseline-Phenylalanin (µmol/l)	Mittelwert (SD)	1.177 (404)	1.187 (348)
	Median	1198	1126
	Minimum, Maximum	624, 2.258	666, 1.889
Natürliches Nahrungsprotein (g)[1]	n	23	27
	Mittelwert (SD)	30 (26)	29 (17)
	Minimum, Maximum	0, 81	11, 81
Baseline diätisches Phe (mg/Tag)	Mittelwert (SD)	1263 (1134)	1249 (752)
	Median	980	1025
	Minimum, Maximum	0-3700	140-3279
µmol: Mikromol, g: Gramm, l: Liter, N: Anzahl, n: Anzahl mit Charakteristikum, SD: Standardabweichung [1] Sapropterin-Gruppe: Natürliches Nahrungsprotein = Gesamtprotein abzüglich Proteins aus medizinischen Nahrungsmitteln; Pegvaliase-Gruppe: Natürliches Nahrungsprotein ausgedrückt als mittlere Proteinaufnahme aus natürlichen Nahrungsquellen („intact food“) Bei der Berechnung der Propensity-Scores wurden die Faktoren Alter, Geschlecht,Baseline-Phenylalanin und natürliche Proteinaufnahme berücksichtigt. Quelle: [31]			

Tabelle 4-96: Charakterisierung der Studienpopulation (4 Faktor-Propensity-Score-Matching nach Alter, Geschlecht, Baseline-Phenylalanin und natürliche Proteinaufnahme) – Diät vs. Pegvaliase

Parameter		**Diätmaßnahmen (N=56)**	**Pegvaliase (N=56)**
Geschlecht –n (%)	Weiblich	31 (55%)	30 (54%)
	Männlich	25 (45%)	26 (46%)
Alter (Jahre)	Mittelwert (SD)	31 (10)	32 (10)
	Minimum, Maximum	18, 52	18, 55
Baseline-Phenylalanin (µmol/l)	Mittelwert (SD)	1,057 (275)	1.049 (335)
	Median	1000	1010
	Minimum, Maximum	617, 1.634	620, 2.143
Natürliches Nahrungs-protein (g)[1]	n	50	52
	Mittelwert (SD)	25 (19)	26 (15)
	Median	20	22
	Minimum, Maximum	0, 75	6, 64
Baseline diätisches Phe (mg/Tag)	Mittelwert (SD)	1023 (744)	1092 (593)
	Median	753	908
	Minimum, Maximum	33-3205	206-2421

µmol: Mikromol, g: Gramm, l: Liter, N: Anzahl, n: Anzahl mit Charakteristikum, SD: Standardabweichung

[1] Diät-Gruppe: Natürliches Nahrungsprotein = Gesamtprotein abzüglich Proteins aus medizinischen Nahrungsmitteln; Pegvaliase-Gruppe: Natürliches Nahrungsprotein ausgedrückt als mittlere Proteinaufnahme aus natürlichen Nahrungsquellen („intact food“)

Quelle: [31]

Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-97: Matrix der Endpunkte – weitere Untersuchungen

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**Morbidität**	**Verträglichkeit/ Sicherheit**
Historischer Vergleich	nein	nein	Änderung der Phenylanalin-Konzentration und Responder-Analysen	nein

Endpunkt

Tabelle 4-98: Operationalisierung von „Änderung des Phenylalaninwertes im Blut“

Studie	Operationalisierung
BMN 165-301 und 302	Siehe Tabelle 4-22
PKUDOS	Zur Bestimmung der Phenylalaninwerte im Blut wurde unterschiedliches Probenmaterial sowie verschiedene Analysemethoden eingesetzt, entsprechend der Standards in dem jeweiligen Zentrum [92]. Da es sich um ein Patientenregister handelt, liegt es im Ermessen des behandelnden Arztes, wie häufig Laboruntersuchungen stattfinden. Die Phenylalaninwerte im Blut sollten zum Screening und anschließend einmal pro Quartal oder mindestens einmal jährlich bestimmt werden, wenn möglich [92].
Vergleich von Pegvaliase mit Sapropterin	Die statistische Analyse einschließlich Propensity-Score-Matching ist oben beschrieben. Folgende Endpunkte wurden in dem statistischen Modell nach Propensity-Score-Matching untersucht: - Phenylalanin-Responder bezogen auf einen Grenzwert von ≤600 µmol/l Patienten, die die Therapie mit Pegvaliase oder Sapropterin/proteinarmer Diät vor Erreichen des Grenzwerts (≤600 µmol/l) abgebrochen hatten und bei denen danach keine weiteren Messwerte vorlagen, wurden ab diesem Zeitpinkt zensiert.
µmol: Mikromol, l: Liter, PKUDOS: Phenylketonuria (PKU) Demographics, Outcomes and Safety	

Aufgrund des mit einem historischen Vergleich verbundenen hohen Verzerrungspotenzials wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Änderung des Phenylalaninwerts im Blut“ ebenfalls als hoch eingestuft.

Der Vergleich mit der Diätgruppe bei Patienten, die Sapropterin abgesetzt haben, kann zusätzlich durch zwei Aspekte verzerrt sein: Entweder halten die Patienten ihre Diät strenger ein als zuvor, da die pharmakologische Behandlung entfällt, oder diese Patienten halten sich angesichts des hohen Phenylalaninwerts ohnehin schon schlecht an ihre Diätvorgaben.

Ergebnisse des Vergleichs von Pegvaliase mit Sapropterin+Diät und von Pegvaliase mit Diät (3 Faktor-Propensity-Score-Matching)

Tabelle 4-99: Änderung des Phenylalaninwerts im Blut nach einem bzw. zwei Jahren Behandlung mit Sapropterin plus Diät vs. Pegvaliase (3 Faktor-Propensity Score-Matching nach Alter, Geschlecht und Baseline-Phenylalanin; historischer Vergleich)

	Ergebnisse nach einem Jahr		**Ergebnisse nach zwei Jahren**	
	Sapropterin + Diät **n=25**	**Pegvaliase** **n=43**	**Sapropterin + Diät** **n=25**	**Pegvaliase** **n=40**
Phenylalanin (µmol/l) zum Ende der Beobachtungszeit – Mittelwert (SD)[1]	807 (389)	505 (509)	891 (381)	427 (527)

		Ergebnisse nach einem Jahr		Ergebnisse nach zwei Jahren	
Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung (g): Mittelwert (SD) nach 1 und 2 Jahren[2]		23 (18)[3]	49 (28)[4]	28 (18)[5]	57 (29)[6]
n (%) Anzahl der Patienten, die im Jahr 1 und 2 erreicht wurden.	**≤600 µmol/l**	7 (28%)	24 (56%)	5 (20%)	27 (68%)
	≤360 µmol/l	2 (8%)	22 (51%)	2 (8%)	26 (65%)
	≤120 µmol/l	0 (0%)	18 (42%)	0 (0%)	18 (45%)
n (%) Anzahl der Patienten, die eine prozentuale Reduktion gegenüber dem Ausgangswert im Jahr 1 und 2 erreichen.	**mindestens 20%ige Abnahme**	16 (64%)	28 (65%)	10 (40%)	30 (75%)
	mindestens 30%ige Abnahme	10 (40%)	27 (63%)	8 (32%)	30 (75%)
	mindestens 50%ige Abnahme	5 (20%)	26 (61%)	3 (12%)	26 (65%)

n: Anzahl, g: Gramm; [1] Mittlere Baseline Phenylalaninwerte für Patienten, die in die 1-Jahres-Analyse einbezogen wurden: "Sapropterin + Diät" 1075 (SD 419) µmol/l, Pegvaliase 1180 (SD 317) µmol/l; Zweijahresanalyse: "Sapropterin + Diät" 1060 (SD 337) µmol/l, Pegvaliase 1195 (323) µmol/l. [2] Baseline Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung von Patienten, die in die 1-jährige Analyse einbezogen werden: "Sapropterin + Diät" 36 (38) g/Tag, Pegvaliase 34 (26) g/Tag; Zweijahresanalyse: "Sapropterin + Diät" 35 (25) g/Tag µmol/l, Pegvaliase 34 (26) g/Tag.[3] N=4; [4] N=38; [5] N=7; [6] N=35

Quelle: [31]

Unter Behandlung mit Sapropterin nahm der Phenylalaninwert im Blut bezogen auf Baseline nach einem bzw. zwei Jahren moderat um -268 bzw. -169 µmol/l ab. Demgegenüber senkte die Behandlung mit Pegvaliase die Phenylalaninwerte nach einem und zwei Jahren um mehr als die Hälfte gegenüber Baseline ab (-675 bzw. -768 µmol/l). Gleichzeitig nahmen die Patienten der Pegvaliase-Gruppe etwa doppelt so viel Protein aus natürlichen Nahrungsquellen auf wie die Patienten der Sapropterin-Gruppe. Nach Berechnung der kleinsten Quadrate (least sqare) war der Unterschied zwischen Pegvaliase und Sapropterin+Diät mit - 399,4 (95% KI – 660,2, - 138,7) nach einem Jahr ($p<0,0032$) und nach zwei Jahren mit – 647,6 (95% KI – 910,0, - 385,3) signifikant ($p<0,0001$).

Der Anteil Patienten mit einem Phenylalanin-Spiegel von ≤600 µmol/l (d. h., dem in Europa gültigen oberen Grenzwert) [30] war nach einjähriger Pegvaliase-Behandlung deutlich höher als in der Sapropterin-Gruppe (56% vs. 28%). Während der Anteil unter fortgesetzter Behandlung mit Sapropterin nach zwei Jahren abnahm (20%), nahm der Anteil nach zweijähriger Pegvaliase-Behandlung noch zu (68%). Nur zwei Patienten (8%) der Sapropterin-Kohorte erreichten nach ein und zwei Jahren einen Wert von ≤360 µmol/l und keiner der Patienten den Grenzwert von ≤120 µmol/l. Bei 65% der Patienten in der Pegvaliase-Gruppe sanken die Phenylalaninwerte auf mindestens 360 µmol/l und bei mehr als 40% auf mindestens 120 µmol/l ab. Auch die übrigen Responder-Analysen zeigen einen Vorteil von Pegvaliase

gegenüber Sapropterin (Tabelle 4-99). Insgesamt legen die Ergebnisse nahe, dass der Behandlungseffekt von Sapropterin mit zunehmender Behandlungsdauer abnimmt, während der Effekt von Pegvaliase unter fortgesetzter Behandlung tendenziell zunimmt. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Phase 3-Pegvaliase-Studien.

Abbildung 22 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve des historischen Vergleichs zwischen Sapropterin und Pegvaliase bezogen auf die Anzahl derjenigen Patienten, die auf die Therapie angesprochen hatten (Phenylalanin ≤600 µmol/l). Die Wahrscheinlichkeit dieses Ereignisses war unter Sapropterin etwa 40% niedriger als unter Pegvaliase (HR 0,607), der Unterschied verfehlte allerdings knapp das Signifikanzniveau (p=0,0514). Die mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses war unter Pegvaliase erheblich kürzer als unter Sapropterin (310 vs. 1.260 Tage).

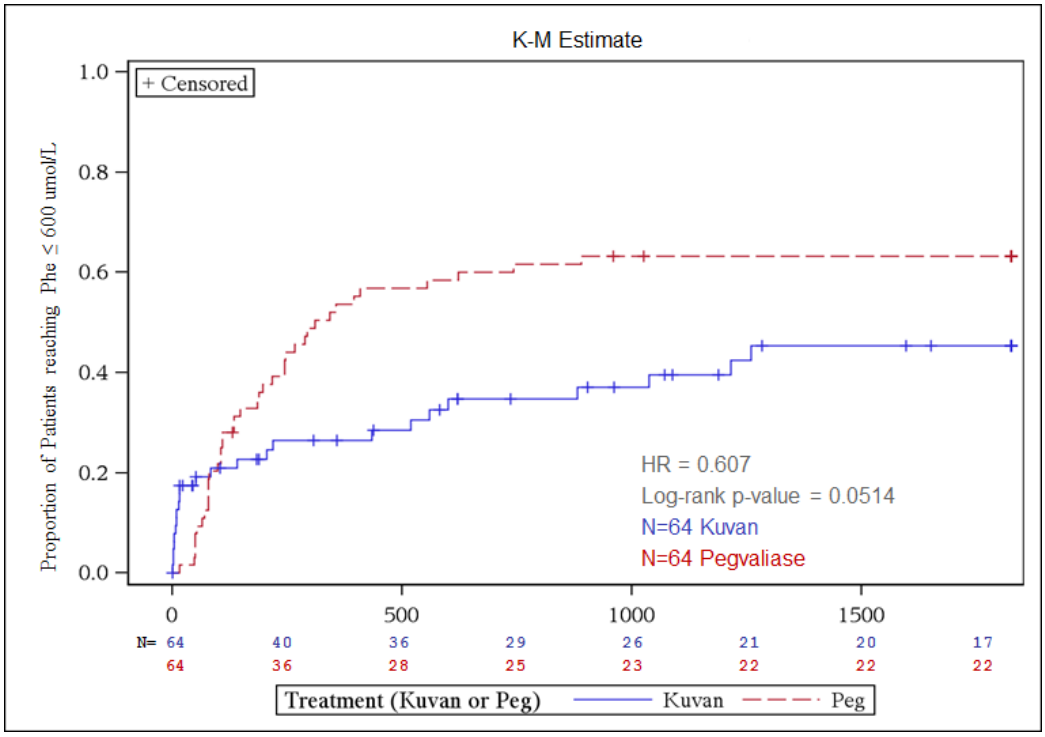


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve bezogen auf den Anteil Patienten, deren Phenylalaninwert im Blut unter Sapropterin vs. Pegvaliase auf mindestens 600 µmol abgesunken war (Propensity Score-Matching nach Alter, Geschlecht und Baseline-Phenylalanin; historischer Vergleich)

HR: Hazard-Ratio, Peg: Pegvaliase, Phe: Phenylalanin

Unter Behandlung mit Diät allein wird die Wirkung von Pegvaliase auf die Phenylalaninwerte noch deutlicher. Der Phenylalaninwert im Blut bezogen auf Baseline nach einem bzw. zwei Jahren sank unter Diät nur wenig um -15 bzw. -86 µmol/l ab. Demgegenüber senkte die Behandlung mit Pegvaliase den Phenylalaninwert im Blut nach einem um mehr als die Hälfte und nach zwei Jahren um mehr als Zweidrittel gegenüber Baseline ab (-616 bzw. -805 µmol/l).

Gleichzeitig nahmen die Patienten der Pegvaliase-Gruppe nach 2 Jahren fast dreimal so viel Protein aus natürlichen Nahrungsquellen auf wie die Patienten der Diät -Gruppe. Nach Berechnung der kleinsten Quadrate (least sqare) war der Unterschied zwischen Pegvaliase und Diät alleine mit - 567,8 (95% KI – 708,3, - 427,4) nach einem Jahr (p<0,0001) und nach zwei Jahren mit – 670,9 (95% KI – 824,1, - 517,7) hochsignifikant (p<0,0001).

Der Anteil Patienten mit einem Phenylalanin-Spiegel von ≤600 µmol/l [30] war nach einjähriger Pegvaliase-Behandlung deutlich höher als in der Diät-Gruppe (60% vs. 6%). Unter fortgesetzter Behandlung nahm der Anteil in der Pegvaliase-Gruppe mit 79% weiter zu, während er in der Diät-Gruppe nur bei 12% lag. 41 bzw. 58 Patienten wiesen nach einem und nach zwei Jahren Werte unter 360 µmol auf, wobei dies bei nur einem Patienten, der die Diät einhielt, der Fall war. Werte unter 120 µmol/l konnten 37 Patienten in der Pegvaliase Gruppe erreichen und nur kein Patient in der Diät-Gruppe.

Tabelle 4-100: Änderung des Phenylalaninwerts im Blut nach einem bzw. zwei Jahren unter Diät vs. Pegvaliase-Behandlung (3-Faktor-Propensity-Score-Matching nach Alter, Geschlecht und Baseline-Phenylalanin; historischer Vergleich)

		Ergebnisse nach einem Jahr		**Ergebnisse nach zwei Jahren**	
		Diet N=51	**Pegvaliase N=87**	**Diet N=42**	**Pegvaliase N=80**
Phenylalanin (µmol/l) zum Ende der Beobachtungszeit – Mittelwert (SD)[1]		1022 (322)	473 (451)	965 (359)	302 (392)
Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung (g): Mittelwert (SD) nach 1 und 2 Jahren[1]		27 (25)[3]	47 (22)[4]	22 (16)[5]	57 (26)[6]
n (%) Anzahl der Patienten, die im Jahr 1 und 2 erreicht wurden	**≤600 µmol/l**	3 (6%)	52 (60%)	5 (12%)	63 (79%)
	≤360 µmol/l	0 (0%)	41 (47%)	1 (2%)	58 (72%)
	≤120 µmol/l	0 (0%)	34 (39%)	0 (0%)	37 (46%)
n (%) Anzahl der Patienten, die eine prozentuale Reduktion gegenüber dem Ausgangswert im Jahr 1 und 2 erreichen.	**mindestens 20%ige Abnahme**	13 (26%)	62 (71%)	13 (31%)	68 (85%)
	mindestens 30%ige Abnahme	9 (18%)	58 (67%)	9 (21%)	65 (81%)
	mindestens 50%ige Abnahme	0 (0%)	50 (58%)	3 (7%)	59 (74%)

n= Anzahl, g=Gramm [1] Mittlere (SD) Baseline Phenylalaninwerte für Patienten, die in die 1-Jahres-Analyse einbezogen wurden: "Diät allein" 1037 (271) µmol/l, Pegvaliase 1089 (289) µmol/L; 2-jährige Analyse: "Diät allein" 1051 (302) µmol/l, Pegvaliase 1107 (293) µmol/l. [2] Baseline Werte der Proteinaufnahme aus

	Ergebnisse nach einem Jahr		Ergebnisse nach zwei Jahren	
	Diet N=51	**Pegvaliase N=87**	**Diet N=42**	**Pegvaliase N=80**
natürlicher Nahrung, die in die 1-jährige Analyse einbezogen wurden: "Diät allein" 22 (20) g/Tag, Pegvaliase 33 (20) g/Tag; Zweijahresanalyse: "Diät allein" 23 (22) g/Tag µmol/L, Pegvaliase 33 (20) g/Tag [3] N=18; [4] N=76; [5] N=16; [6] N=71 Quelle: [31]				

Abbildung 23 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve des historischen Vergleichs zwischen Diät und Pegvaliase bezogen auf die Anzahl derjenigen Patienten, die auf die Therapie angesprochen hatten (Phenylalanin ≤600 µmol/l). Die Wahrscheinlichkeit dieses Ereignisses war unter Diät etwa 80% niedriger als unter Pegvaliase (HR 0,207) und der Unterschied war mit p<0,0001 signifikant. Die mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses war unter Pegvaliase erheblich kürzer als unter Diät (266 vs. >2715 Tage).

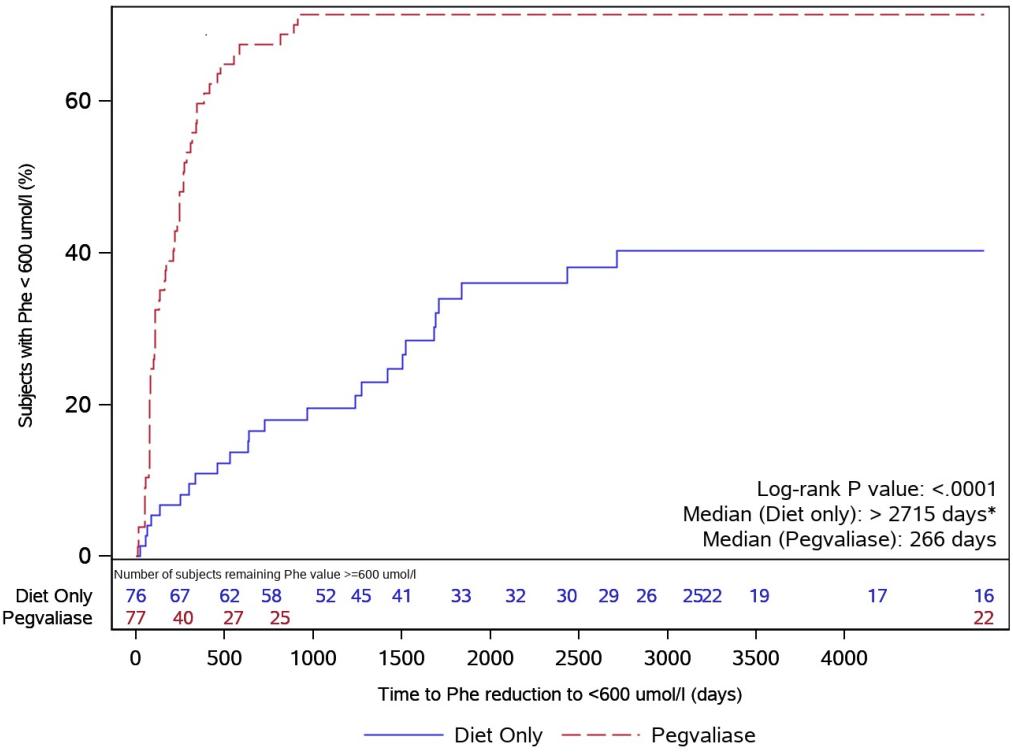


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve bezogen auf den Anteil Patienten, deren Phenylalaninwert im Blut unter Sapropterin vs. Pegvaliase auf mindestens 600 µmol abgesunken war (Propensity Score-Matching nach Alter, Geschlecht und Baseline-Phenylalanin; historischer Vergleich)

Ergebnisse des Vergleichs von Pegvaliase mit Sapropterin+Diät und von Pegvaliase mit Diät (4-Faktor-Propensity-Score-Matching)

In Tabelle 4-101 sind die Ergebnisse des Vergleichs von Sapropterin + Diät mit Pegvaliase anhand des 4 Faktor-Propensity-Score-Matchings dargestellt, bei dem noch die natürliche Proteinaufnahme neben Alter, Geschlecht und Baseline Phenylalanin miteinberechnet wird. Nach einem Jahr lag die natürliche Proteinaufnahme in der Pegvaliase-Gruppe bei 34g und in der Sapropterin-Gruppe nur bei 21 g. Nach 2 Jahren konnte sogar eine natürliche Proteinaufnahme von 49g vs. 35g verzeichnet werden. Der Phenylalaninwert im Blut bezogen auf Baseline nach einem bzw. zwei Jahren sank mit der Behandlung mit Sapropterin nur moderat um -203 bzw. -132 µmol/l ab. Demgegenüber senkte die Behandlung mit Pegvaliase den Phenylalaninwert im Blut nach einem Jahr um fast die Hälfte und nach zwei Jahren um zweidrittel gegenüber Baseline ab (-535 bzw. -801 µmol/l). 68% der Pegvaliase-Patienten konnten ihre Phenylalaninwerte nach 2 Jahren auf unter 600 µmol absenken, wobei dies in der Sapropterin-Gruppe nur bei 22% der Patienten gelang. In der Pegvaliase konnte eine midestens 50%-ige Abnhame bei 68% der Patienten erreicht werden verglichen mit nur 10% in der Sapropterin+Diät-Gruppe.

Tabelle 4-101: Änderung des Phenylalaninwerts im Blut nach einem bzw. zwei Jahren unter Sapropterin+Diät vs. Pegvaliase-Behandlung (4-Faktor-Propensity-Score-Matching nach Alter, Geschlecht,Baseline-Phenylalanin und natürlicher Proteinaufnahme, historischer Vergleich)

		Ergebnisse nach einem Jahr		**Ergebnisse nach zwei Jahren**	
		Sapropterin + Diät (n=9)	**Pegvaliase (n=21)**	**Sapropterin + Diät (n=10)**	**Pegvaliase (n=2)**
Phenylalanin (µmol/l) zum Ende der Beobachtungszeit[1] – Mittelwert (SD)		945 (498)	687 (505)	938 (464)	432 (506)
Nahrungsproteinaufnahme (g)[2] zum Ende der Beobachtungszeit - Mittelwert (SD)		21 (13)[3]	34 (17)[4]	35 (16)[5]	49 (27)[6]
n (%) Anzahl der Patienten, die im Jahr 1 und 2 erreicht wurden	≤600 µmol/l	2 (22%)	9 (43%)	2 (20%)	15 (68%)
	≤360 µmol/l	0 (0%)	8 (38%)	1 (10%)	14 (64%)
	≤120 µmol/l	0 (0%)	5 (24%)	0 (0%)	9 (41%)
n (%) Anzahl der Patienten, die eine prozentuale Reduktion gegenüber dem Ausgangswert im Jahr 1 und 2 erreichen.	mindestens 20%ige Abnahme	4 (44%)	15 (71%)	5 (50%)	17 (77%)
	mindestens 30%ige Abnahme	4 (44%)	13 (62%)	4 (40%)	17 (77%)
	mindestens 50%ige Abnahme	2 (22%)	9 (43%)	1 (10%)	15 (68%)

µmol/ Mikromol, g: Gramm, l: Liter, SD: Standardabweichung, n: Anzahl Patienten in der Analyse, N: Anzahl Patienten zu Baseline, SD: Standardabweichung

[1] Mittlere (SD) Baseline Phenylalaninwerte für Patienten, die in die 1-Jahres-Analyse einbezogen wurden: "Sapropterin + Diät" 1.148 (522) µmol/l, Pegvaliase 1.222 (324) µmol/L; 2-jährige Analyse: "Sapropterin + Diät" 1.070 (317) µmol/l, Pegvaliase 1.233 (347) µmol/l.

[2] Baseline Werte der Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung, die in die 1-jährige Analyse einbezogen wurden: "Sapropterin + Diät" 25 (28) g/Tag, Pegvaliase 28 (16) g/Tag; Zweijahresanalyse: "Sapropterin+Diät" 35 (26) g/Tag µmol/L, Pegvaliase 29 (19) g/Tag

[3] N=2; [4] N=20; [5] N=3; [6] N=19

Quelle: [31]

In Tabelle 4-102 sind die Ergebnisse des Vergleichs von Pegvaliase mit Diät allein anhand des 4-Faktor-Propensity-Score-Matchings dargestellt. Nach einem Jahr lag die natürliche Proteinaufnahme in der Pegvaliase-Gruppe bei 37g und in der Diät-Gruppe nur bei 23g. Nach 2 Jahren konnte schon eine natürliche Proteinaufnahme von 45g vs. 19g verzeichnet werden. Der Phenylalaninwert im Blut bezogen auf Baseline nach einem bzw. zwei Jahren sank mit der Diät nur leicht um -17 bzw. -97 µmol/l ab. Demgegenüber senkte die Behandlung mit Pegvaliase den Phenylalaninwert im Blut nach einem und zwei Jahren um mehr als die Hälfte gegenüber Baseline ab (-531 bzw. -711 µmol/l). 74% der Pegvaliase-Patienten konnten ihre Phenylalaninwerte nach 2 Jahren auf unter den von den europäischen Richtlinien empfohlenen Grenzwert von 600 µmol absenken, wobei dies in der Diät-Gruppe bei keinem Patienten der Fall war. Eine 50%ige Abnahme gegenüber dem Ausgangswert erreichten nach 2 Jahren in der Pegvaliase Gruppe 68% der Patienten und in der Diät-Gruppe gelang dies nur bei 6% der Patienten.

Tabelle 4-102: Änderung des Phenylalaninwerts im Blut nach einem bzw. zwei Jahren unter Diät vs. Pegvaliase-Behandlung (4 Faktor-Propensity-Score-Matching nach Alter, Geschlecht, Baseline-Phenylalanin; Phe-Aufnahme, historischer Vergleich)

Endpunkt		**Ergebnisse nach einem Jahr**		**Ergebnisse nach zwei Jahren**	
		Diät (n=25)	**Pegvaliase (n=40)**	**Diät (n=18)**	**Pegvaliase (n=38)**
Phenylalanin (µmol/l) zum Ende der Beobachtungszeit[1] – Mittelwert (SD)		982 (225)	533 (465)	925 (275)	360 (378)
Nahrungsproteinaufnahme (g)[2] zum Ende der Beobachtungszeit - Mittelwert (SD)		23 (19)[3]	37 (20)[4]	19 (14)[5]	45 (22)[6]
n (%) Anzahl der Patienten, die im Jahr 1 und 2 erreicht wurden	≤600 µmol/l	0 (0%)	24 (60%)	0 (0%)	28 (74%)
	≤360 µmol/l	0 (0%)	17 (43%)	0 (0%)	24 (63%)
	≤120 µmol/l	0 (0%)	13 (33%)	0 (0%)	15 (40%)
n (%) Anzahl der Patienten, die eine	mindestens 20%ige Abnahme	5 (20%)	27 (68%)	8 (44%)	32 (84%)

Endpunkt		Ergebnisse nach einem Jahr		Ergebnisse nach zwei Jahren	
		Diät (n=25)	**Pegvaliase (n=40)**	**Diät (n=18)**	**Pegvaliase (n=38)**
prozentuale Reduktion gegenüber dem Ausgangswert im Jahr 1 und 2 erreichen.	mindestens 30%ige Abnahme	3 (12%)	24 (60%)	4 (22%)	30 (79%)
	mindestens 50%ige Abnahme	0 (0%)	22 (55%)	1 (6%)	26 (68%)

µmol/ Mikromol, g: Gramm, l: Liter, SD: Standardabweichung, n: Anzahl Patienten in der Analyse, N: Anzahl Patienten zu Baseline, SD: Standardabweichung

Mittlere (SD) Baseline Phenylalaninwerte für Patienten, die in die 1-Jahres-Analyse einbezogen wurden: "Diät allein" 999 (223) µmol/l, Pegvaliase 1.064 (341) µmol/l; 2-jährige Analyse: "Diät allein" 1.022 (261) µmol/l, Pegvaliase 1.071 (348) µmol/l.

[2] Baseline Werte der Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung, die in die 1-jährige Analyse einbezogen wurden: "Diät allein" 21 (20) g/Tag, Pegvaliase 27 (16) g/Tag; Zweijahresanalyse: "Diät allein" 21 (22) g/Tag µmol/L, Pegvaliase 27 (16) g/Tag

[3] N=11; [4] N=37; [5] N=9; [6] N=37

Quelle: [31]

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt> – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.6.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Pegvaliase kann zur Behandlung aller Formen von PKU eingesetzt werden, während Sapropterin nur bei Patienten mit restlicher PAH-Aktivität eingesetzt werden kann, die auf Sapropterin ansprechen. Aus diesem Grund kann keine randomisierte Studie zum Vergleich der beiden Medikamente durchgeführt werden. Die Verfügbarkeit von Beobachtungsdaten bei Patienten, die Sapropterin im PKUDOS-Register erhalten haben, ermöglichte es, indirekte Vergleiche mit Pegvaliase anzustellen, indem einzelne Patienten anhand von Baselineeigenschaften verglichen wurden. Diese Methodik des Propensity Score Matchings verringert die Verzerrung eines indirekten Vergleichs von Studien mit unterschiedlichen Einschlusskriterien.

Es konnten 64 Patienten, die Sapropterin im PKUDOS-Register erhielten, mit 64 Patienten aus der Pegvaliase I/T/M-Population in Bezug auf Alter, Geschlecht und Baseline Phenylalanin verglichen werden. Die Patienten, die mit Pegvaliase behandelt wurden, erreichten einen viel niedrigeren mittleren Phenylalaninwert als die Patienten, die Sapropterin + Diät erhielten. Zudem erreichte ein weitaus größerer Anteil der Pegvaliase-Patienten Ph-Werte≤600 µmol/L (56% vs. 28% am Ende des Jahres 1 und 68% vs. 20% am Ende des Jahres 2). Im Gegensatz zu Pegvaliase erreichten keine Sapropterin-Patienten Werte im Normalbereich (≤120 µmol/L).

Weitere Analysen wurden unter Verwendung der natürlichen Proteinzufuhr als vierten Matching Faktor (zusätzlich zu Alter, Geschlecht und Baseline Phe) durchgeführt. Es konnten 29 Patienten miteinander verglichen werden.

Nach einem Jahr Behandlung betrug die durchschnittliche natürliche Proteinzufuhr bei Sapropterin-Patienten 23g vs. 49g bei Pegvaliase-Patienten. Nach zwei Jahren Behandlung betrug die durchschnittliche natürliche Proteinzufuhr bei Sapropterin-Patienten 28g vs. 57g bei Pegvaliase-Patienten, was darauf hindeutet, dass die Behandlung mit Pegvaliase eine höhere Zufuhr an natürlichem Protein ermöglicht als es mit Sapropterin der Fall ist.

Bei dem Vergleich von Pegvaliase mit Diät alleine, gelang es 40 Patienten basierend auf Alter, Geschlecht und Baseline-Phe miteinander zu vergleichen. Die Patienten in der Pegvaliase

Gruppe erreichten viel niedrigere mittlere Phenylalaninwerte als Patienten auf Diät und ein weitaus größerer Anteil der Pegvaliase-Patienten erreichte Phenylalaninwerte ≤600 µmol/L (60% vs 6% am Ende des Jahres 1, und 79% vs. 12% am Ende des Jahres 2).

Weitere Analysen mit einer begrenzten Anzahl von 13 Patienten unter Verwendung der natürlichen Proteinzufuhr als vierten Faktor (zusätzlich zu Alter, Geschlecht und Baseline Phe) deuten darauf hin, dass die Behandlung mit Pegvaliase eine höhere Aufnahme von natürlichem Protein ermöglicht. Nach einem Jahr betrug die durchschnittliche natürliche Proteinzufuhr bei Pegvaliase-Patienten 37g vs. 23g bei Patienten mit Diät. Nach zwei Jahren Behandlung betrug die durchschnittliche natürliche Proteinzufuhr in der Pegvaliase-Gruppe 45 g/Tag vs 19 g/Tag bei Patienten auf Diät.

Zusammenfassend zeigt der indirekte Vergleich bei erwachsenen Patienten, dass Pegvaliase in der Lage ist, den Phenylalaninwert bei mehr Patienten bis zum Ende des ersten Behandlungsjahres auf einen Richtwert zu senken als es mit Sapropterin der Fall ist. Ebenso ist es bei Patienten, die auf Alter, Geschlecht und auf den Baseline-Phenylalaninwert abgestimmt sind, weitaus wahrscheinlicher, dass sie den leitliniengerechten Grenzwert für Phe (<600 µmol/L) erreichen als bei einer alleinigen Diät. Der durchschnittliche Phenylalaninwert im Blut ist bei Pegvaliase deutlich niedriger als unter Sapropterin oder Diät.

Pegvaliase bietet eine Behandlung für erwachsene Patienten mit hohem Phenylalaninwert, für die es bisher keine Therapieoption gab. Es ist auch in der Lage, eine bessere Phe-Kontrolle zu erreichen als Sapropterin oder Diät allein.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 0 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden ist keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen und Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens müssen auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien erfolgen.

Bei der Studie BMN 165-301 handelt es sich um einen randomisierten Vergleich zweier Pegvaliase-Dosen bei nicht mit Pegvaliase vorbehandelten Patienten, die nach dem zugelassenen Dosierungsschema bestehend aus Induktion, Titration und Erhaltungstherapie schrittweise bis zur Erhaltungsdosis aufdosiert wurden. Das primäre Ziel der Studie war die Verträglichkeit und Arzneimittelsicherheit von Pegvaliase. Die Studie BMN 165-301 war die Vorläuferstudie der Studie BMN 165-302. Die Wirksamkeitsdaten werden ergänzend zur Nutzenbewertung heranzogen (Phenylalanin war sekundärer Endpunkt). Zudem werden die

kombinierten Sicherheitsdaten der Studien 165-301 (bzw. Phase-2-Studien) und 165-302 präsentiert.

Das Verzerrungspotential der Studie BMN 165-301 und deren Endpunkte werden als hoch eingestuft u.a. aufgrund von Verletzungen des ITT-Prinzips. Zudem war die Pegvaliase-Zieldosis bei einem Teil der Patienten noch nicht erreicht.

Hauptgrundlage der Bewertung bilden die Langzeitergebnisse aus der Kombination der Studie BMN 165-301 und BMN 165-302 und der randomisierte Teil 2 der Studie BMN 165-302 bei Pegvaliase-vorbehandelten Patienten, die auf die Pegvaliase-Vorbehandlung angesprochen hatten. Beide Teile wurden von der EMA als pivotale Studien angesehen.

Teil 1 der Studie BMN 165-302 hatte kein Wirksamkeitsziel. Er wurde durchgeführt, um die Probanden auf ihre Eignung für Teil 2 zu prüfen. Im 8-wöchigen randomisierte, Placebo-kontrollierten Teil 2 führten die Patienten entweder die Behandlung mit Pegvaliase fort oder sie setzten Pegvaliase ab und erhielten stattdessen Placebo. Es war nicht vertretbar Teil 2 länger durchzuführen, da sonst das Risiko der Entblindung durch auftretende Nebenwirkungen (Überempfindlichkeitsreaktionen) zu hoch war und zudem die Ärzte nicht verantworten konnten, die Patienten der Placebo-Gruppe länger hohen Phe Konzentrationen auszusetzen. Ziel von Teil 3 war die pharmakokinetische (PK)/pharmakodynamische (PD) Evaluierung von Mehrfachdosen bei Patienten, die mit Pegvaliase behandelt wurden. Bei Teil 4 handelt es sich um eine noch fortlaufende offene Extensionsphase, in der Pegvaliase in flexiblen Erhaltungsdosen von 5-60 mg/Tag eingesetzt wird. Dieser Teil der Studie wird im Hinblick auf die neurokognitiven Endpunkte als aussagekräftiger, verglichen mit Teil 2, angesehen. Dies ist zum einen auf die längere Dauer von Teil 4 zurückzuführen und zum anderen wurden in diesem Teil auch Patienten mit der in der Fachinformation flexiblen und maximalen Erhaltungsdosis von 60 mg/Tag behandelt.

Die randomisiert kontrollierten Studien BMN 165-301 und -302 werden der Evidenzstufe 1b zugeordnet. Die Studien werden hinsichtlich der Patientenpopulation, der Art der Intervention und Endpunkte als insgesamt geeignet erachtet, um eine valide Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Pegvaliase im zugelassenen Anwendungsgebiet zu erlauben. Die Patienten hielten protokollgemäß mehrheitlich keine proteinrestriktive Diät ein, was dem Versorgungsalltag in Deutschland unter Behandlung mit Pegvaliase entsprechen dürfte. Eine Begleittherapie mit Sapropterin war in den Studien nicht erlaubt. Auch dies dürfte dem Versorgungsalltag entsprechen, da gemäß Fachinformation nur Patienten für eine Behandlung mit Pegvaliase infrage kommen, wenn zuvor alle anderen Therapieoptionen ausgeschöpft wurden [28].

Die Dauer der Doppelblindphase Teil 2 der Studie BMN 165-302 ist mit 8 Wochen relativ kurz. Dies war aber aus verschiedenen Gründen nicht anders möglich, zum einen sollte eine Entblindung durch Nebenwirkungen (Überempfindlichkeitsreaktionen) vermieden werden und zum anderen sahen es die Ärzte als unethisch an, die Patienten länger als 8 Wochen erhöhten Phenylalaninwerten auszusetzen. Des Weiteren sollten die Patienten nicht der Gefahr ausgesetzt werden nach der Wiederaufnahme der Behandlung mit Pegvaliase erneut UE´s zu

bekommen. Dennoch erscheint dieser Teil ausreichend, um mit hinreichender Ergebnissicherheit einen Effekt auf den objektiven Laborparameter Phenylalanin nachzuweisen. Hierbei ist auch die Effektgröße sowie die Summe der vorgelegten Daten aus beiden Phase 3-Studien sowie der offenen Extensionsphase Teil 4 der Studie BMN 165-302 zu berücksichtigen. Hinsichtlich der subjektiven Endpunkte (ADHD RS-IV und POMS-Fragebögen) ist die 8-wöchige Doppelblindphase vermutlich zu kurz, um einen Effekt bei bereits mit Pegvaliase vorbehandelten Patienten nachzuweisen. Daher werden die Langzeitdaten aus Teil 4 herangezogen, um Aussagen über neurokognitive Endpunkte abzuleiten. Die Behandlungsdauer von 8 Wochen erscheint nicht ausreichend, um das Nebenwirkungsprofil von Pegvaliase vollständig abzubilden. Allerdings erlaubt diese zumindest einen qualitativen Vergleich zwischen Pegvaliase und Placebo. Auch hier werden die Langzeitdaten aus Teil 4 als aussagekräftiger angesehen. Überempfindlichkeitsreaktionen in verschiedenen Ausprägungen traten unter Pegvaliase häufiger auf als unter Placebo (Arthralgien geringfügig häufiger). Dies stimmt in qualitativer Hinsicht mit den Daten aus der kombinierten Studie 165-301 + 165-302 überein und entspricht dem für ein pegyliertes Fremdprotein zu erwartendem Nebenwirkungsprofil. Da UEs, insbesondere schwere UEs, gehäuft in der frühen Behandlungsphase während der Titration/Induktion von Pegvaliase auftreten, ist die Studie BMN 165-302 bei bereits mit Pegvaliase vorbehandelten Patienten allein betrachtet nicht geeignet, um das Nebenwirkungsprofil von Pegvaliase vollständig zu charakterisieren. Aus diesem Grund wurden die Sicherheitsdaten aus der Studie 165-301 bzw. aus den Phase-2-Studien zusammen mit den Langzeitdaten aus BMN 165-302 präsentiert (I/T/M-Population), in der das zugelassene Dosierungsschema aus Induktion/Titration und Erhaltungstherapie eingesetzt wurde.

Das Verzerrungspotential der pivotalen randomisierten zum Teil Doppelblindstudie BMN 165-302 wurde als niedrig eingestuft (Teil 2 und Teil 4). Das Verzerrungspotential des primären Endpunkts „Änderung des Phenylalaninwerts im Blut“ wurde in dieser Studie auch in Anbetracht der relativ kurzen Behandlungsdauer als niedrig eingestuft. Der während der Doppelblindphase Teil 2 beobachtete Effekt stimmt mit demjenigen der anderen Pegvaliase-Studien überein und blieb auch über die Dauer von Teil 4 erhalten. Der Effekt ist derart groß, dass er nicht allein durch Änderungen im Studienverlauf, z.B. die Nahrungsproteinaufnahme, erklärt werden kann, und ist für eine Enzymersatztherapie biologisch plausibel. Das Verzerrungspotential der übrigen Endpunkte der Studie BMN 165-302 wird hauptsächlich aufgrund der kurzen Behandlungsdauer als hoch erachtet.

Bei dem primären Endpunkt (Änderung des Phenylalaninwerts im Blut) handelt es sich um einen objektiven Laborparameter. Der Phenylalaninwert im Blut dient weltweit als Grundlage für Therapieentscheidungen sowie zur Verlaufskontrolle [17, 30]. Eine lebenslange Kontrolle der Phenylalanin-Spiegel gilt als therapeutischer Standard in der Behandlung von erwachsenen PKU Patienten [8, 30]. Nach einer europäischen Expertengruppe stellt der Phenylalaninwert im Blut weiterhin den am besten geeigneten Surrogatparameter bei PKU-Patienten dar [1]. Auch die EMA erkennt der Phenylalaninwert im Blut bei PKU-Patienten als Surrogatparameter an, um durch Hyperphenylalaninämie bedingte patientenrelevante und neurotoxische Effekte zu vermeiden [16]. Führende Expertengruppen kommen auf Basis der verfügbaren Evidenz

ebenfalls zu dem Schluss, dass die Phenylalaninwerte im Blut bei PKU-Patienten lebenslang bestimmte Grenzwerte nicht überschreiten sollten. In Europa liegt der Grenzwert bei 600 µmol/l [17, 30]. Dementsprechend liegt hinreichend Evidenz vor, dass zu hohe Phenylalaninwerte den Patienten kurz- oder langfristig schaden, was als patientenrelevant angesehen wird.

Wie in Abschnitt 4.5.4 dargelegt, korreliert der Phenylalaninwert im Blut mit den weiteren patientenrelevanten Endpunkten (ADHD RS-IV und POMS). Es zeigte sich, dass Patienten mit der größten Phe-Reduktion die größten Verbesserungen der Symptome „Unaufmerksamkeit" und „Verwirrtheit" aufwiesen. Die Korrelationen sind signifikant und stützen die Eignung von Phenylalanin als Surrogatparameter für klinische Endpunkte.

Der ADHD RS-IV ist ein Maß für Aufmerksamkeitsdefizite und Hyperaktivität/Impulsivität, welches in einer Reihe von Studien über ADHS bei Erwachsenen verwendet wurde [94]. Der ADHD RS-IV setzt sich aus zwei Subskalen zusammen, die die Symptome der Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität/Impulsivität messen. Die Domäne Hyperaktivität wird für die PKU nicht als relevant angesehen [58]. Der ADHD RS-IV ist ein vom Prüfarzt berichtetes Tool, das auf den Berichten der Patienten basiert. Es stellt einen Vorteil gegenüber selbstberichteten ADHD-Bewertungsskalen dar, da die vollständige Einschätzung der Symptome und Auswirkungen dieser Symptome bei Erwachsenen mit PKU problematisch sein kann [33]. Die Ergebnisse der Validierung des ADHD RS-Instruments (Unaufmerksamkeits-Subscala) zeigen, dass die neun Items der Subskala die Schwere der wichtigen Symptome bei Erwachsenen mit PKU erfasst und für den Einsatz in einer klinischen PKU-Studie zur Mesung der Wirksamkeit der Behandlung, in Hinblick auf die neurokognitiven Auswirkungen, geeignet ist.

Das am häufigsten verwendete Instrument für die Messung von Stimmungsschwankungen ist die POMS-TMD Skala. Für die PKU wurde die PKU-spezifische POMS-TMD Skala (PKU POMS) entwickelt, die sensitiver ist und daher zusätzlich im klinischen Programm von Pegvaliase eingesetzt wurde. Der POMS ist bei Patienten im Alter von ≥18 Jahren validiert und wurde entwickelt, um transiente und variable Stimmungszustände zu beurteilen [35]. Niedrigere Werte spiegeln eine bessere Stimmung wider und die Gesamtpunktzahl kann von -32 bis 200 reichen [32].

Der POMS-Fragebogen aufgrund der Seltenheit der PKU nicht unmittelbar bei bei Patienten mit PKU validiert. Aus diesem Grund wurde an der Anpassung des POMS-Fragebogens für den Einsatz in dieser Zielgruppe gearbeitet und ein für PKU spezifischer Fragebogen für die Beurteilung der Stimmungszustände entwickelt [64]. Der 65-Punkte-POMS-Fragebogen wurde auf einen Fragebogen mit 20 Punkten, PKU-POMS, reduziert. Es werden Elemente aus jedem der sechs Bereiche abdeckt, die im vollständigen Fragebogen enthalten sind. Die Punkte, die für erwachsene PKU-Patienten auf der Grundlage von Patienteninterviews und statistischer Analyse der POMS TMD-Basiswerte in der BMN 165-301-Studie als irrelevant erachtet wurden, wurden aus der Vollversion entfernt. Daraus resultierte ein 20 Punkte PKU-POMS-Fragebogen mit den Domänen: Aktivität, Angst, Verwirrtheit, Müdigkeit, Wut und

Depressionen. Er wurde als klar, relevant und für Patienten mit PKU leicht verständlich getestet [64].

Die Erfassung, Dokumentation und Beurteilung der UEs erfolgte in beiden Studien standardisiert nach den Vorgaben der GCP-Verordnung und ist somit validiert und es wird von einem niedrigen Verzerrungspotential der Ergebnisse zur Sicherheit von Pegvaliase in Teil 2 der Studie BMN 165-302 ausgegangen.

Die Aussagekraft der Ergebnisse der Studie BMN 165-302, insbesondere der Langzeitdaten aus Teil 4 und der Kombination der Studie BMN 165-301 und 302, wird insgesamt als ausreichend erachtet, um den Behandlungseffekt und das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pegvaliase bewerten zu können.

Wie in den Abschnitten 4.3.1.2.1 und 4.3.1.3 dargelegt, wird von einer Übetragbarkeit der Studienergebnisse (BMN 165-301 und -302) auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Um die Langzeitdaten von Pegvaliase mit dem aktuellen Therapiestandard vergleichen zu können, liegt ein historischer Vergleich zwischen den Phase 3-Pegvaliase-Studien und dem PKUDOS--Register vor. In diesem Vergleich wird Pegvaliase zum einen mit Sapropterin in Kombination mit Diät verglichen und zum anderen nur mit Diät. Das eingesetzte Propensity Score Matching ist ein gängiges Verfahren, um die mit einem historischen Vergleich verbundenen Unsicherheiten auf ein Minimum zu reduzieren. Der Propensity Score kann verwendet werden, um Verzerrungen durch Propensity Score-Matching, Stratifizierung nach dem Propensity Score oder Regressionsadjustierung zu minimieren.

Der historische Vergleich zwischen Pegvaliase und dem Sapropterin-Patientenregister ist der Evidenzstufe III (Retrospektive vergleichende Studien) zuzuordnen. Es wurde ein Propensity Score-Matching eingesetzt, damit die Patientengruppen hinsichtlich relevanter Kenngrößen vergleichbar sind. Dennoch besteht bei nicht randomisierten Studien ein gewisses Risiko, dass sich die Gruppen hinsichtlich anderer, nicht beim Matching berücksichtigter Variablen unterscheiden. Die Ergebnisse sind dementsprechend mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, zeigen aber, dass Pegvaliase signifikant die Phenylalaninwerte unterhalb des Grenzwertes von 600 µmol senkt. Diese Werte konnten nur wenige Patienten, die mit Sapropterin+Diät oder nur Diät behandelt wurden, erreichen. Die Analyse bildet den Versorgungsalltag und die Zielpopulation von Pegvaliase ab, d.h., Patienten, deren Phenylalaninwerte trotz Behandlung mit Sapropterin und/oder einer proteinrestriktiven Diät oberhalb von 600 µmol/l liegen. Der historische Vergleich wird aufgrund seines Designs als potenziell verzerrt eingeschätzt. Durch die Methode des Propensity Score Matching wird das Verzerrungspotential jedoch auf ein Mindestmaß reduziert.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 0 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

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

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

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

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

Pegvaliase ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen von Pegvaliase durch die Zulassung als belegt.

Bei Pegvaliase handelt es sich um das rekombinate und pegylierte Enzym Phenylalanin-Ammoniak-Lyase. Pegvaliase baut die Aminosäure Phenylalanin ab und dient als Ersatz für die bei Patienten mit PKU fehlende oder unzureichend aktive körpereigene Phenylalanin-hydroxylase. Pegvaliase stellt somit im weiteren Sinne eine Enzymersatztherapie dar.

Pegvaliase (Palynziq™) ist zur Behandlung von Patienten mit PKU ab einem Alter von 16 Jahren indiziert, deren Phenylalanin-Blutwerte trotz vorheriger Behandlung mit allen verfügbaren Behandlungsoptionen nicht unter Kontrolle sind (>600 µmol/l).

Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pegvaliase

Mortalität

Der Endpunkt ist im gegenständlichen Anwendungsgebiet nicht relevant.

Morbidität

Tabelle 4-103 und Tabelle 4-104 geben einen Überblick über die Ergebnisse aus der randomisierten Doppelblindphase Teil 2 und der Langzeitdaten aus der Kombination der Studie BMN 165-301 und 302.

Tabelle 4-103: Übersicht der Ergebnisse der randomisierten Doppelblindphase Teil 2 der Studie BMN 165-302

Endpunkt jeweils bezogen auf Teil 2 (mITT)	**Pegvaliase vs. Placebo LSM (95% KI)**	**p-Wert**
Änderung des Phenylalaninwerts im Blut - µmol/l (Tabelle 4-29)		
Pegvaliase vs. Placebo (20 mg/Tag)	-923,25 (-1135,04, -711,46)	<0,0001
Pegvaliase vs. Placebo (40 mg/Tag)	-638,27 (-858,97, -417,57)	<0,0001
Anteil Patienten (%) Phenylalanin ≤600 µmol/l		
Pegvaliase vs. Placebo (20 mg/Tag)	53,8 vs. 0	<0,0001
Pegvaliase vs. Placebo (40 mg/Tag)	47,8 vs. 0	<0,0001
Änderung der Aufmerksamkeitsstörungen gemessen auf der ADHD RS-IV (Tabelle 4-42)		
Pegvaliase vs. Placebo (20 mg/Tag)	0,50 (-2,07, 3,06)	0,7007
Pegvaliase vs. Placebo (40 mg/Tag)	1,64 (-1,16, 4,45)	0,2469
Änderung der Stimmung auf der PKU-spezifischen POMS-TMD-Skala (Tabelle 4-54)		
Pegvaliase vs. Placebo (20 mg/Tag)	-3,09 (-10,31, 4,13)	0,3968
Pegvaliase vs. Placebo (40 mg/Tag)	0,08 (-7,59, 7,75)	0,9844
Änderung der Verwirrtheit auf der PKU-spezifischen POMS-TMD-Skala (Tabelle 4-54)		
Pegvaliase vs. Placebo (20 mg/Tag)	-0,82 (-2,28, 0,63)	0,2612
Pegvaliase vs. Placebo (40 mg/Tag)	-0,00 (-1,57, 1,56)	0,9969
Änderung der Stimmung auf der POMS-TMD-Skala (Tabelle 4-54)		
Pegvaliase vs. Placebo (20 mg/Tag)	-3,05 (-18,55, 12,45)	0,6963
Pegvaliase vs. Placebo (40 mg/Tag)	3,97 (-12,58, 20,52)	0,6342
µmol: Mikromol, KI: Konfidenzinterval, l: Liter, ADHD RS-IV: Attention Deficit and Hyperactivity Disorder Rating Scale IV, LSM: Least square mean, mg: Milligramm, mITT: Modified intenstion to treat, PKU: Phenylketonurie, POMS: Profile of Mood State, TMD: Total Mood Disturbance, vs.: *Versus,* Der ADHD RS-IV-Fragebogen zur Erfassung der Unaufmerksamkeit umfasst Werte zwischen 0 und 27 Punkten. Höhere Werte entsprechen dabei stärkeren Beeinträchtigungen und bei Werten oberhalb von 9		

Punkten liegen in der Regel Symptome vor. Die MCID des ADHD RS IV Unaufmerksamkeit liegt bei 5,2 Punkten [28, 34].

Die PKU-spezifische POMS-Skala zur Messung der Gesamtstimmung (TMD) umfasst Werte zwischen -20 (bester Wert) und 144 Punkten (schlechtester Wert) und die Verwirrtheitsskala Werte zwischen 0 (bester Wert) und 12 Punkten (schlechtester Wert). Die generische POMS-TMD-Skala kann Werte zwischen -32 Punkten (bester Wert) und 200 Punkten (schlechtester Wert) annehmen.

Für den Self-rated TMD wird ein MCID von 15,53 und für den PKU-POMS TMD ein MCID von 6,11 geschätzt. Für die Skala Verwirrtheit wird der Self-rated PKU-POMS auf 1,03 geschätzt [28, 36].

Tabelle 4-104: Übersicht der Ergebnisse der Langzeitdaten aus Teil 4 der Studie BMN 165-302 im Vergleich zu Baseline BMN 165-301 (ITT Population) – Datenschnitt vom Februar 2018

	Baseline	**12 Monate**	**18 Monate**	**24 Monate**	**36 Monate**
Phenylalanin im Blut (µmol/l)					
n	261	169[1]	125[1]	90[1]	48[1]
Mittelwert (SD) Median Min, Max	1233 (386) 1221 285, 2330	587 (543) 521 0, 2001	390 (469) 145 0, 1983	345 (453) 130 0, 1778	341 (465) 80,5 0, 1647
Veränderung gegenüber Baseline Mittelwert (SD) Median Min, Max p-Wert 95% KI		-639 (585) -616 (588) 2143, 596 <0,0001 -728, -550	-883 (565) -920 -2186, 361 <0,0001 -983 -783	-873 (566) -965 -2116, 708 <0,0001 -991, -754	-956 (536) -913 -1935, 146 <0,0001 -1112, -800
ADHD Unaufmerksamkeits-Subskala (Prüfarzt-berichtet)					
n	253	178	175	167	97
Mittelwert (SD) Unaufmerksamkeits-Score Median Min, Max	9,8 (6,1)	5 (4,9) 3,0 0,0, 20,0	4,6 (4,7) 3,0 0,0, 25,0	4,2 (4,6) 3,0 0,0, 19,0	3,7 (5) 1,0 0,0, 20,0
Veränderung gegenüber Baseline (n)[2] Mittelwert (SD) Median Min, Max p-Wert 95% KI	-	n=172 -4,7 (5,6) -4 -22,0, 12,0 <0,0001 -5,55, -3,86	n=168 -5,3 (5,9) -5 -22,0, 10,0 <0,0001 -6,16, -4,36	n=160 -5,9 (6,1) -5 -24,0, 9,0 <0,0001 -6,81, -4,92	n=92 -6,7 (6,4) -5,5 -25,0, 7,0 <0,0001 -8,04, -5,39
ADHD Unaufmerksamkeits-Subskala (Prüfarzt-berichtet) bei Patienten mit einem Baseline-Score >9					
n	116	80	78	76	45
Mittelwert (SD) Unaufmerksamkeits-Score Median Min, Max	15,3 (4,1) 15 10,0, 26,0	7,6 (4,9) 7 0, 20,0	6,6 (5) 5,5 3, 10,0	5,9 (4,9) 5,5 0, 19,0	5,1 (5,6) 3,0 0, 20,0

	Baseline	**12 Monate**	**18 Monate**	**24 Monate**	**36 Monate**
Veränderung gegenüber Baseline (n)[2] Mittelwert (SD) Median Min, Max p-Wert 95% KI	-	n=80 -7,8 (5,5) -7 -22, 6 <0,0001 -9,06, -6,61	n=78 -8,9 (5,8) -9 -22, 2 <0,0001 -10,19, -7,58	n=76 -9,6 (5,9) -10 -24, 7,0 <0,0001 -11,-8,29	n=45 -10,6 (6,4) -12 -25,0, 5,0 <0,0001 -12,48, -8,63
POMS-TMD-Skala (Selbstberichtet)					
n	170	181	178	169	100
Mittelwert (SD) Unaufmerksamkeits-Score Median Min, Max	35,5 (31,9) 29,5 -24, 128	21,3 (31,2) 12 -29, 119	16,2 (29,2) 9,5 -32, 131	18 (29,7) 10 -32, 121	15,9 (31,5) 7,5 -25, 155
Veränderung gegenüber Baseline (n) Mittelwert (SD) Median Min, Max p-Wert 95% KI		130 -16,8 (33) -16,5 -103, 65 <0,0001 -22,5, -11,2	123 -20 (34,2) -20,0 -121, 82 <0,0001 -26,2, -14	117 -20 (35,5) -17,0 -132, 70 <0,0001 -26,6, -13,6	100 -20,4 (43,6) -18,0 -120, 155,0 <0,0016 -32,64, -8,11
PKU-spezifische POMS-TMD-Skala (Selbstberichtet)					
n	170	181	178	169	100
Mittelwert (SD) Unaufmerksamkeits-Score Median Min, Max	15,9 (13,3) 14,0 -9, 53	8,5 (12,5) 5,0 -11, 41	6,4 (11,8) 4,0 -12, 49	6,6 (12,0) 4,0 -12, 47	6,1 (12,5) 4,0 -12, 54
Veränderung gegenüber Baseline (n) Mittelwert (SD) Median Min, Max p-Wert 95% KI		n=130 -8,2 (13,7) -9,0 -44, 23 <0,0001 -10,5, -5,8	n=123 -9,6 (14,2) -10,0 -48, 27 <0,0001 -12,2, -7,1	n=117 -10,2 (14,7) -10,0 -57, 22 <0,0001 -12,9, -7,5	n=51 -9,5 (17,9) -9 -46, 58 <0,0004 -14,4, -4,6
PKU-spezifische POMS Verwirrtheits-Subskala (selbst-berichtet)					
n	170	181	178	169	100
Mittelwert (SD) Verwirrtheits-Score Median Min, Max	4 (2,7) 4,0 0, 11,0	2,4 (2,1) 2,0 0, 8,0	2,1 (2,2) 2,0 0, 10,0	2 (2,1) 1,0 0, 9,0	1,8 (2,1) 1,0 0, 9,0
Veränderung gegenüber Baseline (n)[2] Mittelwert (SD) Median Min, Max p-Wert 95% KI	-	n=130 -1,6 (2,5) -1 -7,0, 5,0 <0,0001 -2,06, -1,20	n=123 -2 (2,8) -2 -9,0, 6,0 <0,0001 -2,46, -1,47	n=117 -2,2 (2,7) -2 -11,0, 4,0 <0,0001 -2,67, -1,70	n=51 -2,2 (3,1) -2 -11,0, 6,0 <0,0001 -3,06, -1,33

	Baseline	**12 Monate**	**18 Monate**	**24 Monate**	**36 Monate**
Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung (g)					
n	250	160	111	84	46
Mittelwert (SD) Median Min, Max	38,5 (27,7) 29,9 3,6, 155,5	47,4 (28,6) 37,7 6,9, 128,8	50,29 (26,58) 49,07 28,2, 66,7	54,3 (26,8) 51,13 11,4, 126,7	72,2 (27,4) 73,85 25, 153,6
Veränderung gegenüber Baseline (n)[2] Mittelwert (SD) Median Min, Max p-Wert 95% KI	- 	n=154 9 (25) 4 - 76, 107,4 <0,0001 4,69, 12,76	n=106 12 (25) 9 -60,2, 85,5 <0,0001 7,27, 16,81	n=81 16 (28) 14 -52,7, 93,8 <0,0001 9,32, 21,67	n=44 27 (34) 25 -57, 100,9 <0,0001 17,1, 37,4
Proteinaufnahme aus medizinischer Nahrung (g)					
n	250	160	111	84	46
Mittelwert (SD) Median Min, Max	26,3 (28,5) 16,8 0, 120,0	24,2 (26) 15,8 0, 95,0	18,2 (24,5) 0 0, 90,0	20,3 (25,6) 0 0, 90,6	9,18 (17,4) 0 0, 62,5
Veränderung gegenüber Baseline (n)[2] Mittelwert (SD) Median Min, Max p-Wert 95% KI	 	154 -4,5 (23) 0 -107, 62,5 <0,0170 -8,14, -0,81	106 -10,47 (23,1) 0 -106,6, 62,5 <0,0001 -14,92, -6,01	81 -9,2 (24,7) 0 -60, 90,6 <0,0012 -14,7, -3,77	44 -14,6 (31,6) 0 -120, 62,5 <0,0039 -24,16, -4,94

SD: standard deviation, g: Gramm, n: Anzahl der Patienten, ADHD: attention deficit hyperactivity disorder, POMS: Profile of mood state, n.a.:nicht angegeben

1 Anzahl der Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts den Zeitpunkt (Monat 12/Monat 18/Monat 24/Monat 36) der Behandlung erreicht haben und für diesen Zeitpunkt eine geplante Phenylalanin-Bewertung hatten.

2 Die Veränderung gegenüber der Basislinie basierte auf Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Nicht alle Probanden hatten einen Basiswert für ADHS-Unaufmerksamkeit und POMS-Verwirrungswert, der zu Beginn der Studie ermittelt wurde.

Der ADHD RS-IV-Fragebogen zur Erfassung der Unaufmerksamkeit umfasst Werte zwischen 0 und 27 Punkten. Höhere Werte entsprechen dabei stärkeren Beeinträchtigungen und bei Werten oberhalb von 9 Punkten liegen in der Regel Symptome vor. Die MCID des ADHD RS IV Unaufmerksamkeit liegt bei 5,2 Punkten [28, 34].

Die PKU-spezifische POMS-Skala zur Messung der Gesamtstimmung (TMD) umfasst Werte zwischen -20 (bester Wert) und 144 Punkten (schlechtester Wert) und die Verwirrtheitsskala Werte zwischen 0 (bester Wert) und 12 Punkten (schlechtester Wert). Die MCID des POMS TMD (selbst berichtet) liegt bei 15,53, des PKU-POMS-TMD bei 6,11 und die der PKU POMS Verwirrtheitsskala bei 1,03 [28, 36].

Quelle: BioMarin_blood_phe_over_time_itt, BioMarin_ADHD IA over time_ITT, BioMarin_ADHD IA GT 9 over time_ITT, BioMarin_POMS_TMD_ITT, BioMarin_PKU_POMS_TMD_ITT, BioMarin_PKU_POMS_Confusion_ITT, BioMarin_natural_protein_over_time_itt

Änderung des Phenylalaninwerts im Blut

Die Studie BMN 165-302 bei mit Pegvaliase vorbehandelten Patienten belegt in Teil 2, dass die initial akzeptablen Phenylalaninwerten im Blut nach Absetzten von Pegvaliase unter Placebo entgleisen und wieder auf das Ausgangsniveau vor der ersten Pegvaliase-Behandlung ansteigen. Teil 4 zeigt, dass die Werte bei einer Reexposition mit Pegvaliase wieder auf ein akzeptables Niveau (<600 micromol/l, [30]) sinken und der Effekt bei allen Patienten erhalten bleibt. Darüber hinaus zeigt Teil 4, dass der Effekt auch bei Patienten erreicht wird, die nicht in Teil 2 eingeschlossen werden konnten, weil sie zu diesem Zeitpunkt noch keine Reduktion über 20% verglichen mit dem Ausgangswert vor Behandlung zeigten. Auch die Studie BMN 165-301 bestätigt, dass Pegvaliase die Phenylalaninwerte effektiv absenkt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.7).

Die Langzeitanalysen einschließlich der offenen Extensionsphase Teil 4 der Studie BMN 165-302 zeigen an, dass der Behandlungseffekt von Pegvaliase zum Zeitpunkt von Teil 2 noch nicht ausgeschöpft war. Nach 36 Monaten sank der Phenylalaninwert weiter auf durchschnittlich 341 µmol/l ab, d.h., auf etwa ein Viertel des Ausgangswertes von 1.233 µmol/l vor der ersten Pegvaliase-Behandlung (ITT-Population). Dabei handelt es sich für diese Population um eine signifikante Veränderung von -956 µmol/l gegenüber dem Ausgangswert (p<0,0001). Bezogen auf alle Patienten erreichten unter Behandlung mit Pegvaliase in labelkonformer flexibler Dosierung (5-60 mg/Tag) bis Woche 41 (Teil 4) 65,3% der Patienten den Grenzwert von ≤600 µmol/l Tabelle 4-36. Nach 36 Monaten stieg der Anteil noch weiter auf 76,2 % der Patienten an, die Werte unter 600 µmol/l aufwiesen (Tabelle 4-37). Angesichts der bekannten negativen Auswirkungen zu hoher Phenylalaninwerte im Blut, insbesondere des toxischen Einflusses auf das Gehirn (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2), erscheint dieses Ergebnis sowohl klinisch als auch patientenrelevant.

Zusätzlich zeigt der historische Vergleich mit erwachsenen Patienten aus dem PKUDOS Register, die mit Sapropterin behandelt werden können, dass Pegvaliase die Phenylalaninwerte bei deutlich mehr Patienten unterhalb des Grenzwertes von 600 µmol/l senken kann, als Sapropterin+ Diät oder Diät alleine.

Änderung der Unaufmerksamkeit gemessen auf der ADHD RS-IV

Basierend auf den vorliegenden Erfahrungen, bestimmte der pU die Symptome der Unaufmerksamkeit erwachsener PKU-Patienten als patientenrelevanten Endpunkt und als eine sensitive Domäne, die einen Teil der exekutiven Dysfunktionen misst. Erwachsene PKU-Patienten können Defizite in den exekutiven Funktionen und Aufmerksamkeitsprobleme haben, sowie ein vermindertes verbales Gedächtnis und Einschränkungen der expressiven Sprache aufweisen. Neuropsychologische Tests bei Erwachsenen zeigen eine reduzierte Verarbeitungsgeschwindigkeit als primäres Defizit [10, 95-97] Eine Meta-Analyse von Bilder et al. (2016) ergab, dass Erwachsene mit PKU, einschließlich derjenigen, die frühzeitig behandelt wurden, im Vergleich zu nicht betroffenen Erwachsenen aufgrund hoher oder instabiler Phenylalaninwerte signifikante Beeinträchtigungen in den exekutiven Funktion in den Bereichen Aufmerksamkeit, kognitiver Flexibilität und inhibitorischer Kontrolle haben [8].

In der Studie BMN 165-301 nahm die Unaufmerksamkeit unter Behandlung mit Pegvaliase über bis zu 36 Wochen in einer Zieldosis von 20 bzw. 40 mg/Tag im Mittel (SD) um -3,7 (5,20) bzw. -3,2 (5,29) Punkte ab (Tabelle 4-40). Zu Woche 8 der Studie BMN 165-302 wurden keine Unterschiede zwischen Pegvaliase und Placebo beobachtet. Dies ist auf die kurze Dauer von 8 Wochen von Teil 2 zurückzuführen, da eine erwartete Verschlechterung der ADHD RS Unaufmerksamkeits-Subskalenwerte bei den Placebo-behandelten Patienten als Reaktion auf Veränderungen der Phenylalaninwerte bei Erwachsenen länger als 8 Wochen dauern kann. Aus diesem Grund ist die Auswertung der integrierten Daten von 165-301 und der Lanzeitdaten von 165-302 sinnvoller als nur den randomisierten Teil 2 alleine zu betrachten.

Die Langzeitanalysen einschließlich der offenen Extensionsphase Teil 4 der Studie BMN 165-302 zeigen an, dass der Behandlungseffekt von Pegvaliase über die Zeit und mit einer individuellen Dosierung optimiert werden kann. Reduzierte Phenylalaninwerte führen parallel zu einer Verbesserung der Unaufmerksamkeit. Vor der ersten Pegvaliase-Behandlung betrug der Mittelwert (SD) in der ITT-Population 9,8 Punkte (6,1), nach 12 Monaten war der Wert auf 5 (4,9) Punkte, nach 24 Monaten auf 4,2 (4,6) und nach 36 Monaten auf 3,7 (5) Punkte gesunken. Dementsprechend hatte sich der Grad der Unaufmerksamkeit im Verlauf der Behandlung mehr als halbiert. Bei den Patienten mit einem ADHD Score >9 konnte eine noch deutlichere Veränderung gemessen werden. Im Durchschnitt verbesserte sich der Wert signifikant von anfangs 15,3 (4,1) Punkte um zwei Drittel nach 36 Monaten auf 5,1 (5,6) ($p<0,0001$). Um die klinische Bedeutsamkeit der Änderung in ADHD RS Unaufmerksamkeits-Skala zu bewerten, wurde der MCID von 5,2 verwendet. Bei diesem MCID zeigt Pegvaliase eine klinisch relevante und für den Patienten spürbare Veränderung der Unaufmerksamkeit [28].

Neurokognitive Funktion und Stimmung gemessen auf der POMS-Skala

Hohe Phenylalaninwerte beeinflussen das Gleichgewicht der Neurotransmitter und haben so eine Reihe neuropsychiatrischer Erkrankungen und Stimmungssymptome zur Folge, einschließlich schwerer depressiver Störungen (rezidivierend), Reaktionen auf schweren Stress sowie andere Angststörungen [7]. Diese unterschiedlichen Gefühlslagen lassen sich anhand von 5 Dimensionen (Verwirrtheit, Ermüdung, Depression (Niedergeschlagenheit), Anspannung/Angst, Tatkraft und Ärger) betrachten, die mit dem PKU-POMS-TMD gemessen werden können. Die POMS-TMD Skala wird häufig eingesetzt, um die Beeinträchtigung der Stimmung auf den verschiedenen Dimensionen zu erfassen. Die PKU-spezifische POMS Skala (PKU POMS) ist in der PKU sensitiver und wurde daher im klinischen Programm von Pegvaliase eingesetzt.

In der Studie BMN 165-301 über bis zu 36 Wochen besserte sich die Stimmung der Patienten gemessen mittels PKU-spezifischem POMS-TMD-Fragebogen ausgehend von 16,4 (13,45) bzw. 15,4 (13,13) Punkten unter Pegvaliase 20 bzw. 40 mg/Tag um -8,2 (12,25) bzw. -6,0 (13,91) Punkte. Der Grad der Verwirrtheit nahm um -1,3 (2,21) bzw. -1,4 (2,64) Punkte ab und die Stimmung auf der generischen POMS-TMD-Skala um -16,6 (29,20) bzw. -11,6 (31,18) Punkte (Tabelle 4-50). Während der Doppelblindphase Teil 2 ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pegvaliase und Placebo. Bei nur vergleichsweise milden

Einschränkungen der bereits mit Pegvaliase vorbehandelten Patienten war während der 8-wöchigen Behandlungsphase ein signifikanter Behandlungseffekt von Pegvaliase bei kleiner Fallzahl und 2:1 Randomisierung nicht nachweisbar.

Bezogen auf die Langzeitdaten der Studie BMN 165-302 Teil 4 im Vergleich zum Baseline-Wert vor der Pegvaliase Behandlung verbesserte sich die Stimmung gemessen mittels PKU-spezifischem POMS-Fragebogen bis Woche 41 unter flexibler Pegvaliase-Dosierung um -9,8 Punkte (SD 14,36) (MCID 6,11). Der Grad der Verwirrtheit (PKU-spezifischer POMS-Fragebogen, ITT) reduzierte sich bis Woche 41 um -2,0 Punkte (SD 2.81; Tabelle 4-3) (MCID 1,03). Betrachtet man die Ergebnisse nach 36 Monaten bezogen auf den Ausgangswert aus der Studie BMN 165-301 so kann eine noch deutlichere Veränderung beim POMS-TMD um -20,4 (43,6) Punkte ($p<0,0016$), bei PKU.POMS-TMD um -9,5 (17,9) ($p<0,0004$) Punkte und beim PKU-POMS-Verwirrtheit um -2,2 (3,1) ($p<0,0001$) Punkte gemessen werden. Diese Änderungen liegen alle oberhalb der MCID [36] und sind damit patientenrelevant.

Die Ergebnisse der Analysen der MCID-Schätzungen für die ADHD RS Unaufmerksamkeits-Subskala und POMS zeigen, dass bei einer langfristigen Behandlung mit Pegvaliase, die zu einer nachhaltigen Senkung der Phenylalaninwerte führt, klinisch relevante Verbesserungen der Unaufmerksamkeits-und Stimmungssymptome beobachtet werden. Dies wirkt sich deutlich positiv auf den Alltag der Patienten in Bezug auf Arbeit, Beziehungen und ihre Organisationsfähigkeit aus.

Natürliche Proteinaufnahme

In der Studie BMN 165-301 konnte eine Steigerung der Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung ab Woche 16 beobachtet werden. In Woche 28 waren der Mittelwert (SD) und der mediane Anstieg gegenüber Baseline 0,9 (18,82) g bzw. 3,2 g in der 20 mg/Tag-Dosisgruppe und 10,3 (26,32) g bzw. 5,9 g in der 40mg/Tag-Dosisgruppe.

In Teil 2 konnte in der gepoolten Pegvaliase Gruppe in Woche 8 ein durchschnittlicher Anstieg der Proteinaufnahme von 3,9% gegenüber Baseline beobachtet werden (durchschnittliche Gesamtaufnahme von 47,1 g [SD 24.06], Median von 45,3 g). Die Probanden der 40 mg/Tag-Placebogruppe zeigten ebenfalls eine stabile tägliche Proteinzufuhr von Baseline bis zur Woche 8 mit einem durchschnittlichen Anstieg von 9,4% (mittlere Gesamtaufnahme von 41,4 g [SD 32,09] und Median von 38,9 g). Streudiagramme des Phenylalaninwerts im Blut und Proteinzufuhr aus natürlicher Nahrung zeigten keine Korrelation über die Teil 2-Dosis-Gruppen hinweg (für die 20 mg/Tag-Placebogruppe oder die 40 mg/Tag-Placebogruppe in Woche 4 lag der Korrelationskoeffizient bei r=0,05 bzw. r=0,09 oder in Woche 8 bei r=-0,09 bzw. r= -0,36). Es hat sich gezeigt, dass Teil 2 wie auch schon bei den neurokognitiven Endpunkten zu kurz war, um signifikante Veränderungen zu messen.

Die Langzeitergebnisse zeigen, dass die Patienten ihre Proteinaufnahme aus natürlicher Nahrung weiter steigern konnten und die Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln weiter gesenkt werden konnte. Vergleicht man die Baseline Werte aus der Studie BMN 165-301 und nach 36 Monaten aus der Studie BMN 165-302 so zeigt sich eine Zunahme von

27,3 g/Tag von anfangs 38,5 g auf 72,2 g/Tag. Gleichzeitig war eine Abnahme der Proteine aus medizinischer Nahrung um -14,6 g/Tag von anfangs 26,3 g auf 9,2 g/Tag zu beobachten. Dies zeigt, dass Pegvaliase es den Patienten ermöglicht, ihre natürliche Proteinaufnahme zu erhöhen, ohne gleichzeitig kritische Phenylalaninwerte zu induzieren. Die Möglichkeit, unter Pegvaliase natürliche Nahrung zu sich nehmen zu können stellt einen unmittelbaren Vorteil für die Patienten im Sinne einer verbesserten Lebensqualität dar. 50-88% der erwachsenen PKU Patienten sind nicht in der Lage, die Diätempfehlungen einzuhalten [18, 19, 37]. Patienten mit Diät sind nur zu ca. 50% in der Lage ihre Phenylalaninwerte unter den emphohlenen Grenzwert von 600 µmol/l zu bringen [37]. Beide Patientengruppen profitieren von einer Therapie mit Pegvaliase, da eine Absenkung der Phenylalaninwerte auch bei einer Ernährung mit natürlichen Proteinen möglich ist. Der hohe Einfluss proteinarmer Ernährung und der Einfluss der Einnahme von Phe-freien Aminosäuren auf die Lebensqualität der Patienten wird bei der Analyse PKU-spezifischer Lebensqualitäts-Fragebögen deutlich [22]. Bosch et al. (2015) zeigten, dass die Schwere der PKU negativ mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten assoziiert ist [21]. Zusätzlich sind die erhöhten Phenylalaninwerte und die strikte Diät mit zahlreichen Komorbiditäten verbunden [7, 8]. Deshalb stellen Behandlungsoptionen, die eine leichtere Ernährung ermöglichen, eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität dar.

Verträglichkeit und Sicherheit

Bei Pegvaliase handelt es sich um ein Enzym (PAL), das natürlich in *Anabaena variabilis* vorkommt und rekombinant durch *E. coli* Bakterien hergestellt wird. PAL kommt im menschlichen Körper nicht vor und besitzt daher immunogenes Potential mit den damit verbundenen Nebenwirkungen. Um die Immunantwort zu reduzieren und die Stabilität zu erhöhen, wurde das Enzym PAL mit PEG maskiert. Eine Immunantwort kann dadurch allerdings nicht gänzlich vermieden werden, weswegen bei Pegvaliase immuninduzierte UEs zu erwarten sind. Diese können stark variieren und auftreten als Injektionsreaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen, allergische oder anaphylaktische Reaktionen. Dabei kann es einen zeitlichen Zusammenhang zwischen der Enzymverabreichung und Schwere der Symptome geben. Überempfindlichkeitsreaktionen können mit unterschiedlicher klinischer Relevanz in Verbindung gebracht werden, die von Antikörperreaktionen ohne oder mit leicht moderater klinischer Manifestation bis hin zu schweren Reaktionen reichen.

Die Ergebnisse zur Verträglichkeit und Sicherheit werden für die gesamte I/T/M-Population (Induction/Titration/Maintenance) von 285 Patienten dargestellt über den gesamten Studienverlauf (Phase-2-Studie bzw. BMN 165-301 und BMN 165-302) dargestellt. Dies ist die klinisch relevante Population, da sie alle Patienten umfasst, die Pegvaliase mit dem in der Fachinformation empfohlenen I/T/M-Dosierungsschema erhielten. Es zeigte sich, dass mit diesem Ansatz die Mehrheit der Patienten mit einem tolerierbaren Sicherheitsprofil eine deutliche Phe-Reduktion erreicht.

Eine Übersicht über die Inzidenz expositionsadjustierter UEs nach Behandlungsphase in der I/T/M Population ist in Tabelle 4-105 dargestellt. Es zeigt sich, dass die expositionsbereinigten Ereignisraten mit der Zeit zurückgingen und sich bei anhaltender Exposition gegenüber Pegvaliase stabilisierten. Die Ereignisrate für alle UEs war während der frühen

Behandlungsphase etwa dreimal höher (58,17 UEs/Personenjahr) als in der späten Behandlungsphase (18,03 UEs/Personenjahre). Darüber hinaus gingen die Ereignisraten für alle UEs innerhalb der späten Behandlungsphase von 24,61 UEs/Personenjahre (bei >6 Monaten bis ≤1 Jahr) auf 19,30 UEs/Personenjahr (bei > 1 Jahr bis ≤ 2 Jahre), 13,43 UEs/Personenjahre (bei >2 Jahren bis ≤3 Jahre) und auf 10,05 AEs/Personenjahr nach >3 Jahren zurück. Dieser Zusammenhang zwischen früher Behandlungsphase und höheren Ereignisraten für die meisten UEs ist darauf zurückzuführen, dass während der Titrationsperiode die frühe Immunreaktion gegen Pegvaliase ihren Höhepunkt erreicht und somit UEs im Allgemeinen eher auftreten.

Tabelle 4-105: Übersicht über die Inzidenz expositionsadjustierter UEs nach Behandlungsphase in der I/T/M Population

Anzahl der Patienten mit Ereignis (%) **Anzahl der Ereignisse (Ereignisrate pro Personenjahre)**	**Frühe Behandlungs-phase (≤ 6 Monate) (n=285)**	**Späte Behandlungsphase (> 6 Monate)**					**Gesamt (N=285)**
		> 6 Monate bis ≤ 1 Jahr (n=230)	**> 1 Jahr to ≤ 2 Jahre (n=208)**	**> 2 Jahre bis ≤ 3 Jahre (n=106)**	**> 3 Jahre (n=41)**	**Total (n=231)**	
Gesamte Behandlungsexposition (Personenjahre)	**126,9**	**106,3**	**184,3**	**106,4**	**55,1**	**452,5**	**579,6**
UEs							
UE	284 (99,6%) 7.381 (58,17)	220 (95,7%) 2.616 (24,61)	201 (96,6%) 3.558 (19,30)	129 (94,2%) 1.429 (13,43)	74 (82,2%) 554 (10,05)	229 (99.1%) 8.157 (18,03)	285 (100,0%) 15.538 (26,81)
UEs, die vom Prüfer als mit dem Prüfpräparat zusammenhängend bewertet werden.	282 (98,9%) 6.040 (47,60)	184 (80,0%) 1.513 (14,23)	176 (84,6%) 1.655 (8,98)	82 (59,9%) 518 (4,87)	33 (36,7%) 166 (3,01)	213 (92,2%) 3.852 (8,51)	285 (100,0%) 9.892 (17,07)
UEs, die zu einer Dosisreduktion führen	59 (20,7%) 160 (1,26)	17 (7,4%) 28 (0,26)	33 (15,9%) 50 (0,27)	16 (11,7%) 23 (0,22)	4 (4,4%) 6 (0,11)	56 (24,2%) 107 (0,24)	103 (36,1%) 267 (0,46)
UEs, die zu einem Dosisabbruch führten	69 (24,2%) 209 (1,65)	20 (8,7%) 43 (0,40)	25 (12,0%) 44 (0,24)	8 (5,8%) 10 (0,09)	4 (4,4%) 5 (0,09)	45 (19,5%) 102 (0,23)	98 (34,4%) 311 (0,54)
UEs, die zum Therapieabbruch führen	30 (10,5%)	3 (1,3%)	8 (3,8%)	0	0	11 (4,8%)	41 (14,4%)
UEs, die zum Studienabbruch führen	18 (6,3%)	4 (1,7%)	4 (1,9%)	0	0	8 (3,5%)	26 (9,1%)
SUEs							
SUEs	24 (8,4%) 27 (0,21)	16 (7,0%) 21 (0,20)	16 (7,7%) 20 (0,11)	5 (3,6%) 6 (0,06)	3 (3,3%) 4 (0,07)	34 (14,7%) 51 (0,11)	57 (20,0%) 78 (0,13)
SUEs die vom Prüfer als mit dem Prüfpräparat zusammenhängend bewertet werden	17 (6,0%) 19 (0,15)	9 (3,9%) 11 (0,10)	7 (3,4%) 7 (0,04)	1 (0,7%) 1 (0,01)	0 0	15 (6,5%) 19 (0,04)	32 (11,2%) 38 (0,07)
SAEs, die zum Therapieabbruch führen	11 (3,9%)	2 (0,9%)	2 (1,0%)	0	0	4 (1,7%)	15 (5,3%)
SAEs, die zum Studienabbruch führen	8 (2,8%)	2 (0,9%)	1 (0,5%)	0	0	3 (1,3%)	11 (3,9%)
UEs mit CTCAE Grad ≥ 3	42 (14,7%) 54 (0,43)	11 (4,8%) 19 (0,18)	15 (7,2%) 18 (0,10)	5 (3,6%) 8 (0,08)	3 (3,3%) 3 (0,05)	32 (13,9%) 48 (0,11)	67 (23,5%) 102 (0,18)
Tod	1 (0,4%)	0	0	0	0	0	1 (0,4%)

Anzahl der Patienten mit Ereignis (%) **Anzahl der Ereignisse (Ereignisrate pro Personenjahre)**	**Frühe Behandlungs-phase (≤ 6 Monate) (n=285)**	**Späte Behandlungsphase (> 6 Monate)**					**Gesamt (N=285)**
		> 6 Monate bis ≤ 1 Jahr (n=230)	**> 1 Jahr to ≤ 2 Jahre (n=208)**	**> 2 Jahre bis ≤ 3 Jahre (n=106)**	**> 3 Jahre (n=41)**	**Total (n=231)**	
UE: Unerwünschtes Ereignis; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; I/T/M: Induction, Titration, Maintenance (Population): SUE: Schweres Unerwünschtes Ereignis, n= Anzahl Quelle: Summary of clinical safety							

Die häufigsten UEs (nach PT), die in der I/T/M-Population gemeldet wurden, waren Arthralgie (72,6%), Reaktionen an der Injektionsstelle (64,9%), Kopfschmerzen (51,2%) und Erythem an der Injektionsstelle (50,2%). Ebenso beinhalteten die UEs (nach PT) mit den höchsten expositionsadjustierten Ereignisraten Reaktionen an der Injektionsstelle (3,22 AEs/Personenjahre), Arthralgien (2,14 AEs/Personenjahre), Kopfschmerzen (1,45 AEs/Personenjahre) und Erythem an der Injektionsstelle (1,24 AEs/Personenjahre). Ausgenommen Arthralgie und Kopfschmerzen handelt es sich bei diesen sehr häufigen UEs ausschließlich um lokale Injektionsreaktionen.

In der I/T/M Population erlebten 16 von 285 (6%) Patienten 25 akute systemische Überempfindlichkeitsreaktionen aller Schweregrade, die auf einem akuten Auftreten von Haut- und/oder Schleimhautmanifestationen und zumindest entweder einem Atemwegskompromiss oder einem reduzierten Blutdruck (oder damit verbundenen Symptomen einer Funktionsstörung des Endorgans) beruhen [28]. Die Manifestationen umfassten eine Kombination aus folgenden akuten Anzeichen und Symptomen: Synkope, Hypotonie, Hypoxie, Dyspnoe, Keuchen, Brustschmerzen/Brustengpässe, Tachykardie, Angioödem (Schwellungen von Gesicht, Lippen, Augen und Zunge), Hautrötungen, Ausschlag, Urtikaria, Juckreiz und gastrointestinale Symptome (Erbrechen, Übelkeit und Durchfall). Vier von 16 (1%; 4/285) Patienten erlebten insgesamt 5 Episoden akuter systemischer Überempfindlichkeitsreaktionen, die als schwerwiegend eingestuft wurden, basierend auf: Zyanose oder Sauerstoffsättigung (SpO2) kleiner oder gleich 92%, Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 90 mm Hg bei Erwachsenen) oder Synkopen. Im Verlauf der Studien BMN 165-301 und -302 wurden zusätzliche Sicherheitsvorkehrungen getroffen. Vor Implementation der Sicherheitsmaßnahmen betrug die Ereignisrate hinsichtlich Anaphylaxien gemäß der NIAID/FAAN-Kriterien 0,215 und danach 0,081 pro Personenjahr (CSR 302 S. 392, 393). Dies zeigt, dass die Maßnahmen erfolgreich waren.

Die Mehrzahl der Patienten beider Gruppen entwickelte während der Doppelblindphase Teil 2 mindestens ein UE, wobei die Gesamtinzidenz unter Pegvaliase (83,3%) etwas niedriger war als unter Placebo (93,1%). Arthralgien, Kopfschmerzen, Angst und Müdigkeit waren, die am häufigsten unter Behandlung mit Pegvaliase berichteten UEs mit einer Inzidenz von jeweils über 10%. Keiner der Patienten brach die Behandlung oder Teil 2 aufgrund eines UEs ab. Bei nur zwei Patienten der Pegvaliase-Gruppe und einem Patienten der Placebogruppe wurde ein SUE berichtet und bei nur zwei Patienten unter Pegvaliase ein UE Grad 3.

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

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Pegvaliase im gegenständlichen Anwendungsgebiet als beträchtlich eingestuft. Mit Pegvaliase steht erstmals ein Arzneimittel zur Verfügung, das effektiv pathologisch erhöhte Phenylalanin-Spiegel absenkt nachdem bereits alle anderen Therapieoptionen ausgeschöpft sind und damit einhergehend deren neurotoxische Effekte [16]. Unter der Behandlung mit Pegvaliase verbessern sich neurokognitive Symptome wie Unaufmerksamkeit und Verwirrtheit deutlich, wodurch die mit der Krankeit verbundenen Probleme im alltäglichen Leben stark erleichtert werden. Von patientenrelevantem Nutzen ist ebenfalls, dass die meisten Patienten unter Pegvaliase-Behandlung keine proteinrestriktive Diät einhalten müssen. Die Diätvorschriften werden von Patienten mit PKU als sehr belastend empfunden, sodass diese häufig nicht eingehalten werden. In der Folge kommt es zu einem schädlichen Anstieg der Phenylalaninwerte. Zudem ist die mit Pegvaliase verbundenen Nebenwirkungen beherschbar und angemessene Sicherheitsvorkehrungen vorhanden.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 0 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-106: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit Phenylketonurie (PKU) ab einem Alter von 16 Jahren, deren Phenylalanin-Blutwerte trotz vorheriger Behandlung mit allen verfügbaren Behandlungsoptionen nicht unter Kontrolle sind (>600 µmol/l)	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend, da eine randomisiert vergleichende Studie vorliegt. Der historische Vergleich zwischen Pegvaliase und dem Patientenregister PKUDOS (SAPROPTERIN und/oder proteinrestriktive Diät) wurde im vorliegenden Dossier dargestellt, um einen Vergleich mit dem bei PKU-Patienten üblichen Versorgungsstandard zu ermöglichen. Die Wirksamkeitsdaten der offenen Phase 4 der Studie BMN 165-302 wurden dargestellt, um den (tatsächlichen) Behandlungseffekt von Pegvaliase bei optimierter Dosierung besser zu charakterisieren.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*

quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Der in den Studien BMN 165-301 und 165-302 als primärer bzw. sekundärer Wirksamkeitsendpunkt gemessene Phenylalaninwert im Blut stellt einen Surrogatendpunkt dar. Im Rahmen der klinischen Studien sowie zusätzlicher Analysen wurde untersucht, ob bei Patienten mit PKU ein Zusammenhang zwischen der deutlichen Abnahme der Phenylalanin-Spiegel unter Pegvaliase und der Symptomatik gemessen mittels der ADHD-RS und den POMS-Fragebögen besteht.

ADHD-RS IV

Die Korrelation zwischen der Veränderung der Phenylalaninwerte im Blut und der Änderung der ADHD-RS Scores wurde im Rahmen der Studie BMN 165-302 *post hoc* untersucht.

Patientenpopulation:

Erwachsene Patienten mit PKU und einem Phenylalaninwert oberhalb von 600 µmol/l, die bislang nicht mit Pegvaliase behandelt worden sind (BMN 165-301)

[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

Erwachsene, mit Pegvaliase vorbehandelte Patienten mit PKU (BMN 165-302)

Intervention: Pegvaliase in einer randomisierten Zieldosis von 20 oder 40 mg/Tag (BMN 165-301), 5-60 mg/Tag in Teil 4 von BMN 165-302

Kontrolle: BMN 165-301 keine (zwei Pegvaliase-Dosisgruppen) und offene, nicht kontrollierte Extensionsphase

Datenherkunft: Randomisierte Phase 3-Studie BMN 165-301 und die randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie BMN 165-302 (siehe Kapitel 4.3.1.2.1)

Verwendete Methodik: Pearsons Korrelation, Scatter- und Box-Plots

Ergebnisse

Die Analyse der placebokontrollierten Doppelblindphase 2 der Studie BMN 165-302 zeigte keine Korrelation zwischen dem Phenylalaninwert im Blut und dem ADHD-RS-Score (CSR 302: Seite 221).

Bei der Analyse aller Patienten, die an Teil 4 der Studie BMN 165-302 teilgenommen hatten, betrug die Korrelation zwischen der Veränderung der Phenylalaninwerte im Blut und der Veränderung der Unaufmerksamkeit auf der ADHD-RS-Skala r=0.29 und bei den symptomatischen Patienten (ADHD Score >9 Punkte) r=0,31 (CSR 302: Seite 242). Diese signifikante Korrelation bestätigt den Zusammenhang zwischen der Senkung des Phenylalaninwertes und der neurokognitiven Symptomatik.

Nach 41-wöchiger Pegvaliase-Behandlung verbesserte sich die Unaufmerksamkeit systematisch (entsprechend Abnahme auf der ADHD-Skala) bei denjenigen Patienten am meisten, bei denen der Phenylalaninwert im Blut gegenüber Baseline am stärksten abgenommen hatte (Abbildung 24).

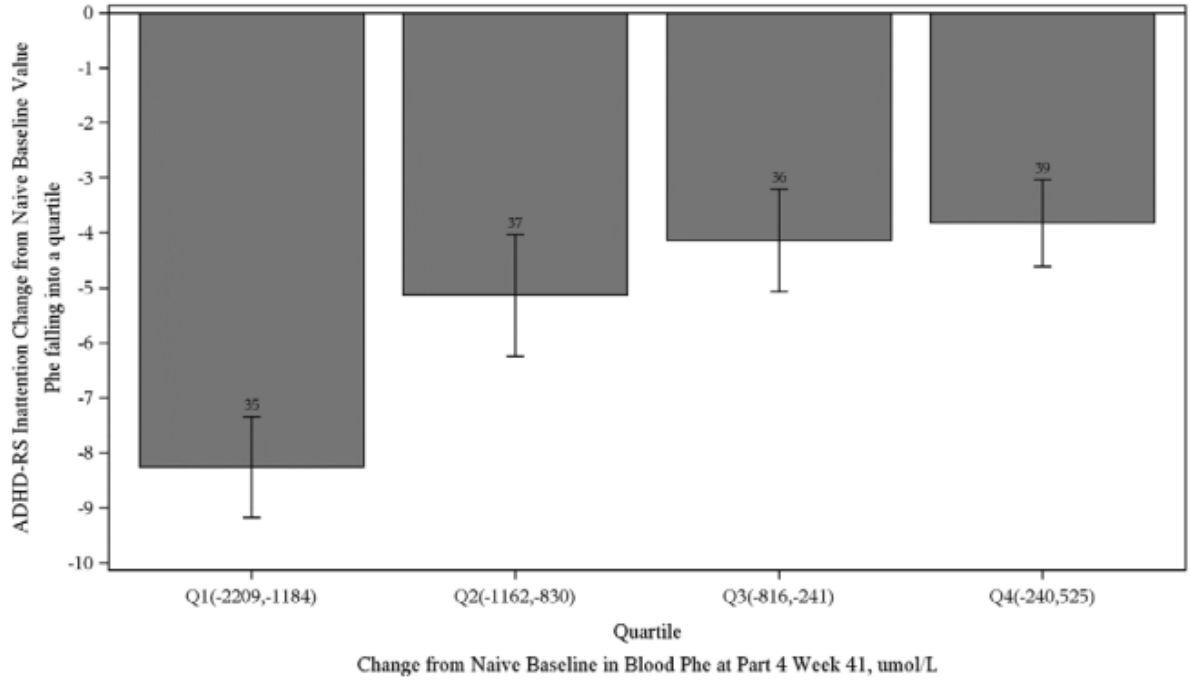


Abbildung 24: Änderung der Unaufmerksamkeit gemessen auf der ADHD RS-Skala stratifiziert nach Veränderung Phenylalanin-Quartile in Woche 41 von Teil 4 (BMN 165-302)

ADHD-RS: Attention deficit hyperactivity disorder rating scale, Phe: Phenylalanin, Q: Quartile
Baseline bezieht sich auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Behandlung.
Quelle: CSR 302 Abbildung 14.2.5.70

Der Zusammenhang zwischen dem Phenylalaninwert im Blut und dem Grad der Unaufmerksamkeit wurde zusätzlich in der mITT-Population (ausgenommen Patienten aus früheren Phase 2-Studien) der Studie BMN 165-302 untersucht. Abbildung 25 zeigt, dass sich der Grad der Unaufmerksamkeit im Studienverlauf gleichgerichtet mit den Phenylalaninwerten im Blut verbessert. Solange der Phenylalaninwert im Blut im unteren Bereich bleibt, sind die Patienten nur wenig in ihrer Aufmerksamkeit beeinträchtigt. Bei LOCF-Imputation waren die Ergebnisse vergleichbar (CSR 302 Abbildung 14.2.8.1.242.2)

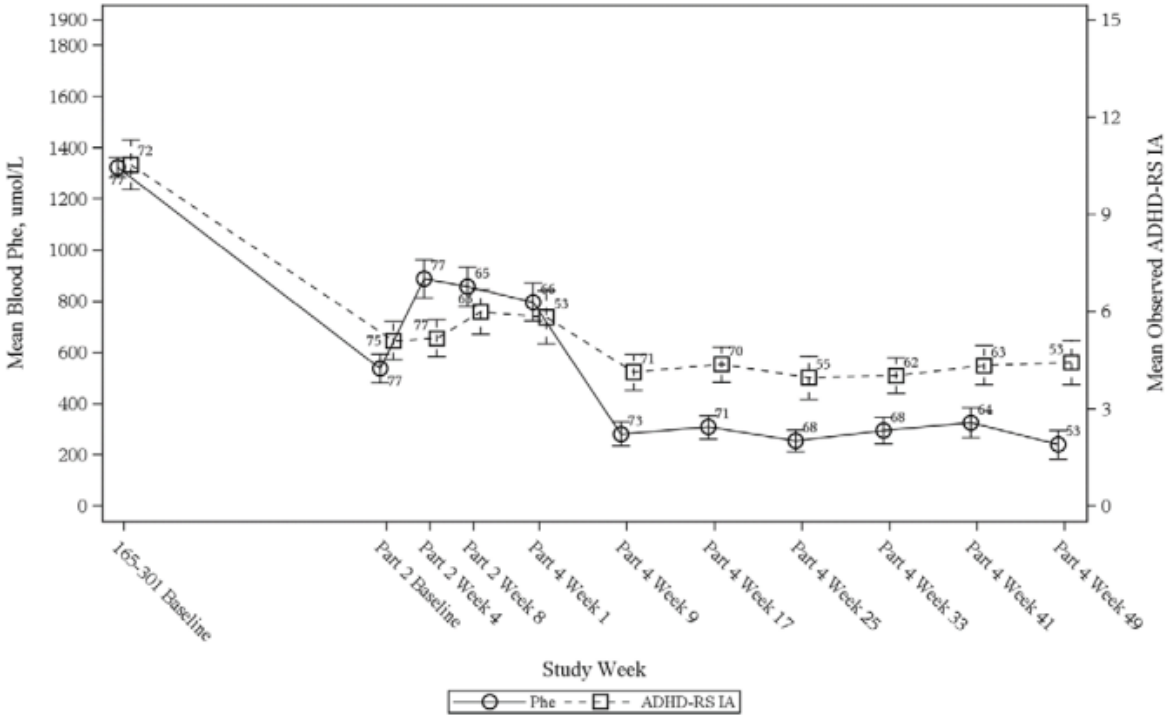


Abbildung 25: Phenylalaninwert im Blut und Grad der Unaufmerksamkeit gemessen mithilfe der ADHD RS-IV im Verlauf der Studie BMN 165-302, bezogen auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Dosis (mITT ausgenommen Patienten aus früheren Phase 2-Studien, Post-hoc-Analyse)

ADHD-RS IA: Attention deficit hyperactivity disorder rating scale – inattention, Phe: Phenylalanin
Quelle CSR 302 Abbildung 14.2.8.1.242

Zusätzlich wurden die Korrelationen zwischen den Phenylalaninwerten und den neurokognitiven Endpunkten ADHD RS IV Total, ADHD-RS IV/Unaufmerksamkeit und ADHD-RS IV/ Unaufmerksamkeit >9 von Beginn der Studie BMN 165-301 bis einschließlich zum Datenschnitt Februar 2018 der Studie BMN 165-302 untersucht (Tabelle 4-107). Die statistische Analyse beinhaltete die Korrelationskoeffizient nach Pearson, den Spearman´schen Koeffizient und den p-Wert. Es wurde sowohl die ITT als auch die mITT Population analysiert. Es zeigte sich bei allen Endpunkten eine signifikante Korrelation zwischen Phe und dem ADHD Total Score, ADHD Unaufmerksamkeitsscore und dem ADHD Unaufmerksamkeitsscore >9. Für die Berechnung wurden alle Messwerte herangezogen, so dass die Korrelationen etwas geringer ausfallen als bei einem Vergleich zwischen Baseline und der letzten Beobachtung zum angegebenen Datenschnitt.

Tabelle 4-107: Korrelationsanalysen zwischen Phe und ADHD RS IV (301 & 302) – ITT- und mITT-Population – Datenschnitt vom Februar 2018

Variable 1	**Variable 2**	**n**	**Pearson´s r (p-Wert)**	**Spearman´s r (p-Wert)**
ITT-Population				
ADHD	Phe	144	0,17912 (<0,0001)	0,17059 (<0,0001)

Unaufmerksamkeitsscore				
ADHD Unaufmerksamkeitsscore >9	Phe	50	0,28553 (<0,0001)	0,27504 (<0,0001)
ADHD Total Score	Phe	64	0,1777 (<0,0001)	0,16386 (<0,0001)
mITT-Population				
ADHD Unaufmerksamkeitsscore	Phe	144	0,17103 (<0,0001)	0,1638 (<0,0001)
ADHD Unaufmerksamkeitsscore >9	Phe	50	0,27882 (<0,0001)	0,26879 (<0,0001)
ADHD Total Score	Phe	64	0,17013 (<0,0001)	0,15886 (<0,0001)
ITT Population				
ADHD Unaufmerksamkeitsscore	Phe-Veränderung		0,2575 (<0,0001)	0,24894 (<0,0001)
ADHD Unaufmerksamkeitsscore >9	Phe-Veränderung		0,28114 (<0,0001)	0,28495 (<0,0001)
ADHD Total Score	Phe-Veränderung		0,21664 (<0,0001)	0,23572 (<0,0001)
mITT Population				
ADHD Unaufmerksamkeitsscore	Phe-Veränderung		0,25798 (<0,0001)	0,24956 (<0,0001)
ADHD Unaufmerksamkeitsscore >9	Phe-Veränderung		0,2758 (<0,0001)	0,27957 (<0,0001)
ADHD Total Score	Phe-Veränderung		0,21792 (<0,0001)	0,2379 (<0,0001)
ADHD: Aattention Deficit Hyperactivity Disorder, ITT: Intention to treat, mITT: modified Intention To Treat Quelle: Korrelationsanalysen_ADHD_POMS_1, Korrelationsanalysen_ADHD_POMS_2, Korrelationsanalysen_ADHD_POMS_3, Korrelationsanalysen_ADHD_POMS_4				

Insgesamt lässt sich eine systematische Korrelation zwischen der Veränderung der Phenylalaninwerte im Blut und dem Grad der Unaufmerksamkeit feststellen, die einen klaren Zusammenhang aufzeigt. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Patienten häufig bereits seit langer Zeit an die Symptomatik gewöhnt sind und es einen Bodeneffekt unterhalb von 600 µmol/l Phenylalanin zu geben scheint, der den Effekt bei Betrachtung der Gesamtpopulation abschwächt. Zudem ist PKU eine seltene Erkrankung und um hohe Korrelationen nachweisen zu können, wären Patientenzahlen erforderlich, die realistischerweise bei dieser Indikation nicht zu erzielen sind. Unter diesen Bedingungen werden die oben dargestellten Ergebnisse als überzeugend erachtet, um den Phenylalaninwert im Blut als Surrogat zu etablieren.

POMS-Fragebögen

Eine Analyse der Phase 3-Pegvaliase-Studien hatte zum Ziel, zu untersuchen, welche Änderungen auf der POMS-Skala für erwachsene Patienten mit PKU klinisch relevant sind (MCID). Die Untersuchung umfasste auch Korrelationsanalysen zwischen dem POMS-Score und den Phenylalaninwerten im Blut. Die Ergebnisse der Pegvaliase-Studie BMN 165-301 wurden zur Bestimmung der MCID herangezogen und diese anschließend auf Basis der Studien BMN 165-301 und 165-302 überprüft. Die Studie BMN 165-302 wurde hinsichtlich der MCIDs nicht berücksichtigt, da Pegvaliase-vorbehandelte Patienten an der Studie teilnahmen und es somit keinen Ausgangswert im eigentlichen Sinne gab [36].

Patientenpopulation:

Erwachsene Patienten mit PKU und einem Phenylalaninwert oberhalb von 600 µmol/l, die bislang nicht mit Pegvaliase behandelt worden sind (BMN 165-301)

Erwachsene, mit Pegvaliase vorbehandelte Patienten mit PKU (BMN 165-302)

Intervention: Pegvaliase in einer randomisierten Zieldosis von 20 oder 40 mg/Tag (BMN 165-301)

Kontrolle: Keine (zwei Pegvaliase-Dosisgruppen)

Datenherkunft: Randomisierte Phase 3-Studie BMN 165-301 und die randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie BMN 165-302 (siehe Kapitel 4.3.1.2.1)

Verwendete Methodik: Spearmans Rangkorrelation zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der absoluten und relativen Änderung des Phenylalaninwerts im Blut und der absoluten und relativen Änderung der POMS-Skalen einschließlich der Subskalen

Ergebnisse

Die Veränderung / Verbesserung der Phenylalaninwerte in der Studie BMN 165-301 ist systematisch korreliert mit einer Verbesserung der POMS-TMD Skalen. Insbesondere der patientenberichtete POMS-TMD und PKU-POMS-TMD zeigt eine signifikante Korrelation. Diese Korrelation ergibt sich aus Veränderungen auf allen Einzeldimensionen – bis auf „Vigor“. Patienten spüren Verbesserungen hinsichtlich Missmut/Ärger, Verwirrtheit, Depression, Müdigkeit (Fatigue) und Spannung, wobei die Müdigkeit als einzige Dimension nicht signifikant ist. Die im englischen Sprachgebrauch eher negativ besetzte Dimension „Vigor“ (Tatendrang) verbessert sich insoweit als hier ein negativer Zusammenhang erkennbar wird.

Die deutlichste Veränderung ergibt sich bei der Dimension „Verwirrtheit“, die als separater Endpunkt der Studie 165-302 formuliert worden ist. Eine Absenkung der Phenylalaninwerte führt somit systematisch zu einer absoluten und relativen Änderung der POMS-Skalen bezogen auf die Baseline-Werte. Die Korrelationen sind hinsichtlich der TMD- und der meisten

Subskalen signifikant. Am deutlichsten ist die Korrelation bei der Domäne „Verwirrtheit“ erfasst mit dem PKU-spezifischen POMS-Fragebogen (Tabelle 4-108, Tabelle 4-109).

Tabelle 4-108: Spearmans Rangkorrelation zwischen der absoluten Änderung des Phenylalaninwerts im Blut in Relation zur absoluten Änderung der POMS-Skalen (BMN 165-301)

		Absolute Änderung im Studienverlauf						
		TMD	**Missmut/ Ärger**	**Verwirrt-heit**	**Depres-sion**	**Müdigkeit (Fatigue)**	**Spannung (tension)**	**Tatendrang (vigor)**
Änderung Phe	*POMS-Fremdbericht*							
	Korrela-tion	0,191[1]	0,063	0,224[1]	0,054	0,189[1]	0,159	-0,246
	p-Wert	0,038	0,498	0,015	0,562	0,041	0,086	0,007
	n	118	118	118	118	118	118	118
	POMS-Patientenbericht							
	Korrela-tion	0,309[2]	0,228[2]	0,332[2]	0,209[1]	0,159	0,259[2]	-0,254[2]
	p-Wert	0,000	0,007	0,000	0,013	0,059	0,002	0,002
	n	141	141	141	141	141	141	141
	PKU-POMS-Patientenbericht							
	Korrela-tion	0,288[2]	0,235[2]	0,349[2]	0,199[1]	0,061	0,257[2]	-0,163
	p-Wert	0,001	0,005	0,000	0,018	0,473	0,002	0,054
	n	141	141	141	141	141	141	141

Phe: Phenylalanin, PKU: Phenylketonurie, POMS: Profile of Mood States, TMD: Total Mood Disturbance
[1] Signifikante Korrelation auf einem Niveau von 0,05 bzw. [2] 0,01 (jeweils zweiseitig)
Quelle: BioMarin CID Tabelle 1, Tabelle 34, Tabelle 36, Tabelle 38 [36]

Tabelle 4-109: Spearmans Rangkorrelation zwischen der relativen Änderung des Phenylalaninwerts im Blut und der relativen Änderung der POMS-Skalen (BMN 165-301)

		Prozentuale Änderung im Studienverlauf							
		TMD	**Miss-mut/ Ärger**	**Ver-wirrt-heit**	**Depres-sion**	**Müdig-keit (Fati-gue)**	**Span-nung (ten-sion)**	**Taten-drang (vigor)**	**Phe**
Ände-rung Phe (%)	*POMS-Fremdbericht*								
	Korrela-tion	0,173	0,082	0,176	0,045	0,173	0,157	-0,250[2]	1.000
	p-Wert	0,061	0,380	0,056	0,630	0,060	0,089	0,006	
	n	118	118	118	118	118	118	118	118
	POMS-Patientenbericht								
	Korrela-tion	0,313[2]	0,246[2]	0,330[2]	0,220[2]	0,133	0,245[2]	-0,248[2]	
	p-Wert	0,000	0,003	0,000	0,009	0,116	0,003	0,003	
	n	141	141	141	141	141	141	141	
	PKU-POMS-Patientenbericht								
	PKU-POMS	0,280[2]	0,250[2]	0,334[2]	0,200[1]	0,032	0,243[2]	-0,154	
	p-Wert	0,001	0,003	0,000	0,017	0,704	0,004	0,069	
	n	141	141	141	141	141	141	141	

Phe: Phenylalanin, PKU: Phenylketonurie, POMS: Profile of mood states, TMD: Total Mood Disturbance
[1] Signifikante Korrelation auf einem Niveau von 0,05 bzw. [2] 0,01 (jeweils zweisetig)
Quelle: BioMarin CID Tabelle 35, Tabelle 37, Tabelle 39 [36]

Post-hoc-Analyse der Studie BMN 165-302

Bei Analyse aller Patienten, die an Teil 4 der Studie BMN 165-302 teilgenommen hatten, betrug die Korrelation (Pearson) zwischen der Änderung der Phenylalaninwerte im Blut und den Werten auf der PKU-spezifischen POMS-TMD-Skala und der Domäne „Verwirrtheit“ sowie der POMS-TMD-Skala r=0,23, r=0,24 bzw. r=0,21 (CSR 302: Seite 242).

Eine Analyse stratifiziert nach Phenylalanin-Quartilen, in denen Patienten mit mindestens einem Post-Baseline Phe-und POMS Wert berücksichtigt wurden, zeigt einen direkten Zusammenhang mit der Änderung der Verwirrtheit im Studienverlauf (Abbildung 26). Je größer die Phenylalaninwerte, desto größer ist auch die Veränderung auf der PKU POMS Verwirrtheitsskala. Die Veränderungen sind klinisch relevant in den drei oberen Quartilen gemessen an der MCID von 1,03.

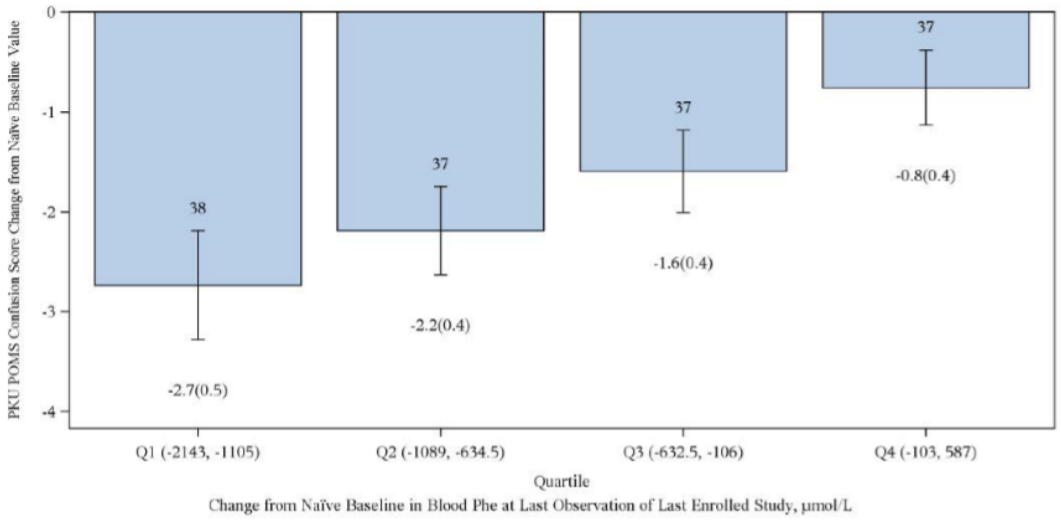


Abbildung 26: Balkendiagramm der Veränderung der Phenylalaninwerte und Grad der Verwirrtheit gegenüber Baseline in Phe-Quartilen in Studie 165-301 oder 165-302 (N=149)
Quelle: Tag 120 Bericht [54]

Der Zusammenhang zwischen dem Phenylalaninwert im Blut und den POMS-Werten wurde zusätzlich in der mITT-Population (ausgenommen Patienten aus früheren Phase 2-Studien) der Studie BMN 165-302 untersucht. Wie bereits bei der ADHD-RS-Skala beobachtet, ändert sich das Ausmaß der Verwirrtheit im Studienverlauf mit den Phenylalaninwerten im Blut und zwar sowohl unter Pegvaliase (Abbildung 27) als auch Placebo (Abbildung 28) in Teil 2. Die Analyse der TMD-Skalen (PKU-spezifisch und generisch) zeigt einen ähnlichen Zusammenhang mit dem Verlauf der Phenylalanin-Kurve (CSR 302 Abbildung 14.2.8.1.233, Abbildung 14.2.8.1.246).

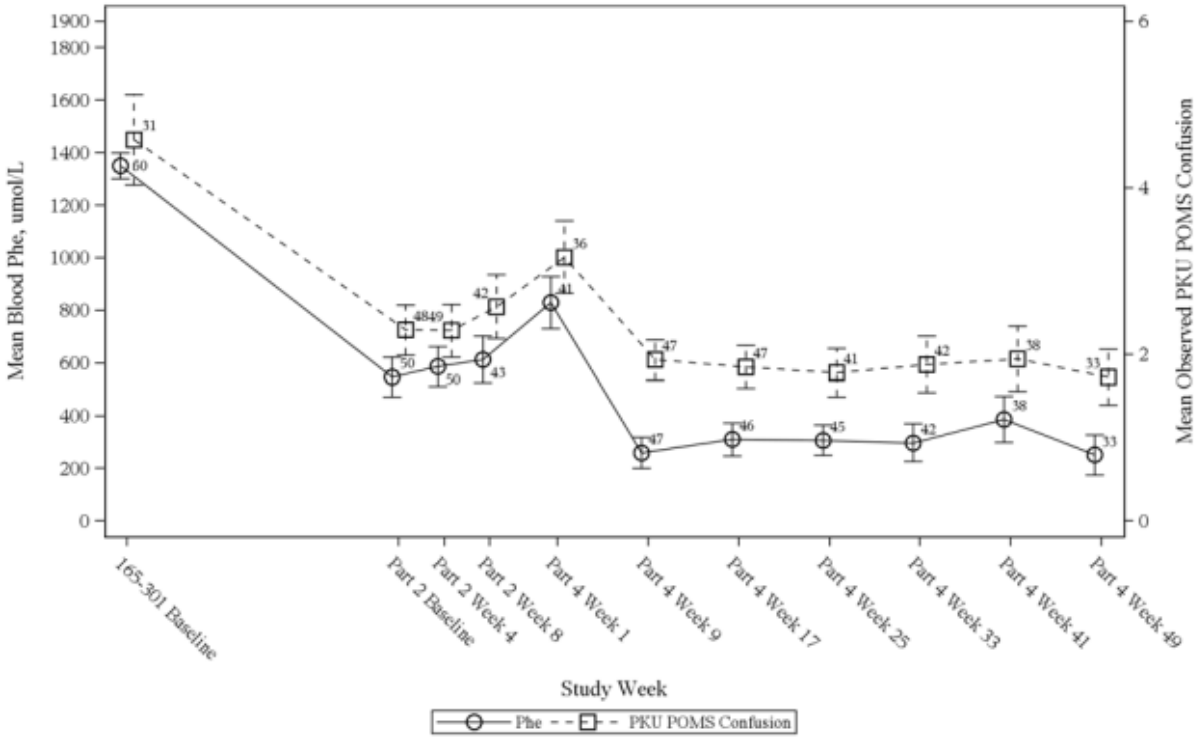


Abbildung 27: Phenylalaninwert im Blut und Grad der Verwirrtheit gemessen mithilfe der PKU-spezifischen POMS-Skala im Verlauf der Studie BMN 165-302 unter Behandlung mit Pegvaliase, bezogen auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Dosis (mITT ausgenommen Patienten aus früheren Phase 2-Studien, Post-hoc-Analyse)

PKU: Phenylketonurie, mITT: Modified intention to treat, Phe: Phenylalanin, POMS: Profile of Mood State
Quelle CSR 302 Abbildung 14.2.8.1.244

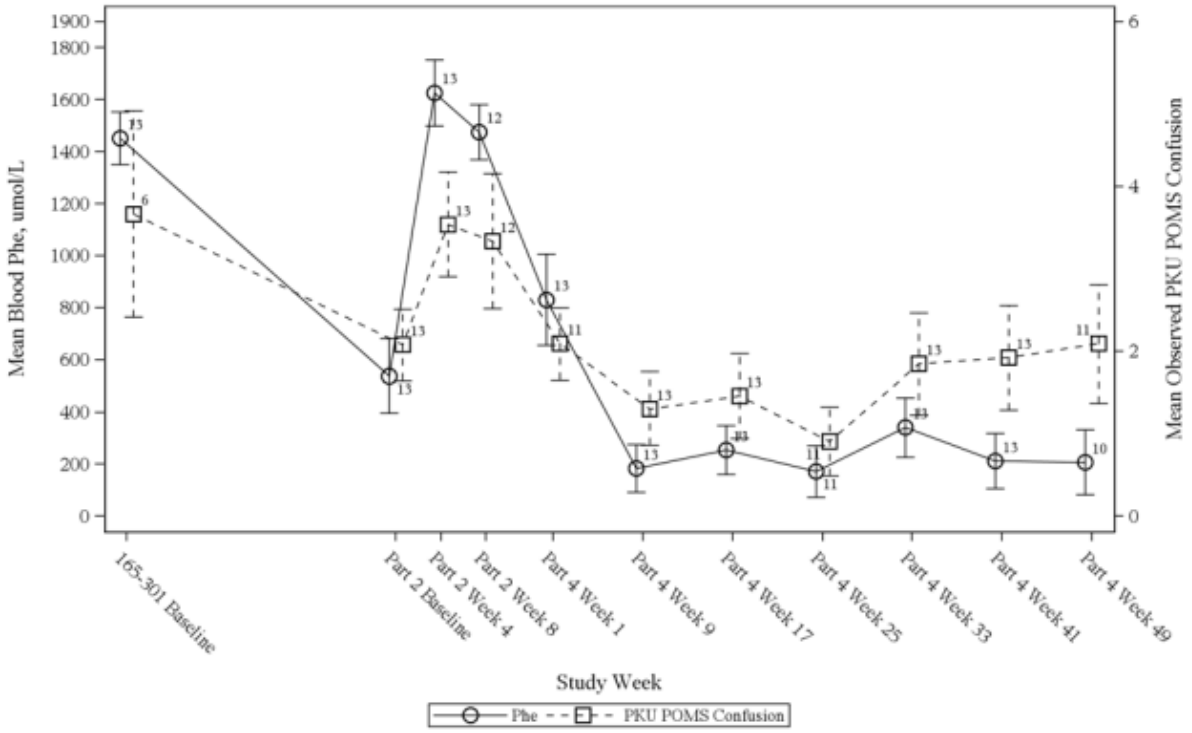


Abbildung 28: Phenylalaninwert im Blut und Grad der Verwirrtheit gemessen mithilfe der PKU-spezifischen POMS-Skala im Verlauf der Studie BMN 165-302 (Placebo 20 mg/Tag in Teil 2), bezogen auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Dosis (mITT ausgenommen Patienten aus früheren Phase 2-Studien, Post-hoc-Analyse)

PKU: Phenylketonurie, mITT: Modified intention to treat, Phe: Phenylalanin, POMS: Profile of mood state
Quelle CSR 302 Abbildung 14.2.8.1.244

Zusätzlich wurden auch die Korrelationen zwischen den Phenylalaninwerten und den neurokognitiven Endpunkten POMS Fremberichtet TMD, POMS Selbstberichtet TMD, PKU-POMS TMD und der PKU-POMS Verwirrtheitssubskala von Beginn der Studie BMN 165-301 bis einschließlich zum Datenschnitt Februar 2018 der Studie BMN 165-302 untersucht (Tabelle 4-110). Die statistische Analyse beinhaltete die Korrelationskoeffizient nach Pearson, den Spearman´schen Koeffizient und den p-Wert. Es wurde sowohl die ITT als auch die mITT Population analysiert. Es zeigte sich bei allen Endpunkten eine signifikante Korrelation zwischen Phe und den verschiedenen POMS Endpunkten. Die Korrelation fällt etwas geringer aus als in Studie 165-301, da alle Meßwerte für die Analyse herangezogen worden sind. Der Zusammenhang zwischen Senkung der Phenylalaninwerte und POMS zeigt sich bei allen beobachteten Endpunkten.

Tabelle 4-110: Korrelationsanalysen zwischen Phe und POMS (301 & 302) – ITT- und mITT-Population – Datenschnitt Februar 2018

Variable 1	**Variable 2**	**n**	**Pearson´s r (p-Wert)**	**Spearman´s r (p-Wert)**
ITT Population				
PKU-POMS Verwirrtheitssubskala Selbstberichtet	Phe	22	0,18238 (<0,0001)	0,20414 (<0,0001)
PKU-POMS TMD Selbstberichtet	Phe	109	0,18321 (<0,0001)	0,19638 (<0,0001)
POMS TMD Fremdberichtet	Phe	31	0,1683 (<0,0001)	0,1403 (<0,0001)
POMS TMD Selbstberichtet	Phe	108	0,17809 (<0,0001)	0,19486 (<0,0001)
mITT Population				
PKU-POMS Verwirrtheitssubskala Selbstberichtet	Phe	22	0,17929 (<0,0001)	0,20104 (<0,0001)
PKU-POMS TMD Selbstberichtet	Phe	109	0,17842 (<0,0001)	0,19182 (<0,0001)
POMS TMD Fremdberichtet	Phe	31	0,16734 (<0,0001)	0,13911 (<0,0001)
POMS TMD Selbstberichtet	Phe	108	0,173 (<0,0001)	0,19026 (<0,0001)
ITT Population				
PKU-POMS Verwirrtheitssubskala Selbstberichtet	Phe-Veränderung		0,22798 (<0,0001)	0,20484 (<0,0001)
PKU-POMS TMD Selbstberichtet	Phe-Veränderung		0,20093 (<0,0001)	0,20069 (<0,0001)
POMS TMD Fremdberichtet	Phe-Veränderung		0,19214 (<0,0001)	0,22261 (<0,0001)
POMS TMD Selbstberichtet	Phe-Veränderung		0,18005 (<0,0001)	0,19454 (<0,0001)
mITT Population				
PKU-POMS Verwirrtheitssubskala Selbstberichtet	Phe-Veränderung		0,22688 (<0,0001)	0,20416 (<0,0001)
PKU-POMS TMD Selbstberichtet	Phe-Veränderung		0,20078 (<0,0001)	0,20051 (<0,0001)
POMS TMD Fremdberichtet	Phe-Veränderung		0,1973 (<0,0001)	0,22841 (<0,0001)
POMS TMD Selbstberichtet	Phe-Veränderung		0,18007 (<0,0001)	0,19467 (<0,0001)

PKU: Phenylketonurie, mITT: modified itent to treat, ITT: Itent To Treat, Phe: Phenylalanin, POMS: Profile of mood states, TMD: Total Mood Disturbance

Quelle: Korrelationsanalysen_ADHD_POMS_1, Korrelationsanalysen_ADHD_POMS_2, Korrelationsanalysen_ADHD_POMS_3, Korrelationsanalysen_ADHD_POMS_4

Wie bereits beim ADHD zeigt sich auch beim POMS auf den verschiedenen Dimensionen ein enger Zusammenhang zwischen den Phenylalaninwerten und der Symptomatik. Da die Ausprägung der Symptome zwischen den Patienten streut, stellt die beobachtete Korrelation mit den Phenylalaninwerten einen Beleg für einen engen Zusammenhang zwischen neurokognitiver Symptomatik und erhöhten Phenylalaninwerten dar. Dies wird dadurch untermauert, dass größere Veränderungen des Phenylalaninwerte mit größeren Veränderungen auf der POMS Skala einhergehen. Unter diesen Bedingungen werden die dargestellten Ergebnisse als hinreichend erachtet, um den Phenylalaninwert im Blut als Surrogat zu etablieren

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

BioMarin CID-Dossier [36]

Evidera Gutachten [65]

Studie BMN 165-301 (im Dossier verwendete Studienbezeichnungen: BMN 165-301, 265-301 oder 301) [26]

Studie BMN 165-302 (im Dossier verwendete Studienbezeichnungen: BMN 165-302, 265-302 oder 302) [27]

Publikation der Studie BMN 165-301 [32]

Publikation der Studie BMN 165-302 [38]

Publikation des Historischen Vergleichs [31]

PKUDOS Studienregistereintrag [93]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. 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.

2. Anderson, P. J., Leuzzi, V. White matter pathology in phenylketonuria. Mol Genet Metab 2010; 99 Suppl 1: S3-9.

3. 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.

4. Huttenlocher, P. R. The neuropathology of phenylketonuria: human and animal studies. Eur J Pediatr 2000; 159 Suppl 2: S102-6.

5. 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.

6. 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.

7. BioMarin International Ltd., Rutsch F, Muntau AC, Alvarez I, Lane P, Altevers J et al. Burden of illness in adult patients with phenylketonuria and associated comorbidities - a retrospective database study in Germany [Aufgerufen am: 03.05.2019]. 2018

8. 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.

9. Hoeks, M. P., den Heijer, M., Janssen, M. C. Adult issues in phenylketonuria. Neth J Med 2009; 67(1): 2-7.

10. 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.

11. Bik-Multanowski, M., Didycz, B., Mozrzymas, 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.

12. Romani, C., Palermo, L., MacDonald, A., Limback, E., Hall, S. K. et al. The impact of phenylalanine levels on cognitive outcomes in adults with phenylketonuria: Effects across tasks and developmental stages. Neuropsychology 2017; 31(3): 242-254.

13. ten Hoedt, A. E., de Sonneville, 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 Inherit Metab Dis 2011; 34(1): 165-71.

14. Trefz, F., Maillot, F., Motzfeldt, K., Schwarz, M. Adult phenylketonuria outcome and management. Mol Genet Metab 2011; 104 Suppl: S26-30.

15. European Medicines Agency, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Kuvan. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kuvan-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 02.08.2018].

16. 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: 28.01.2019].

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. 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.

19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. Ford, S., O'Driscoll, M., MacDonald, A. Living with Phenylketonuria: Lessons from the PKU community. Mol Genet Metab Rep 2018; 17: 57-63.

23. European Medicines Agency, Public summary of opinion on orphan designation. Pegylated recombinant phenylalanine ammonia lyase for the treatment of hyperphenylalaninaemia. . 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: 28.01.2019]. 24.02.2010

24. 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: 04.03.2019]. 2019

25. Gemeinsamer Bundesausschuss, Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3518/2013-04-18_Anl2_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf, [Aufgerufen am: 18.04.2013]. 2013

26. 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 BMN 165 Self-Administered by Adults With Phenylketonuria Not Previously Treated with BMN 165. Clinical Study Report BMN 165-301. [Aufgerufen am: 12.01.2019]. 2017

27. 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 BMN 165 Self Administered by Adults with Phenylketonuria. Clinical Study Report BMN 165-302. [Aufgerufen am: 12.01.2019]. 2017

28. 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: 24.06.2019]. 2019

29. Biomarin International Ltd., Palynziq - Response to question 103 [Aufgerufen am: 20.05.2019]. 2018

30. van Spronsen, F. J., van Wegberg, A. M., Ahring, K., Belanger-Quintana, A., Blau, N. et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5(9): 743-756.

31. Zori, R., Ahring, K., Burton, B., Pastores, G., Rutsch, F. et al. Long-term comparative effectiveness of pegvaliase versus standard of care comparators in adults with phenylketonuria Mol Genet Metab 2019.

32. 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.

33. Wyrwich, K. W., Gries, K. S., Al-Jassar, G., Bacci, E. D., Chen, Y. et al. Assessing the Content Validity of the Investigator-Rated ADHD Rating Scale Version IV Instrument Inattention Subscale for Use in Adults With Phenylketonuria. Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening 2016; 4: 1-7.

34. Spencer, T. J., Adler, L. A., Meihua, Q., Saylor, K. E., Brown, T. E. et al. Validation of the adult ADHD investigator symptom rating scale (AISRS). J Atten Disord 2010; 14(1): 57-68.

35. Educational and Industrial Testing Services, McNair, D., Lorr, M., Droppelmann, LF. Manual for the Profile of Mood States [Aufgerufen am: 02.04.2019]. 1971

36. Biomarin International Ltd., Evaluating Clinically Meaningful Change in Profile of Mood State (POMS) Scores in Adults with Phenylketonuria for Pegvaliase [Aufgerufen am: 02.02.2019]. 2018

37. 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; 6/2016: 418-426.

38. Harding, C. O., Amato, R. S., Stuy, M., Longo, N., Burton, B. K. et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: A pivotal, double-blind randomized discontinuation Phase 3 clinical trial. Mol Genet Metab 2018; 124(1): 20-26.

39. Brumm, V. L., Bilder, D., Waisbren, S. E. Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. Mol Genet Metab 2010; 99 59-63.

40. 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

41. 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.

42. Adler-Abramovich, L., Vaks, L., Carny, O., Trudler, D., Magno, A. et al. Phenylalanine assembly into toxic fibrils suggests amyloid etiology in phenylketonuria. Nat Chem Biol 2012; 8(8): 701-6.

43. Choi, T. B., Pardridge, W. M. Phenylalanine transport at the human blood-brain barrier. Studies with isolated human brain capillaries. J Biol Chem 1986; 261(14): 6536-41.

44. 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.

45. Hanley, W. B. Adult phenylketonuria. Am J Med 2004; 117(8): 590-5.

46. Krause, W., Halminski, M., McDonald, L., Dembure, P., Salvo, R. et al. Biochemical and neuropsychological effects of elevated plasma phenylalanine in patients with treated phenylketonuria. A model for the study of phenylalanine and brain function in man. J Clin Invest 1985; 75(1): 40-8.

47. Allen, J. R., Humphries, I. R., Waters, D. L., Roberts, D. C., Lipson, A. H. et al. Decreased bone mineral density in children with phenylketonuria. Am J Clin Nutr 1994; 59(2): 419-22.

48. Koch, R., Burton, B., Hoganson, G., Peterson, R., Rhead, W. et al. Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. J Inherit Metab Dis 2002; 25(5): 333-46.

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

50. Schulpis, K. H., Papassotiriou, I., Tsakiris, S., Vounatsou, M., Chrousos, G. P. Increased plasma adiponectin concentrations in poorly controlled patients with phenylketonuria normalize with a strict diet: evidence for catecholamine-mediated adiponectin regulation and a

complex effect of phenylketonuria diet on atherogenesis risk factors. Metabolism 2005; 54(10): 1350-5.

51. van Spronsen, F. J., Burgard, P. The truth of treating patients with phenylketonuria after childhood: the need for a new guideline. J Inherit Metab Dis 2008; 31(6): 673-9.

52. Porta, F., Mussa, A., Zanin, A., Greggio, N. A., Burlina, A. et al. Impact of metabolic control on bone quality in phenylketonuria and mild hyperphenylalaninemia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 52(3): 345-50.

53. 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.

54. European Medicines Agency, Tag 120 Bericht [Aufgerufen am: 20.06.2019]. 2018

55. Gemeinsamer Bundesausschuss, Beratungsverfahren gemäß § 138 SGB V (Neue Heilmittel) Ambulante Ernährungsberatung URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4317/2017-03-16_HeilM-RL_Ernaehrungsberatung-Stoffwechselerkrank-Mukoviszidose_ZD.pdf, [Aufgerufen am: 12. Juli 2017]. 2017

56. 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.

57. 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.

58. Burton, B. K., Leviton, L., Vespa, H., Coon, H., Longo, N. et al. A diversified approach for PKU treatment: routine screening yields high incidence of psychiatric distress in phenylketonuria clinics. Mol Genet Metab 2013; 108(1): 8-12.

59. Wyrwich, K. W., Auguste, P., Yu, R., Zhang, C., Dewees, B. et al. Evaluation of Neuropsychiatric Function in Phenylketonuria: Psychometric Properties of the ADHD Rating Scale-IV and Adult ADHD Self-Report Scale Inattention Subscale in Phenylketonuria. Value Health 2015; 18(4): 404-12.

60. Mooney, K. H., Prasad, S., Shaffer, S. K., A formal approach to evaluating the neuropsychiatric manifestations of PKU: assessing the content validity of ADHD rating scales in phenylketonuria.[Aufgerufen am: 12.04.2019]. 2013

61. Zhang, S., Faries, D. E., Vowles, M., Michelson, D. ADHD rating scale IV: psychometric properties from a multinational study as clinician-administered instrument. International Journal of Methods in Psychiatric Research 2005; 14(4): 186-201.

62. Goodman, D., Faraone, S. V., Adler, L. A., Dirks, B., Hamdani, M. et al. Interpreting ADHD Rating Scale Scores: Linking ADHD Rating Scale Scores and CGI Levels in Two Randomized Controlled Trials of Lisdexamfetamine Dimesylate in ADHD Primary Psychiatry. 2010; 17(3): 44-52.

63. BioMarin International Ltd., ICON. Evaluating Clinically Meaningful Change in ADHD-RS IV Scores in Adults with Phenylketonuria. Report. Version 1.0[Aufgerufen am: 15.12.2018]. 2017

64. Bacci, E. D., Wyrwich, K. W., Gries, K. S., Chen, Y., Jain, R. et al. An Adaptation of the Profile of Mood States for Use in Adults With Phenylketonuria. J Inborn Errors Metab Screen 2016; 4: 2326409816669373.

65. BioMarin International Ltd., Evidera. Patient-Reported Outcome Evidence Dossier on the Phenylketonuria (PKU)-Specific Profile of Mood States (POMS) Instrument Used Among Adults with Phenylketonuria [Aufgerufen am: 20.05.2019]. 2016

66. Hvas, A. M., Nexo, E., Nielsen, J. B. Vitamin B12 and vitamin B6 supplementation is needed among adults with phenylketonuria (PKU). J Inherit Metab Dis 2006; 29(1): 47-53.

67. Schulz, B., Bremer, H. J. Nutrient intake and food consumption of adolescents and young adults with phenylketonuria. Acta Paediatr 1995; 84(7): 743-8.

68. 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 Inherit Metab Dis 2002; 25(1): 56-64.

69. Hennermann JB, Neue Erkenntnisse und Strategien in der Behandlung der Phenylketonurie [Aufgerufen am: 25.03.2019]. 2013

70. Jurecki, E. R., Cederbaum, S., Kopesky, J., Perry, K., Rohr, F. et al. Adherence to clinic recommendations among patients with phenylketonuria in the United States. Mol Genet Metab 2017; 120(3): 190-197.

71. Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz, VArzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 4. Mai 2017 (BGBl. I S. 1050) geändert worden ist URL: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf, [Aufgerufen am: 28.01.2019]. 2017

72. Gartlehner, G., Moore, C. G. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. Int. J. Technol. Assess. Health Care 2008; 24(2): 170-177.

73. Sutton, A., Ades, A. E., Cooper, N., Abrams, K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. Pharmacoeconomics 2008; 26(9): 753-67.

74. Song, F., Loke, Y. K., Walsh, T., Glenny, A. M., Eastwood, A. J. et al. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

75. Salanti, G., Marinho, V., Higgins, J. P. T. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. J. Clin. Epidemiol. 2009; 62(8): 857-864.

76. Mahan, K. C., Gandhi, M. A., Anand, S. Pegvaliase: a novel treatment option for adults with phenylketonuria. Curr Med Res Opin 2018: 1-5.

77. Nyenhuis, D. L., Yamamoto, C., Luchetta, T., Terrien, A., Parmentier, A. Adult and geriatric normative data and validation of the profile of mood states. J Clin Psychol 1999; 55(1): 79-86.

78. World Health Organization, Protein and amino acid requirements in human nutrition Report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation (WHO Technical Report Series 935). URL: https://www.who.int/nutrition/publications/nutrientrequirements/WHO_TRS_935/en/, [Aufgerufen am: 12.01.2018]. 2007

79. Yi, S. H., Singh, R. H. Protein substitute for children and adults with phenylketonuria. Cochrane Database Syst Rev 2015(2): Cd004731.

80. Cazzorla, C., Bensi, G., Biasucci, G., Leuzzi, V., Manti, F. et al. Living with phenylketonuria in adulthood: The PKU ATTITUDE study. Mol Genet Metab Rep 2018; 16: 39-45.

81. 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.

82. Aguiar, A., Ahring, K., Almeida, M. F., Assoun, M., Belanger Quintana, A. et al. Practices in prescribing protein substitutes for PKU in Europe: No uniformity of approach. Mol Genet Metab 2015; 115(1): 17-22.

83. European Food and Safety Authority, SCIENTIFIC OPINION. Scientific Opinion on the re-evaluation of aspartame (E 951) as a food additive[Aufgerufen am: 03.01.2019]. 2013

84. 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.

85. Dworkin, R. H., Turk, D. C., Wyrwich, K. W., Beaton, D., Cleeland, C. S. et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. J Pain 2008; 9(2): 105-21.

86. BioMarin International Ltd., Rohr, F., Burton, BK., Longo, N., Thomas, J., Harding, C., Rosen, O., Gu, Z., Olbertz, J., Weng, HH. Phase 3 PRISM Clinical Trials: Evaluating Change in Diet with Pegvaliase Treatment in Adults with Phenylketonuria [Aufgerufen am: 02.05.2019]. 2019

87. Sampson, H. A., Munoz-Furlong, A., Campbell, R. L., Adkinson, N. F., Jr., Bock, S. A. et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol 2006; 117(2): 391-7.

88. Brown, S. G. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2004; 114(2): 371-6.

89. Loprinzi Brauer, C. E., Motosue, M. S., Li, J. T., Hagan, J. B., Bellolio, M. F. et al. Prospective Validation of the NIAID/FAAN Criteria for Emergency Department Diagnosis of Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol Pract 2016; 4(6): 1220-1226.

90. BioMarin International Ltd., Harding, C., Thomas, J., Burton, B., Zori, R., Dimmock, D. et al. Phase 3 PRISM Clinical Trials: Characterization of Hypophenylalaninemia in Pegvaliase Treated Adults with PKU [Aufgerufen am: 06.04.2019]. 2019

91. Biomarin International Ltd., Integrated summary of effectiveness [Aufgerufen am: 24.03.2019]. 2017

92. 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.

93. BioMarin International Ltd., PKUDOS: Phenylketonuria (PKU) Demographic, Outcomes, and Safety Registry (PKUDOS). Registereintrag URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00778206, [Aufgerufen am: 26.01.2019]. 2019

94. Michelson, D., Adler, L., Spencer, T., Reimherr, F. W., West, S. A. et al. Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. Biol Psychiatry 2003; 53(2): 112-20.

95. Moyle, J. J., Fox, A. M., Bynevelt, M., Arthur, M., Burnett, J. R. A neuropsychological profile of off-diet adults with phenylketonuria. J Clin Exp Neuropsychol 2007; 29(4): 436-41.

96. Pietz, J., Schmidt, E., Matthis, P., Kobialka, B., Kutscha, A. et al. EEGs in phenylketonuria. I: Follow-up to adulthood; II: Short-term diet-related changes in EEGs and cognitive function. Dev Med Child Neurol 1993; 35(1): 54-64.

97. Schmidt, E., Rupp, A., Burgard, P., Pietz, J., Weglage, J. et al. Sustained attention in adult phenylketonuria: the influence of the concurrent phenylalanine-blood-level. J Clin Exp Neuropsychol 1994; 16(5): 681-8.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[17] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-111 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-112 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-111 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BMN 165-301

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Sicherheit und Verträglichkeit von Pegvaliase zur Selbstinjektion in einer Dosis von 20 oder 40 mg/Tag während der drei Behandlungsphasen bestehend aus Induktion, Titration und Erhaltung bei nicht mit Pegvaliase vorbehandelten Patienten Sekundäres Ziel: Verlauf der Phenylalanin-Spiegel im Blut während der drei Behandlungsphasen Tertiäre Ziele: - Proteinaufnahme aus medizinischen und natürlichen Proteinquellen - Ausmaß der Unaufmerksamkeit und Überaktivität sowie der Stimmung der Patienten - Pegvaliase-Talspiegel
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studien-designs (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Offene, randomisierte, multizentrische Parallelgruppenstudie Zuteilungsverhältnis: 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Der erste Patient wurde am 21. Mai 2013 in die Studie aufgenommen. Das Originalprotokoll wurde am 6. März 2013 finalisiert. <u>Protokoll-Amendment #1vom 18.10.2013 (CSR 301 Kapitel 8.8):</u> - Ab Amendment #1 war es nicht mehr erforderlich, die Behandlung im Falle von Grad 2/3 Überempfindlichkeits-reaktionen zu unterbrechen. Dabei wurde angenommen, dass es bei kontinuierlicher Antigen-Präsenz eher zu einer Desensibilisierung und in der Folge zu abschwächten Immunreaktionen kommt. Hinsichtlich Grad 4 Überempfindlichkeitsreaktionen, vermuteter anaphylaktischer Reaktionen, der Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen sowie deren Schwergrad wurden zusätzliche Informationen und Empfehlungen aufgenommen. - Die Abbruchregeln wurden revidiert (siehe Item 7b). - Die Diätvorgaben wurden präzisiert, um das Risiko eines

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		diätbedingten Bias zu minimieren. - Die Fallzahl wurde auf bis zu 180 Patienten erhöht, um einerseits eine ausreichende Fallzahl für die Studie BMN 165-302 zu erreichen und andrerseits mögliche Studienabbrüche auszugleichen. - Der Anteil derjenigen Patienten, die zuvor auf Sapropterin angesprochen hatten bzw. mit Sapropterin vorbehandelt worden waren, wurde auf etwa 25% bzw. 50% begrenzt. Diese Änderung hatte zum Ziel, eine möglichst repräsentative Stichprobe zu rekrutieren. Die Teilnehmer des Sapropterin-Registers PKUDOS durften nicht mehr in die Studie aufgenommen werden. Der Zeitraum zwischen der letzten Sapropterin-Behandlung und der ersten Pegvaliase-Dosis wurde von zwei auf 14 Tage verlängert. Bei einer Halbwertszeit von etwa zwei Tagen war ein Effekt von Sapropterin ansonsten nicht auszuschließen. - Die ADHD RS-IV-Subskalen Unaufmerksamkeit und Überaktivität/Impulsivität wurden zusätzlich vollständig erhoben, auch zu Studienende. Die POMS-Skalen (Patienten- und Fremdbericht) wurden zusätzlich aufgenommen, damit die Daten konsistent mit der Studie BMN 165-302 sind. - In Übereinstimmung mit den Phase 2-Studien wurde die Altersgrenze auf 16 Jahre abgesenkt. <u>Protokoll-Amendment #2 vom 18.08.2014 (CSR 301 Kapitel 8.8):</u> - Die Dauer der Pegvaliase-Behandlung wurde von mindestens 14 auf etwa 26 Wochen verlängert, damit mehr Patienten die Zieldosis von 20 oder 40 mg/Tag erreichen können. Es war nicht länger erforderlich, dass die Patienten während der letzten vier Wochen Pegvaliase in einer stabilen Dosis erhielten. Vielmehr sollten die Patienten über mindestens 26 (und höchstens 36) Wochen behandelt werden und zwar in Woche 24 sowie den beiden darauf folgenden Wochen in stabiler Dosierung (20 oder 40 mg/Tag). - Auf Empfehlung der FDA und des DMC wurden die Abbruchregeln hinsichtlich schwerer oder schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen überarbeitet. Anaplyaxie gemäß der NIAID/ FAAN-Kriterien wurde als UE von besonderem Interesse definiert, wovon der Sponsor unmittelbar innerhalb von 24 Stunden zu unterrichten war. - Die Dosisvorgaben bei Auftreten von CTCAE Grad 1 UEs wurden etwas gelockert. - Die Fallzahl wurde erneut erhöht auf nunmehr 300 Patienten wiederum, um eine ausreichende Fallzahl für die Folgestudie BMN 165-302 zu erreichen. Die Zahl der Studienzentren wurde auf bis zu 40 heraufgesetzt. - Die Altersgrenze wurde wieder auf mindestens 18 Jahre erhöht. - Die Diätvorgaben waren noch sorgfältiger zu überwachen. Vor Einschluss in die Studie war die Bestätigung eines Diätassistenten erforderlich, dass der Patient grundsätzlich in der Lage ist, die Diätvorschriften während der Studie einzuhalten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Zusätzlich wurden Maßnahmen festgelegt, um die Sicherheit der Selbstinjektion von Pegvaliase zu erhöhen. Diese umfassten u. a. die Anwesenheit eines qualifizierten Erwachsenen nach Wiederaufnahme der Behandlung oder Dosiserhöhung sowie Änderungen hinsichtlich der Vorbehandlung. - Zusätzliche Informationen hinsichtlich einer Fehlfunktion der Spritzen, möglicher Verletzungsquellen und Anwendungsfehler sowie Dosierung der Fertigspritzen - Zusätzliche Einschlusskriterien: Pro Patient musste ein Erwachsener zur Verfügung stehen, der die POMS-Fragebögen beantwortet. Kontrazeptiva waren nicht mehr in jedem Fall erforderlich z. B. bei Männern nach Vasektomie oder menopausalen Frauen. <u>Post-hoc-Änderungen (CSR 301 Kapitel 8.8):</u> - Einige Patienten wurden kürzer behandelt als im Protokoll festgelegt (mindestens 26 Wochen), da der Sponsor die Studie vorzeitig beendet hat. Diese Patienten gingen direkt in die Studie BMN 165-302 über (siehe Item 5). - Bei einigen Patienten dauerte die Titration bis zur Zieldosis z. B. aufgrund fehlender Compliance länger als im Protokoll vorgegeben (höchstens 34 Wochen).
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien</u>: - PKU-Diagnose bei einem Phenylalaninwert im Blut über 600 µmol/l und einem Durchschnittswert von >600 µmol/l in den letzten sechs Monaten auf Basis der vorhandenen Daten - Bislang keine Pegvaliase-Behandlung - Alter zwischen 18 und 70 Jahren (zeitweise ab 16 Jahren) - Falls zutreffend, Absetzen von Sapropterin mindestens 14 Tage vor der ersten Pegvaliase-Dosis - Schriftliche Einverständniserklärung und Bereitschaft, die Studienvorgaben einzuhalten - Erwachsene Person, die intellektuell und sprachlich in der Lage ist, die POMS-Fragebögen zu beantworten - Sachkundiger Erwachsener (oder häusliche Pflegekraft), der/die die Patienten während und nach den Injektionen (mindestens eine Stunde) bis zum Ende der Titrationsphase oder bei erneutem Therapiebeginn überwacht - Negativer Schwangerschaftstest bei gebärfähigen Frauen und falls notwendig, Einsatz wirksamer Kontrazeptiva - Nachweis durch einen Diätassistenten, dass der Patient in der Lage ist, die Diätvorschriften protokollgemäß einzuhalten - Fähigkeit des Patienten, die Fragen des Prüfarztes (ADHD-RS) und POMS-Fragebögen zu verstehen und zu beantworten - Falls zutreffend, stabile Medikationen zur Behandlung der ADHD, von Depressionen, Angstzuständen und anderer neuropsychiatrischer Erkrankungen über mindestens 8 Wochen vor und soweit möglich, während der Studie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Insgesamt guter Allgemeinzustand Ausschlusskriterien: - Anwendung eines anderen Prüfpräparates (Arzneimittel oder Medizinprodukt) innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening oder während der Studie - Jede andere Medikation zur Behandlung der PKU (Sapropterin ausgenommen) innerhalb von zwei Tagen vor der ersten Pegvaliase-Injektion, einschließlich großer neutraler Aminosäuren (Sapropterin war mindestens 14 Tage vor Tag 1 abzusetzen) - Tatsächlicher oder geplanter Einsatz anderer PEG-haltiger, injizierbarer Arzneimittel, einschließlich Medroxyprogesteron, vor (3 Monate) und während der Studie - Überempfindlichkeit gegenüber Pegvaliase oder einer seiner Bestandteile - Einnahme von Levopoda - Positiver HIV-, Hepatitis B- oder Hepatitis C-Test - Organtransplantation oder chronische Immunsuppression - Substanz- bzw. Alkohol-/Drogenmissbrauch in der Anamnese (12 Monate) oder zum Zeitpunkt der Screening-Untersuchung - Teilnahme an der Kuvan-Registerstudie PKUDOS (bei Ausscheiden aus der Kuvan-Studie war eine Teilnahme möglich) - Tatsächliche oder geplante Schwangerschaft oder Stillzeit - Jede klinisch relevante Begleiterkrankung oder -umstand, die/der sich negativ auf die Studienteilnahme oder Sicherheit auswirken könnte - Im Verlauf der Studie vorgesehener großer, chirurgischer Eingriff - Einschätzung des Prüfarztes, dass der Patient die Studien-vorgaben nicht einhalten oder die Studie vorzeitig abbrechen könnte - ALT-Konzentration mindestens 2-fach über dem oberen Normbereich oder Kreatinin mehr als 1,5-fach über dem oberen Normbereich
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Verabreichungsart: Subkutane Selbstinjektion als Fertigspritze (2,5, 10 oder 20 mg Pegvaliase) oder Ampulle (3 ml, 15 mg/ml Pegvaliase) mit separater Spritze. Die Injektionsvolumina pro Anwendung schwankten, abhängig von der Dosis, zwischen 0,18 und 2,68 ml (Ampulle) bzw. 0,5 und 2,0 ml (Fertigspritze). Die Patienten setzten zunächst die Ampullen ein und später die Fertigspritzen. Behandlungsregime: Die Patienten wurden bis zu einer Zieldosis von 20 oder 40 mg/Tag titriert. Die Studie bestand aus drei konsekutiven Phasen über höchstens 36 Wochen: Induktionsphase (Randomisierung): Alle Patienten erhielten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		2,5 mg/Woche Pegvaliase für vier Wochen Titrationsphase: Individuelle Aufdosierung bis zu einer Zieldosis von 20 mg/Tag (Gruppe 1) bzw. 40 mg/Tag Pegvaliase (Gruppe 2) über mindestens sechs und höchstens 30 Wochen (Woche 5-34). Sobald die Zieldosis erreicht war, war die Titration beendet. Patienten, die diese durch UEs bedingt nicht bis Woche 34 erreichten, erhielten während der letzten beiden Wochen die zuletzt tolerierte Dosis. Erhaltungsphase (insgesamt mindestens drei Wochen): Erhaltungsdosis von 20 bzw. 40 mg/Tag Pegvaliase über mindestens zwei weitere Wochen (etwa 26-36 Wochen insgesamt) Die Patienten waren angehalten, dreimal täglich 500 mg Tyrosin einzunehmen. Die Patienten sollten die Proteinaufnahme im Studienverlauf möglichst beibehalten. Letzteres galt als erfüllt, wenn sich die Proteinaufnahme sowohl aus natürlichen als auch medizinischen Nahrungsquellen um weniger als 10% änderte. Bei größeren Abweichungen (≥25%) griff der verantwortliche Diätassistent beratend ein und konnte nach Absprache mit dem Monitor ggf. weitere Maßnahmen einleiten. Fiel der Phenylalaninspiegel auf 30 µmol/l oder niedriger ab, änderte der Diätassistent die Diät-vorgaben, abhängig davon, ob die Proteinaufnahme des Patienten im Normbereich war oder nicht. Die Patienten konnten anschließend an der Studie 165-302 teilnehmen, einer randomisierten, placebokontrollierten Doppel-blindstudie mit Langzeit-Follow-up. Patienten, bei denen der Phenylalaninspiegel rasch abgesunken war, konnten bereits vor 26 Wochen in die Folgestudie BMN 165-302 übergehen, vorausgesetzt, sie hatten die randomisierte Zieldosis über mindestens zwei Wochen erhalten. Die Patienten oder verantwortlichen Personen unterzogen sich in den Studienzentren einer Schulung, um sicher zu stellen, dass sie in der Lage sind, die Prüfpräparate selbst sicher zu injizieren. Die Schulung umfasste auch mögliche Überempfindlichkeitsreaktionen sowie Informationen, wie sich die Patienten bei Auftreten von UEs verhalten sollten. Bei Problemen stand eine häusliche Pflegekraft zur Verfügung. Zusätzlich wurde den Studienzentren sowie den Patienten ein Manual zur Verfügung gestellt. Ab Amendment #2 vom 18.08.2014 waren zusätzliche Sicherheitsvorkehrungen einzuhalten: - Anwesenheit eines sachkundigen Erwachsenen, der die Patienten bei jeder Injektion der Prüfprärate über die ersten 16 Behandlungswochen überwacht (während und mindestens eine Stunde danach) - Vorbehandlung mit H1/H2-Antagonisten oder falls möglich NSAIDs vor jeder Injektion bis zum Ende der Titrationsphase - Jeder Patient erhielt nach ausführlicher Erklärung für den Notfall (Anaphylaxie) zwei Adrenalinspritzen, von denen die Patienten mindestens eine jederzeit bereithalten sollten. Bei Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion sollten sich

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		die Patienten mit dem Prüfarzt in Verbindung setzten.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Sicherheit und Verträglichkeit</u>: Erfasst wurden folgende während der Behandlung auftretende UEs (treatment-emergent adverse events; TEAE): - UEs gesamt (jeweils getrennt nach SOK und PT) - UEs nach Schweregrad (NCI CTCAE) - Behandlungsbedingte UEs sowie getrennt nach Schweregrad (NCI CTCAE) - SUEs - Überempfindlichkeitsreaktionen gesamt und nach Schweregrad (NCI CTCAE) - Neuropsychiatrische UEs gesamt und nach Schweregrad (NCI CTCAE) - UEs, die aus Sicht des Prüfarztes durch eine Fehlfunktion der Fertigspritze oder des Applikators bedingt sind - UEs, die eine Dosisreduktion, Therapieunterbrechung oder -abbruch oder vorzeitiges Studienende bedingen - Schwangerschaft - Fatales Ereignis Neben der Gesamtrate wurden die UEs getrennt für die Induktions-/Titrations- und Erhaltungsphase ausgewertet. Zusätzliche Auswertungen: - Zeit bis zum Auftreten eines anaphylaktischen UEs bezogen auf die letzte Injektion, welches die NIAID/FAAN-Kriterien erfüllt oder zusätzlich nach den Kriterien von Brown schwer ist - Ereignis-Zeit-Analysen bezogen auf die erste Dosis - Dauer, Wiederauftreten, Maßnahmen und Ausgang der UEs - Einhalten der Vorgaben hinsichtlich der Prämedikation - Behandlung - Inzidenzrate UEs von besonderem Interesse: - Anaphylaxie entsprechend der NIAID/FAAN-Kriterien - Wie oben und zusätzlich schwere Reaktion nach den Kriterien von Brown Durch den Sponsor identifizierte, signifikante UEs: - Überempfindlichkeitsreaktionen - Serumkrankheitsähnliche Erkrankung - Reaktionen an der Injektionsstelle - Generalisierte Hautreaktion, die mindestens 14 Tage anhält - Hautreaktion an der Injektionsstelle, die mindestens 14 Tage anhält - Arthralgie - Angioödem Andere Sicherheitsaspekte:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Psychiatrische UEs - Standard-Laborparameter - Vitalzeichen einschließlich 12-Kanal-EKG - Körperliche Untersuchungen - Prüfung auf Immunogenität - Schwangerschaftstests <u>Sekundärer Endpunkt:</u> Änderung der Phenylalaninwerte im Blut bezogen auf die Werte vor der ersten Pegvaliase-Injektion (Durchschnitt aus allen Werten zwischen der Screening-Visite und Tag 1) <u>Tertiäre Endpunkte:</u> - Nahrungsproteinaufnahme ausgedrückt als Prozent der empfohlenen Tagesdosis getrennt nach Alter - Proteinaufnahme aus natürlichen („intact food“) und medizinischen Nahrungsquellen (erfasst mittels eines Diättagebuchs), einschließlich Anteil derjenigen Patienten, die ihre Proteinaufnahme im Studienverlauf um 20% oder mehr gesteigert hatten oder Gesamtprotein um mehr als 20% In den Studienzentren standen Diätassistenten zur Verfügung, die den Patienten hinsichtlich ihrer Diät beratend zur Seite standen. - Neuropsychiatrische und -kognitive Symptomatik: ° POMS-Skalen Patienten- und Fremdbericht ° ADHD-RS Gesamtscore und Subskalen zur Unaufmerksamkeit und Überaktivität/Impulsivität ° Pegvaliase-Talspiegel
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<u>Amendment #1 des Studienprotokolls vom 18.10.2013:</u> - Die Responder-Analyse unter Einsatz einer kumulativen Verteilungsfunktion wurde spezifiziert, um das gesamte Responder-Spektrum gleichzeitig abzubilden. - Der Beobachtungszeitraum für Schwangerschaften wurde auf vier Wochen nach der letzten Dosis oder vorzeitigem Abbruch verlängert. <u>Amendment #2 des Studienprotokolls vom 18.08.2014:</u> - Im Rahmen der Visite zu Überempfindlichkeitsreaktionen wurden zusätzliche Parameter untersucht u. a. Anti-rAvPAL IgE-Antikörper. <u>Post-hoc-Änderungen/Analysen:</u> - Die im SAP spezifizierte ANCOVA-Analyse der Phenylalaninwerte im Blut wurde dahingehend modifiziert, dass diejenigen Patienten, die die Erhaltungsphase abgeschlossen hatten, und nicht nur diejenigen, die diese begonnen hatten, ausgewertet wurden. - Da sich zwischen den Phenylalaninwerten und den POMS/ ADHD RS-Scores keine starke Korrelation zeigte, wurde auf einige der im SAP festgelegten Auswertungen verzichtet. - Die Analyse der Ereignisraten getrennt nach Studienphase wurde abgeändert, da 72 der eingeschlossenen Patienten die Erhaltungsphase nicht erreichten. Daher wurden bei dieser Analyse diejenigen Patienten ausgewertet, die die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Erhaltungsphase begonnen hatten. Weitere Post-hoc-Analysen hatten zum Ziel, Unterschiede der UE-Raten zwischen den beiden Dosisgruppen näher zu untersuchen. - Analyse des ADHD-RS-Scores zur Unaufmerksamkeit beschränkt auf Patienten, die zu Beginn symptomatisch waren (Score >9 Punkte) - Analyse der tatsächlich im Studienverlauf verabreichten Dosis pro Behandlungsgruppe - Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Auftreten von Injektionsreaktionen und dem Pegvaliase-Talspiegel - Art der Vorbehandlung getrennt nach Applikationsart bei Patienten, bei denen eine Überempfindlichkeits- oder anaphylaktische Reaktion (Diagnose gemäß NIAID/FAAN) aufgetreten war - Untersuchung aller identifizierten anaphylaktischen Reaktionen einschließlich aller UEs, bei denen Adrenalin zum Einsatz kam, durch einen unabhängigen Sachverständigen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es war geplant, bis zu 300 Patienten bzw. 150 pro Behandlungsgruppe in die Studie aufzunehmen. Eine Fallzahlschätzung wird im SAP nicht beschrieben.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen waren nicht geplant. Ein unabhängiges DMC überwachte regelmäßig die Sicherheitsdaten der Pegvaliase-Studien und stand dem Sponsor beratend zur Seite. Bei Auftreten eines UEs, das die diagnostischen NIAID/FAAN-Kriterien einer Anaphylaxie erfüllte und zusätzlich nach den Brown-Kriterien schwer war, konnte der Patient aus der Studie ausgeschlossen werden. Revision der Abbruchregeln gültig ab Amendment #1 des Protokolls (18.10.2013): - Acht oder mehr Patienten entwickeln mindestens ein CTCAE Grad 3 UE oder - vier oder mehr Patienten entwickeln das gleiche Grad 3 UE oder - ein oder mehr Patienten entwickeln ein Grad 4 Ereignis. Abbruchregeln gültig ab Amendement #2 des Protokolls auf Empfehlung des DMS und der FDA (18.08.2014): - Bei Auftreten einer behandlungsbedingten, schweren oder lebensbedrohlichen (CTCAE Grad ≥3) Überempflindlichkeitsreaktion, die die nach den Kriterien von Brown [88] schwer war, wurde das DMC hinzugezogen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung erfolgte zentral unter Einsatz eines interaktiven, Internet-basierten Responsesystems.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1 Stratifizierungsfaktoren: Letzter Phenylalaninwert im Blut vor Tag 1 (600-900 µmol/l oder oberhalb von 900 µmol/l)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung erfolgte zentral auf Basis der Eingaben des Prüfarztes oder Studienpersonals. Die Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Ein unabhängiger Anbieter hat das Randomisierungssystem entwickelt und implementiert. Nach Überprüfung der Eignung des Patienten durch das interaktive System wurde der Patient zentral randomisiert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine offene Studie und weder die Patienten noch die Prüfärzte oder andere an der Studie beteiligte Personen waren verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die ITT-Population wurde bei den Wirksamkeitsanalysen ausgewertet d. h. alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie die Behandlung erhalten hatten oder nicht Sekundärer Endpunkt: Änderung des Phenylalaninwerts im Blut bezogen auf den Wert vor der ersten Behandlung Zur Analyse dieses Endpunkts wurde ein MMRM-Model eingesetzt, in welchem die Faktoren Visite, randomisierte Behandlungsgruppe, Visite*Behandlungsgruppe und Baseline-Phenylalanin berücksichtigt wurden. Fehlende Werte wurden bei dieser Analyse nicht ersetzt. Zum Vergleich der Dosisgruppen (20 und 40 mg/Tag) wurde ein ANCOVA-Modell genutzt, in welches die Faktoren randomisierte Behandlungsgruppe und Baseline-Phenylalanin eingingen (Patienten, die die Erhaltungsphase begonnen hatten; *post hoc* beschränkt auf Patienten, die diese beendet hatten). Die ADHD RS- und POMS-Daten wurden wie oben beschrieben ausgewertet. Zur Imputation wurden die in den jeweiligen Manuals der Originalautoren beschriebenen Methoden eingesetzt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Sensitivitätsanalysen des Wirksamkeitsendpunkts: Änderung des Phenylalaninwerts im Blut - Wie oben aber beschränkt auf diejenigen Patienten, die während der Erhaltungsphase mindestens 80% der protokoll-gemäß vorgesehenen Dosen erhalten hatten (keine Imputation) - Wie oben aber adjustiert nach der Proteinaufnahme aus natürlichen Nahrungsquellen („intact food“) im Studienverlauf - LOCF-Imputation bis zu Woche 32 bei Patienten, die die Studie oder Behandlung vorzeitig abgebrochen hatten (deskriptiv) Untersuchung zusätzlicher Kovariaten zu Baseline: Protein-aufnahme, Unaufmerksamkeit auf der ADHD RS, Stimmung gemessen auf der POMS-Skala, Stimmung und Verwirrtheit auf der PKU-spezifischen POMS-Skala, Gewicht, BMI (<25 kg/m^2, ≥25 kg/m^2 und <30 kg/m^2, ≥30 kg/m^2) sowie Geschlecht Explorative Wirksamkeitsanalysen (Änderung des Phenylalaninwerts im Blut): - Responder-Analysen unter Einsatz einer kumulativen Verteilungsfunktion getrennt für beide Dosisgruppen - Verschiedene Responder-Analysen inklusive Kaplan-Meier-Kurven, jeweils ausgedrückt als Zeitraum zwischen der ersten Dosis und dem Erreichen des Zielwertes: Mindestens 20%ige Phenylalanin-Abnahme, Phenylalanin ≤360 oder ≤600 µmol/l Zusätzlich wurde der Zusammenhang zwischen Phenylalanin im Blut und den ADHD RS- und POMS-Werten mittels Korrelation, Streudiagrammen und Box-Plots untersucht. Vergleich zwischen der Fertigspritze und der Ampulle und Spritze getrennt: Verträglichkeit/Sicherheit (UEs, SUEs, bestimmte Überempfindlichkeitsreaktionen und applikatorbezogene UEs), Phenylalaninwert im Blut im Studienverlauf, Immunogenität und Pegvaliase-Talspiegel
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisiert: n=131 Pegvaliase 20 mg/Tag n=130 Pegvaliase 40 mg/Tag b) Tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben: n=131 Pegvaliase 20 mg/Tag (111 Studie abgeschlossen) n=130 Pegvaliase 40 mg/Tag (102 Studie abgeschlossen) c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden n=131 Pegvaliase 20 mg/Tag n=130 Pegvaliase 40 mg/Tag

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Pegvaliase 20 mg/Tag (N=131; CSR 301 Tabelle 9.1.4): n=20 (15,3%) Studienabbruch aufgrund von: n=6 (4,6%) Abbruch auf Wunsch des Patienten n=8 (6,1%) UE n=3 (2,3%) Prüfarztentscheidung n=1 (0,8%) Aus der Nachbeobachtung gefallen n=1 (0,8%) Tod des Patienten n=1 (0,8%) Schwangerschaft Pegvaliase 40 mg/Tag (N=130): n=28 (21,5%) Studienabbruch aufgrund von: n=11 (8,5%) Abbruch auf Wunsch des Patienten n=9 (6,9%) UE n=2 (1,5%) Prüfarztentscheidung n=1 (0,8%) Aus der Nachbeobachtung gefallen n=2 (1,5%) Protokollverletzung n=2 (1,5%) Andere Gründe n=1 (0,8%) Studie durch den Sponsor beendet Insgesamt 51 Patienten (19,5%) wechselten vorzeitig in die Studie BMN 165-302 über, da die Studie BMN 165-301 durch den Sponsor beendet wurde. Zusätzliche 8 Patienten gingen protokollgemäß vor Abschluss der Behandlung in die Studie BMN 165-302 über, da ihre Phenylalaninwerte die festgelegte Grenze erreicht hatten. Diese wurden als Patienten gewertet, die die Studie BMN 165-301 abgeschlossen haben.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie fand zwischen 21.05.2013 und 25.11.2015 statt. Die Nachbeobachtung ist abgeschlossen. Insgesamt 203 der 261 Patienten (77,8%) wechselten in die Pegvaliase-Studie BMN 105-302.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde durch den Sponsor vorzeitig beendet, wenn die Patienten schnell niedrige Phenylalaninwerte erreichten und ihre randomisierte Dosierung für 3 Wochen beibehielten. Sie konnten dann in die Studie BMN 165-302 wechseln, auch wenn sie die Studiendauer von mind. 26 Wochen noch nicht abgeschlossen hatten.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

CONSORT 2010
Flow Diagramm

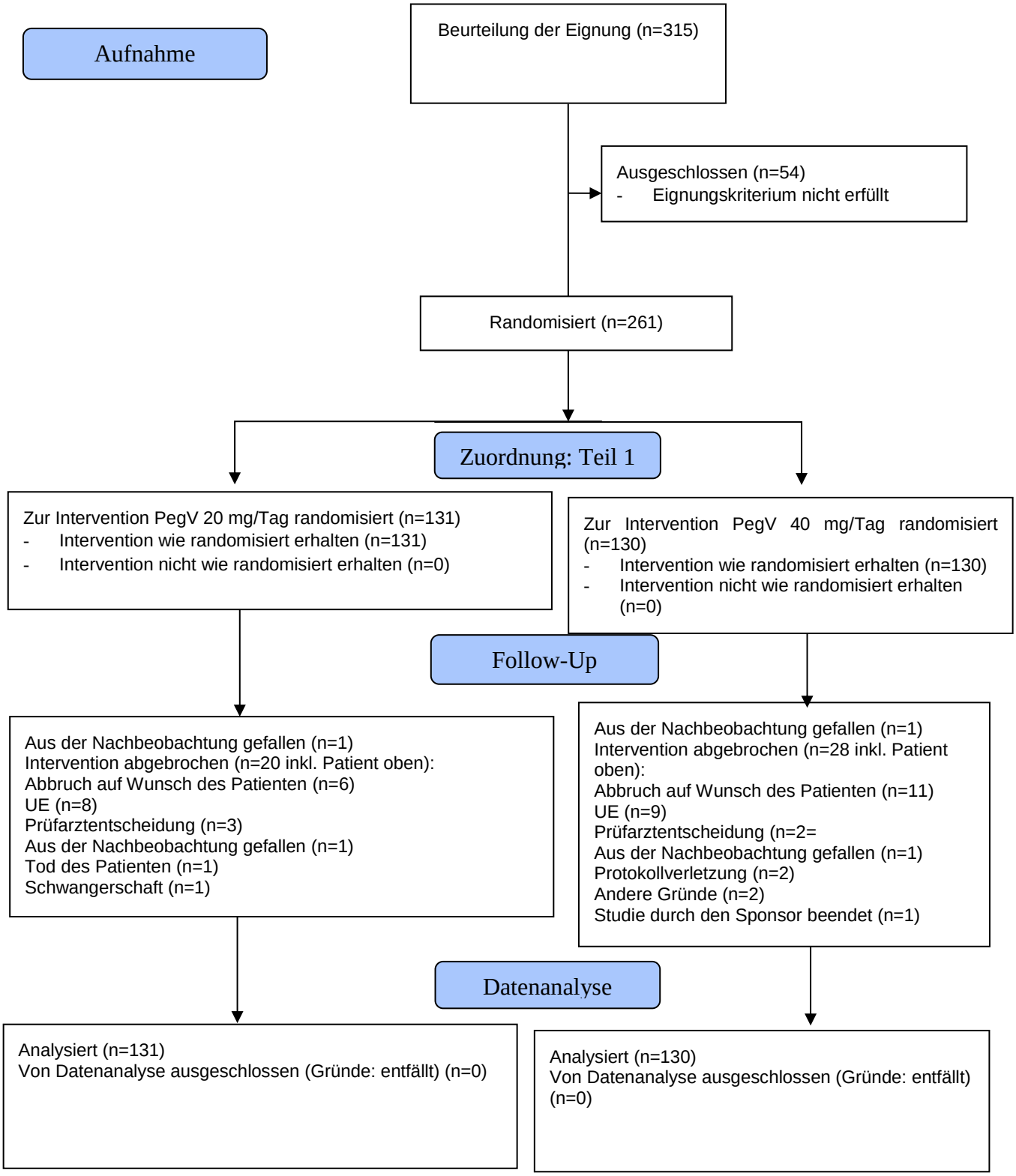


Tabelle 4-112 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BMN 165-302

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Teil 1: - Überprüfung, ob die Patienten für Teil 2 geeignet sind - Sicherheit der Selbstbehandlung mit Pegvaliase bei bereits vorbehandelten Patienten Teil 2 (randomisiertes Entzugsdesign): - Primäres Ziel: Phenylalaninkonzentration unter Selbstbehandlung mit 20 oder 40 mg/Tag Pegvaliase verglichen mit Placebo (primäres Ziel) - Sekundärziel: Unaufmerksamkeit und Stimmung der Patienten, nachfolgend jeweils unter den vorgenannten Bedingungen - Sicherheit von Pegvaliase - Tertiärziele: ° Proteinaufnahme inklusive medizinische Lebensmittel ° Pegvaliase-Talspiegel ° Immunogenität von Pegvaliase ° Überaktivitätssymptome Teil 3: - Pharmakokinetik und -dynamik von Pegvaliase bei Mehrfachgabe - Pharmakokinetischer Vergleich zweier Pegvaliase-Formulierungen (Ampulle und Spritze getrennt vs. Fertigspritze) Teil 4: - Dosiseffekt der Pegvaliase-Fertigspritze auf die Phenylalaninkonzentrationen - Unaufmerksamkeit, Überaktivität und Stimmung unter Langzeitbehandlung mit Pegvaliase - Sicherheit der Langzeitbehandlung mit den Pegvaliase-Fertigspritzen - Proteinaufnahme inklusive medizinische Lebensmittel - Immunogenität der Pegvaliase-Fertigspritze unter Langzeittherapie
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, placebokontrollierte, vierarmige, doppelblinde Entzugsstudie bei Pegvaliase-vorbehandelten Patienten (Teil 2 der Studie); insgesamt vier Teilen, wovon Teil 1, 3 und 4 ein offenes Design hatten. Die Studie unterteilte sich in folgende Teile: Teil 1: Offen, nicht kontrolliert (Bestimmung der Phenylalaninwerte und Überprüfung der Eignung für Teil 2) Teil 2: Wie oben beschrieben; randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie Teil 3: Offen (Vergleich der PK/PD der beiden Applikations-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		formen) Teil 4: Offene, nicht kontrollierte Langzeitfolgestudie Zuteilungsverhältnis in Teil 2: 2:1 Pegvaliase 20 oder 40 mg/Tag oder äußerlich nicht unterscheidbares Placebo (20 bzw. 40 mg/Tag)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Der erste Patient wurde am 29. Juli 2013 eingeschlossen. Das Studienprotokoll vom 7. Mai 2013 wurde insgesamt viermal bis zum Datenschnitt (23.03.2016) ergänzt und zwar am 10. Januar 2014 (#1), 8. August 2014 (#2) und 15. Dezember 2015 (Amendment #4 vom 31.03.2017, d. h. nach dem Datenschnitt). <u>Amendment #1 vom 10. Januar 2014:</u> - Änderung der Fallzahl für Teil 1, um sicherzustellen, dass die Zahl der Patienten der ITT-Population ausreichend ist - Einschluss von Patienten ab einem Alter von 16 Jahren (anstatt 18 Jahre) in Einklang mit anderen Pegvaliase-Studien - Teil 4 (Langzeitdaten): Patienten, die in Teil 1, durch UEs bedingt, die Zieldosis von 20 oder 40 mg/Tag nicht erreichten, konnten direkt in den PK/PD-Teil oder Teil 4 übergehen. Die Dosis durfte im Ermessen des Prüfarztes und nach Absprache auf bis zu 60 mg/Tag erhöht werden. - Bei Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen sollte vorzugsweise die Dosis reduziert und nicht wie zuvor die Behandlung unterbrochen werden, da Ersteres hinsichtlich der Desensibilisierung gegenüber Pegvaliase vorteilhaft ist. Zudem wurden Überempfindlichkeitsreaktionen sowie deren Management genauer definiert. - Auf behördliche Anforderung wurden Abbruchregeln festgelegt. - Die Informationen hinsichtlich der Proteinaufnahme wurden abgeändert. Damit wurde der Empfehlung einer Gesundheitsbehörde entsprochen. - Da PKU-Patienten bekanntermaßen anfällig für neuropsychiatrische UEs sind, sollten diese engmaschiger überwacht und falls notwendig, angemessene Maßnahmen eingeleitet werden. Patienten konnten direkt zu Teil 4 übergehen, für den Fall, dass ein neuropsychiatrisches SUE in Teil 2 aufgetreten war. <u>Amendment #2 vom 8. August 2014:</u> Einige der Änderungen wurden den Studienzentren bereits im März und Mai 2014 schriftlich mitgeteilt bevor Amendment #2 in Kraft war. - Neu eingeschlossene Patienten aus der Vorläuferstudie PAL-003 durften nicht mehr an allen Phasen der Studie teilnehmen, sondern lediglich an Teil 4. - Die Fallzahl für Teil 1 wurde auf 250 Patienten erhöht, um eine ausreichende Power für Teil 2 zu gewährleisten. - Das Einschlusskriterium Alter wurde wieder auf mindestens 18 Jahre erhöht. - Neue Einschlusskriterien: Erwachsene Person, die die POMS-Fragebögen ausfüllen kann und Person, die die Patienten nach festgelegten Injektionen überwachen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Bewertung eines Diätassistenten, dass der Patient seine Ernährung protokollgemäß einhalten kann - Überempflindlichkeit gegenüber einer der Bestandteile von Pegvaliase galt nicht mehr als Ausschlusskriterium. - Aufgrund neuer Erkenntnisse aus Teil 2-Studien wurde Teil 1 der Studie auf bis 13 Wochen verlängert (Patienten aus 301) mit dem Ziel, die Phenylalaninspiegel stärker zu abzusenken. Damit stieg die Möglichkeit, dass die Patienten die Eignungs-kriterien für Teil 2 der Studie erfüllten. - Es durften nur noch Patienten an Teil 2 teilnehmen, deren Phenylalaninspiegel zum Ende von Teil 1 mindestens 20% niedriger war als der Wert vor der ersten Pegvaliase-Behandlung (Baseline der Studie BMN 165-301). Die Ergebnisse der Phase 2-Studien legen nahe, dass bei Patienten, bei denen dies nicht der Fall ist, Pegvaliase aufgrund immunvermittelter Prozesse unterhalb der Nachweisgrenze bleibt. Patienten, deren Phenylalanin-Spiegel zum Ende von Phase 1 nicht um mindestens 20% abgesunken war, nahmen direkt an Phase 4 teil und wurden mit 40 mg/Tag Pegvaliase behandelt. - Teil 3 der Studie wurde in einen Teil 3A und 3B unterteilt, um einen Vergleich zwischen den beiden Applikatorsystemen Ampulle mit separater Spritze und Fertigspritzte zu erlauben (PK/PD). - Die Abbruchregeln auf Patienten- sowie Studienebene wurden aufgrund neuer Erkenntnisse und im Einklang mit den Empfehlungen des unabhängigen DMC und der FDA erneut revidiert. Die Änderungen bezogen sich auf schwere Überempfindlichkeits- sowie anaphylaktische Reaktionen. - Aufgrund neuer Erkenntnisse aus Phase 2-Studien wurden die Dosisvorgaben für Teil 2 der Studie flexibler gestaltet und Dosisänderungen erleichtert z. B. im Falle von Überempfindlichkeitsreaktionen. Zusätzlich wurden die Bedingungen näher charakterisiert, unter welchen die Behandlung nach Auftreten einer Anaphylaxie wieder aufgenommen werden durfte. - Zusätzlich wurden Maßnahmen festgelegt, um die Sicherheit der Selbstinjektion von Pegvaliase zu erhöhen. Diese umfassten u. a. Anwesenheit eines qualifizierten Erwachsenen nach Wiederaufnahme der Behandlung oder Dosiserhöhung sowie Änderungen hinsichtlich der Behandlung vor den Injektionen. - Hinsichtlich der Stratifizierung ergaben sich folgende Änderungen: Um den Einfluss der intraindividuellen Varia-bilität abzumindern, wurden die Patienten auf Basis der letzten zwei Phenylalanin-Messungen aus Teil 1 stratifiziert. Bezüglich des ADHD-RS (Unaufmerksamkeit, Fremdbericht) wurden die Patienten in solche mit einem Score von höchstens 12 Punkten bzw. oberhalb von 12 Punkten unterteilt (zu Baseline 301). - Die Patienten wurden häufiger hinsichtlich ihrer neurokogni-tiven und -psychiatrischen Funktionen untersucht. - Die Änderungen des Studiendesigns zogen Änderungen der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienziele von Teil 1 und 4 nach sich. - Zudem wurden mögliche Komplikationen in Zusammenhang mit der Anwendung der Fertigspritze näher charakterisiert. - Es wurden zusätzliche Maßnahmen eingeleitet, um sicher zu stellen, dass die Vorgaben hinsichtlich der Proteinaufnahme während der Studie möglichst eingehalten werden. Hierzu wurden Ernährungsberater hinzugezogen. <u>Amendment #3 vom 15. Dezember 2015:</u> Zu diesem Zeitpunkt waren bereits alle Patienten in die Studie eingeschlossen worden. - Rekrutierungsprobleme in den USA machten eine Anpassung der Fallzahl für Teil 2 erforderlich. Es sollten etwa 85 Patienten randomisiert werden, um zu gewährleiten, dass die Daten von circa 72 Patienten für die Primäranalyse zur Verfügung stehen. - Im Falle von Hypophenylalaninämie oder eines entsprechenden UEs konnte die Dosis auf 5 mg/Tag reduziert werden. - Die Dauer der Phase 4 wurde auf 212 Wochen verlängert. - Zusätzliche Informationen für Patientinnnen, die schwanger werden wollen oder schwanger sind oder stillen <u>Amendement #4 vom 31. März 2017</u> (nach dem Datenschnitt in Kraft getreten): - Erneute Urinanalyse bei nachgewiesener Proteinurie und zusätzliche Informationen hinsichtlich möglicher PEG-assoziierter Nierenschäden - Zusätzliche Informationen für Patienten, die schanger sind oder werden wollen oder deren Partnerinnen schwanger werden wollen - Klarstellung der UE-Berichterstattung - Vorbehandlung mit Antipyretika anstelle von NSAID möglich - Alternative Dosisregimes waren nach Absprache möglich (Phase 4)
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> - Teilnahme an einer der früheren Pegvaliase-Studien (PAL-003, 165-205 oder 165-301) - Stabile Pegvaliase-Dosis über mindestens 14 Tage - Alter zwischen mindestens 18 und höchstens 70 Jahren (anfänglich unter Amendment #1 ab 16 Jahre) - Erwachsene Person im Umfeld des Patienten, die sprachlich und intellektuell in der Lage ist, den POMS-Fragebogen zu beantworten (Fremdbericht) - Qualifizierte oder erwachsene Person, die den Patienten über mindestens eine Stunde nach Injektion der Prüfpräparate (in Woche 1 von Teil 3 und 4), falls notwendig nach Wiederaufnahme der Behandlung, nach Dosiserhöhung in Teil 4 oder auf Anweisung des Prüfarztes beobachten kann; diese Aufgabe konnte auch eine häusliche Pflegdienstkraft übernehmen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Schriftliche Einverständniserklärung nach ausführlicher Aufklärung - Bereitschaft und Fähigkeit, alle Studienvorgaben zu erfüllen - Negativer Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter sowie sichere Verhütungsmethode bei sexuell aktiven Patienten (ausgenommen Männer nach Vasektomie und Frauen in der Menopause unter bestimmten Voraussetzungen) - Schriftlicher Nachweis durch einen Ernährungsberater, dass der Patient in der Lage ist, die Studienvorgaben hinsichtlich der Proteinaufnahme einzuhalten - Der Patient ist intellektuell und sprachlich befähigt, die Fragen der ADHD-RS (Prüfarzt-Bericht) sowie der POMS-Skala (Selbstbericht) zu beantworten. - Falls zutreffend, stabile Begleitmedikation zur Behandlung von ADHD, Depressionen, Angst oder anderer psychiatrischer Erkrankungen über mindestens 8 Wochen vor Studieneinschluss und während der Studie, vorausgesetzt, Letzteres ist aus medizinischer Sicht möglich - Insgesamt guter Gesundheitszustand Hinsichtlich der Injektion der Prüfpräparate durch den Patienten selbst oder eine seitens des Patienten ausgewiesene Person waren zusätzliche Eignungskriterien definiert: - Keine bekannten kognitiven Beeinträchtigungen, die aus Sicht des Prüfarztes ein Sicherheitsrisiko darstellen könnten - Keine anderen anamnestischen Faktoren oder Medikationen, die nach Ansicht des Prüfarztes gegen eine Selbstinjektion der Prüfpräparate sprechen - Nach Einschätzung des Prüfarztes erfolgreicher Abschluss des Trainingsprogramms zur Selbstinjektion Den Patienten und Studienzentren wurde Informationsmaterial mit detaillierten Instruktionen hinsichtlich der Selbstinjektionen ausgehändigt. Teil 2 (randomisiert und doppelblind): Abnahme des Phenylalaninspiegels um mindestens 20% bezogen auf den Wert vor der ersten Pegvaliase-Dosis, vorausgesetzt, die anfänglich randomisierte Dosis von 20 oder 40 mg/Tag wurde beibehalten (gültig ab Amendement #2 vom 08.08.2014).. <u>Ausschlusskriterien</u>: - Anwendung eines Prüfpräparates (Arzneimittel oder Medizinprodukt, ausgenommen Pegvaliase) innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening oder während der Studie - Ausgenommen Pegvaliase, jede andere Medikation zur Behandlung der PKU innerhalb von zwei Tagen vor der ersten Pegvaliase-Injektion, einschließlich langer neutraler Aminosäuren - Überempfindlichkeit gegenüber Dextran oder eines seiner Bestandteile (das Placebo enthielt Dextran) - Tatsächlicher oder geplanter Einsatz PEG-haltiger, injizierbarer Arzneimittel, einschließlich Medroxyprogesteron zur Injektion, vor (3 Monate) und während der Studie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(ausgenommen Pegvaliase) - Einnahme von Levopoda zum Zeitpunkt der Screening-Visite - Positiver HIV-, Hepatitis B- oder Hepatitis C-Test (beschränkt auf Patienten, die nicht bereits in einer früheren Pegvaliase-Studie getestet worden waren) - Organtransplantation oder chronische Immunsuppression - Substanz- bzw. Alkohol-/Drogenmissbrauch innerhalb von 12 Monaten vor bzw. zum Zeitpunkt der Screening-Untersuchung - Teilnahme an der Sapropterin-Registerstudie PKUDOS (bei Ausscheiden aus der Kuvan-Studie war eine Teilnahme möglich) - Tatsächliche oder geplante Schwangerschaft oder Stillzeit - Jede klinisch relevante Begleiterkrankung oder -umstand, die/der sich negativ auf die Studienteilnahme oder Sicherheit auswirken könnte (unter Angabe von Beispielen im Studienprotokoll) - Im Verlauf der Studie vorgesehener großer, chirurgischer Eingriff - Einschätzung des Prüfarztes, dass der Patient wenig compliant sein könnte oder die Studie vorzeitig abbrechen könnte - ALT-Konzentration 2-fach über dem oberen Normbereich oder Kreatinin 1,5-fach über dem oberen Normbereich
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Wie oben dargestellt, mussten die Patienten nach einer Behandlungspause von mindestens vier Tagen oder Dosissteigerung über mindestens eine Stunde nach den Injektionen durch eine entsprechend qualifizierte Person überwacht werden. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war der erfolgreiche Abschluss eines Injektions-Trainingsprogramms seitens der Patienten oder Anwender. Die Patienten erhielten detaillierte, schriftliche Instruktionen, wie die Prüfpräparate anzuwenden sind oder wie sie sich im Falle eines möglichen UEs verhalten sollten. Verabreichungsart: Subkutane Selbstinjektion mittels Ampulle mit separater Spritze (Teil 1, 2 und 3) oder Fertigspritze (Teil 3 und 4) Screening: Fortsetzung der Pegvaliase-Behandlung (20 oder 40 mg/Tag) bis zu Studientag 1 Teil 1: Pegvaliase 20 oder 40 mg/Tag (Ampulle und Spritze) bis die Phenylalaninkonzentration um 20% oder mehr bezogen auf den Ausgangswert (vor Behandlungsbeginn) abgesunken war oder über höchstens 13 Wochen; konnte das vorgenannte Kriterium nicht erfüllt werden, gingen die Patienten direkt zu Teil 4 über. Teil 2 (randomisierte Zuteilung im Verhältnis 2:1 Pegvaliase vs. Placebo, Ampulle und Spritze): - Niedrigdosisgruppe: Fortsetzung der Behandlung mit Pegvaliase 20 mg/Tag oder Umstellung auf Placebo

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(korrespondierend zu 20 mg/Tag) - Hochdosisgruppe: Fortsetzung der Behandlung mit Pegvaliase 40 mg/Tag oder Umstellung auf Placebo (korrespondierend zu 40 mg/Tag) Behandlungsdauer: 8 Wochen <u>Teil 3 (gesamt 6 Wochen):</u> Teil 3A: Pegvaliase 20 oder 40 mg/Tag über eine Woche wie in Teil 2 Formulierung: Ampulle und Fertigspritze Teil 3B: Pegvaliase 20 oder 40 mg/Tag als Fertigspritze über vier Wochen, keine Behandlung während Woche 5 <u>Teil 4:</u> Bei guter Verträglichkeit Pegvaliase 40 mg/Tag als Fertigspritze über bis zu 274 Wochen (Amendment #4); bei lange vorbehandelten Patienten konnte die Dosis im Ermessen des Prüfarztes auf bis zu 60 mg/Tag erhöht werden (20 mg/Tag während Woche 1 bei Patienten, die diese Dosis zuvor erhalten hatten) Teilnehmer der vorangegangenen PAL-003-Studie erhielten diejenige Pegvaliase-Dosis, die sie zuletzt in der Studie erhalten hatten (10, 20, 40 oder 60 mg/Tag) Bei Unverträglichkeit oder Hypophenylalaninämie war eine Dosisreduktion auf bis zu 5 mg/Tag möglich
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Teil 2 (8-wöchige Doppelblindphase, Pegvaliase vs. Placebo**) <u>Primäres Zielkriterium:</u> Primärer Endpunkt war die Änderung der Phenylalaninwerte im Blut während der 8-wöchigen Doppelblindphase Teil 2. Als Ausgangspunkt galt hierbei der letzte PhenylalaninMesswert vor der ersten Dosis der Prüfpräparate in Teil 2. <u>Sekundäre Zielkriterien (jeweils bezogen auf Phase 2):</u> - Änderung des ADHD-RS-Scores (Unaufmerksamkeit), bewertet durch den Prüfarzt (nach Patienteninterview) und beschränkt auf Patienten mit einem Score von >9 Punkten zu Beginn der Studie 165-301 (d. h. symptomatische Patienten) - Wie oben, allerdings bei allen Patienten - Änderung der POMS-(Sub)skalen (Patienteneinschätzung): PKU-spezifische Verwirrtheit, PKU-spezifische Stimmungsstörungen und POMS - Änderung der POMS-Skala (Selbst- und Fremdbericht) <u>Tertiäre Zielkriterien:</u> - Proteinaufnahme gesamt sowie getrennt nach medizinischen und üblichen Lebensmitteln sowie Phenylalaninaufnahme - PK/PD - ADHD-RS Subskala Überaktivität/ Impulsivität (Fremdbericht nach Patienteninterview) - POMS-Subskalen: Stimmungsstörungen gesamt (Fremd-bericht); Subskalen (Spannung, Niedergeschlagenheit/ Depression, Ärger, Müdigkeit, Verwirrung und Tatendrang), bewertet durch den Prüfarzt sowie die Patienten selbst; PKU-spezifische Subskalen (Angst, Niedergeschlagenheit/Depres-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		sion, Ärger, Aktivität und Müdigkeit) - Korrelationsanalyse zwischen dem primären und den sekundären Endpunkten - Responder-Analyse des primären Endpunkts - Vorzeitiger Abbruch von Teil 2 aufgrund eines psychiatrischen UEs **Teil 3** - Vergleich der Pharmakokinetik von Pegvaliase als Ampulle mit separater Spritze und Fertigspritze (Bioäquivalenz) - Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit der beiden Pegvaliase-Formulierungen (Reduktion der Phenylalaninwerte) - Einfluss demographischer Faktoren, der Injektionsstelle und von Antikörpern auf die Clearance von Pegvaliase - Zusammenhang zwischen Pegvaliase-Exposition und Wirksamkeit / Sicherheit **Wirksamkeit unter Langzeitbehandlung mit Pegvaliase (Studie BMN 165-301 sowie Teil 1 und 4 der Studie BMN 165-302)** - Änderung der folgenden Scores, jeweils bezogen auf Baseline der Studie BMN 165-301: ADHD-RS Unaufmerksamkeit, Überaktivität und Gesamtscore; POMS Stimmungsstörungen sowie alle Subskalen (Selbst- und Fremdbericht); PKU-spezifische POMS-Skalen (Selbstbericht) - Anteil Patienten mit einer 20%igen Abnahme der Phenylalaninkonzentration und einer Konzentration von ≤360 bzw. 600 µmol/l nach einem Jahr in Teil 4 Zusätzliche Analysen getrennt nach Dosis **Sicherheit** Gemäß SAP waren Analysen getrennt nach Studienphase (Teil 1, 2 und 3) sowie der gesamten Studie möglich. Erfasst wurden folgende während der Behandlung auftretenden UEs (treatment-emergent adverse events; TEAE): - UEs gesamt (jeweils getrennt nach SOK und PT) - UEs gesamt, die unter Pegvaliase bei mindestens 10% mehr Patienten auftreten als unter Placebo - UEs nach Schweregrad (NCI CTCAE) - Behandlungsbedingte UEs sowie getrennt nach Schweregrad (NCI CTCAE) - SUEs - UEs nach Häufigkeit - UEs in Relation zur Behandlungsdauer - Neuropsychiatrische UEs gesamt und nach Schweregrad (NCI CTCAE) - UEs, die aus Sicht des Prüfarztes durch eine Fehlfunktion der Fertigspritze oder des Applikators bedingt sind - UEs, die einen Studienabbruch bedingen UEs von besonderem Interesse:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Anaphylaxie entsprechend der NIAID/FAAN-Kriterien - Wie oben und zusätzlich schwere Reaktion nach den Kriterien von Brown Durch den Sponsor identifizierte, signifikante UEs: - Überempfindlichkeitsreaktionen - Reaktionen an der Injektionsstelle - Generalisierte Hautreaktion, die mindestens 14 Tage anhält - Hautreaktion an der Injektionsstelle, die mindestens 14 Tage anhält - Arthralgie Andere Sicherheitsaspekte: - Niedrig Phenylalaninwerte (<30 µmol/l) - Standard-Laborparameter - Vitalzeichen einschließlich 12-Kanal-EKG - Körperliche Untersuchungen - Prüfung auf Immunogenität - Schwangerschaftstests **Langzeitsicherheit von Pegvaliase (Studien BMN-301 und -302 kombiniert):** Wie oben unter Berücksichtigung der Daten aus der Studie BMN 165-301 und 302 Teil 1 und 4 Zusätzliche Sicherheitsanalysen nach Dosiserhöhung Vor Studienbeginn wurde das Studienpersonal durch ein auf kognitive Tests spezialisiertes Unternehmen geschult, wie die ADHD-RS (Prüfarztbericht), POMS-Skala (Eigen- und Fremdbericht) und C-SSRS korrekt eingesetzt werden.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Amendment #1 vom 10. Januar 2014: Die ADHD-RS-Domäne Aufmerksamkeitsstörungen betreffend blieb sekundärer Endpunkt, da diese für PKU-Patienten besonders belastend sind. Die Domäne Uberaktivität und der Gesamtscore wurden tertiäre Endpunkte.. Zudem wurden die Erhebungszeitpunkte geändert, damit diese zum einen besser mit denjenigen der Studie BMN 165-301 übereinstimmen und zum anderen der Behandlungseffekt besser erfasst werden kann. Die Fragen der ADHD-RS bzw. des POMS bezogen sich auf den vorangegangenen Monat bzw. die letzte Woche. Amendment #2 vom 8. August 2014: Teil 3 der Studie wurde in zwei Teile unterteilt, um die PK/PD der beiden Applikationsformen Ampulle mit Spritze und Fertigspritze vergleichen zu können. Diese Änderung machte zusätzliche PK/PD Analysen erforderlich. Aufgrund neuer Erkenntnisse und auf Empfehlung des unabhängigen DMC und der FDA, wurde Anaphylaxie (entsprechend der NIAID/FAAN-Kriterien) als ein UE von besonderem Interesse definiert. Der Sponsor war umgehend innerhalb von 24 Stunden davon in Kenntnis zu setzen. Ab Amendment #2 duften nur diejenigen Patienten an Teil 2 teilnehmen, deren Phenylalaninspiegel zum Ende von Teil 1 um mindestens 20% abgesunken war, relativ zu Baseline von 301. Dementsprechend wurde die primäre Analysepopulation

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		angepasst (mITT d. h. Patienten, die das vorgenannte Eignungskriterium erfüllten). Der Endpunkt Immunogenität wurde als tertiärer Endpunkt in Teil 2 und Teil 4 neu definiert und die IgE-Antwort (Anti-rAvPhe Antikörper) zusätzlich untersucht. <u>Amendment #3 vom 15. Dezember 2015:</u> Anstelle der ursprünglich geplanten Wirksamkeitsanalysen getrennt nach Dosis (20 bzw. 40 mg/Tag in Teil 2) wurde mit Amendment #3 eine gepoolte Analyse der Pegvaliase- bzw. Placebogruppen festgelegt. Mit dieser Änderung wurde der reduzierten Fallzahl in Teil 2 entsprochen (Rekrutierungs-probleme). Voraussetzung hierfür war, dass in den Placebogruppen kein Carryovereffekt nachweisbar war. Zusätzlich waren Hautreaktionen detaillierter zu dokumentieren. Auf folgende, im SAP spezifizierte Analysen wurde verzichtet, da andere Analysen die primären und sekundären Ziele der Studie hinreichend abdecken: - Explorative MMRM-Analyse zur Charakterisierung des Zusammenhangs zwischen der Phenylalaninkonzentration und Immunogenität - Bei der Responder-Analyse unter Einsatz einer kumulativen Verteilungsfunktion wurde die Pegvaliase-Gesamtgruppe mit jeder der Placebogruppen verglichen anstelle der Placebo-Gesamtgruppe wie ursprünglich geplant. - Es liegen Hinweise vor, dass C_{max} stärker variiert als die Pegvaliase-AUC. Aus diesem Grund wurde C_{max} als ko-primärer Endpunkt in die PK-Analyse aufgenommen. - Auf einige der Analysen der tertiären Endpunkte (Überaktivi-tät und Stimmung) wurde verzichtet (Teil 1 und 4), da die Auswertungen der sekundären Endpunkte als hinreichend erachtet wurden. Folgende Daten wurden *post hoc* ausgewertet: - Patientenfluss für alle Analysepopulationen, in Woche 41 (Teil 4), getrennt nach Abnahme der Phenylalalanin-Konzentration (<20% oder ≥20%) sowie Patientenfluss aus der Studie BMN 165-301 - Zahl der nach den jeweiligen Protokoll-Amendments einge-schlossenen Patienten - Hauptgrund für einen Therapieabbruch Um die Sicherheit von Pegvaliase besser zu charakterisieren, wurden zusätzliche Post-hoc-Auswertungen vorgenommen, insbesondere hinsichtlich UEs von besonderem Interesse. Weitere, nicht prä-definierte Wirksamkeitsanalysen hatten zum Ziel, den Zusammenhang zwischen dem Phenylalaninwert im Blut und neurokognitiven bzw. -psychiatrischen Symptomen sowie den Langzeiteffekt von Pegvaliase näher zu untersuchen. Zusätzlich wurde die Immunogenität weiter untersucht, die beiden Applikationsformen eingeschlossen (Ampulle mit Spritze vs. Fertigspritze). Weitere Analysen hatten zum Ziel, Erkenntnisse zum Zusammenhang zwischen PK und PD zu erhalten.
7	Fallzahl	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlschätzung bezieht sich auf die randomisierte Doppelblindphase Teil 2. Gemäß SAP war der Einschluss von insgesamt 72 Patienten geplant (mindestens 48 Pegvaliase und mindestens 24 Placebo). Die Studie besitzt eine 97%ige Teststärke, um auf einem Irrtumsniveau von 0,05 (Typ I-Fehler, zweiseitig) einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des primären Endpunkts zwischen den Behandlungsgruppen nachzuweisen (jeweils bezogen auf die zusammen gesetzten Datensätze). Der Fallzahlschätzung lag die Annahme zugrunde, dass die Phenylalaninspiegel unter Behandlung mit Pegvaliase stabil bei 700 µmol/l und niedriger bleiben, während diese nach dem Absetzen von Pegvaliase (Placebo) innerhalb von 8 Wochen auf 1.000 µmol/l oder höher ansteigen (bei einer SD von jeweils 400 µmol/l). Hinsichtlich des Endpunkts ADHD-RS Unaufmerksamkeit bei Patienten der Studie 165-301 mit erhöhten Ausgangswerten (>9 Punkte) besitzt die Studie eine 70%ige Teststärke, um einen Unterschied von 5 Punkten zwischen den Behandlungsgruppen nachzuweisen. Hierbei wurde angenommen, dass der Ausgangswert bei etwa der Hälfte der Teilnehmer der Studie 165-301 (mITT-Population) 9 Punkte übersteigt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenauswertungen der Studie fanden protokollgemäß nicht statt. Ein unabhängiges DMC überwacht regelmäßig die Sicherheitsdaten der Pegvaliase-Studien und steht dem Sponsor beratend zur Seite. Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch: Mindestens schwere behandlungsbedingte Überempfindlichkeitsreaktion (CTCAE Grad ≥3), die aus Sicht des Prüfarztes und Monitors auch die durch Brown festgelegten Kriterien eines schweren UEs erfüllt. In diesem Fall traf sich das DMC *ad hoc* innerhalb von einer Woche und sprach Empfehlungen hinsichtlich des weiteren Studienverlaufs aus.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Teil 2: Die Zuteilung erfolgte zentral unter Einsatz eines interaktiven, Internet-basierten Responsesystems.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden den Pegvaliase- und Placebogruppen im Verhältnis 2:1 zugeteilt. <u>Stratifizierungsfaktoren für Teil 2:</u> - Phenylalaninkonzentration ≤600 oder >600 µmol/l in Teil 1 - Unaufmerksamkeit zu Beginn der Studie 165-301, bewertet durch den Prüfarzt auf der ADHD RS-IV-Skala (≤12 oder >12 Punkte oder Wert fehlend [bei Patienten aus früheren Phase 2-Studien])
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung	Die Zuteilung erfolgte zentral auf Basis der Eingaben des Prüfarztes oder Studienpersonals. Die Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	(z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Ein unabhängiger Anbieter hat das Randomisierungssystem entwickelt und implementiert. Nach Überprüfung der Eignung des Patienten durch das interaktive System wurde der Patient zentral randomisiert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Teil 2: Teil 2 der Studie war doppelt verblindet und den Prüfärzten, Patienten und anderen, an der Studie beteiligten Personen war die Gruppenzuteilung unbekannt. Das Doppelblinddesign wurde solange beibehalten bis alle randomisierten Patienten Teil 2 abgeschlossen oder diese abgebrochen hatten. Die in Teil 2 gemessenen Phenylalaninwerte im Blut waren allen an der Studie beteiligten Personen nicht bekannt. Teil 1, 3 und 4: Diese Studienphasen waren hinsichtlich der Behandlung nicht verblindet. Davon ausgenommen waren die Phenylalaninkonzentrationen nach Abschluss von Teil 2 bis einschließlich Woche 1 von Teil 4, von denen die an der Studie beteiligten Personen keine Kenntnis hatten.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Prüfpräparate in Teil 2 (Pegvaliase oder Placebo) waren äußerlich nicht unterscheidbar.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die im SAP festgelegten Hypothesen hinsichtlich der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte sollten auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 überprüft werden (s.u. Carryover-Effekt). Es wurde ein hierarchisches Testmodell eingesetzt, um der Multiplizität gerecht zu werden: Zunächst wurde der primäre Endpunkt ausgewertet. Fiel das Ergebnis negativ aus (d.h. $p \geq 0,05$ oder $p < 0,05$ zugunsten von Placebo), durften gemäß SAP keine weiteren statistischen Analysen stattfinden. Bei positivem Ergebnis (d.h. $p < 0,05$ zugunsten von Pegvaliase) durfte der erste Sekundärendpunkt ausgewertet werden. Analog zum primären Endpunkt durfte die Analyse aller übrigen Sekundärendpunkte nur unter der Voraussetzung fortgesetzt werden, dass das Ergebnis auf der nächst höheren Ebene signifikant zugunsten von Pegvaliase war ($p < 0,05$, siehe auch nächster Abschnitt). Wie im SAP festgelegt wurde zunächst überprüft, ob sich der Carryover-Effekt zwischen den beiden Placebogruppen unterscheidet. Falls dies zutreffen sollte, wäre eine kombinierte Analyse beider Gruppen nicht angemessen. Zur Analyse wurde ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM)

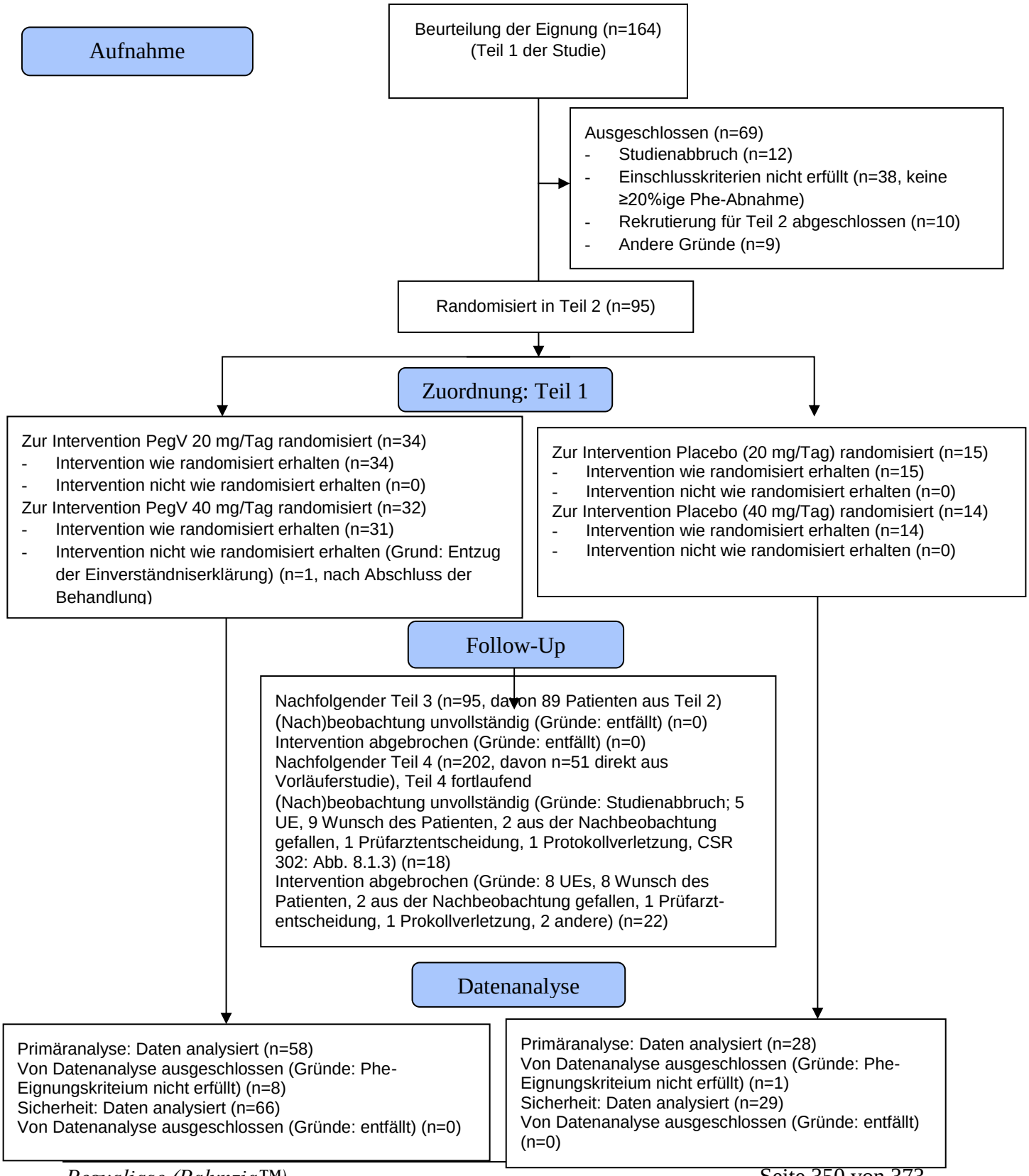
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		eingesetzt, in welches die Faktoren Behandlungsgruppe, Visite und Behandlung-Visite eingingen. Bei einem p-Wert oberhalb von 0,1 war eine kombinierte Analyse der Pegvaliase- und Placebogruppen gemäß SAP zulässig. Andernfalls waren die Placebogruppen getrennt auszuwerten. Um die Multiplizität auszugleichen, kam dabei das Hochberg-Verfahren zum Einsatz. Je nach Ergebnis des Carryover-Tests, wurden entweder die kombinierten Behandlungsgruppen miteinander verglichen (alle Patienten der Pegvaliase- und Placebogruppe) oder die kombinierte Pegvaliase-Gruppe getrennt vs. die 20 mg- bzw. 40 mg-Placebogruppe. Sollte Letzteres zutreffen, wurde das Ergebnis als positiv bewertet, wenn Pegvaliase beiden Placebogruppen überlegen war ($p<0,05$) oder mindestens einer der beiden Placebogruppen ($p<0,025$). Diese Vorgaben galten auch für die sekundären Endpunkte. Zur Primäranalyse wurde die mITT-Population herangezogen, d.h. diejenigen Patienten, die die im Protokoll festgelegte Dosis und die Phenylalanin-Zielkonzentrationen bis zum Teil 2 erreicht hatten. Fehlende Werte wurden bei den Primärauswertungen nicht ersetzt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Sensitivitätsanalysen: ITT- und PP-Analyse der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte Um die Robustheit der Primäranalyse zu überprüfen, wurden zwei verschiedene Imputationsmethoden eingesetzt, speziell multiple Imputation und die LOCF-Methode. Zusätzlich wurde unter Einsatz eines ANCOVA-Modells überprüft, ob die Proteinaufnahme einen Einfluss auf den primären Endpunkt hat. Explorative Analysen: Primärer Endpunkt: - Phenylalaninspiegel vor Teil 2: Abnahme um ≤50% oder >50% bezogen auf den Ausgangswert in der voran-gegangenen Pegvaliase-Studie (165-301 oder Phase 2-Studie) - Geschlecht: Weiblich vs. männlich - BMI: <25, ≥25 und <30, ≥30 - Immunogenität Sekundäre Endpunkte: - Unaufmerksamkeit zu Baseline, gemessen auf der ADHD-RS-Skala (≤9 oder >9 Punkte, POMS-bezogene Endpunkte) - Geschlecht: Weiblich vs. männlich - BMI: <25, ≥25 und <30, ≥30 Explorative POMS-Analysen bei Patienten mit schweren Stimmungsstörungen (auf diese Analyse wurde verzichtet)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe,	Patientenfluss in Teil 2 der Studie BMN 165-302: a) Gesamt: n=95, Pegvaliase gesamt n=66, Pegvaliase 20 mg/Tag n=34, Pegvaliase 40 mg/Tag n=32, Placebo gesamt n=29, Placebo

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	(20 mg/Tag) n=15, Placebo (40 mg/Tag) n=14 (CSR 302 Tabelle 14.1.1.2) b) Gesamt: n=94, Pegvaliase gesamt n=65, Pegvaliase 20 mg/Tag n=34, Pegvaliase 40 mg/Tag n=31, Placebo gesamt n=29, Placebo (20 mg/Tag) n=15, Placebo (40 mg/Tag) n=14 (CSR 302 Tabelle 14.1.1.2) c) Gesamt: n=86, Pegvaliase gesamt n=58, Pegvaliase 20 mg/Tag n=29, Pegvaliase 40 mg/Tag n=29, Placebo gesamt n=28, Placebo (20 mg/Tag) n=14, Placebo (40 mg/Tag) n=14 (CSR 302 Tabelle 14.1.1.3)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Einunddreißig der insgesamt 215 eingeschlossenen Patienten brachen die Studie vorzeitig ab und 35 beendeten die Behandlung vorzeitig (CSR 302: Abbildung 8.1.3). **Teil 2:** Während der Doppelblindphase Teil 2 beendete einer der insgesamt 32 Patienten (3,1%) der Pegvaliase 40 mg/Tag-Gruppe die Studie vorzeitig auf eigenen Wunsch (Entzug der Einverständniserklärung). Anzahl derjenigen Patienten, die die Studie während der nicht randomisierten Teile abbrachen: **Teil 1** Zwölf der insgesamt 164 Patienten (5,6%, nachfolgend jeweils bezogen auf das Gesamtkollektiv von 215 Patienten) brachen Teil 1 vorzeitig ab. Die Abbruchgründe waren: UE n=4 (1,9%) Wunsch des Patienten n=2 (0,9%) Patient aus der Nachbeobachtung gefallen n=4 (1,9%) Entscheidung des Prüfarztes n=2 (0.9%) **Teil 3:** Keiner der 89 Patienten, die an Teil 3 teilnahmen, brach die Studie während dieses Teils ab. **Teil 4:** Achtzehn der insgesamt 202 eingeschlossenen Patienten (8,4%) beendeten die offene Extensionsphase bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts (23. September 2016) vorzeitig aus folgenden Gründen: UE n=5 (2,3%) Wunsch des Patienten n=9 (4,2%) Patient aus der Nachbeobachtung gefallen n=2 (0,9%) Entscheidung des Prüfarztes n=1 (0,5%) Protokollverletzung n=1 (0,5%)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 29. Juli 2013 aufgenommen. Die offene Extensionsstudie (Teil 4) dauert noch an.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde nicht vorzeitig beendet und Teil 4 ist noch nicht abgeschlossen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

CONSORT 2010 Flow Diagram



Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen [80]. Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-113 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BMN 165-301

Studie: BMN 165-301_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Statistischer Analyseplan	A
Studienprotkoll	B
Studienbericht	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie BMN 165-301 handelt es sich um eine randomisierte, offene Parallelgruppen-Studie (A, B, C).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte zentral unter Einsatz eines web-gestützten, interaktiven Systems (A).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung erfolgte zentral unter Einsatz eines web-gestützten, interaktiven Systems (A).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, Prüfärzte und andere an der Studie beteiligte Personen waren nicht verblindet (A).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Siehe oben

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die relevanten Endpunkte wurden gemäß SAP ausgewertet (C). Einige wenige Analysen wurden nachträglich aus nachvollziehberen Gründen modifiziert. Zur besseren Charakterisierung von Pegvaliase wurden einige Daten zusätzlich analysiert. Diese Analysen waren begründet und weisen nicht auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung hin (C).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen und einige Patienten wurden kürzer behandelt als vorgesehen. Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt (C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie BMN 165-301 handelt es sich um eine offene, randomisierte Studie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt und die Gruppenzuteilung war verdeckt. Die Patienten und behandelnden Personen waren nicht verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen.
Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene als hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Änderung des Phenylalaninwerts im Blut_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet (A, B, C). Das offene Design stellt in diesem Fall allerdings keine Verzerrung dar, da es sich um einen objektiven Laborwert handelt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen und die ITT-Population nahm im Studienverlauf kontinuierlich ab (C).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor und die Hauptanalysen entsprachen der im SAP festgelegten Auswertungsstrategie.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ein Teil der Patienten erreichte die randomisierte Zieldosis nicht (vorzeitiger Studienabbruch) oder erhielt diese nur über einen kurzen Zeitraum. Diese Aspekte können zu einer Unterschätzung des Behandlungseffekts von Pegvaliase führen und dadurch die Ergebnisse verzerren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da die Studie vorzeitig abgebrochen wurde und das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt wurde, wird das Verzerrungspotential der Ergebnisse dieses Endpunkts als hoch eingestuft.

Endpunkt: Änderung der Unaufmerksamkeit auf der ADHD-RS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen und die ITT-Population nahm im Studienverlauf kontinuierlich ab (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor und die Hauptanalysen entsprachen der im SAP festgelegten Auswertungsstrategie.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ein Teil der Patienten erreichte die randomisierte Zieldosis nicht (vorzeitiger Studienabbruch) oder erhielt diese nur über einen kurzen Zeitraum. Diese Aspekte können zu einer Unterschätzung des Behandlungseffekts von Pegvaliase führen und dadurch die Ergebnisse verzerren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da die Studie vorzeitig abgebrochen wurde und das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt wurde, wird das Verzerrungspotential der Ergebnisse dieses Endpunkts als hoch eingestuft. Auch das offene Studiendesign kann die Ergebnisse dieses subjektiven Endpunkts verzerren.

Endpunkt: Änderung der neurokognitiven Funktion und Stimmung auf der POMS-Skala

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen und die ITT-Population nahm im Studienverlauf kontinuierlich ab (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor und die Hauptanalysen entsprachen der im SAP festgelegten Auswertungstrategie.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ein Teil der Patienten erreichte die randomisierte Zieldosis nicht (vorzeitiger Studienabbruch) oder erhielt diese nur über einen kurzen Zeitraum. Diese Aspekte können zu einer Unterschätzung des Behandlungseffekts von Pegvaliase führen und dadurch die Ergebnisse verzerren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da die Studie vorzeitig abgebrochen wurde und das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt wurde, wird das Verzerrungspotential der Ergebnisse dieses Endpunkts als hoch eingestuft. Auch das offene Studiendesign kann die Ergebnisse dieses subjektiven Endpunkts verzerren.

Endpunkt: Änderung der natürlichen Proteinaufnahme

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen und die ITT-Population nahm im Studienverlauf kontinuierlich ab (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor und die Hauptanalysen entsprachen der im SAP festgelegten Auswertungsstrategie.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ein Teil der Patienten erreichte die randomisierte Zieldosis nicht (vorzeitiger Studienabbruch) oder erhielt diese nur über einen kurzen Zeitraum. Diese Aspekte können zu einer Unterschätzung des Behandlungseffekts von Pegvaliase führen und dadurch die Ergebnisse verzerren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da die Studie vorzeitig abgebrochen wurde und das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt wurde, wird das Verzerrungspotential der Ergebnisse dieses Endpunkts als hoch eingestuft. Auch das offene Studiendesign kann die Ergebnisse dieses subjektiven Endpunkts verzerren.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen und die Patientenpopulation nahm im Studienverlauf kontinuierlich ab (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor und die Hauptanalysen entsprachen der im SAP festgelegten Auswertungstrategie.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ein Teil der Patienten erreichte die randomisierte Zieldosis nicht (vorzeitiger Studienabbruch) oder erhielt diese nur über einen kurzen Zeitraum. Diese Aspekte können die Ergebnisse dieses Endpunkts verzerren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da die Studie vorzeitig abgebrochen wurde und nicht alle Patienten die randomisierte Zieldosis erreichten, wird das Verzerrungspotential der Ergebnisse dieses Endpunkts als hoch eingestuft. Auch das offene Studiendesign kann die Ergebnisse dieses Endpunkts verzerren.

Studie: BMN 165-302 (Doppelblindphase 2 der Studie)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Statistischer Analyseplan	A
Studienprotkoll (Amendement #4)	B
Studienbericht	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie BMN 165-302 handelt es sich bei der Studienphase 2 um eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Studie (A, B, C).

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte zentral unter Einsatz eines web-gestützten, interaktiven Systems (A).

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung erfolgte zentral unter Einsatz eines web-gestützten, interaktiven Systems (A).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, Prüfärzte und andere an der Studie beteiligte Personen hatten solange keine Kenntnis von der Gruppenzuteilung bis alle randomisierten Patienten die Doppelblindphase 2 abgeschlossen hatten. Auch die Phenylalaninwerte waren den Patienten und behandelnden Personen während der Phase 2 bis zur Woche 1 der Phase 4 unbekannt (A).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Siehe oben

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die relevanten Endpunkte wurden gemäß SAP ausgewertet (C). Auf einige wenige Analysen wurde nachträglich verzichtet, da die Ziele der Studie durch andere Analysen abgedeckt waren. Zur besseren Charakterisierung von Pegvaliase wurden einige Daten zusätzlich analysiert. Diese

Analysen waren begründet und betrafen hauptsächlich die offenen Studienphasen, die für die vorliegende Nutzenbewertung weniger relevant sind (C).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Doppelblindphase war mit 8 Wochen vergleichsweise kurz. Hinsichtlich des primären Endpunkts (Änderung des Phenylalaninwerts im Blut) erscheint dies ausreichend, um einen Behandlungseffekt nachzuweisen. Bezüglich der neurokognitiven und –psychiatrischen Endpunkte ist die Dauer von 8 Wochen vermutlich zu kurz, um einen Behandlungseffekt zu zeigen, insbesondere bei mit Pegvaliase vorbehandelten Patienten mit nur milden Einschränkungen. Die randomisierte Studiendauer ist daher endpunktspezifisch zu betrachten und führt nicht *per se* zu einer relevanten Verzerrung auf Studienebene.

An der Phase 2 durften beginnend mit Amendement #2 des Studienprotokolls vom 08.08.2014 nur diejenigen Patienten teilnehmen, deren Phenylalanin-Spiegel bezogen auf den Ausgangswert vor der ersten Pegvaliase-Behandlung um mindestens 20% abgenommen hatte. Auch im klinischen Alltag wird die Therapie mit Pegvaliase nicht fortgesetzt werden, wenn nach einer angemessenen Behandlungsdauer in individueller Dosierung kein Effekt auf die Phenylalaninwerte nachweisbar sein sollte. Zur Therapieentscheidung wird weltweit der Phenylalaninwert im Blut herangezogen [30]. Daher bildet die Responder-Selektion vermutlich den Versorgungsalltag ab.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei Phase 2 der Studie BMN 165-302 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt und die Gruppenzuteilung war verdeckt. Die Patienten und behandelnden Personen waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Andere Verzerrungsaspekte wurden auf Studienebene nicht festgestellt.
Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Änderung des Phenylalaninwerts im Blut (Doppelblindphase 2)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde insgesamt adäquat umgesetzt. Es liegen Sensitivitätsanalysen unter Einsatz geeigneter Imputationsstrategien zum Ersatz fehlender Werte vor, die die Robustheit der Primäranalyse bestätigen.
Die Primäranalyse bezog sich auf Patienten, die auf die Pegvaliase-Vorbehandlung angesprochen hatten (mITT-Population). Die ITT-Analyse (einschließlich Patienten, die das Responder-Kriterium nicht erfüllt hatten) der Phase 2 bestätigt das Ergebnis der Primäranalyse. Die Analyse der Nicht-RDT-Population (d. h. Patienten ohne mindestens 20%ige Abnahme des Phenylalaninwertes) der offenen Phase 4 zeigt, dass der Phenylalaninwert im Blut unter Behandlung mit Pegvaliase auch bei diesen Patienten deutlich abnimmt (CSR Abbildung 9.4.3.2.1.3.1) (C). Es ist nicht völlig auszuschließen, dass der Effekt von Pegvaliase durch die Responder-Selektion etwas überschätzt wird, allerdings nach vorliegenden Erkenntnissen nicht in seiner Ausrichtung. Zudem wird Pegvaliase im klinischen Alltag gemäß Fachinformation [28] entsprechend des Phenylalaninwerts im Blut titriert.

5. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor und die Hauptanalysen entsprachen der im SAP festgelegten Auswertungstrategie.

6. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das gewählte RDT-Design ist angemessen, um auch innerhalb des nur relativ kurzen Beobachtungszeitraums von 8 Wochen einen Behandlungseffekt von Pegvaliase nachzuweisen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine systematische Verzerrung der Ergebnisse des Endpunktes vor.

Endpunkt: Änderung der Unaufmerksamkeit auf der ADHD-RS (Doppelblindphase 2)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde insgesamt adäquat umgesetzt. Es liegen Sensitivitätsanalysen unter Einsatz geeigneter Imputationsstrategien zum Ersatz fehlender Werte vor, die die Primäranalyse bestätigen. Die Primäranalyse bezog sich auf Patienten, die auf die Pegvaliase-Vorbehandlung angesprochen hatten[87] (mITT-Population). Die ITT-Analyse der Phase 2 bestätigt das Ergebnis der Primäranalyse.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor und die Hauptanalysen entsprachen der im SAP festgelegten Auswertungstrategie.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die 8-wöchige Behandlungsphase war vermutlich zu kurz, um bei den bereits mit Pegvaliase vorbehandelten Patienten mit nur leichten Aufmerksamkeitsstörungen einen Effekt nachweisen zu können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird hauptsächlich aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer als potentiell verzerrt eingestuft.

Endpunkt: Änderung der neurokognitiven Funktion und Stimmung auf der POMS-Skala (Doppelblindphase 2)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde insgesamt adäquat umgesetzt. Es liegen Sensitivitätsanalysen unter Einsatz geeigneter Imputationsstrategien zum Ersatz fehlender Werte vor, die die Primäranalyse bestätigen. Die Primäranalyse bezog sich auf Patienten, die auf die Pegvaliase-Vorbehandlung angesprochen hatten [87](mITT-Population). Die ITT-Analyse der Phase 2 bestätigt das Ergebnis der Primäranalyse.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor und die Hauptanalysen entsprachen der im SAP festgelegten Auswertungstrategie.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die 8-wöchige Behandlungsphase war vermutlich zu kurz, um bei den bereits mit Pegvaliase vorbehandelten Patienten mit nur leichten Aufmerksamkeitsstörungen einen Effekt nachweisen zu können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird hauptsächlich aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer als potentiell verzerrt eingestuft.

Endpunkt: Änderung der natürlichen Proteinaufnahme (Doppelblindphase 2)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor und die Hauptanalysen entsprachen der im SAP festgelegten Auswertungstrategie.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die 8-wöchige Behandlungsphase war vermutlich zu kurz, um bei den bereits mit Pegvaliase vorbehandelten Patienten einen Effekt nachweisen zu können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird hauptsächlich aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer als potentiell verzerrt eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (Doppelblindphase 2)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Analyse der Daten zur Sicherheit/Verträglichkeit wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten hatten („as-treated"). Dies entspricht dem Standardvorgehen bei Verträglichkeits-/Sicherheitsanalysen und wird als adäquat bewertet. Das ITT-Prinzip würde der Intention einer Sicherheitsanalyse widersprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor und die Hauptanalysen entsprachen der im SAP festgelegten Auswertungstrategie.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die 8-wöchige Behandlungsphase ist vermutlich zu kurz, um die Sicherheitsaspekte umfänglich zu untersuchen. Zudem nahmen an der Doppelblindphase 2 bereits mit Pegvaliase vorbehandelte Patienten teil.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **ja** ☒ **nein**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer sowie der eingeschlossennen Patientenpopulation als potentiell verzerrt eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*

- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: