

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Pegvaliase

Datum der Veröffentlichung: 1. Oktober 2019

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund	6
1 Fragestellung	7
2 Nutzenbewertung	8
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	8
2.2 Liste der verwendeten Quellen.....	11
2.3 Studiencharakteristika	11
2.4 Endpunkte und statistische Methoden	26
2.4.1 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	26
2.4.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte	27
2.4.3 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene.....	40
2.4.4 Statistische Methoden.....	41
2.5 Ergebnisse zum Zusatznutzen	45
2.5.1 Charakterisierung der Studienpopulation	45
2.5.2 Mortalität.....	53
2.5.3 Morbidität.....	54
2.5.4 Lebensqualität	56
2.5.5 Sicherheit	56
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	62
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Pegvaliase	62
3.2 Design und Methodik der Studien	63
3.3 Wirksamkeit	66
3.4 Lebensqualität	66
3.5 Sicherheit.....	67
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	69
5 Zusammenfassung der Bewertung	70
Referenzen	72

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis	8
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie 165-301	11
Tabelle 3:	Charakterisierung der Intervention in Studie 165-301	15
Tabelle 4:	Charakterisierung der Studie 165-302	17
Tabelle 5:	Charakterisierung der Intervention in Studie 165-302	24
Tabelle 6:	Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studien 165-301 und 165-302	26
Tabelle 7:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität	27
Tabelle 8:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität	28
Tabelle 9:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit	35
Tabelle 10:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie 165-301	38
Tabelle 11:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in Studienabschnitt 2 der Studie 165-302	39
Tabelle 12:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in Studienabschnitt 4 der Studie 165-302	39
Tabelle 13:	Verzerrungspotential des Studienabschnitts 2 der Studie 165-302	40
Tabelle 14:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte des Studienabschnitts 2 der Studie 165-302 ..	41
Tabelle 15:	Allgemeine Angaben der Studie 165-301	45
Tabelle 16:	Charakterisierung der Studienpopulation der Studie 165-301 (ITT-Population)	46
Tabelle 17:	Begleitmedikation > 30 % in Studie 165-301	47
Tabelle 18:	Allgemeine Angaben der Studie 165-302	49
Tabelle 19:	Charakterisierung der Studienpopulation der Studie 165-302 (ITT-Population)	51
Tabelle 20:	Begleitmedikation > 30 % in Studie 165-302	53
Tabelle 21:	Ergebnisse zum Endpunkt "Phenylalaninkonzentration im Blut" in Studie 165-301 (ITT-Population)	54
Tabelle 22:	Ergebnisse zum Endpunkt "Phenylalaninkonzentration im Blut" in Studienabschnitt 2 der Studie 165-302 (ITT-Population)	55
Tabelle 23:	Ergebnisse zum Endpunkt "Phenylalaninkonzentration im Blut" in Studienabschnitt 4 der Studie 165-302 (ITT-Population)	56
Tabelle 24:	Zusammenfassung der UE in den Studien 165-301 und 165-302	57
Tabelle 25:	UE mit Inzidenz ≥ 10 % in den Studien 165-301 und 165-302	58
Tabelle 26:	UE des Schweregrades 3 oder höher mit Inzidenz ≥ 5 % in den Studien 165-301 und 165-302	60
Tabelle 27:	SUE mit Inzidenz ≥ 5 % in den Studien 165-301 und 165-302	60
Tabelle 28:	UE von besonderem Interesse in den Studien 165-301 und 165-302	61
Tabelle 29:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien 165-301 und 165-302	70

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Empfohlenes Dosierungsschema gemäß Zulassung	7
Abbildung 2: Design der Studie 165-301.....	14
Abbildung 3: Aufdosierungsschema in Studie 165-301	16
Abbildung 4: Design der Studie 165-302.....	22
Abbildung 5: Übersicht über den Patientenfluss in Studie 165-302	50

Abkürzungsverzeichnis

ADHD-RS	Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DMC	Datenmonitoringkomitee
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
I/T/M	Induktion/Titration/Erhaltung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Squares
mITT	modifizierte Intention-to-Treat
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
NIAID/FAAN	National Institute of Allergy and Infectious Disease and Food Allergy and Anaphylaxis Network
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
Phe	Phenylalanin
PK	Pharmakokinetik
PKU	Phenylketonurie
PKUDOS	Phenylketonuria Demographic, Outcomes and Safety Registry
PKU-POMS	PKU-specific Profile of Mood States
POMS	Profile of Mood States
PP	Per-Protocol
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TMD	Total Mood Disturbance
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

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

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

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Pegvaliase in seiner Sitzung am 24. September 2019 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 1. Juli 2019 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 1. Oktober 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Pegvaliase (Palynziq®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

Patientinnen und Patienten ab dem Alter von 16 Jahren mit Phenylketonurie (PKU), deren Phenylalaninwerte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phenylalaninwerte im Blut von über 600 µmol/l).

Gemäß Zulassung wird folgendes Dosierungsschema empfohlen:

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

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

² Je nach Verträglichkeit von Palynziq für den Patienten kann eine längere Zeit bis zur nächsten Dosis Eskalation erforderlich sein.

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

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

Abbildung 1: Empfohlenes Dosierungsschema gemäß Zulassung (aus [8])

2 Nutzenbewertung

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studie	Studie mit dem Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Gründe, warum Studie nicht relevant für die Nutzenbewertung
Studien zum Wirkstoff Pegvaliase				
Studie 165-205	ja	nein	nein	Dosis-Findungsstudie (Phase II); enthält keine für die Nutzenbewertung relevanten Informationen, die über die Informationen aus den berücksichtigten Studien hinausgehen; kürzere Studiendauer und deutlich weniger eingeschlossene Patientinnen und Patienten (N = 24) als in Phase-III-Studien; Dosierung bis 75 mg/Tag möglich (laut Zulassung bis 60 mg/Tag empfohlen)
Studie 165-301 ¹⁾	ja	ja	ja	-
Studie 165-302 ²⁾	ja	ja	ja	-
Studie 165-303 ³⁾	nein	nein	nein	Substudie zu 165-302 mit nur 9 eingeschlossenen Personen
Studie PAL-001	ja	nein	nein	Dosis-Eskalationsstudie (Phase I)
Studie PAL-002	ja	nein	nein	Dosis-Findungsstudie (Phase II); enthält keine für die Nutzenbewertung relevanten Informationen, die über die Informationen aus den berücksichtigten Studien hinausgehen; kürzere Studiendauer und weniger eingeschlossene Patientinnen und Patienten als in Phase III-Studien; Dosierung nicht gemäß Zulassung (kein I/T/M-Regime)
Studie PAL-003 ³⁾	ja	nein	nein	Langzeit-Dosis-Findungsstudie; nur ein Teil der Population (n = 20; < 30 % der Studienpopulation) erhielt I/T/M-Regime
Studie PAL-004	ja	nein	nein	Dosis-Findungsstudie (Phase II); enthält keine für die Nutzenbewertung relevanten Informationen, die über die Informationen aus den berücksichtigten Studien hinausgehen; kürzere Studiendauer und weniger eingeschlossene Patientinnen und Patienten als in Phase-III-Studien; Dosierung nicht gemäß Zulassung (kein I/T/M-Regime)

Studie	Studie mit dem Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Gründe, warum Studie nicht relevant für die Nutzenbewertung
Externe Kontrollen				
PKUDOS-Register	ja	ja	nein	• Freiwilliges, produktbezogenes (Sapropterin) Register. • Vollständigkeit und Vollständigkeit des Registers sehr wahrscheinlich nicht gegeben; Richtigkeit der enthaltenen Daten nicht durch ausreichend Qualitätssicherung überprüft. • Relevante Einflussfaktoren nicht in Propensity-Score-Matching berücksichtigt (da sie teilweise im Register nicht erfasst wurden).

¹⁾ Stellenwert der Studie im EPAR nicht eindeutig beschrieben; Ergebnisse werden unter „clinical studies“ berichtet, es wird aber nicht angegeben, ob es sich um eine pivotale oder supportive Studie handelt; unter „main clinical studies“ im „benefit-risk balance“ findet sich allerdings folgende Beschreibung: „Two phase III studies (study 165-301 and 165-302) were submitted of which study 165-302 is considered as the main study, consisting of four parts.“

²⁾ Main study gemäß EPAR.

³⁾ Supportive Studie gemäß EPAR.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; I/T/M: Induktion/Titration/Erhaltung; PKUDOS: Phenylketonuria Demographic, Outcomes and Safety Registry; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Historischer Vergleich

Der pU führt in Modul 4 zusätzlich Daten aus einem produktbezogenen Register auf, die er für einen historischen Vergleich heranziehen möchte. Diese Daten und der historische Vergleich wurden im Zulassungsverfahren nicht berücksichtigt und werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht als valide angesehen und deren Ergebnisse dementsprechend nicht dargestellt. Den historischen Vergleich führt der pU ausschließlich für die Phenylalanin (Phe) -Konzentration im Blut durch.

Beim PKUDOS (Phenylketonuria, Demographics, Outcomes and Safety) -Register handelt es sich um ein produktspezifisches Register, in das Daten von Patientinnen und Patienten, die mit Sapropterin behandelt wurden oder behandelt werden sollten, Eingang finden konnten. In das Register wurden erwachsene Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen eine Phenylketonurie diagnostiziert wurde und die eine Phe-Konzentration im Blut $\geq 360 \mu\text{mol/l}$ aufwiesen. Zudem mussten sie vor Einschluss in das Register Sapropterin erhalten haben oder zum Zeitpunkt des Einschlusses Sapropterin erhalten oder sollten während der 90 Tage nach Einschluss in das Register Sapropterin erhalten. Das Register wurde 2008 eingerichtet und im Februar 2018 waren darin 1.997 Personen eingeschlossen [17]. Es handelt sich um ein freiwilliges Register. Somit ist nicht davon auszugehen, dass Patientinnen und Patienten, die die Einschlusskriterien des Registers erfüllten, vollzählig in dieses Register eingegangen sind. Auch ein Selektionsbias aufgrund der Freiwilligkeit ist nicht auszuschließen. Des Weiteren wird in einer Publikation zum Register genannt, dass auch die Vollständigkeit der Daten für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eingeschränkt ist und dass nicht für alle berichteten Daten ein Monitoring durchgeführt wurde. Es wird insbesondere darauf hingewiesen, dass für das Register ursprünglich keine Phe-Konzentrationen zu Baseline berichtet wurden. Dementsprechend sind diese Angaben nicht für alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vorhanden. Darüber hinaus wurden alle

Untersuchungen gemäß lokaler Standards durchgeführt. Dies lässt Schwankungen in Phe-Konzentrationen im Blut aufgrund von unterschiedlichen Arten von Proben und analytischen Methoden wahrscheinlich erscheinen. Zudem unterscheiden sich vermutlich die Anzahl an sowie die Zeit zwischen Messungen je nach Zentrum. In das Register wurden Patientinnen und Patienten aus mehr als 50 Zentren in den USA eingeschlossen. Des Weiteren wird in der Publikation ausgeführt, dass Informationen bezüglich der Einnahme medizinischer Nahrung fehlen, dass jedes Zentrum eigene Verfahren für das Berichten und die Analyse der Nahrungsaufnahme verwendete und dass weitere relevante Daten, wie beispielsweise das Gewicht von Patientinnen und Patienten, nicht vorhanden seien [9]. Daher ist nicht nachvollziehbar, ob und in welcher Art für wie viele der in das Register eingeschlossenen Personen diätetische Maßnahmen angewendet und ausgeschöpft wurden. Für das Anwendungsgebiet von Pegvaliase sollen Patientinnen und Patienten trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sein (Phenylalaninwerte im Blut von über 600 µmol/l). Zusammenfassend ist für das Register weder von einer Vollständigkeit bezüglich der in das Register einzuschließenden Patientinnen und Patienten noch von einer Vollständigkeit bezüglich der im Register erfassten Daten auszugehen. Zusätzlich wurden für die Erkrankung relevante Patientencharakteristika und Einflussfaktoren nicht erhoben. Ebenso ist aufgrund der fehlenden Überprüfungen von eingegebenen Daten die Richtigkeit dieser anzuzweifeln. Aufgrund dieser Limitationen werden die Daten dieses Registers nicht als geeignet für die Bewertung im Rahmen der Nutzenbewertung angesehen.

Die aufgeführten Limitationen bezüglich des PKUDOS-Registers bleiben auch unter Anwendung von Propensity-Score-Matching-Analysen bestehen. Solch eine Analyse führte der pU durch, um Patientinnen und Patienten, die in Zulassungsstudien von Pegvaliase eingeschlossen wurden, mit Patientinnen und Patienten des PKUDOS-Registers zu vergleichen. In einer Publikation zu diesem Vergleich werden einige Kritikpunkte daran aufgeführt [17]. So wird einerseits darauf hingewiesen, dass die Anzahl an Personen, die für das Propensity-Score-Matching berücksichtigt werden kann, mit jeder hinzugenommenen Kovariate abnimmt, da in der historischen Kontrollstudie Angaben zu einigen Variablen fehlen oder nicht vollständig sind. Der pU berücksichtigt für das Propensity-Score-Matching folgende Variablen: Alter, Geschlecht und Phe-Konzentration zu Baseline sowie für eine weitere Analyse zusätzlich die natürliche Proteinaufnahme. Es existieren allerdings andere Faktoren, die mehr Aufschluss über die Schwere der Erkrankung der Personen hätten liefern können. Im genannten Artikel werden als mögliche Faktoren der Genotyp, die gemessene Phe-Toleranz sowie die unbehandelte Phe-Konzentration genannt. Diese Daten wurden allerdings für das Propensity-Score-Matching nicht herangezogen, da sie entweder im Register nur sehr spärlich berichtet waren oder nicht auf standardisierte Art und Weise gemessen wurden (Phe-Toleranz). Des Weiteren konnte für folgende weitere mögliche Einflussfaktoren nicht kontrolliert bzw. gematcht werden: Intelligenzquotient, neuropsychologische Defizite, sozioökonomischer Status, Versicherungsstatus sowie Unterschiede in der Behandlung zwischen medizinischen Leistungserbringern [17].

Somit liegen zusätzlich zu den genannten Limitationen des Registers, die durch ein Propensity-Score-Matching nicht behoben werden können, weitere Limitationen vor, die das Propensity-Score-Matching betreffen. Neben diesen methodischen Kritikpunkten ist die Transparenz und Berichtsqualität in den vorgelegten Unterlagen eingeschränkt. Darüber hinaus werden im Rahmen des Propensity-Score-Matchings ausschließlich Vergleiche für die nicht als direkt patientenrelevant erachtete Phe-Konzentration im Blut vorgelegt. Zur vollständigen Nutzen-Schaden-Abwägung von verschiedenen Behandlungsoptionen wäre es jedoch notwendig, dass vergleichende Daten für alle relevanten Endpunkte vorliegen.

2.2 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Pegvaliase wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Pegvaliase [2]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [7]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie 165-301 [4]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP der Studie 165-302 [3]

2.3 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Pegvaliase basieren auf den Zulassungsstudien 165-301 und 165-302. Die Studien und die Intervention werden im Folgenden (Tabellen 2–5) charakterisiert.

Studie 165-301

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie 165-301

Charakteristikum	Beschreibung
Design	Es handelt sich um eine offene, randomisierte, multizentrische Studie der Phase III, in der verschiedene Dosierungen des Wirkstoffs Pegvaliase während einer Induktions-, einer Titrations- und einer Erhaltungsphase miteinander verglichen werden. Die Studie besteht aus einer Induktionsphase (Woche 1 bis Woche 4), einer Titrationsphase (Woche 5 bis zu Woche 34) und einer Erhaltungsphase (mind. zusätzliche 2 Wochen). Die Titrationsphase beträgt je nach Studienteilnehmendem zwischen 6 und 30 Wochen. Während dieser Phase werden Patientinnen und Patienten entsprechend dem durch die Randomisierung (stratifiziert nach Phe-Konzentration im Blut; 600–900 µmol oder > 900 µmol) zugewiesenen Studienarm auf eine Dosierung von 20 mg/Tag oder auf eine Dosierung von 40 mg/Tag hochtitriert. In beiden Studienarmen erhalten Patientinnen und Patienten Pegvaliase, es unterscheidet sich lediglich die Zieldosierung. Die Gesamtdauer der Studie beträgt zwischen 26 und 36 Wochen. Nach Abschluss der Studie konnten die Patientinnen und Patienten in Studie 165-302 aufgenommen werden. Zusätzlich konnten Studienteilnehmende im Ermessen des Studienpersonals und der medizinischen Monitore bereits vor Vollendung von 26 Wochen für den Einschluss in Studie 165-302 geeignet sein, wenn sie durch einen schnellen Abfall geringe Phe-Level erreichten und die Zieldosis für mindestens 2 Wochen erhalten haben. Die Teilnahme an der Studie kann für einzelne Teilnehmende im Ermessen des Studienpersonals zu jedem Zeitpunkt abgebrochen werden, wenn dies der klinischen Einschätzung des Studienpersonals entspricht. Eine nicht abschließende Auflistung von Gründen umfasst folgende: Patientin/Patient • erleidet ein schwerwiegendes oder nicht tolerierbares UE; • weist eine klinisch bedeutsame Laborabweichung auf; • benötigt eine Medikation oder medizinische Prozeduren, die gemäß Protokoll verboten sind; • hält sich nicht an Vorgaben, die im Studienprotokoll spezifiziert sind; • wurde fehlerhaft in die Studie eingeschlossen und erfüllt nicht die Einschlusskriterien; • ist aus der Nachbeobachtung ausgeschieden (Lost to Follow-up); • ist schwanger geworden.

Charakteristikum	Beschreibung
Population	Wesentliche Einschlusskriterien • PKU-Diagnose bei ◦ einem Phe-Wert im Blut über 600 µmol/l beim Screening und ◦ einem Durchschnittswert von > 600 µmol/l in den letzten 6 Monaten auf Basis der vorhandenen Daten. • Bislang keine Pegvaliase-Behandlung. • Alter zwischen 18 und 70 Jahren. • Falls Sapropterin eingenommen wurde, Absetzen mindestens 14 Tage vor der ersten Pegvaliase-Dosis. • Es muss eine andere erwachsene Person geben, die intellektuell und sprachlich in der Lage ist, den POMS-beobachterbewerteten Fragebogen zu beantworten. • Es muss einen anderen sachkundigen Erwachsenen (oder eine häusliche Pflegekraft) geben, der die Patientinnen und Patienten während und nach den Injektionen (mindestens eine Stunde) bis zum Ende der Titrationsphase oder bei erneutem Therapiebeginn überwacht. • Nachweis durch einen Diätassistenten, dass die Patientin / 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, Erhalt stabiler Medikation zur Behandlung der ADHS, von Depressionen, Angstzuständen und anderen neuropsychiatrischer Erkrankungen über mindestens 8 Wochen vor Einschluss in die Studie und Bereitschaft während der Studie eine stabile Dosis zu erhalten, soweit eine Veränderung nicht medizinisch indiziert ist. • Insgesamt guter Allgemeinzustand, überprüft durch körperliche Untersuchungen, klinische Laboruntersuchungen (Hämatologie, Chemie, Urinuntersuchung) und Elektrokardiogramm beim Screening. Wesentliche Ausschlusskriterien • Jede andere Medikation zur Behandlung der PKU (Sapropterin ausgenommen) innerhalb von 2 Tagen vor der ersten Pegvaliase-Injektion, einschließlich großer neutraler Aminosäuren (Sapropterin war mindestens 14 Tage vor Tag 1 abzusetzen). • Tatsächlicher oder geplanter Einsatz anderer Polyethylenglycol-haltiger, injizierbarer Arzneimittel, einschließlich Medroxyprogesteron, 3 Monate vor und während der Studie. • Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Pegvaliase oder einer seiner Bestandteile • Momentane Einnahme von Levopoda. • Positiver HIV-, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Test. • Organtransplantation oder Erhalt einer chronischen Immunsuppression in der Vergangenheit. • 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). • Jede klinisch relevante Begleiterkrankung oder -umstand, die/der sich negativ auf die Studienteilnahme oder Sicherheit auswirken könnte (z. B. klinisch bedeutende kardiovaskuläre, pulmonale, hepatische, renale, hämatologische, gastrointestinale, endokrine, immunologische, dermatologische, neurologische, onkologische oder psychiatrische Erkrankung). • Einschätzung des Prüfarztes, dass die Patientin / der Patient wahrscheinlich die Studienvorgaben nicht einhalten oder die Studie vorzeitig abbrechen könnte.

Charakteristikum	Beschreibung
Intervention und Zahl der Patienten	• Screening von 513 Patientinnen und Patienten für den Studieneinschluss • Einschluss von 261 Patientinnen und Patienten in die Studie - o Zieldosis 20 mg/Tag Pegvaliase: 131 Studienteilnehmende - o Zieldosis 40 mg/Tag Pegvaliase: 130 Studienteilnehmende
Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer Einschluss der ersten Patientin / des ersten Patienten: 21.05.2013 Einschluss der letzten Patientin / des letzten Patienten: keine Information identifiziert Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation: 25.11.2015 Letzter Kontakt zu einer Patientin / einem Patienten: keine Information identifiziert Datum des Studienberichts: 17.03.2017 Die Studie ist abgeschlossen. Ort der Durchführung 31 Studienzentren in den USA
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Primäres Zielkriterium Sicherheit und Verträglichkeit Sekundäres Zielkriterium Phe-Konzentration im Blut Tertiäre Zielkriterien • Proteineinnahme aus natürlichen und medizinischen Lebensmitteln • Veränderungen bezüglich Unaufmerksamkeit (Unaufmerksamkeitsskala des ADHD-RS), Hyperaktivität (Hyperaktivitätsskala des ADHD-RS) und Stimmung (Gesamtscore und Subskalen des POMS und des PKU-POMS) • Pegvaliase-Konzentrationen im Blutplasma Post hoc für das Dossier ausgewertete Endpunkte (nicht im Studienbericht) keine
Subgruppenanalysen	A priori geplant keine Post hoc im Studienbericht ausgewertete Subgruppen (nicht im Studienprotokoll geplant) • Für die Phe-Konzentration: Personen, die während der Studie eine Reduktion der Phe-Konzentration um mindestens 20 % erreichten • Für ADHD-RS: ADHD-RS-Unaufmerksamkeitsskala > 9 zu Baseline Post-hoc für das Dossier ausgewertete Subgruppen (nicht im Studienbericht) keine

Abkürzungen: ADHD-RS: Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale; ADHS: Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung Phe: Phenylalanin; PKU: Phenylketonurie; PKUDOS: Phenylketonuria Demographic, Outcomes and Safety Registry; PKU-POMS: PKU-specific Profile of Mood States; POMS: Profile of Mood States; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

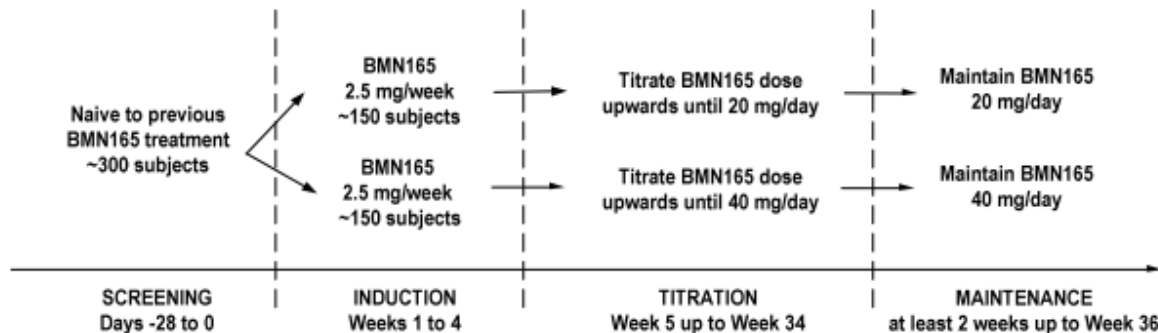


Abbildung 2: Design der Studie 165-301

Protokolländerungen für Studie 165-301

Insgesamt existieren 2 Amendments zum originalen Studienprotokoll (Datum: 06.03.2013). Unter dem originalen Studienprotokoll wurden 94 Personen in die Studie eingeschlossen. Alle Amendments wurden nach Einschluss der ersten Personen in die Studie verfasst. Diese Amendments enthalten folgende, für die Nutzenbewertung relevante, Änderungen:

- Amendment 1 (18.10.2013, Einschluss von 71 Personen unter diesem Amendment):
 - o Der Einschluss von Personen, die auf eine vorherige Behandlung mit Sapropterin angesprochen haben, wurde geändert. Es wurde festgelegt, dass ungefähr 25 % der einzuschließenden Personen in der Vergangenheit ein klinisches Ansprechen auf Sapropterin gezeigt haben konnten. Um in der Studie die Population der Personen mit PKU möglichst gut abzubilden, sollte ungefähr die Hälfte der eingeschlossenen Personen zuvor keine Behandlung mit Sapropterin erhalten haben.
 - o Ab diesem Amendment wurden Patientinnen und Patienten über ihren vergangenen Gebrauch von Sapropterin befragt.
 - o Die Subskalen des ADHD-RS-IV wurden hinzugefügt, um mit dem Design der Studie 165-302 übereinzustimmen. Der Gesamtscore des ADHD-RS-IV sollte bereits mit dem originalen Protokoll eingesetzt werden. Zudem wurde ergänzt, dass der ADHD-RS-IV auch bei Studienabschluss eingesetzt wird, um Veränderungen gegenüber Baseline messen zu können.
 - o Ab diesem Amendment wurde der POMS (Profile of Mood States) -Fragebogen eingesetzt.
 - o Das Eintrittsalter für die Studie wurde verändert. Zuvor durften Personen ab 18 Jahren an der Studie teilnehmen, mit diesem Amendment dürfen Personen ≥ 16 Jahre an der Studie teilnehmen.
- Amendment 2 (18.08.2014, Einschluss von 96 Personen unter diesem Amendment):
 - o Der minimale Zeitraum, für den Pegvaliase verabreicht werden sollte, wurde von 14 auf ungefähr 26 Wochen verlängert, sodass mehr Zeit zur Verfügung steht, um die jeweilige Zieldosierung zu erreichen und unerwünschte Hypersensitivitätsereignisse während der Induktion und Titration behandeln zu können.
 - o Die Abbruchkriterien für Personen und für die gesamte Studie wurden überarbeitet:
 - Wenn ein schweres oder lebensbedrohliches Hypersensitivitätsereignis CTCAE-Grad ≥ 3 auftrat, das behandlungsbedingt war und die klinischen Kriterien für ein schweres Ereignis gemäß Brown-Kriterien erfüllte, kam ad hoc innerhalb von 7 Tagen

- ein unabhängiges Datenmonitoringkomitee (DMC) zusammen, um das Ereignis zu überprüfen und den Sponsor zu beraten.
- Einzelne Personen, die ein Hypersensitivitätsereignis CTCAE-Grad ≥ 3 hatten, das behandlungsbedingt war und nach Ansicht des Prüfpersonals und des medizinischen Monitors des Sponsors im Verdacht stand die klinischen Kriterien für ein schweres Ereignis gemäß Brown-Kriterien zu erfüllen, konnten dauerhaft von der Studienmedikation ausgeschlossen werden können.
 - Anaphylaxie (gemäß NIAID/FAAN-Kriterien) wurde als ein unerwünschtes Ereignis (UE) von besonderem Interesse definiert.
- o Die Einschlusskriterien der Studie wurden verändert. Es wurden ab diesem Amendment nur noch Personen, die zum Zeitpunkt des Screenings ein Alter ≥ 18 Jahre aufweisen, in die Studie eingeschlossen.
 - o Angaben zur Diät wurden verändert, sodass eine stabilere Überwachung der Diät während der Verabreichung von Pegvaliase möglich ist. Diätassistentinnen und -assistenten an den jeweiligen Zentren waren dafür verantwortlich, die Diät von Personen auf Eignung für den Studieneinschluss und während der gesamten Studie zu überprüfen. Es wurde eine zusätzliche Handlungsanleitung für die Aufrechterhaltung der Diät hinzugefügt. Vor diesem Amendment war bereits vorgegeben, dass Studienteilnehmende während der Studie ihre Diät in der Regel nicht verändern sollten. Mit diesem Amendment wurde die Definition einer gleichbleibenden Diät ergänzt ($< 10\%$ Änderungen der Proteineinnahme aus medizinischen und aus natürlichen Lebensmitteln seit Baseline). Zudem wurde ergänzt, welche Maßnahmen bei Abweichungen vorgenommen werden (s. Tabelle 3).
 - o Für die Selbstverabreichung der Studienmedikation wurden Sicherheitsvorkehrungen getroffen:
 - Ein sachkundiger Erwachsener muss während und nach den Injektionen (mindestens eine Stunde) während der ersten 16 Wochen der Studie anwesend sein.
 - Vorbehandlung mit H1-Antagonisten, H2-Antagonisten und NSAR (Nichtsteroidale Antirheumatika) ungefähr zwei bis drei Stunden vor jeder Dosis der Studienmedikation, bis die Titrationsphase abgeschlossen ist.
 - Studienteilnehmende erhalten mindestens zwei Adrenalininjektoren für den Fall des Auftretens einer Anaphylaxie.

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in Studie 165-301

Pegvaliase
Verabreichung Pegvaliase wird in beiden Studienarmen (Zieldosis 20 vs. 40 mg/Tag) subkutan von den Studienteilnehmenden selbst verabreicht. Die Studienteilnehmenden haben ein Training für die Selbstverabreichung erhalten und sind gemäß Einschätzung des Studienpersonals in der Lage, die Selbstverabreichung durchzuführen. Das Studienpersonal überwacht und begutachtet mindestens die ersten beiden Injektionen der Studienmedikation, bevor die Studienteilnehmenden die Medikation ohne Überwachung selbst verabreichen. Während der ersten 16 Wochen der Studie muss eine erwachsene Person, die die Patientin / den Patienten beobachten und ihr/ihm helfen kann, während der Selbstverabreichung sowie für mindestens eine Stunde danach anwesend sein.

Pegvaliase

Die Studienteilnehmenden haben Ampullen oder Fertigspritzen für die Verabreichung der Studienmedikation erhalten:

- 3-ml-Ampullen, gefüllt mit $1,5 \pm 0,2$ ml, um eine Proteinkonzentration von 15 mg/ml zu übermitteln; jede Ampulle ist mit $1,5 \pm 0,2$ ml gefüllt, sodass die Entnahme und Übermittlung von bis zu 1 ml gewährleistet ist.

Oder

- Fertigspritzen in drei Größen: 2,5 mg (0,5 ml einer 5 mg/ml Proteinkonzentration), 10 mg (0,5 ml einer 20 mg/ml Proteinkonzentration) und 20 mg (1,0 ml einer 20 mg/ml Proteinkonzentration).

Dosierung und Behandlungsregime

Folgende Aufdosierungsschemata wurden verwendet:

Studienphase	Dauer	Wöchentliche Dosis (mg)	Einzel-dosis (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

Abbildung 3: Aufdosierungsschema in Studie 165-301 (aus Modul 4 des Herstellerdossiers [2])

Dosisanpassungen

Änderungen des Dosierungsschemas können als Reaktion auf Sicherheitsbedenken vorgenommen werden. Dosisreduzierungen aufgrund von UE können zu jeder Zeit während der Studie vollzogen werden. Falls das Studienpersonal entscheidet, die Dosierung bis zum Rückgang eines UE auf Schweregrad 1 oder bis zum vollständigen Rückgang eines UE beizubehalten oder zu verringern, so muss die entsprechende Dosis für mindestens eine Woche toleriert worden sein, bevor die Titration fortgesetzt werden kann.

Pegvaliase

Erlaubte Vorbehandlung

Alle Patientinnen und Patienten werden mit H1-Antagonisten, H2-Antagonisten und NSAR ungefähr zwei bis drei Stunden vor jeder Dosis der Studienmedikation behandelt, bis die Titrationsphase abgeschlossen ist. NSAR sollten zusammen mit Nahrung verabreicht werden und weggelassen werden, falls sie nicht vertragen werden.

Nicht erlaubte Begleitmedikation

- Falls nicht medizinisch indiziert, sollten während der Studie keine neuen psychiatrischen Medikationen verabreicht werden.
- Falls nicht medizinisch indiziert, sollte während der Studie keine Psychotherapie initiiert werden.

Erlaubte Begleitmedikation

- Die Patientinnen und Patienten waren angehalten, während der Studie dreimal täglich 500 mg Tyrosin zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen.
- Psychiatrische Medikationen, die bereits vor Einschluss in die Studie verabreicht wurden, sollten während der Studie gleichbleibend verabreicht werden, falls eine Veränderung nicht medizinisch indiziert ist (dies sollte mit dem medizinischen Monitor diskutiert werden).
- Das Studienpersonal kann zusätzliche Medikationen während der Studie verschreiben, sofern diese nicht gemäß Ausschlusskriterien der Studie verboten sind.

Diätrestriktionen

Die Patientinnen und 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 ($\geq 25\%$) griff die verantwortliche Diätassistentin / der verantwortliche Diätassistent beratend ein und konnte nach Absprache mit dem Monitor ggf. weitere Maßnahmen einleiten. Fiel der Phenylalaninspiegel auf $30\text{ }\mu\text{mol/l}$ oder niedriger ab, änderte die Diätassistentin / der Diätassistent die Diätvorgaben in Abhängigkeit davon, ob die Proteinaufnahme der Patientin / des Patienten im Normbereich war oder nicht.

Abkürzungen: NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Studie 165-302

Tabelle 4: Charakterisierung der Studie 165-302

Charakteristikum	Beschreibung
Design	Es handelt sich um eine Studie der Phase III, die sich aus vier verschiedenen Studienabschnitten zusammensetzt. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zuvor an einer von mehreren Studien zu Pegvaliase teilnahmen und dementsprechend Pegvaliase bereits verabreicht bekamen. Studienabschnitt 1: nicht-verblindete Untersuchung der Phe-Konzentrationen Während Studienabschnitt 1 wird bis zu 13 Wochen lang ohne Verblindung die Geeignetheit der Patientinnen und Patienten für Studienabschnitt 2 untersucht. Patientinnen und Patienten erhalten während Studienabschnitt 1 das gleiche Dosisregime (20 bzw. 40 mg/Tag), das sie während der vorangegangenen Studie erhalten haben. Es wird untersucht, ob seit Baseline-Untersuchung der Vorläuferstudie eine mindestens 20%ige Reduktion der Phe-Konzentration vorliegt. Falls eine solche Reduktion eingetreten ist, gehen die entsprechenden Patientinnen und Patienten in Studienabschnitt 2 über. Falls eine solche Reduktion nach 13 Wochen nicht eingetreten ist, gehen sie in Studienabschnitt 4 über. Studienabschnitt 2: randomisierte, doppelblinde Beendigung („discontinuation“) Für Studienabschnitt 2 wird ein randomisiertes, doppelblindes, placebokontrolliertes, vierarmiges Design verwendet. Während einer Dauer von 8 Wochen erhalten Patientinnen und Patienten entsprechend der Randomisierung entweder die Dosis, die sie während Studienabschnitt 1 erhalten haben (20 oder 40 mg/Tag), oder sie erhalten ein

Charakteris- tikum	Beschreibung
	Placebo. Studienteilnehmende, die in Studienabschnitt 1 Pegvaliase mit einer Dosierung von 20 mg/Tag erhalten haben, werden 2:1 auf 20 mg/Tag Pegvaliase oder ein entsprechendes Placebo („low dose Placebo“) randomisiert. Studienteilnehmende, die in Studienabschnitt 1 Pegvaliase mit einer Dosierung von 40 mg/Tag erhalten haben, werden 2:1 auf 40 mg/Tag Pegvaliase oder ein entsprechendes Placebo („high dose Placebo“) randomisiert. Die Randomisierungen sind stratifiziert nach Phe-Konzentrationen (durchschnittlicher Wert der beiden letzten Messungen in Studienabschnitt 1; ≤ 600 oder $> 600 \mu\text{mol}$) und ADHD-Unaufmerksamkeitsscore (Baseline-Wert aus Studie 165-301; ≤ 12 oder > 12 oder fehlende Angabe). Patientinnen und Patienten, die Studienabschnitt 2 aufgrund eines UE, inklusive psychiatrischer UE, nicht abschließen können, können in Studienabschnitt 4 übergehen, falls die weitere Verabreichung von Pegvaliase gemäß Studienpersonal und medizinischen Monitoren als sicher und angemessen angesehen wird. In Studienabschnitt 3 gehen ausschließlich diejenigen Studienteilnehmenden über, die Studienabschnitt 2 abgeschlossen haben. Studienabschnitt 3: Pharmakokinetische/-dynamische Untersuchung Studienabschnitt 3 lässt sich unterteilen in Studienabschnitt 3a und 3b. Patientinnen und Patienten erhalten die gleiche Dosierung, die sie in Studienabschnitt 1 erhalten haben. Studienphase 3a umfasst einen Zeitraum von einer Woche, während der den Studienteilnehmenden Pegvaliase über Ampullen und Spritzen bereitgestellt wird. An einem Tag in Woche 1 werden pharmakokinetische und -dynamische Untersuchungen durchgeführt. In Woche 2 beginnt Studienabschnitt 3b. Während dieses Studienabschnitts werden für 4 Wochen Fertigspritzen bereitgestellt. In Woche 6, während der für eine Woche keine Studienmedikation verabreicht wird, werden weitere pharmakokinetische und -dynamische Untersuchungen durchgeführt. Studienabschnitt 4: nicht-verblindete Langzeitextension Studienabschnitt 4 umfasst eine nicht-verblindete Langzeitextension von ungefähr 274 Wochen, während der die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Pegvaliase untersucht werden soll. Falls ein Einschluss in Studienabschnitt 2 nicht mehr möglich ist, können Patientinnen und Patienten aus anderen Studien direkt in Studienabschnitt 4 eintreten. Teilnehmende, die zuvor Studienabschnitt 3b abgeschlossen haben, erhalten in Studienabschnitt 4 wieder Pegvaliase. Patientinnen und Patienten, die während Studienabschnitt 2 eine Dosierung von 20 mg/Tag erhalten haben, sollten in Woche 1 des Studienabschnitts 4 ebenfalls diese Dosierung erhalten und ab Woche 2 bis zum Ende der Studie 40 mg/Tag. Patientinnen und Patienten, die während Studienabschnitt 2 eine Dosierung von 40 mg/Tag erhalten haben, sollten ab Woche 1 des Studienabschnitts 4 bis zum Ende der Studie ebenfalls diese Dosierung erhalten. Alle anderen Patientinnen und Patienten, die in Studienabschnitt 4 eintreten, sollten, sofern keine vorherigen UE dagegensprechen, eine Dosierung von 40 mg/Tag erhalten. Patientinnen und Patienten, die in Studienabschnitt 4 eintreten, nachdem sie an Studie PAL-003 teilgenommen haben, erhalten 10, 20, 40 oder 60 mg/Tag Pegvaliase, je nachdem mit welcher Dosierung sie Studie PAL-003 abgeschlossen haben. Nach Rücksprache zwischen Studienpersonal und medizinischem Monitor können auch andere Dosierungsregime infrage kommen. Dosissteigerungen auf 60 mg/Tag können im Ermessen des Studienpersonals nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor erfolgen, wenn die Patientin / der Patient insgesamt (in dieser und in vorherigen Studien) mindestens 52 Wochen lang Pegvaliase und mindestens 8 Wochen lang eine Dosis von 40 mg/Tag erhalten hat. Zuvor dürfen keine Dosissteigerungen vorgenommen werden. Dosisreduktionen (40, 20, 10 oder 5 mg/Tag) können vorgenommen werden, falls dies aufgrund von UE oder Hypophenylalanämie gerechtfertigt erscheint. Für die der Nutzenbewertung zugrundeliegende Fragestellung sind lediglich die Studienabschnitte 2 (randomisierte, doppelblinde Beendigung [„discontinuation“]) und 4 (nicht-verblindete Langzeitextension) der Studie 165-302 von Relevanz.

Charakteris- tikum	Beschreibung
Population	Wesentliche Einschlusskriterien • Abschluss einer der früheren Pegvaliase-Studien (PAL-003, 165-205, 165-301). • Stabile Pegvaliase-Dosis über mindestens 14 Tage. • Alter zwischen mindestens 18 und höchstens 70 Jahren (Patientinnen/Patienten, die jünger als 18 Jahre sind und bereits in Studie 165-301 unter Amendment 1 eingeschlossen wurden, können an der Studie teilnehmen). • Es muss eine andere erwachsene Person geben, die intellektuell und sprachlich in der Lage ist, den POMS-beobachterbewerteten Fragebogen zu beantworten. • Es muss einen anderen sachkundigen Erwachsenen (oder eine häusliche Pflegekraft) geben, der/die die Patientinnen/Patienten während und nach den Injektionen (mindestens eine Stunde) in Woche 1 der Studienabschnitte 3 und 4, falls notwendig nach Wiederaufnahme der Behandlung nach einem UE oder nach einer Dosissteigerung in Studienabschnitt 4 auf Anweisung des Studienpersonals überwacht. • Bereitschaft und Fähigkeit, alle Studienvorgaben zu erfüllen. • Nachweis durch eine/n Diätassistentin/Diätassistenten, dass die Patientin / der Patient in der Lage ist, die Diätvorschriften protokollgemäß einzuhalten. • Fähigkeit der Patientin / des Patienten, die Fragen des Prüfpersonals (ADHD-RS) und POMS-Fragebögen zu verstehen und zu beantworten. • Falls zutreffend, Erhalt stabiler Medikation zur Behandlung der ADHS, von Depressionen, Angstzuständen und anderen neuropsychiatrischer Erkrankungen über mindestens 8 Wochen vor Einschluss in die Studie und Bereitschaft während der Studie eine stabile Dosis zu erhalten, soweit eine Veränderung nicht medizinisch indiziert ist. • Insgesamt guter Allgemeinzustand, überprüft durch körperliche Untersuchungen, klinische Laboruntersuchungen (Hämatologie, Chemie, Urinuntersuchung) und Elektrokardiogramm beim Screening. Wesentliche Ausschlusskriterien • Einnahme jedweder Medikation (ausgenommen Pegvaliase) zur Behandlung der PKU innerhalb von zwei Tagen vor der ersten Pegvaliase-Injektion, einschließlich langer neutraler Aminosäuren. • Tatsächlicher oder geplanter Einsatz Polyethylenglycol-haltiger, injizierbarer Arzneimittel, einschließlich Medroxyprogesteron zur Injektion, vor (3 Monate) und während der Studie (ausgenommen Pegvaliase). • Einnahme von Levopoda zum Zeitpunkt der Screening-Visite. • Positiver HIV-, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Test (beschränkt auf Personen, die nicht bereits in einer früheren Pegvaliase-Studie getestet worden waren). • Organtransplantation oder chronische Immunsuppression in der Vergangenheit. • 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). • Jede klinisch relevante Begleiterkrankung oder -umstand, die/der sich negativ auf die Studienteilnahme oder Sicherheit auswirken könnte (z. B. klinisch bedeutende kardiovaskuläre, pulmonale, hepatische, renale, hämatologische, gastrointestinale, endokrine, immunologische, dermatologische, neurologische, onkologische oder psychiatrische Erkrankung). • Einschätzung des Prüfpersonals, dass die Patientin / der Patient wahrscheinlich die Studienvorgaben nicht einhalten oder die Studie vorzeitig abbrechen könnte.
Intervention und Zahl der Patienten	• Einschluss in die Studie: 215 Patientinnen und Patienten • Einschluss in Studienabschnitt 1: 164 Patientinnen und Patienten • Einschluss in Studienabschnitt 2: 95 Patientinnen und Patienten - o 20 mg/Tag Pegvaliase: 34 Patientinnen und Patienten - o Low dose Placebo: 15 Patientinnen und Patienten

Charakteris- tikum	Beschreibung
	- o 40 mg/Tag Pegvaliase: 32 Patientinnen und Patienten - o High dose Placebo: 14 Patientinnen und Patienten • Einschluss in Studienabschnitt 3: 89 Patientinnen und Patienten • Einschluss in Studienabschnitt 4: 202 Patientinnen und Patienten
Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer Einschluss der ersten Patientin / des ersten Patienten: 29.07.2013 Einschluss der letzten Patientin / des letzten Patienten: keine Information identifiziert Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation: Studie noch nicht abgeschlossen Letzter Kontakt zu einer Patientin / einem Patienten: Studie noch nicht abgeschlossen Datenschnitt für vorliegenden Studienbericht: 23.09.2016 Datum des Studienberichts: 28.04.2017 Der vorliegende Studienbericht enthält finale Daten für die Studienabschnitte 1, 2 und 3 und Daten über 41 Wochen aus Studienabschnitt 4. In Modul 4 des Herstellerdossiers werden zusätzlich Ergebnisse für einen Datenschnitt vom 05.02.2018 aufgeführt. Ort der Durchführung 29 Studienzentren in den USA
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studien- protokoll	Studienabschnitt 1: nicht-verblindete Untersuchung der Phe-Konzentrationen <u>Zielkriterium</u> • Screening der Patientinnen und Patienten auf Geeignetheit für Studienabschnitt 2. • Sicherheit von Pegvaliase bei bereits mit Pegvaliase vorbehandelten Personen. Studienabschnitt 2: randomisierte, doppelblinde Beendigung („discontinuation“) <u>Primäres Zielkriterium</u> Phe-Konzentration im Blut <u>Sekundäres Zielkriterium</u> • Unaufmerksamkeit mittels Unaufmerksamkeitsskala des ADHD-RS. • Stimmung mittels Gesamtscore des POMS, Gesamtscore des PKU-POMS, Verwirrtheitsskala des PKU-POMS. <u>Sicherheit</u> <u>Tertiäre Zielkriterien</u> • Proteinaufnahme aus medizinischen und natürlichen Lebensmitteln • Pegvaliase-Talspiegel • Immunogenität von Pegvaliase • Hyperaktivitätssymptome mittels ADHD-RS Studienabschnitt 3: Pharmakokinetische/-dynamische Untersuchung <u>Zielkriterien</u> • Pharmakokinetik und -dynamik von Pegvaliase bei Mehrfachgabe. • Pharmakokinetischer Vergleich zweier Pegvaliase-Formulierungen (Ampulle und Spritze getrennt vs. Fertigspritze). Studienabschnitt 4: nicht-verblindete Langzeitextension <u>Zielkriterien</u> • Langzeiteffekt von Pegvaliase auf die Phe-Konzentrationen unter Anwendung von Fertigspritzen. • Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Stimmung unter Langzeitbehandlung mit Pegvaliase. • Sicherheit der Langzeitbehandlung mit Pegvaliase unter Anwendung von Fertigspritzen. • Proteinaufnahme aus medizinischen und natürlichen Lebensmitteln.

Charakteris- tikum	Beschreibung
	Immunogenität von Pegvaliase unter Langzeittherapie unter Anwendung von Fertigspritzen. Post hoc für das Dossier ausgewertete Endpunkte (nicht im Studienbericht) keine
Subgruppen- analysen	A priori geplant <u>Für das primäre Zielkriterium in Studienabschnitt 2:</u> - Phe-Spiegel vor Studienabschnitt 2: Abnahme um ≤ 50 oder > 50 % bezogen auf den Ausgangswert in der vorangegangenen Pegvaliase-Studie (165-301 oder Phase-II-Studie) - Geschlecht: weiblich oder männlich - BMI: < 25 oder ≥ 25 und < 30 oder ≥ 30 - Immunogenität <u>Für die sekundären Zielkriterien in Studienabschnitt 2:</u> - Unaufmerksamkeit zu Baseline, gemessen auf der ADHD-RS-Skala (≤ 9 oder > 9 Punkte) für POMS-bezogene Endpunkte - Geschlecht: weiblich oder männlich - BMI: < 25 oder ≥ 25 und < 30 oder ≥ 30 Post hoc im Studienbericht ausgewertete Subgruppen (nicht im Studienprotokoll geplant) keine Post hoc für das Dossier ausgewertete Subgruppen (nicht im Studienbericht) keine

Abkürzungen: ADHD-RS: Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale; ADHS: Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung; Phe: Phenylalanin; PKU: Phenylketonurie; PKUDOS: Phenylketonuria Demographic, Outcomes and Safety Registry; PKU-POMS: PKU-specific Profile of Mood States; POMS: Profile of Mood States; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

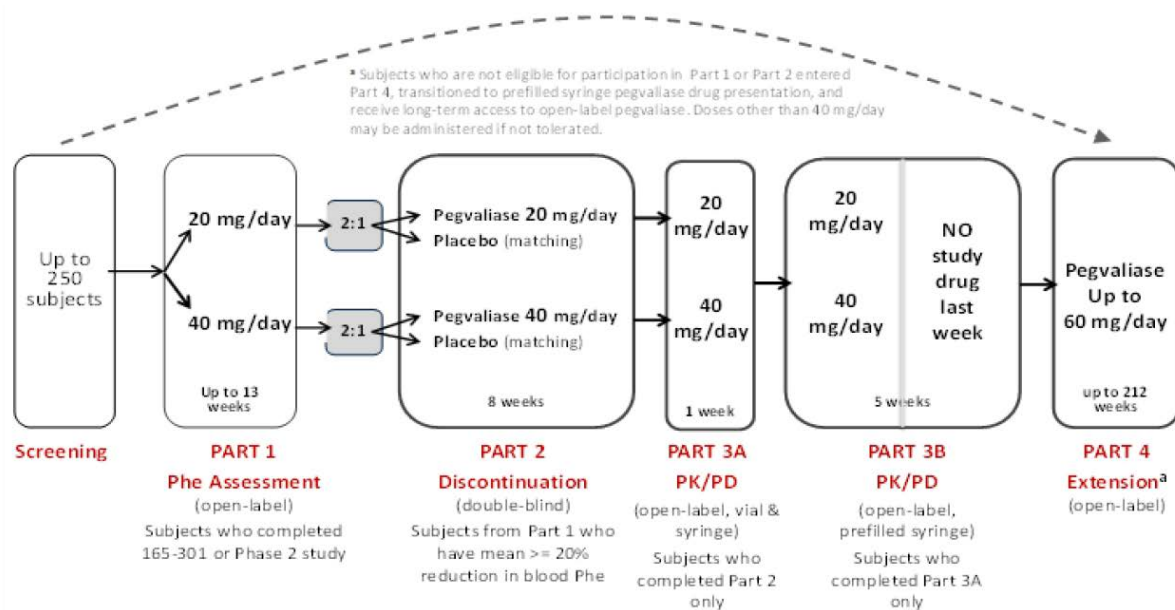


Abbildung 4: Design der Studie 165-302

Protokolländerungen für Studie 165-302

Insgesamt existieren 4 Amendments zum originalen Studienprotokoll (Datum: 29.07.2013). Unter dem originalen Studienprotokoll wurden 48 Personen in Studienabschnitt 1 der Studie eingeschlossen. Alle Amendments wurden nach Einschluss der ersten Person in die Studie verfasst. Diese Amendments enthalten folgende, für die Nutzenbewertung relevante Änderungen:

- Amendment 1 (10.01.2014, Einschluss von 34 Personen für Studienabschnitt 1 unter diesem Amendment):
 - o Das minimale Alter für den Einschluss in die Studie wurde auf 16 Jahre geändert (zuvor 18 Jahre).
 - o Nach diesem Amendment sollten die Studienteilnehmenden alle 18 Fragen des ADHD-RS-IV beantworten (zuvor nur die der Unaufmerksamkeitsskala).
 - o Anpassungen für die Langzeitextension der Studie:
 - Studienteilnehmende, die während Studienabschnitt 1 wegen UE nicht die vorgesehene Dosis erreichten, können in Studienabschnitt 3 oder 4 wechseln.
 - Dosissteigerungen bis zu 60 mg/Tag können im Ermessen des Prüfpersonals und nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor erfolgen.
 - o Bezüglich der Proteinaufnahme wurden als Reaktion auf Feedback durch Gesundheitsbehörden Änderungen vorgenommen:
 - Studienteilnehmende sollten während der gesamten Studie eine gleichbleibende Menge Phenylalanin im Rahmen ihrer Diät zu sich nehmen. Während der Langzeitextension konnte die Proteineinnahme erhöht werden, wenn die Phe-Konzentration im Blut $< 30 \mu\text{mol/l}$ beträgt.
 - Die Einnahme von Phenylalanin und Proteinen (inklusive Protein aus medizinischer Nahrung) sollte im Rahmen der Diät durch Diätassistentinnen/Diätassistenten und eine Software überwacht werden.

- Amendment 2 (08.08.2014, Einschluss von 82 Personen für Studienabschnitt 1 und zusätzlichen 51 Personen für Studienabschnitt 4 unter diesem Amendment):
 - o Die Einschlusskriterien der Studie wurden geändert, sodass anschließend nur noch Personen mit einem Alter ≥ 18 Jahre eingeschlossen wurden.
 - o Studienabschnitt 1 wurde angepasst, um mit den Zielen von Studienabschnitt 2 zusammenzupassen: Studienteilnehmende erhielten Pegvaliase in der gleichen Dosis wie in Studie 165-301, um eine längere Verabreichung von Pegvaliase (bis zu 13 Wochen) zu gewährleisten. Dies sollte dazu führen, dass bedeutendere Reduktionen der Phe-Konzentrationen im Blut erreicht werden.
 - o Die Abbruchkriterien für Personen und die gesamte Studie wurden überarbeitet:
 - Wenn ein schweres oder lebensbedrohliches Hypersensitivitätsereignis CTCAE-Grad ≥ 3 auftrat, das behandlungsbedingt war und die klinischen Kriterien für ein schweres Ereignis gemäß Brown-Kriterien erfüllte, kam ad hoc innerhalb von 7 Tagen ein unabhängiges DMC zusammen, um das Ereignis zu überprüfen und den Sponsor bezüglich einer Änderung der Studie zu beraten.
 - Einzelne Personen, die ein Hypersensitivitätsereignis CTCAE-Grad ≥ 3 hatten, das behandlungsbedingt war und nach Ansicht des Prüfpersonals und des medizinischen Monitors des Sponsors im Verdacht stand, die klinischen Kriterien für ein schweres Ereignis gemäß Brown-Kriterien zu erfüllen, konnten dauerhaft von der Studienmedikation ausgeschlossen werden können.
 - Anaphylaxie (gemäß NIAID/FAAN-Kriterien) wurde als ein UE von besonderem Interesse definiert.
 - o Informationen zur Selbstverabreichung der Studienmedikation wurden angepasst:
 - Ein sachkundiger Erwachsener muss während und nach den Injektionen (mindestens eine Stunde) in Woche 1 der Studienabschnitte 3 und 4, falls notwendig nach Wiederaufnahme der Behandlung nach einem UE oder nach einer Dosissteigerung in Studienabschnitt 4 anwesend sein. Während dieser Zeitabschnitte sollte auch eine Vorbehandlung vor Verabreichung der jeweiligen Dosis der Studienmedikation erfolgen.
 - Vorbehandlung mit H1-Antagonisten, H2-Antagonisten und NSAR ungefähr zwei bis drei Stunden vor jeder Dosis der Studienmedikation, bis die Titrationsphase abgeschlossen ist.
 - Studienteilnehmende erhalten mindestens zwei Adrenalininjektoren für den Fall des Auftretens einer Anaphylaxie.
 - o Gemäß dieses Amendments wurden nur noch Personen, die eine Reduktion der Phe-Konzentration um ≥ 20 % im Vergleich zu Baseline der Vorläuferstudie aufwiesen, für Studienabschnitt 2 randomisiert.
 - o Die statistischen Analysen wurden angepasst, um zu den Änderungen des Studiendesigns zu passen. Die primäre Analyse sollte anhand der mITT-Population erfolgen, die alle Patientinnen und Patienten umfasst, die die Zieldosierung erreicht haben, für Studienabschnitt 2 randomisiert wurden und eine Reduktion der Phe-Konzentration im Blut von ≥ 20 % seit Baseline-Messung der Studie 165-301 oder der Phase-II-Studie aufweisen (basierend auf Durchschnitt der beiden letzten Messungen aus Studienabschnitt 1).
 - o Die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung für Studienabschnitt 2 wurden angepasst. Es wurde der Durchschnitt der beiden letzten Messungen aus Studienabschnitt 1

für die Phe-Konzentration verwendet und es wurde der ADHD-RS-IV als Stratifizierungsfaktor ergänzt.

- o Die neurokognitiven und neuropsychiatrischen Erhebungen sollten während Studienabschnitt 4 alle 8 Wochen anstatt zuvor alle 12 Wochen durchgeführt werden.
- o Angaben zur Diät wurden verändert, sodass eine stabilere Überwachung der Diät während der Verabreichung von Pegvaliase möglich ist. Diätassistentinnen und -assistenten an den jeweiligen Zentren waren dafür verantwortlich, die Diät von Personen auf Eignung für den Studieneinschluss und während der gesamten Studie zu überprüfen. Es wurde eine zusätzliche Handlungsanleitung für die Aufrechterhaltung der Diät hinzugefügt. Vor diesem Amendment war bereits vorgegeben, dass Studienteilnehmende während der Studie ihre Diät in der Regel nicht verändern sollten. Mit diesem Amendment wurde die Definition einer gleichbleibenden Diät ergänzt (< 10 % Änderungen der Proteineinnahme aus medizinischen und natürlichen Lebensmitteln seit Baseline). Zudem wurde ergänzt, welche Maßnahmen bei Abweichungen vorgenommen werden (s. Tabelle 5).
- Amendment 3 (15.12.2015; zu diesem Zeitpunkt war die Rekrutierung für die Studie laut Modul 4 bereits abgeschlossen):
 - o Die primäre und die sekundären Analysen wurden angepasst, um Änderungen der Stichprobengröße für Studienabschnitt 2 zu berücksichtigen. Zuvor sollten separate Analysen zwischen 20 mg/Tag Pegvaliase vs. gepoolte Placebo-Arme und 40 mg/Tag Pegvaliase vs. gepoolte Placebo-Arme erfolgen. Nach diesem Amendment sollten die gepoolten Pegvaliase-Arme mit den gepoolten Placebo-Armen verglichen werden.
- Amendment 4 (31.03.2017; somit wurde dieses Amendment nach dem Datenschnitt vom 23.09.2016, der dem vorgelegten Studienbericht zugrunde liegt, ergänzt und enthält keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Änderungen).

Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention in Studie 165-302

Pegvaliase
Verabreichung Pegvaliase oder das entsprechende Placebo wird während der gesamten Studiendauer 7 Tage pro Woche subkutan verabreicht. Während der Studienabschnitte 1, 2 und 3 wird Pegvaliase über Ampullen und Spritzen bereitgestellt. Fertigspritzen werden für Patientinnen und Patienten ab Woche 2 des Studienabschnitts 3 bereitgestellt, falls diese an Studienabschnitt 2 teilgenommen haben. Für alle andere Patientinnen und Patienten werden ab Woche 1 in Studienabschnitt 4 Fertigspritzen bereitgestellt. Die Studienteilnehmenden haben ein Training für die Selbstverabreichung erhalten und sind gemäß Einschätzung des Studienpersonals in der Lage, die Selbstverabreichung durchzuführen. Das Studienpersonal überwacht und begutachtet mindestens die erste Injektion der Studienmedikation, bevor die Studienteilnehmenden die Medikation ohne Überwachung selbst verabreichen. Die Studienteilnehmenden haben Ampullen (Studienabschnitt 1, 2 und 3) oder Fertigspritzen (Studienabschnitt 3 und 4) für die Verabreichung der Studienmedikation erhalten: • 3 ml Ampullen, gefüllt mit $1,8 \pm 0,2$ ml, um eine Proteinkonzentration von 15 mg/ml zu übermitteln; jede Ampulle erlaubt die Entnahme und Übermittlung von bis zu 1,5 ml. <u>Oder</u> • Fertigspritzen in drei Größen: 2,5 mg (0,5 ml einer 5 mg/ml Proteinkonzentration), 10 mg (0,5 ml einer 20 mg/ml Proteinkonzentration) und 20 mg (1,0 ml einer 20 mg/ml Proteinkonzentration). Studienabschnitt 1: nicht-verblindete Untersuchung der Phe-Konzentrationen Patientinnen und Patienten erhalten während Studienabschnitt 1 das gleiche Dosisregime (20 bzw. 40 mg/Tag), das sie während der Studie 165-301 erhalten haben.

Pegvaliase

Studienabschnitt 2: randomisierte, doppelblinde Beendigung („discontinuation“)

Während einer Dauer von 8 Wochen erhalten Patientinnen und Patienten entsprechend der Randomisierung entweder die Dosis, die sie während Studienabschnitt 1 erhalten haben (20 oder 40 mg/Tag) oder sie erhalten ein Placebo.

Placebo für Studienabschnitt 2

Das entsprechende Placebo (Dextran 40) wird den Studienteilnehmenden in Ampullen zur subkutanen Verabreichung bereitgestellt. Die Ampullen sind mit identischen Beschriftungen versehen wie diejenigen, die Pegvaliase enthalten.

Studienabschnitt 3: Pharmakokinetische/-dynamische Untersuchung

Patientinnen und Patienten erhalten die gleiche Dosierung, die sie in Studienabschnitt 1 erhalten haben.

Studienabschnitt 4: nicht-verblindete Langzeitextension

Patientinnen und Patienten, die während Studienabschnitt 2 eine Dosierung von 20 mg/Tag erhalten haben, sollten in Woche 1 des Studienabschnitts 4 ebenfalls diese Dosierung erhalten und ab Woche 2 bis zum Ende der Studie 40 mg/Tag. Patientinnen und Patienten, die während Studienabschnitt 2 eine Dosierung von 40 mg/Tag erhalten haben, sollten ab Woche 1 des Studienabschnitts 4 bis zum Ende der Studie ebenfalls diese Dosierung erhalten. Alle anderen Patientinnen und Patienten, die in Studienabschnitt 4 eintreten, sollten, sofern keine vorherigen UE dagegensprechen, eine Dosierung von 40 mg/Tag erhalten. Patientinnen und Patienten, die in Studienabschnitt 4 eintreten, nachdem sie an Studie PAL-003 teilgenommen haben, erhalten 10, 20, 40 oder 60 mg/Tag Pegvaliase, je nachdem mit welcher Dosierung sie Studie PAL-003 abgeschlossen haben. Nach Rücksprache zwischen Studienpersonal und medizinischem Monitor können auch andere Dosierungsregime infrage kommen. Dosissteigerungen auf 60 mg/Tag können im Ermessen des Studienpersonals nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor erfolgen, wenn die Patientin / der Patient insgesamt (in dieser und in vorherigen Studien) mindestens 52 Wochen lang Pegvaliase und mindestens 8 Wochen lang eine Dosis von 40 mg/Tag erhalten hat. Zuvor dürfen keine Dosissteigerungen vorgenommen werden. Dosisreduktionen (40, 20, 10 oder 5 mg/Tag) können vorgenommen werden, falls dies aufgrund von UE oder Hypophenylalanämie gerechtfertigt erscheint.

Dosisanpassungen

Während Studienabschnitt 2 können Dosisreduktionen als Reaktion auf UE erfolgen. In diesem Fall sollte das Prüfpersonal allerdings Rücksprache mit den medizinischen Monitoren halten, bevor eine Dosisreduktion vollzogen wird. Während Studienabschnitt 4 sollten Dosissteigerungen auf 60 mg/Tag nur während der geplanten Visiten stattfinden. Dosisreduktionen können erfolgen, falls dies aufgrund von UE oder Hypophenylalaninämie geboten erscheint.

Erlaubte Vorbehandlung

Alle Patientinnen und Patienten erhalten H1-Antagonisten, H2-Antagonisten und fiebersenkende Mittel (z. B. Acetaminophen) ungefähr zwei bis drei Stunden vor jeder Dosis der Studienmedikation eine Woche lang vor Wiedereinnahme der Studienmedikation zu Woche 1 des Studienabschnitts 3, zu Woche 1 des Studienabschnitts 4, bei Wiederaufnahme der Behandlung nach einem UE, bei jedweder Unterbrechung von ≥ 4 Tagen sowie für alle Dosissteigerungen während Studienabschnitt 4. Falls NSAR verabreicht werden, sollten diese zusammen mit Nahrung verabreicht werden.

Nicht erlaubte Begleitmedikation

- Für Patientinnen und Patienten, die eine veränderte Medikation für ADHS, Depression, Angstzustände oder psychiatrische Erkrankungen benötigen, wird Studienabschnitt 2 abgebrochen
- Falls nicht medizinisch indiziert, sollte während der Studie keine Psychotherapie initiiert werden.

Erlaubte Begleitmedikation

- Die Patientinnen und Patienten waren angehalten, während der Studie dreimal täglich 500 mg Tyrosin zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen.
- Psychiatrische Medikationen, die bereits vor Einschluss in die Studie verabreicht wurden, sollten während der Studie gleichbleibend verabreicht werden, falls eine Veränderung nicht medizinisch indiziert ist (dies sollte mit dem medizinischen Monitor diskutiert werden).
- Das Studienpersonal kann zusätzliche Medikationen während der Studie verschreiben, sofern diese nicht gemäß Ausschlusskriterien der Studie verboten sind.

Pegvaliase

Diätrestriktionen

Die Patientinnen und 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 die verantwortliche Diätassistentin / der verantwortliche Diätassistent beratend ein und konnte nach Absprache mit dem Monitor ggf. weitere Maßnahmen einleiten. Fiel der Phe-Spiegel auf 30 $\mu\text{mol/l}$ oder niedriger ab, änderte die Diätassistentin / der Diätassistent die Diätvorgaben in Abhängigkeit davon, ob die Proteinaufnahme der Patientin / des Patienten im Normbereich war oder nicht.

Abkürzungen: ADHS: Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung; NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika; Phe: Phenylalanin; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

2.4 Endpunkte und statistische Methoden

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen.

Im folgenden Kapitel werden schrittweise die Eignung der vorgelegten Endpunkte hinsichtlich Patientenrelevanz, Operationalisierung, Validität, Verzerrungspotential und statistischer Auswertung beurteilt. Dazu wurden das Nutzendossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen.

2.4.1 Patientenrelevanz der Endpunkte

Tabelle 6: Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studien 165-301 und 165-302

Endpunkt	Kategorie	Durch den pU als patientenrelevant bewertet		In der Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet
		Studie 165-301	Studie 165-302	
Todesfälle ¹⁾	Mortalität	Nein	Nein	Ja
Phenylalaninkonzentration im Blut	Morbidität	Ja	Ja	Nein ²⁾
Natürliche Proteinzufuhr		Ja	Ja	Nein
ADHD-RS-IV		Ja	Ja	Ja
POMS (selbstberichtet)		Ja	Ja	Ja
PKU-POMS (selbstberichtet)		Ja	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja	Ja ³⁾

¹⁾ Todesfälle wurden im Rahmen der Erfassung von UE erhoben.

²⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

³⁾ Patientenrelevanz von Laborparametern unklar.

Abkürzungen: ADHD-RS: Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale; PKU-POMS: PKU-specific Profile of Mood States; POMS: Profile of Mood States; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Mit dem Nutzendossier zu Pegvaliase legt der pU Unterlagen für Endpunkte vor, die in dieser Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant eingeschätzt werden. Diese Endpunkte werden nachfolgend mit entsprechender Begründung der Einschätzung aufgeführt.

Natürliche Proteinzufuhr

In Modul 4 des Dossiers argumentiert der pU, dass eine Einschränkung auf Phe- und proteinarme Lebensmittel mit einem Ernährungsmangel oder sozialer Isolation einhergehen könnte. Solche Auswirkungen von Änderungen der Proteinzufuhr sollten sich in patientenrelevanten Endpunkten der Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit widerspiegeln. Die Änderung der natürlichen Proteinzufuhr wird nicht per se als patientenrelevant erachtet.

2.4.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte

Im Folgenden werden die als patientenrelevant eingeschätzten und ergänzend dargestellten Endpunkte (s. Tabelle 6) hinsichtlich ihrer Operationalisierung und Validität bewertet. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 7–9.

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität wurden in den Studien 165-301 und 165-302 keine Daten erhoben.

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Endpunktkategorie Mortalität	
Endpunkt	Todesfälle
Operationalisierung	Todesfälle wurden im Rahmen der Erfassung von UE erhoben. Alle UE werden ab der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis 4 Wochen nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation berichtet. Erhebungszeitpunkte Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation.
Bewertung	Operationalisierung In den Studienunterlagen wurden keine Informationen dazu identifiziert, dass Todesfälle zusätzlich zur Erfassung der UE erhoben wurden. Validität Es ist davon auszugehen, dass der Vitalstatus bei Personen, die vorzeitig aus den Studien ausgeschieden sind, nicht mehr erfasst wurde. Patientenrelevanz Todesfälle sind patientenrelevant. 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.“

Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Endpunktkategorie Morbidität	
Endpunkt	Phenylalaninkonzentration im Blut
Operationalisierung	Vor Entnahme von Blutproben zur Bestimmung der Phe-Konzentration im Blut mussten Patientinnen und Patienten für ungefähr 2,5 bis 5 Stunden fasten. Die Phe-Konzentration wurde durch ein zentrales Labor bestimmt. Lediglich für die Visite während des Screenings konnte die Bestimmung durch ein lokales Labor durchgeführt werden, falls dies erforderlich war. Für die Studie 165-301 ist zusätzlich angegeben, dass die Blutentnahme zur Bestimmung der Phe-Konzentration täglich zur gleichen Uhrzeit erfolgen sollte. Für Studie 165-302 wurde diese Information nicht identifiziert. In Modul 4 des Herstellerdossiers versucht der pU eine Validierung der Phe-Konzentration als Surrogat für verschiedene andere Endpunkte (POMS-Fragebögen, ADHD-RS-IV) auf Basis der Zulassungsstudien 165-301 und 165-302 herzuleiten. Erhebungszeitpunkte In Studie 165-301 erfolgte die Bestimmung der Phe-Konzentration während des Screenings, zu Tag 1 und 15 sowie in Woche 4 während der Induktionsphase, alle 4 Wochen während der Titrationsphase (an den Tagen 50, 78, 106, 134, 162, 190, 218 [±3 Tage]), bei Studienabschlussvisite sowie während der Nachbeobachtung der Studie, für Studienteilnehmende, die anschließend nicht in eine andere Studie wechseln. In Studie 165-302 erfolgte die Bestimmung der Phe-Konzentration während Studienabschnitt 2 an den Tagen 1, 28 und 56 sowie während Studienabschnitt 4 ab Woche 1 alle 4 Wochen bis Woche 25 [± 3 Tage], anschließend alle 8 Wochen [± 7 Tage] und bei Studienabschluss. Auswertungspopulation Die Auswertung für die Nutzenbewertung erfolgte für beiden Studien auf Basis der ITT-Population. Im Studienbericht von Studie 165-302 wurde die mITT-Population als primäre Analysepopulation herangezogen.
Bewertung	Operationalisierung Laut europäischer Leitlinie existieren verschiedene Methoden, mit denen die Phe-Konzentration im Blut gemessen werden kann (semi-quantitative Guthrie-Methode, fluorometrische Enzymanalyse, Hochleistungsflüssigkeitschromatographie und Tandem-Massenspektrometrie) [14]. In den Studienunterlagen wurden keine Informationen bezüglich der verwendeten Methode identifiziert. Validität Laut europäischer Leitlinie existieren mehrere Faktoren, die die Phe-Konzentration im Blut beeinflussen [14]. Es wird u. a. angegeben, dass die höchsten Phe-Konzentrationen morgens gemessen werden, nachdem während der Nacht keine Nahrung aufgenommen wurde. Die Phe-Konzentration sinkt im Verlauf des Tages. Für Studie 165-301 ist in den Studienunterlagen angegeben, dass die Blutentnahme zur gleichen Uhrzeit erfolgen sollte, für Studie 165-302 wurde eine solche Vorgabe nicht identifiziert. Zudem wurde in beiden Studien keine genaue Zeitdauer vorgegeben, während der die Patientinnen und Patienten vor der Blutentnahme keine Nahrung zu sich nehmen durften. Es wurde ein Zeitintervall von 2,5 bis 5 Stunden vorgegeben. Patientenrelevanz Bei der Phe-Konzentration im Blut handelt es sich um einen Laborparameter, der per se als nicht direkt patientenrelevant eingeschätzt wird. Die vom pU in Modul 4 des Dossiers vorgelegten Analysen auf Basis der Zulassungsstudien 165-301 und 165-302 werden nicht als ausreichend erachtet, um eine Validierung der Phe-Konzentration als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte nachzuweisen. Solche Analysen müssten zum einen Patientinnen und Patienten umfassen, die nicht Teil der Zulassungsstudien sind. Zum anderen wurden lediglich Korrelationen für Veränderungen der Phe-Konzentration mit anderen Endpunkten berichtet, es wurden allerdings keine Analysen vorge-

Endpunktkategorie Morbidität																	
	legt, in denen sowohl Effekte auf die Phe-Konzentration als auch Effekte auf patienten-relevante Endpunkte untersucht wurden. Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich bei der Phe-Konzentration um einen klinisch relevanten Parameter, der zur Diagnose und zur Therapiesteuerung herangezogen wird [14]. Da es sich zudem um den primären Endpunkt der Studie 165-302 handelt, werden die Ergebnisse in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.																
Endpunkt	POMS																
Operationalisierung	Das Instrument „Profile of Mood States“ (POMS) wurde 1971 veröffentlicht, um sechs identifizierbare Stimmungs- oder Affektivzustände zu messen: • Anspannung-Angst (9 Items), • Depression-Ablehnung (15 Items), • Wut-Feindseligkeit (12 Items), • Vitalität-Aktivität (8 Items), • Müdigkeit-Trägheit (7 Items) und • Verwirrung-Fassungslosigkeit (7 Items). POMS besteht laut Manual aus 65 Adjektiven, welche die Befragten auf einer 5-Punkt-Likert-Skala von 0 (= überhaupt nicht) bis 4 (= extrem) entsprechend ihres Gefühlszustandes in der letzten Woche bewerten. Zu den sechs oben aufgeführten Subskalen sind 58 der 65 Items zugeordnet. Um einen Score für jede Subskala zu erhalten, wird die Summe der Antworten für die zugehörigen Items bzw. Adjektive gebildet. Alle Items der Subskalen sind in gleicher Richtung ausgerichtet, mit Ausnahme der beiden Items „Entspannt“ in der Subskala Anspannung-Angst und „Effizient“ in der Subskala Verwirrung-Fassungslosigkeit. Diese Items erhalten bei der Berechnung der Subskalenwerte negative Gewichte. Höhere Subskalen-Scores entsprechen einer schlechteren Stimmungslage für alle Subskalen mit Ausnahme der Subskala Vitalität-Aktivität. Ein Gesamtwert für POMS (Total Mood Disturbance (TMD) Score) kann als Summe der fünf Subskalen-Scores Anspannung-Angst, Depression-Ablehnung, Wut-Feindseligkeit, Müdigkeit-Trägheit und Verwirrung-Fassungslosigkeit und unter Abzug des Scores der Subskala Vitalität-Aktivität berechnet werden. Die sieben nicht in Subskalen enthaltenen Items gehen nicht in den TMD-Gesamtwert ein. Der TMD-Gesamtwert kann Werte im Bereich von -32 (bestmöglicher Wert) bis 200 (schlechtmöglicher Wert) annehmen [11]. Die einzelnen Subskalen umfassen folgende Wertebereiche: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Subskala</th><th>Wertebereich</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anspannung/Angst</td><td>0-36</td></tr> <tr> <td>Depression/Niedergeschlagenheit</td><td>0-60</td></tr> <tr> <td>Wut/Feindseligkeit</td><td>0-48</td></tr> <tr> <td>Vitalität/Aktivität</td><td>0-32</td></tr> <tr> <td>Müdigkeit/Trägheit</td><td>0-28</td></tr> <tr> <td>Verwirrung</td><td>0-28</td></tr> <tr> <td>Totale Stimmungstörung (Total Mood Disturbance, Anspannung, +Depression, +Wut, +Müdigkeit, +Verwirrung, -Vitalität)</td><td>-32 - 200</td></tr> </tbody> </table> Der POMS sollte in den Studien ausgefüllt werden, nachdem der ADHD-RS-IV ausgefüllt wurde. Erhebungszeitpunkte In Studie 165-301 wurde der POMS gemäß originalem Studienprotokoll nicht eingesetzt. Mit Amendment 1 des Studienprotokolls wurde das Instrument an Tag 1 der Induktion sowie zur letzten Visite bzw. bei vorzeitigem Abbruch eingesetzt.	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
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																

Endpunktkategorie Morbidität	
	In Studie 165-302 wurde das Instrument während Studienabschnitt 2 an Tag 1, zu Woche 4 und zu Woche 8 eingesetzt. Während Studienabschnitt 4 wurde es in Woche 1, 9, 17, alle 8 Wochen ab Woche 25 sowie zum Abschluss der Studie eingesetzt. Auswertungspopulation Im Studienbericht von Studie 165-302 wurde die mITT-Population als primäre Analysepopulation herangezogen. Für die Nutzenbewertung wäre die ITT-Population für beide Studien die relevante Auswertungspopulation.
Bewertung	Operationalisierung Die Operationalisierung ist grundsätzlich nachvollziehbar. Das Instrument wurde in Studie 165-301 allerdings erst ab Amendment 1 des Studienprotokolls eingesetzt. Aus diesem Grund liegen für 91 der 261 (35 %) in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten für dieses Instrument keine Baseline-Werte vor. Validität Laut Manual wurde POMS unter Verwendung vorheriger Arbeiten anderer Forschungsgruppen und anschließenden Faktorenanalysen entwickelt [11]. Die Faktorenanalysen der Entwicklungsgruppe zeigten inkonsistente Ergebnisse hinsichtlich einer siebten Subskala (Freundlichkeit), welche daher nicht als POMS-Subskala aufgenommen wurde. Die sieben Items, die eigentlich diese Subskala gebildet hätten, sind dennoch in POMS beinhaltet. Der Aufbau des Instruments aus 65 Items, von denen nur 58 in den 6 Subskalen enthalten sind, kann nicht vollständig nachvollzogen werden. Untersuchungen der psychometrischen Eigenschaften werden ausschließlich zu den Subskalen berichtet, sodass unklar ist, inwiefern die 7 fehlenden Items regulärer Teil von POMS sind und als solche untersucht wurden. Eine Beteiligung von Betroffenen in der Entwicklung des Instruments scheint nicht erfolgt zu sein. Die POMS-Entwicklungsgruppe empfiehlt den Einsatz von POMS als Maß für Stimmungszustand und -veränderungen bei psychiatrisch erkrankten, ambulant therapierten Menschen. Zu Forschungszwecken sei POMS laut Manual für ähnliche Zwecke auch für gesunde Menschen ab 18 Jahren geeignet, sofern diese zumindest eine höhere Schulbildung aufwiesen, wobei im Manual hierzu keine Rationale identifiziert wurde, da sich der POMS an die Zielgruppe von psychiatrisch Erkrankten aller Bildungsniveaus richtet [11]. Mehrere Faktorenanalysen kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich einer adäquaten Struktur der Subskalen. Untersuchungen der internen Konsistenz zeigen für die Subskalen jedoch einheitlich positive Ergebnisse [12]. Zur Untersuchung der konvergenten und diskriminanten Validität wurden Korrelationen mit einer modifizierten Version der Hopkins Symptom Distress Scales untersucht, die übliche Beschwerden ambulanter Patientinnen und Patienten und den Grad der damit verbundenen Belastung misst. Die Untersuchung wurde im Rahmen der Aufnahme von 350 männlichen und 650 weiblichen Personen in eine psychiatrische Klinik durchgeführt. Die Subskala Vitalität-Aktivität des POMS korrelierte negativ mit den drei Skalen „Somatisierung“, „Angst“ und „Depression“ des Hopkins Symptom Distress Scales [Korrelationen zwischen $r = -0,21$ und $r = -0,49$, je nach Skala und Geschlecht]. Für alle anderen Subskalen des POMS zeigten sich mindestens mittlere Korrelationen zwischen $r = 0,33$–$0,86$ mit den Skalen des Hopkins Symptom Distress Scales [11]. Hinsichtlich der Test-Retest-Reliabilität fehlen grundsätzliche Angaben zur verwendeten Studienpopulation, deren Charakteristika und zur Administration des Instruments. Zudem wurde die Test-Retest-Reliabilität zwischen „Aufnahme in eine psychiatrische Klinik“ und „vor Behandlungsstart“ untersucht, zwischen denen im Median 20 Tage (Range: 3–110 Tage) lagen. Es ist fraglich, ob in diesem Setting eine stabile Stimmungslage angenommen werden kann. Die Korrelationen lagen zwischen $r = 0,65$ und $r = 0,74$ für alle Subskalen. Die POMS-Entwicklungsgruppe diskutiert, ob natürlich variable Stimmungszustände stabil gemessen werden können und hohe Korrelationen für eine Test-Retest-Reliabilität überhaupt möglich wären [11].

Endpunktkategorie Morbidität	
	Änderungssensitivität wird im Manual anhand von 180 ambulant therapierten Veteraninnen und Veteranen anhand einer Studie aus dem Jahr 1961 beschrieben. Die Studienteilnehmenden erhielten über einen Zeitraum von 8 Wochen Psychotherapie und je nach Studienarm zusätzlich eine pharmakologische Intervention. In allen Subskalen mit Ausnahme von Vitalität-Aktivität zeigten sich laut Manual statistisch signifikante Verbesserungen ($p < 0,001$). Für eine Kontrollgruppe von 45 „normalen“ Menschen („normals“) zeigten sich im achtwöchigen Zeitintervall in keiner der Subskalen statistisch signifikante Veränderungen. Angaben zu Patientencharakteristika, Studiendesign und den Veränderungen in den Subskalen fehlen. Im Manual werden weitere, ähnliche Untersuchungen der Änderungssensitivität berichtet, in denen die Ergebnisse der ersten Untersuchung nur zum Teil bestätigt werden konnten [11]. Es ist allerdings unklar, welche dieser Untersuchungen anhand der in den Studien eingesetzten Version mit 65 Items durchgeführt wurden. Die vorliegenden, im Manual beschriebenen psychometrischen Untersuchungen entsprechen in ihrer Berichtsqualität u. a. aufgrund des Publikationszeitraums nicht den heutigen Standards, sodass die berichteten Ergebnisse methodisch nicht abschließend beurteilbar sind. Zudem ist unklar, aus welchen Gründen in den Studien die Originalversion des POMS und nicht die im Jahr 2012 veröffentlichte Version POMS-2 verwendet wurde. Des Weiteren ist anzumerken, dass für das Erkrankungsbild Phenylketonurie keine Untersuchungen der psychometrischen Eigenschaften identifiziert wurden. In die Entwicklung des Instruments scheinen Betroffene nicht einbezogen worden zu sein, weswegen per se nicht davon ausgegangen werden kann, dass das Instrument inhaltlich valide ist. Zudem wird das Instrument primär zur Messung des Stimmungszustands und von Stimmungsveränderungen bei psychiatrisch erkrankten, ambulant therapierten Menschen empfohlen. Auf Basis der vorliegenden Informationen kann somit nicht davon ausgegangen werden, dass dieses Instrument die relevanten Symptome für Patientinnen und Patienten mit PKU valide abbildet. Patientenrelevanz Grundsätzlich werden die mit dem Instrument erfassten Stimmungszustände und -veränderungen als patientenrelevant eingeschätzt. Aufgrund der beschriebenen erheblichen Unsicherheiten bezüglich der Validität des Instruments werden die Ergebnisse dieses Endpunkts in der vorliegenden Nutzenbewertung jedoch nicht herangezogen.
Endpunkt	PKU-POMS
Operationalisierung	Der PKU-POMS wurde vom pU zur Beurteilung von Stimmungsschwankungen bei Erwachsenen mit PKU entwickelt [1]. Der Fragebogen besteht aus 20 Adjektiven, die sechs Subskalen zugeordnet sind: • Angst (4 Items), • Depression (4 Items), • Wut (3 Items), • Aktivität (3 Items), • Müdigkeit (3 Items) und • Verwirrung (3 Items). Laut Modul 4 des Herstellerdossiers wird der PKU-POMS-Fragebogen mit der gleichen 5-Punkte-Skala bewertet wie das ursprüngliche POMS-Tool. Der PKU-POMS-TMD umfasst einen Score-Bereich von -12 bis 58 Punkten und die Verwirrtheitssubskala einen Bereich von 0–12 Punkten. Es wurde in den Studien der ursprüngliche POMS-Fragebogen eingesetzt und eine Teilmenge der beantworteten Items wurde genutzt, um Werte für den PKU-POMS zu berechnen. Erhebungszeitpunkte Da der gesamte POMS erhoben wurde und eine Teilmenge der beantworteten Items genutzt wurde, um Werte für den PKU-POMS zu berechnen, entsprechen die Erhebungszeitpunkte denen des POMS.

Endpunktkategorie Morbidität	
	Auswertungspopulation Im Studienbericht von Studie 165-302 wurde die mITT-Population als primäre Analysepopulation herangezogen. Für die Nutzenbewertung wäre die ITT-Population für beide Studien die relevante Auswertungspopulation.
Bewertung	Operationalisierung In Modul 4 des Herstellerdossiers ist angegeben, dass der PKU-POMS-Fragebogen mit der gleichen 5-Punkte-Skala bewertet wird wie der POMS. In der vom pU eingereichten Publikation zur Validierungsstudie ist allerdings angegeben, dass für einzelne Items das Antwortformat angepasst wurde, indem Antwortoptionen zusammengelegt wurden [1]. Das Instrument wurde in Studie 165-301 erst ab Amendment 1 des Studienprotokolls eingesetzt. Aus diesem Grund liegen für 91 der 261 (35 %) in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten für dieses Instrument keine Baseline-Werte vor. Validität Der PKU-POMS wurde in einem mehrstufigen Prozess und unter Beteiligung von Betroffenen entwickelt. Ausgangspunkt der Entwicklung war die Originalversion des POMS. Die 58 Items, die den sechs Subskalen des POMS zugeordnet waren, wurden zunächst in qualitativen Interviews mit 15 PKU-Erkrankten hinsichtlich ihrer Verständlichkeit, Akzeptanz und Relevanz im Erkrankungsbild untersucht. Die Erkrankten wurden durch Verteilung von Flyern auf einer nationalen PKU-Konferenz im Jahr 2014 und durch Posten der Flyer auf der Homepage der Studie rekrutiert. Es ist nicht beschrieben, wie viele der Erkrankten an den Studien 165-301 und 165-302 teilnahmen. 17 Items wurden in diesem Schritt entfernt. Anschließend quantitative Untersuchungen der verbleibenden Items mit 115 Teilnehmenden der Studie 165-301 wurden mittels konfirmatorischer Faktorenanalyse und probabilistischer Verfahren durchgeführt. 21 weitere Items wurden in diesem Schritt entfernt. Die finalen 20 Items zeigten die besten Eigenschaften hinsichtlich Unidimensionalität und Güte der Passung der Daten an das Modell. Bei zwei der Items wurde dazu das Antwortformat angepasst, indem Antwortoptionen zusammengelegt wurden [1]. Die so ausgewählten 20 Items bilden den PKU-POMS und wurden mit den Daten der Studie 165-301 hinsichtlich ihrer psychometrischen Eigenschaften untersucht. In Studie 165-301 wurden diese 20 Items nicht als einzelnes Instrument eingesetzt, sondern als Bestandteil des 65 Items umfassenden POMS. Schritte der Fragebogenentwicklung und die Auswertung der psychometrischen Eigenschaften fanden zum einen im gleichen Studiensample statt. Zum anderen wurde der Fragebogen anhand derjenigen Patientinnen und Patienten validiert, die an den Studien 165-301 und 165-302 teilnahmen. Somit liegt für den Fragebogen keine Validierung vor, die an einer externen Population vorgenommen wurde. Die Daten der Studie 165-301 wurden gleichzeitig zur Validierung des PKU-POMS und als Ergebnisse der Studie herangezogen. Zudem handelt es sich beim PKU-POMS, wie er in den Studien 165-301 und 165-302 eingesetzt wurde, nicht um ein separates Instrument, das 20 Items umfasst. In beiden Studien wurde der gesamte POMS-Fragebogen eingesetzt und eine Teilmenge der beantworteten Items wurde genutzt, um Werte für den PKU-POMS zu berechnen. Somit wurden die Antworten auf die 20 im PKU-POMS enthaltenen Items zur Berechnung von zwei Endpunkten verwendet. Patientenrelevanz Grundsätzlich werden die mit dem Instrument erfassten Stimmungszustände und -veränderungen als patientenrelevant eingeschätzt. Die Ergebnisse der Studie 165-301 wurden gleichzeitig zur Entwicklung und Validierung des PKU-POMS herangezogen. Somit wurde die Untersuchung der psychometrischen Eigenschaften nicht anhand von Patientinnen und Patienten vorgenommen, die nicht an den Studien 165-301 und 165-302 teilnahmen. Zudem handelt es sich bei PKU-POMS nicht um einen Item-reduzierten Fragebogen. Stattdessen wurde der originale POMS-Fragebogen mit 65 Items in den Studien 165-301 und 165-302 eingesetzt und eine Teilmenge der beantworteten Items wurde genutzt, um Werte für den PKU-POMS zu

Endpunktkategorie Morbidität	
	berechnen. Aus diesen Gründen werden die Ergebnisse dieses Endpunkts in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen.
Endpunkt	ADHD-RS-IV
Operationalisierung	Beim ADHD-RS-IV handelt es um ein Instrument zur Fremdbeurteilung von Unaufmerksamkeits- und Hyperaktivitätssymptomen, das primär zur Diagnose von ADHS bei Kindern und Jugendlichen entwickelt wurde. Das Instrument umfasst zwei Subskalen – Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität. Jede dieser Subskalen enthält 9 Items, die auf einer 4-Punkte-Likert-Skala bewertet werden (0 = nie oder selten / 1 = manchmal / 2 = oftmals / 3 = sehr häufig). Die Subskalen können Werte im Bereich von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 27 (größtmögliche Beeinträchtigung) annehmen. Der ADHD-RS-IV wurde als semistrukturiertes Interview entwickelt. Die interviewenden Personen, in den relevanten Studien entsprechen diese dem Prüfpersonal, fragen die Betroffene / den Betroffenen bezüglich jedes Items. Anschließend treffen die interviewenden Personen eine klinische Bewertung bezüglich jeden Items, die nicht vollumfänglich dem Bericht des/der Betroffenen entsprechen muss [16]. In Modul 4 des Herstellerdossiers ist angegeben, dass der vorangegangene Monat zur Bewertung herangezogen wurde. Das Manual des Instruments wurde in den eingereichten Unterlagen nicht identifiziert. Erhebungszeitpunkte In Studie 165-301 sollte der ADHD-RS-IV gemäß originalem Studienprotokoll einmalig zu Baseline eingesetzt werden. Mit Amendment 1 des Studienprotokolls wurde das Instrument an Tag 1 der Induktion sowie zur letzten Visite bzw. bei vorzeitigem Abbruch eingesetzt. In Studie 165-302 wurde das Instrument während Studienabschnitt 2 an Tag 1, zu Woche 4 und zu Woche 8 eingesetzt. Während Studienabschnitt 4 wurde es in Woche 1, 9, 17, alle 8 Wochen ab Woche 25 sowie zum Abschluss der Studie eingesetzt. Auswertungspopulation Im Studienbericht von Studie 165-302 wurde die mITT-Population als primäre Analysepopulation herangezogen. Für die Nutzenbewertung wäre die ITT-Population für beide Studien die relevante Auswertungspopulation.
Bewertung	Operationalisierung Es ist unklar, welche einheitlichen Vorgaben für die interviewenden Personen, d. h. das Prüfpersonal, zur Einschätzung bezüglich der jeweiligen Items existierten. Das vollständige Instrument inkl. möglicher Anweisungen an das Prüfpersonal wurde in den vom pU eingereichten Unterlagen nicht identifiziert. Validität Für den ADHD-RS-IV liegt eine Studie zur Untersuchung der psychometrischen Eigenschaften anhand von Patientinnen und Patienten mit PKU vor, die nicht denen der Zulassungsstudien von Pegvaliase entsprechen. Das Instrument wurde in dieser Studie allerdings nur bei Kindern eingesetzt. Bei erwachsenen Patientinnen und Patienten wurde in dem RCT, der dieser psychometrischen Studie zugrunde liegt, die Adult ADHD Self-Report Scale eingesetzt [15]; ein Instrument, dass von den Betroffenen selbst ausgefüllt wird. Es wurden in den vom pU eingereichten Unterlagen keine Untersuchungen der psychometrischen Eigenschaften des ADHD-RS-IV anhand von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PKU identifiziert. Beim ADHD-RS-IV handelt es sich um ein Instrument zur Fremdbeurteilung. Grundsätzlich sind Instrumente zur Selbsteinschätzung zu bevorzugen. Unter Expertinnen und Experten besteht gemäß einer Studie Dissens bezüglich der Frage, wie gut Patientinnen und Patienten mit PKU ihre Symptomatik selbst wahrnehmen. Es wird allerdings konstatiert, dass die Fähigkeit zur Selbsteinschätzung mit stärkerer kognitiver Einschränkung, mehr Symptomen und höheren Phe-Werten abzunehmen scheint [16]. Auf Basis der vorhandenen Baseline-Charakteristika der Studienpopulation von Studie 165-301 ist nicht eindeutig ersichtlich, dass diese Personen grundsätzlich nicht zur

Endpunktkategorie Morbidität	
	Selbsteinschätzung in der Lage wären. Es wurden keine Charakteristika identifiziert, die Rückschlüsse zur kognitiven Einschränkung zulassen. Bezüglich der Unaufmerksamkeit erfasst mittels ADHD-RS-IV erreichen die Patientinnen und Patienten im Mittel ungefähr einen Wert im unteren Drittel der Skala (Mittelwert: 9,6 Punkte; Median: 8,0 Punkte; Skala: 0–27 Punkte). Die Phe-Konzentration im Blut ist zu Baseline deutlich erhöht und beträgt im Mittelwert 1.232,7 µmol/l (Median: 1.221,0 µmol/l). In der bereits erwähnten Validierungsstudie wurde ein von den erwachsenen Betroffenen selbst ausgefülltes Instrument eingesetzt [15]. Die erwachsene Population dieser Studie wies im Mittel eine niedrigere Phe-Konzentration auf als die Population in Studie 165-301 (Mittelwert: 1.038,0 µmol/l; Median: 961,0 µmol/l), die insgesamt aber dennoch als deutlich erhöht einzuschätzen ist. Bezüglich der Unaufmerksamkeit erfasst mittels ADHD Self-Report Scale erreichten die Patientinnen und Patienten ebenfalls ungefähr einen Wert im unteren Drittel der Skala (Mittelwert: 13,5 Punkte; Median: 13,1 Punkte; Skala: 0–36 Punkte). Auch auf Basis dieser Daten ist nicht eindeutig ersichtlich, dass Patientinnen und Patienten in der Studie 165-301 nicht in der Lage wären, eine Selbsteinschätzung durchzuführen. Des Weiteren wurden weder Vorgaben für das Prüfpersonal bezüglich einer strukturierten Durchführung des Interviews noch bezüglich der letztendlichen Einschätzung, die sie treffen, identifiziert. Falls keine standardisierten Vorgaben existierten, ist es möglich, dass sich die Interviews und auch die letztendliche Einschätzung je nach Interviewerin/Interviewer deutlich unterscheiden. Untersuchungen der Inter-Rater-Reliabilität wurden ebenfalls nicht identifiziert. Patientenrelevanz Grundsätzlich werden die mit dem Instrument erfassten Unaufmerksamkeits- und Hyperaktivitätssymptome als patientenrelevant eingeschätzt. Aufgrund der beschriebenen erheblichen Unsicherheiten bezüglich der Validität des Instruments werden die Ergebnisse dieses Endpunkts in der vorliegenden Nutzenbewertung jedoch nicht herangezogen.

Abkürzungen: ADHD-RS: Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale; ADHS: Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung; ITT: Intention-to-Treat; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; Phe: Phenylalanin; PKU: Phenylketonurie; PKU-POMS: PKU-specific Profile of Mood States; POMS: Profile of Mood States; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: Randomisiert kontrollierte Studie; TMD: Total Mood Disturbance.

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Endpunktkategorie Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
Operationalisierung	Sofern nicht explizit anders angegeben, wurde die folgende Operationalisierung sowohl in Studie 165-301 als auch in Studie 165-302 verwendet. Jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (z. B. Zeichen, Symptom, Erkrankung oder Verletzung), das bei Patientinnen oder Patienten auftritt, die die Studienmedikation oder andere im Protokoll vorgegebene Interventionen erhalten haben, wird als UE gewertet. Das umfasst: • UE, die während des Studienverlaufs auftreten und zuvor nicht aufgetreten waren. • Verschlimmerung einer bestehenden Erkrankung nach Einschätzung des Studienpersonals bezüglich Schwere oder Häufigkeit des Auftretens oder Art des Auftretens. • Komplikationen, die als Folge einer nichtmedikamentösen, im Protokoll vorgegebenen Intervention auftreten (z. B. UE wegen Screening-Prozeduren, Washout von Medikationen oder einer Run-in-Phase ohne Behandlung). Unerwünschte Ereignisse werden gemäß MedDRA (Version 18.0) kodiert. Alle UE werden ab der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis 4 Wochen nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation berichtet. Das Studienpersonal sollte alle nicht bewältigten UE nachbeobachten, bis sie abgeklungen sind, bis die Patientin / der Patient aus der Nachbeobachtung ausgeschieden ist oder bis sich herausgestellt hat, dass das UE nicht in Zusammenhang zur Studienmedikation oder zur Teilnahme an der Studie steht. In Studie 165-301 werden zusätzlich SUE, die mit im Protokoll vorgegebenen Interventionen im Zusammenhang stehen, ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung berichtet. In Studie 165-302 werden klinische Laborabweichungen dann als UE dokumentiert, wenn sie nicht durch eine wiederholte Messung widerlegt wurden und wenn eines oder mehrere der folgenden Bedingungen erfüllt sind: • Begleitet durch ein klinisches Symptom. • Führt zu einer Veränderung der Studienmedikation (z. B. Dosisänderung, Unterbrechung oder dauerhafter Abbruch). • Bedingt eine Änderung bezüglich der begleitenden Therapie (z. B. Zusatz, Unterbrechung, Abbruch oder sonstige Änderung der Begleitmedikation, -therapie oder -behandlung). • Die Abweichung lässt eine Krankheit und/oder Organtoxizität vermuten. • Die Abweichung hat solch ein Ausmaß, dass eine aktive Behandlung notwendig ist (z. B. Änderung der Dosis, Abbruch der Studienmedikation, häufigere Nachbeobachtungen, weitere diagnostische Untersuchungen etc.). Für Studie 165-301 wurden diesbezüglich keine Informationen identifiziert. Schweregrad Der Schweregrad eines UE wurde gemäß CTCAE (v4.03) des National Cancer Institute (NCI) bewertet. Falls ein UE nicht in der CTCAE-Klassifikation aufgeführt war, wurden folgende Schweregrade herangezogen: • Grad 1: mild (UE ist asymptomatisch oder mit milden Symptomen verbunden; lediglich klinische oder diagnostische Beobachtung, keine Intervention erforderlich). • Grad 2: moderat (minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention nötig; UE beeinträchtigt die gewöhnlichen altersentsprechenden Aktivitäten des täglichen Lebens). • Grad 3: schwer (schwer oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Hospitalisierung oder Verlängerung der Hospitalisierung notwendig; zur Behinderung/Invalidität führend; Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens und der Selbstversorgung). • Grad 4: lebensbedrohlich (lebensbedrohliche Konsequenzen; dringende Intervention erforderlich). • Grad 5: Tod, der im Zusammenhang zu einem UE steht.

Endpunktkategorie Sicherheit	
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Als SUE wird jedes UE definiert, welches • zum Tod führt, • lebensbedrohlich ist, • zur Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung führt, • zu einer andauernden oder erheblichen Behinderung führt, • eine kongenitale Anomalie bei einem Fötus oder Kind einer Person, die die Studienmedikation erhalten hat, • ein wichtiges medizinisches Ereignis darstellt, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist, zum Tod oder zu einer Hospitalisierung führt, das die Person aber gefährden kann oder eine Intervention nach sich zieht, um eines der genannten Ereignisse zu vermeiden. UE von besonderem Interesse • Anaphylaxie gemäß NIAID/FAAN-Kriterien [13] (schwerwiegend und nicht schwerwiegend und unabhängig vom Schweregrad). • Anaphylaxie gemäß NIAID/FAAN- und Brown-Kriterien [5] für schwere Ereignisse. In den SAP der beiden Studien werden zudem UE angegeben, die laut Sponsor als bedeutsam definiert wurden („The sponsor defined AEs of significance include“): • Überempfindlichkeitsreaktionen • Reaktionen an der Injektionsstelle • Generalisierter Hautausschlag über mindestens 14 Tage • Hautreaktionen an der Injektionsstelle über mindestens 14 Tage • Arthralgie • Angioödem (nur in Studie 165-301 als bedeutsam definiert) Erhebungszeitpunkte UE werden zu jeder Zeit erhoben, wenn Untersuchungen durch das Studienpersonal durchgeführt werden. Zwischen geplanten klinischen Visiten telefoniert das Studienpersonal wöchentlich mit den Studienteilnehmenden, um zu kontrollieren, ob Probleme mit der Selbstverabreichung der Medikation oder UE aufgetreten sind. Von den Studienteilnehmenden sollte in einem Dokument festgehalten werden, wann welche Dosis Pegvaliase verabreicht wurde und ob vermutlich ein UE aufgetreten ist. Analysepopulation Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulationen.
Bewertung	Operationalisierung Die Operationalisierung ist größtenteils nachvollziehbar. Validität Vom pU werden UE von besonderem Interesse und bedeutsame UE („AEs of significance“) definiert. Terminologisch wird in den Studienunterlagen zwischen diesen Arten von UE unterschieden. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden für beide Studien jeweils im Rahmen des 2. Amendments des Studienprotokolls definiert. Zu diesen Zeitpunkten waren bereits 165 Personen (63,2 %) in Studie 165-301 (Zeitpunkt des Amendments: 18.08.2014) eingeschlossen, in Studie 165-302 waren bereits 82 Personen (38,1 %) eingeschlossen (Zeitpunkt des Amendments: 08.08.2014). Bedeutsame UE („AEs of significance“) wurden im Studienprotokoll nicht definiert. Eine Definition dieser UE findet sich in den jeweiligen SAP. Diese sind auf den 04.02.2016 (Studie 165-301) bzw. 24.02.2016 (Studie 165-302) datiert. Zu den jeweiligen Zeitpunkten war die Rekrutierung für die Studien bereits abgeschlossen. Aus diesem Grund wird davon ausgegangen, dass es sich bei den bedeutsamen UE („AEs of significance“) nicht um eine vorab spezifizierte Auswahl von UE handelt. Daher werden diese UE im Rahmen der Nutzenbewertung nicht separat dargestellt. Die UE von besonderem Interesse werden separat dargestellt.

Endpunktkategorie Sicherheit	
	Potentielle Anaphylaxien wurden gemäß SAP über die „Broad Algorithmic anaphylactic reaction SMQ“ sowie zusätzlich über folgende Preferred Terms identifiziert: Arthralgie, Arthritis, Augenentzündung, Augenreizung, Augenschmerzen, Gelenksteife, Gelenkschwellung, Fieber, verschwommenes Sehen und Polyarthritis. Im Studienbericht ist angegeben, dass zudem alle UE, bei denen Adrenalin eingesetzt wurde, als Verdachtsfall angesehen wurden. All diese Ereignisse wurden anhand der NIAID/FAAN-Kriterien überprüft. Zusätzlich fand für Ereignisse, die gemäß NIAID-FAAN-Kriterien als Anaphylaxien angesehen wurden, eine Überprüfung der Schwere anhand der Brown-Kriterien statt. In Modul 4 des Herstellerdossiers ist angegeben, dass laut einer prospektiven Untersuchung unter 174 Notfallpatienten die NIAID/FAAN-Kriterien eine hohe Sensitivität (95 %), aber nur eine moderate Spezifität (71 %) aufwiesen [10]. Ebenfalls ist dort und im Studienbericht angegeben, dass daher ein externer, unabhängiger Experte (post hoc) hinzugezogen wurde, um die aufgetretenen Fälle anaphylaktischer Reaktionen näher zu untersuchen und die Erstbewertung durch Prüfpersonal oder Sponsor zu überprüfen. Patientenrelevanz Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patienten-relevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, <u>der Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“

Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NIAID/FAAN: National Institute of Allergy and Infectious Disease and Food Allergy and Anaphylaxis Network; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAP: Statistischer Analyseplan; SMQ: Standardised MedDRA Query; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Nach Betrachtung der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität werden in dieser Nutzenbewertung die Ergebnisse der folgenden Endpunkte berücksichtigt:

- Todesfälle,
- Unerwünschte Ereignisse.

Der Endpunkt „Phenylalaninkonzentration im Blut“ wird in dieser Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der Endpunkte findet sich in den Tabellen 10–12.

Tabelle 10: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie 165-301

Studienvisite ¹⁾	Screening	Induktion		Nicht- klinische Visiten	Titration/Erhaltung	Visite bei Studienende/ vorzeitiger Beendigung ³⁾	Visite bei Hyper- sensitivitäts- reaktion ⁴⁾	Nach- beobachtung ⁵⁾
Woche		1, 2, 3	4		Alle 4 Wochen bis zur Dosierung von 20 oder 40 mg/Tag (Wochen 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32) ²⁾			
Tage		1, 8 ($\pm$ 1), 15 ($\pm$ 1)	22 ($\pm$ 3)		50, 78, 106, 134, 162, 190, 218 ($\pm$ 3)			
Todesfälle ⁶⁾	X	X	X	X	X	X	X	X
Phe-Konzentration im Blut ^{7) 8)}	X	X (Nur an Tag 1 und 15)	X		X			X
Unerwünschte Ereignisse ⁹⁾	X	X	X	X	X	X	X	X

¹⁾ Ereignis oder Einschätzung erfolgt vor Verabreichung der Dosis, falls nicht anderweitig spezifiziert.

²⁾ Die Studienteilnehmenden sollten an den Visiten der Titrationsphase alle 4 Wochen teilnehmen, bis sie eine Dosis von 20 oder 40 mg/Tag erreicht haben. Personen, die ihre angestrebte Erhaltungsdosis von 20 oder 40 mg/Tag erreicht haben, müssen weiterhin alle 4 Wochen bis zum Studienabschluss in der Klinik untersucht werden. Sobald die Personen nach etwa 24 Wochen eine Dosis von 20 oder 40 mg/Tag für mindestens 2 Wochen aufrechterhalten haben, sollte die Visite für das Studienende durchgeführt werden.

³⁾ Die Visite bei Studienende erfolgt mindestens 2 Wochen nach Woche 24, wenn die Person eine Dosis von 20 oder 40 mg/Tag ungefähr in Woche 24 erreicht hat, oder später bis zur Woche 36, falls die Dosis von 20 oder 40 mg/Tag erst nach Woche 24 erreicht wurde. Die Selbstverabreichung der Studienmedikation wird während der gesamten Woche des Studienabschlusses fortgesetzt. Studienteilnehmende, die die Studie vorzeitig abbrechen, sollten die Visite bei vorzeitiger Beendigung innerhalb von 4 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation durchführen. Personen, die die Studienmedikation vorzeitig abgebrochen haben, werden gebeten, an den verbleibenden Untersuchungen bis zur 36. Woche teilzunehmen, sofern eine solche fortgesetzte Teilnahme die Gesundheit, die Sicherheit und das Wohlergehen der Person nach Einschätzung des Prüfpersonals nicht nachteilig beeinflusst.

⁴⁾ Sollte durchgeführt werden, falls eine Person ein Hypersensitivitätsereignis des Schweregrades ≥ 3 erlitten hat, das vom Prüfpersonal als in Zusammenhang stehend mit der Behandlung mit Pegvaliase eingeschätzt wird. Dies sollte innerhalb von 8 bis 24 Stunden nach Auftreten des Ereignisses erfolgen.

⁵⁾ Die Nachbeobachtung sollte für Personen, die nicht in eine andere Studie eingeschlossen werden, in der Pegvaliase verabreicht wird, alle 4 Wochen nach der Visite bei Studienende erfolgen.

⁶⁾ Todesfälle wurden im Rahmen der Erfassung von UE erhoben.

⁷⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

⁸⁾ Die Studienteilnehmenden sollten ungefähr 2,5 bis 5 Stunden vor Entnahme des Blutplasmas fasten. Die Untersuchung sollte immer zur gleichen Uhrzeit durchgeführt werden. Die Phe-Konzentration wurde durch ein zentrales Labor bestimmt. Lediglich für die Visite während des Screenings konnte die Bestimmung durch ein lokales Labor durchgeführt werden, falls dies erforderlich war.

⁹⁾ Die Studienteilnehmenden müssen bezüglich UE und Begleitmedikation jederzeit befragt werden, wenn das Studienpersonal Untersuchungen durchführt. Zwischen Unterzeichnung der Einverständniserklärung und erster Behandlung mit der Studienmedikation werden ausschließlich SUE erfasst, die mit im Protokoll vorgegebenen Interventionen im Zusammenhang stehen. Nach Verabreichung der 1. Dosis der Studienmedikation werden alle UE u. SUE bis zu 4 Wochen nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation o. nach der Visite bei vorzeitiger Beendigung der Studie erhoben.

Abkürzungen: Phe: Phenylalanin; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Tabelle 11: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in Studienabschnitt 2 der Studie 165-302

Studienvisite (Woche) ¹⁾	Woche 1, 4, 8 (Tage 1, 28, 56)	Nicht-klinische Visiten Woche 2, 3, 5, 6, 7
Todesfälle ²⁾	X	X
Phe-Konzentration im Blut ^{3) 4)}	X	
Unerwünschte Ereignisse ⁵⁾	X	X

¹⁾ Ereignis oder Einschätzung erfolgt vor Verabreichung der Dosis, falls nicht anderweitig spezifiziert.

²⁾ Todesfälle wurden im Rahmen der Erfassung von UE erhoben.

³⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

⁴⁾ Die Blutentnahme für die Analyse der Phe-Konzentration im Blutplasma erfolgt nach 2,5- bis 5-stündigem Fasten.

⁵⁾ Die Studienteilnehmenden müssen bezüglich UE und Begleitmedikation jederzeit befragt werden, wenn das Studienpersonal Untersuchungen durchführt. Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung werden alle UE und SUE bis zu 4 Wochen nach Verabreichen der letzten Dosis der Studienmedikation oder nach der Studienabschlussvisite / Visite bei vorzeitiger Beendigung der Studie erhoben. Falls Hautreaktionen mindestens 14 Tage bestehen, sollte ein CRF für Hautreaktionen ausgefüllt werden. Studienteilnehmende, die eine injektionsbedingte Hautreaktion erleiden, die mindestens 14 Tage andauert, sollten an einen Dermatologen verwiesen werden und es sollte eine Hautbiopsie durchgeführt werden. Es wird empfohlen, dass eine Aufnahme der Hautreaktion gemacht wird, damit das Ereignis besser eingeschätzt werden kann.

Abkürzungen: CRF: Case Report Form; Phe: Phenylalanin; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Tabelle 12: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in Studienabschnitt 4 der Studie 165-302

Studienvisite (Woche) ¹⁾	Woche 1	Nicht-klinische Visiten Woche 2+	Alle 4 Wochen Wochen 5, 9, 13, 17, 21 (Tage 29,57, 85, 113, 141 [± 3 Tage])	Alle 8 Wochen Wochen 25+ (± 7 Tage)	Abschluss der Studie
Todesfälle ²⁾	X	X	X	X	X
Phe-Konzentration im Blut ^{3) 4)}	X		X	X	X
Unerwünschte Ereignisse ⁵⁾	X	X	X	X	X

¹⁾ Ereignis oder Einschätzung erfolgt vor Verabreichung der Dosis, falls nicht anderweitig spezifiziert.

²⁾ Todesfälle wurden im Rahmen der Erfassung von UE erhoben.

³⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

⁴⁾ Die Blutentnahme für die Analyse der Phe-Konzentration im Blutplasma erfolgt nach 2,5- bis 5-stündigem Fasten.

⁵⁾ Die Studienteilnehmenden müssen bezüglich UE und Begleitmedikation jederzeit befragt werden, wenn das Studienpersonal Untersuchungen durchführt. Nach Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation werden alle UE und SUE bis zu 4 Wochen nach Verabreichen der letzten Dosis der Studienmedikation oder nach der Studienabschlussvisite / Visite bei vorzeitiger Beendigung der Studie erhoben. Falls Hautreaktionen mindestens 14 Tage bestehen, sollte ein CRF für Hautreaktionen ausgefüllt werden. Studienteilnehmende, die eine injektionsbedingte Hautreaktion erleiden, die mindestens 14 Tage andauert, sollten an einen Dermatologen verwiesen werden und es sollte eine Hautbiopsie durchgeführt werden. Es wird empfohlen, dass eine Aufnahme der Hautreaktion gemacht wird, damit das Ereignis besser eingeschätzt werden kann.

Abkürzungen: CRF: Case Report Form; Phe: Phenylalanin; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

2.4.3 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

In Studie 165-301 erhalten alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten Pegvaliase, es unterscheidet sich je nach Studienarm lediglich die Zieldosierung. Für die Nutzenbewertung ist der Vergleich von zwei unterschiedlichen Dosierungen des gleichen Wirkstoffs keine relevante Fragestellung. Für die Nutzenbewertung werden die beiden Behandlungsarme der Studie somit gemeinsam betrachtet und es ergibt sich das gleiche Verzerrungspotential, das sich auch für einarmige Studien ergibt. Insofern wird das Verzerrungspotential der Studie 165-301 und das der darin untersuchten Endpunkte als hoch eingeschätzt.

Studie 165-302 umfasst 4 Studienabschnitte, von denen wie bereits erläutert lediglich die Studienabschnitte 2 und 4 für die Nutzenbewertung von Relevanz sind. Bei Studienabschnitt 4 handelt es sich um eine Langzeitextension ohne Kontrollarm. Insofern wird das Verzerrungspotential für diesen Studienabschnitt und die während dieses Studienabschnitts untersuchten Endpunkte als hoch eingeschätzt. Bei Studienabschnitt 2 handelt es sich um ein randomisiertes, doppelblindes, placebokontrolliertes, vierarmiges Studiendesign, in dem die zuvor verabreichte Medikation in 2 der 4 Behandlungsarmen abgesetzt und durch ein Placebo ersetzt wird. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für diesen Studienabschnitt als niedrig eingeschätzt. Details der Einschätzung können Tabelle 13 entnommen werden. Details der Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene können Tabelle 14 entnommen werden.

Tabelle 13: Verzerrungspotential des Studienabschnitts 2 der Studie 165-302

Studie 165-302	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Studienpersonal	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
Studienabschnitt 2	Ja ¹⁾	Ja ²⁾	Ja ³⁾	Ja ³⁾	Ja ⁴⁾	Ja ⁵⁾	Niedrig

¹⁾ Stratifizierte Randomisierung, Stratifizierungsfaktoren: Durchschnittliche Phe-Konzentration im Blut der vorangegangenen 2 Messungen (≤ 600 oder > 600 $\mu\text{mol/l}$); ADHD-Unaufmerksamkeitsscore zu Baseline der Studie 165-301 (≤ 12 oder > 12 oder fehlend); Teilnehmende, die in Studienabschnitt 1 20 mg Pegvaliase erhalten haben, werden 2:1 zu 20 mg Pegvaliase oder einem entsprechenden Placebo („low dose Placebo“) randomisiert; Teilnehmende, die in Studienabschnitt 1 40 mg Pegvaliase erhalten haben, werden 2:1 zu 40 mg Pegvaliase oder einem entsprechenden Placebo („high dose Placebo“) randomisiert.

²⁾ Zuteilung erfolgte mittels Interaktivem Web-Response-System.

³⁾ Die subkutan zu verabreichende Placebo-Lösung entspricht bezüglich Aussehen und Konsistenz dem Prüfpräparat. Patientinnen und Patienten, Studienpersonal, privates Pflegepersonal sowie der pU bleiben verblindet, bis alle Teilnehmenden Studienabschnitt 2 abgeschlossen haben.

⁴⁾ Der SAP ist auf den 24.02.2016 datiert. Zu diesem Zeitpunkt war die Rekrutierung für die Studie bereits abgeschlossen. Im Studienbericht ist angegeben, dass der SAP finalisiert wurde, bevor die Entblindung für Studienabschnitt 2 stattfand. Es wird nicht von einem bedeutenden Einfluss auf das Verzerrungspotential ausgegangen.

⁵⁾ Ein Carryover-Effekt in den Placebogruppen, der daraus resultiert, dass alle Patientinnen und Patienten bis zum Beginn von Studienabschnitt 2 Pegvaliase erhalten haben, ist nicht auszuschließen. Dies könnte potentiell zu einer Unterschätzung des Effekts von Pegvaliase im Vergleich zu Placebo führen. Es wird nicht von einem bedeutenden Einfluss auf das Verzerrungspotential ausgegangen.

Abkürzungen: Phe: Phenylalanin; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAP: Statistischer Analyseplan.

Tabelle 14: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte des Studienabschnitts 2 der Studie 165-302

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Todesfälle	Ja ¹⁾	Ja ²⁾	Ja ³⁾	Ja ^{4) 5)}	Niedrig
Phe-Konzentration im Blut	Ja ¹⁾	Ja	Ja ³⁾	Ja ⁴⁾	Niedrig
Unerwünschte Ereignisse	Ja ¹⁾	Ja ²⁾	Ja ³⁾	Ja ⁴⁾	Niedrig

¹⁾ Die subkutan zu verabreichende Placebo-Lösung entspricht bezüglich Aussehen und Konsistenz dem Prüfpräparat. Patientinnen und Patienten, Studienpersonal, privates Pflegepersonal sowie der pU bleiben verblindet, bis alle Teilnehmenden Studienabschnitt 2 abgeschlossen haben.

²⁾ Sicherheitspopulation.

³⁾ Der SAP ist auf den 24.02.2016 datiert. Zu diesem Zeitpunkt war die Rekrutierung für die Studie bereits abgeschlossen. Im Studienbericht ist angegeben, dass der SAP finalisiert wurde, bevor die Entblindung für Studienabschnitt 2 stattfand. Es wird nicht von einem bedeutenden Einfluss auf das Verzerrungspotential ausgegangen.

⁴⁾ Ein Carryover-Effekt in den Placebogruppen, der daraus resultiert, dass alle Patientinnen und Patienten bis zum Beginn von Studienabschnitt 2 Pegvaliase erhalten haben, ist nicht auszuschließen. Dies könnte potentiell zu einer Unterschätzung des Effekts von Pegvaliase im Vergleich zu Placebo führen. Es wird nicht von einem bedeutenden Einfluss auf das Verzerrungspotential ausgegangen.

⁵⁾ Todesfälle wurden im Rahmen der Erfassung von UE erhoben. Es ist davon auszugehen, dass der Vitalstatus bei Personen, die vorzeitig aus den Studien ausgeschieden sind, nicht mehr erfasst wurde. Es wird nicht von einem bedeutenden Einfluss auf das Verzerrungspotential ausgegangen.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; Phe: Phenylalanin; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAP: Statistischer Analyseplan; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

2.4.4 Statistische Methoden

Die folgenden Angaben basieren hauptsächlich auf den SAP der jeweiligen Studien. Der SAP der Studie 165-301 ist auf den 04.02.2016 datiert. Im SAP ist angegeben, dass dieser eine umfassende Beschreibung der Methoden zur Datenanalyse enthalten soll, die in Amendment 2 des Studienprotokolls (vom 18.08.2014) genannt werden. Der SAP der Studie 165-302 ist auf den 24.02.2016 datiert. Im SAP ist angegeben, dass dieser eine umfassende Beschreibung der Methoden zur Datenanalyse enthalten soll, die in Amendment 3 des Studienprotokolls (vom 17.12.2015) genannt werden. In beiden Studien war die Rekrutierung zum Zeitpunkt, auf den der jeweilige SAP datiert ist, bereits abgeschlossen.

Analysepopulationen

Studie 165-301

- **Intention-to-Treat (ITT)-Population (N = 261)**

Alle Patientinnen und Patienten, die einem Behandlungsarm der Studie gemäß Randomisierung zugewiesen wurden, unabhängig davon, ob sie die entsprechende Behandlung erhalten haben („as randomized“).

Die Wirksamkeitsanalysen werden anhand der ITT-Population durchgeführt.

- *Sicherheitspopulation (N = 261)*
Alle Teilnehmenden, die während der Studie Pegvaliase erhalten haben. Grundlage der Analyse ist, welche Behandlung eine Patientin / ein Patient tatsächlich erhalten hat („as treated“).
- *Pharmakokinetik (PK)-Population (N = 261)*
Alle randomisierten Teilnehmenden, die Pegvaliase erhalten haben und für die mindestens eine PK-Messung durchgeführt wurde.

Studie 165-302 (Studienabschnitt 2)

Im Studienbericht basiert die primäre Analyse des primären und der sekundären Endpunkte auf der mITT-Population. Die ITT- und PP-Populationen werden für Sensitivitätsanalysen herangezogen. Alle Wirksamkeitsanalysen basierend auf ITT-, mITT- und PP-Populationen werden entsprechend dem gemäß Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm durchgeführt („as randomized“).

Für die Nutzenbewertung wird die ITT-Population als primäre Analysepopulation herangezogen.

- *ITT-Population (Pegvaliase 20 mg/Tag: N = 34; Pegvaliase 40 mg/Tag: N = 32; low dose placebo: N = 15; high dose placebo: N = 14)*
Alle Patientinnen und Patienten, die für Studienabschnitt 2 randomisiert wurden.
- *Modifizierte ITT (mITT)-Population (Pegvaliase 20 mg/Tag: N = 29; Pegvaliase 40 mg/Tag: N = 29; low dose placebo: N = 14; high dose placebo: N = 14)*
Alle Patientinnen und Patienten, die die Zieldosierung erreicht haben, für Studienabschnitt 2 randomisiert wurden und eine Reduktion der Phe-Konzentration im Blut von $\geq 20\%$ seit Baseline-Messung der Studie 165-301 oder der Phase-II-Studie aufweisen (basierend auf Durchschnitt der beiden letzten Messungen aus Studienabschnitt 1).
- *Per-Protocol (PP)-Population (Pegvaliase 20 mg/Tag: N = 26; Pegvaliase 40 mg/Tag: N = 28; low dose placebo: N = 12; high dose placebo: N = 14)*
Alle Patientinnen und Patienten der mITT-Population, für die keine wesentlichen Protokollverletzungen vorliegen, die die Wirksamkeitsanalyse beeinflussen. Die PP-Population wird durch Review der Daten vor dem finalen Verschluss der Datenbank festgelegt. Die entsprechenden Gründe für den Ausschluss von Personen aus der PP-Population werden definiert und vor finalem Datenbankverschluss dokumentiert.
- *Sicherheitspopulation (Pegvaliase 20 mg/Tag: N = 34; Pegvaliase 40 mg/Tag: N = 32; low dose placebo: N = 15; high dose placebo: N = 14)*
Alle Teilnehmenden, die für Studienabschnitt 2 randomisiert wurden und während Studienabschnitt 2 eine Behandlung erhalten haben. Grundlage der Analyse ist, welche Behandlung eine Patientin / ein Patient tatsächlich erhalten hat („as treated“).

Studie 165-302 (Studienabschnitt 4)

Für Studienabschnitt 4 wird grundsätzlich eine Population verwendet, die alle Patientinnen und Patienten umfasst, die mit Studienabschnitt 4 begonnen haben (N = 202). Sicherheitsanalysen können separat für Studienabschnitt 4 der Studie 165-302 durchgeführt werden oder die Daten aus Studie 165-301 und 165-302 integrieren.

Statistische Analysen

Studie 165-301

Die Phe-Konzentrationen im Blut werden deskriptiv nach Visitenwoche zusammengefasst und die Veränderung seit Baseline wird mittels eines gemischtes Modells für wiederholte Messungen (Mixed Model Repeated Measures [MMRM]) analysiert. Dieses Modell beinhaltet die Visitenwoche, die Randomisierungsgruppe, die Interaktion aus Visitenwoche und Randomisierungsgruppe sowie die Phe-Konzentration im Blut zu Baseline. Für diese Analyse werden keine Imputationen vorgenommen.

Studie 165-302 (Studienabschnitt 2)

Die Veränderung der Phe-Konzentrationen im Blut seit Baseline wird mittels eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) analysiert. Dieses Modell beinhaltet die Behandlungsgruppe, die Visite sowie die Interaktion aus Behandlung und Visite als Faktoren. Die Phe-Konzentration im Blut zu Baseline ist definiert als letzte Messung der Phe-Konzentration in Studie 165-302 an oder vor Tag 1 des Studienabschnitts 2.

Im Studienbericht wurden für die primäre Analyse auf Basis der mITT-Population Ergebnisse der beiden Studienarme, in denen Pegvaliase verabreicht wurde (mit 20 bzw. 40 mg/Tag), statistisch zusammengefasst und einzeln jeweils mit dem Studienarm, der „low dose Placebo“ erhielt, und dem Studienarm, der „high dose Placebo“ erhielt, verglichen. Die beiden Studienarme, in denen Placebo verabreicht wurde, wurden nicht statistisch zusammengefasst, da ein statistischer Test für diese beiden Studienarme signifikant unterschiedliche Veränderungen der Phe-Konzentration zwischen Baseline und Woche 8 aufgezeigt hat. Dies wird auf potentielle Carryover-Effekte zurückgeführt, da die Patientinnen und Patienten beider Studienarme zuvor unterschiedlich hohe Dosierungen von Pegvaliase erhalten hatten (Personen mit „low dose Placebo“ erhielten zuvor 20 mg/Tag Pegvaliase, Personen mit „high dose Placebo“ erhielten zuvor 40 mg/Tag Pegvaliase).

Für die Nutzenbewertung wird die ITT-Population als primäre Analysepopulation herangezogen. Für diese Population wurde kein Test auf potentielle Carryover-Effekte identifiziert. Für die Nutzenbewertung werden die 4 Studienarme einzeln dargestellt, Ergebnisse von Studienarmen werden nicht statistisch zusammengefasst. Es werden Vergleiche zwischen jenen Studienarmen dargestellt, für die eine randomisierte Zuteilung erfolgte: 20 mg/Tag Pegvaliase vs. „low dose Placebo“; 40 mg/Tag Pegvaliase vs. „high dose Placebo.“

Sensitivitätsanalysen

Studie 165-301

Sensitivitätsanalyse 1: Wiederholung der Wirksamkeitsanalyse anhand derjenigen Personen, die die Erhaltungsphase erreicht haben und mindestens 80 % der geplanten Studienmedikation während der Erhaltungsphase erhalten haben.

Sensitivitätsanalyse 2: Wiederholung der Wirksamkeitsanalyse mit der Änderung, dass für jeden Zeitpunkt für die Veränderung seit Baseline bezüglich der Proteineinnahme aus natürlichen Lebensmitteln adjustiert wird.

Sensitivitätsanalyse 3: Verwendung des Last Observation Carried Forward (LOCF) -Ansatzes als Imputationsmethode für Teilnehmende, die bis zur Woche 32 die Studie oder die Studienbehandlung abgebrochen haben.

Sensitivitätsanalyse 4: Analysen mit Kovariaten, die zusätzlich zum Modell der primären Analysen hinzugefügt werden; folgende Kovariaten sind umfasst: Baselinwerte bezüglich Proteineinnahme, ADHD-Unaufmerksamkeitsscore, selbstberichteter POMS-TMD, PKU-POMS-TMD, PKU-POMS-Verwirrungs-Subskala, Gewicht und BMI (< 25 ; ≥ 25 und < 30 ; ≥ 30) sowie das Geschlecht.

Studie 165-302

Da im Studienbericht die Analyse auf Basis der mITT-Population die primäre Analyse darstellte, wurden Analysen auf Basis der ITT- und der PP-Populationen als Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Wie erläutert wird im Rahmen der Nutzenbewertung die Analyse auf Basis der ITT-Population als primäre Analyse herangezogen.

Im Studienbericht wurden zudem Sensitivitätsanalysen unter Wiederholung der primären Analyse anhand der mITT-Population unter Anwendung von multiplen Imputationen und unter Anwendung von LOCF durchgeführt.

Subgruppen

Studie 165-301

Es waren keine Subgruppenanalysen geplant.

Studie 165-302

Zur Analyse von Subgruppeneffekten wird das Modell der primären Analyse um einen Interaktionsterm aus Subgruppenkovariate und Behandlung erweitert. Es handelt sich für den primären Endpunkt um folgende Subgruppen:

- Phe-Spiegel vor Studienabschnitt 2: Abnahme um ≤ 50 oder > 50 % bezogen auf den Ausgangswert in der vorangegangenen Pegvaliase-Studie (165-301 oder Phase-II-Studie)
- Geschlecht: weiblich oder männlich
- BMI: < 25 oder ≥ 25 und < 30 oder ≥ 30
- Immunogenität

Umgang mit fehlenden Werten

Studie 165-301

Falls nicht anderweitig ausgeführt, werden fehlende Werte nicht imputiert.

Studie 165-302

Für die primäre Wirksamkeitsanalyse werden fehlende Werte nicht imputiert. Als Sensitivitätsanalysen wurden für die mITT-Population multiple Imputationen und LOCF auf verwendet.

2.5 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.5.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Studie 165-301

Insgesamt wurden 261 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon haben 213 Personen (81,6 %) die Studie abgeschlossen, 48 Personen haben die Studie abgebrochen. Die Gründe für den Abbruch der Studie und den Abbruch der Einnahme der Studienmedikationen können Tabelle 15 entnommen werden. 66 Personen (25,3 %) haben die Erhaltungsphase der Studie nicht erreicht. 21 dieser Personen hatten die Erhaltungsphase noch nicht erreicht als die Studie vom Sponsor geschlossen wurde. Diese Patientinnen und Patienten sind in Studie 165-302 übergegangen. Die durchschnittlich verabreichte Dosis pro Tag war deutlich geringer als die Zieldosierung, da während der Induktions- und Titrationsphase der Studie niedrigere Dosen verabreicht wurden.

Tabelle 15: Allgemeine Angaben der Studie 165-301

Studie 165-301	Gesamt N = 261
Eingeschlossene Personen, n (%)	261 (100)
Studie abgeschlossen, n (%)	213 (81,6)
Studie abgebrochen, n (%)	48 (18,4)
Abbruch durch Patientin/Patient	17 (6,5)
Aufgrund von UE	17 (6,5)
Entscheidung des Prüfpersonals	5 (1,9)
Lost to Follow-up	2 (0,8)
Protokollverletzung	2 (0,8)
Andere Gründe	2 (0,8)
Tod	1 (0,4)
Schwangerschaft	1 (0,4)
Studie wurde durch den Sponsor beendet	1 (0,4)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	54 (20,7)
Aufgrund von UE	29 (11,1)
Abbruch durch Patientin/Patient	14 (5,4)
Entscheidung des Prüfpersonals	4 (1,5)
Schwangerschaft	2 (0,8)
Protokollverletzung	2 (0,8)
Andere Gründe	2 (0,8)
Lost to Follow-up	1 (0,4)
Mediane Behandlungsdauer, Wochen (min; max)	25,9 (0,1; 36,9)
<i>Eintritt in die Erhaltungsphase</i>	
n	195
Zeit bis zum Eintritt in Wochen, Median (min; max)	11,1 (9,0; 33,1)
<i>Durchschnittliche erhaltene Dosis pro Tag (mg)</i>	
Mittelwert (SD)	13,4 (8,2)
Median (min; max)	13,6 (0,4; 30,1)

Abkürzungen: SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die Pegvaliase zuvor nicht verabreicht bekamen. Bei Einschluss in die Studie wiesen 11 Personen (4,2 %) ein Alter zwischen 16 und 18 Jahren auf; der Großteil der Studienpopulation wies ein Alter zwischen 18 und maximal 55 Jahren auf.

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie 165-301 (ITT-Population)

Studie 165-301	Gesamt N = 261
<i>Alter (Jahre)</i>	
Mittelwert (SD)	29,2 (8,8)
Median (min; max)	28,0 (16,0; 55,0)
16 bis < 18, n (%)	11 (4,2)
18 bis < 66, n (%)	250 (95,8)
<i>Geschlecht, n (%)</i>	
männlich	131 (50,2)
weiblich	130 (49,8)
<i>Ethnie (genetisch), n (%)</i>	
indigen (indianisch o. alaskisch)	1 (0,4)
afroamerikanisch	3 (1,1)
indigener Hawaiianer o. Pazifikinsulaner	0
kaukasisch/weiß	254 (97,3)
Andere	2 (0,8)
Fehlende Angabe	1 (0,4)
<i>Gewicht (kg)</i>	
n	260
Mittelwert (SD)	80,5 (20,7)
Median (min; max)	77,2 (41,5; 139,2)
<i>Größe (cm)</i>	
n	260
Mittelwert (SD)	168,1 (9,5)
Median (min; max)	167,6 (143,5; 192,0)
<i>BMI (kg/m²)</i>	
n	260
Mittelwert (SD)	28,4 (6,7)
Median (min; max)	27,7 (17,1; 47,3)
<i>Phenylalanin im Blut (µmol/l)</i>	
Mittelwert (SD)	1.232,7 (386,4)
Median (min; max)	1.221,0 (285,0; 2.330,0)
<i>Proteinrestriktive Diät¹⁾, n (%)</i>	41 (15,7)
<i>Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln, n (%)</i>	149 (57,1)
<i>Tägliche Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln (g)</i>	
n	250
Mittelwert (SD)	26,3 (28,5)
Median (min; max)	16,8 (0; 120)
<i>Tägliche Proteinaufnahme aus natürlichen Quellen (g)</i>	
n	250
Mittelwert (SD)	38,5 (27,7)
Median (min; max)	29,9 (4; 156)

Studie 165-301	Gesamt N = 261
<i>Psychiatrische Vorerkrankungen, n (%)</i>	104 (39,8)
Angst	60 (23,0)
Depression	46 (17,6)
ADHS	20 (7,7)

¹⁾ Eine proteinrestriktive Diät lag vor, wenn eine Person mehr als 75 % der täglichen Proteineinnahme aus medizinischer Nahrung aufgenommen hatte. Die gesamte Proteineinnahme berechnet sich als Summe aus der Proteineinnahme aus medizinischer und aus natürlicher Nahrung.

Abkürzungen: ADHS: Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung; ITT: Intention-to-Treat; SD: Standardabweichung.

Medikation vor Eintritt in die Studie

Ab Amendment 1 des Studienprotokolls wurden Patientinnen und Patienten über ihren vergangenen Gebrauch von Sapropterin befragt. 196 (87,5 %) der befragten 224 Personen wurden innerhalb der 6 Monate vor Screening-Visite mit Sapropterin behandelt. 144 (73,5 %) dieser 196 Personen hatten auf die Behandlung nicht angesprochen. Ein Ansprechen war definiert als klinisch relevante Verringerung der Phe-Konzentration im Blut gemäß Einschätzung des Untersuchenden und eine Behandlungsdauer von mindestens 4 Wochen.

Begleitmedikationen

Alle Patientinnen und Patienten erhielten Begleitmedikationen. Eine Auflistung der Wirkstoffklassen, die bei mehr als 30 % der Studienteilnehmenden verabreicht wurden, findet sich in Tabelle 17. Laut Auflistung der Begleitmedikationen erhielten 63 Patientinnen und Patienten (24,1 %) während der Studie Tyrosin.

Tabelle 17: Begleitmedikation > 30 % in Studie 165-301

Studie 165-301	Gesamt N = 261
Begleitmedikation	261 (100)
<i>Wirkstoffklassen, die bei mindestens 30 % der Gesamtpopulation verabreicht wurden</i>	
Propionsäurederivate	221 (84,7)
Aminosäuren und Derivate	177 (67,8)
H2-Rezeptor-Antagonisten	168 (64,4)
Andere Antihistaminika zur systemischen Anwendung	155 (59,4)
Aminosäuren/Kohlenhydrate/Mineralien/Vitamine, Kombinationen	137 (52,5)
Aminoalkylether	122 (46,7)
Piperazinderivate	120 (46,0)
Aminosäure, inkl. Kombinationen mit Polypeptiden	105 (40,2)
Anilide	97 (37,2)
Glukokortikoide	82 (31,4)

Studie 165-302

Wie bereits erwähnt werden für die Nutzenbewertung die Studienabschnitte 2 und 4 der Studie 165-302 als relevant erachtet. Für Studienabschnitt 2 wird in der Nutzenbewertung entgegen der Darstellung im Studienbericht die ITT-Population als primäre Analysepopulation herangezogen. Für diese Population werden in der Nutzenbewertung die 4 Studienarme einzeln dargestellt. Es werden Vergleiche zwischen denjenigen Studienarmen dargestellt, für die eine randomisierte Zuteilung erfolgte: 20 mg/Tag Pegvaliase vs. „low dose Placebo“; 40 mg/Tag Pegvaliase vs. „high dose Placebo.“

Insgesamt wurden 215 Personen in die Studie 165-302 eingeschlossen. In Studienabschnitt 2 der Studie wurden 95 Personen eingeschlossen und 202 Personen wurden in Studienabschnitt 4 eingeschlossen. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (23.09.2016) für den vorliegenden Studienbericht war der Einschluss von Patientinnen und Patienten in die Studie abgeschlossen. Die eingeschlossenen Personen hatten die Studienabschnitte 1, 2 und 3 abgeschlossen. 166 Personen befanden sich zu diesem Zeitpunkt noch in der Studie und hatten die Visite zu Woche 41 in Studienabschnitt 4 abgeschlossen, 14 weitere Personen befanden sich ebenfalls noch in der Studie ohne Woche 41 bereits erreicht zu haben.

Der Großteil der in die Studie eingeschlossenen Personen nahm zuvor an Studie 165-301 teil (n = 203; 94,4 %), die anderen Patientinnen und Patienten nahmen zuvor an einer der Phase-II-Studien (PAL-003 oder 165-205) teil.

In der Nutzenbewertung werden Ergebnisse des Studienberichts mit Datenschnitt vom 23.09.2016 dargestellt. In Modul 4 des Herstellerdossiers werden zusätzlich Ergebnisse für einen Datenschnitt vom 05.02.2018 aufgeführt. Dieser wurde vom pU durchgeführt, um auf Kritikpunkte der europäischen Zulassungsbehörde zu reagieren. Für diesen Datenschnitt wurden Ergebnisse für Wirksamkeitsendpunkte vorgelegt, es wurden allerdings keine Ergebnisse für die Endpunktkategorie Sicherheit vorgelegt. Die für diesen Datenschnitt vorgelegten Ergebnisse beziehen sich auf alle Patientinnen und Patienten, die in Studie 165-301 eingeschlossen wurden. Ergebnisse zu Personen, die nach Teilnahme an anderen Vorläuferstudien in Studie 165-302 eingeschlossen wurden, wurden für diesen Datenschnitt nicht identifiziert. Dies betrifft 12 Personen (5,6 % der Studienpopulation). Es ist unklar, wie viele Personen zu diesem Zeitpunkt bereits aus der Studie ausgeschieden waren. Zudem enthalten die SAS-Auszüge, die in Modul 4 des Herstellerdossiers referenziert werden, den Hinweis, dass es sich um einen Entwurf („Draft“) handele.

Während Studienabschnitt 2 hat eine Person (1 %), die in diesen Studienabschnitt eingeschlossen wurde, die Studie abgebrochen. Während Studienabschnitt 4 trifft dies auf 18 Personen (8,9 %) zu, die in Studienabschnitt 4 eingeschlossen wurden. Die Gründe für den Abbruch der Studie und den Abbruch der Einnahme der Studienmedikationen können Tabelle 18 entnommen werden.

Tabelle 18: Allgemeine Angaben der Studie 165-302

Studie 165-302	Vorläuferstudie		Gesamt
	Personen aus Studie 165-301	Personen aus Phase-II-Studien (PAL-003 oder 165-205)	
Einschluss in Studie 165-302, n	203	12	215
Einschluss in Studienabschnitt 2, n	86	9	95
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation während des Studienabschnitts, n (%) ¹⁾	1 (1,2)	0	1 (1,0)
Abbruch durch Patientin/Patient	1 (1,2)	0	1 (1,0)
Abbruch der Studie während des Studienabschnitts, n (%) ¹⁾	1 (1,2)	0	1 (1,0)
Abbruch durch Patientin/Patient	1 (1,2)	0	1 (1,0)
Einschluss in Studienabschnitt 4, n	190	12	202
Eintritt aus Studie 165-301, n (%) ¹⁾	51 (26,8)	0	51 (25,2)
Eintritt aus Studienabschnitt 1 der Studie 165-302, n (%) ¹⁾	54 (28,4)	3 (25,0)	57 (28,2)
Eintritt aus Studienabschnitt 2 der Studie 165-302, n (%) ¹⁾	3 (1,6)	2 (16,7)	5 (2,5)
Eintritt aus Studienabschnitt 3 der Studie 165-302, n (%) ¹⁾	82 (43,2)	7 (58,3)	89 (44,1)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation während des Studienabschnitts, n (%) ¹⁾	21 (11,1)	1 (8,3)	22 (10,9)
Abbruch durch Patientin/Patient	k. A.	k. A.	8 (4,0)
Aufgrund von UE	k. A.	k. A.	8 (4,0)
Entscheidung des Prüfpersonals	k. A.	k. A.	1 (0,5)
Lost to Follow-up	k. A.	k. A.	2 (1,0)
Protokollverletzung	k. A.	k. A.	1 (0,5)
Andere Gründe	k. A.	k. A.	2 (1,0)
Abbruch der Studie während des Studienabschnitts, n (%) ¹⁾	17 (8,9)	1 (8,3)	18 (8,9)
Abbruch durch Patientin/Patient	k. A.	k. A.	9 (4,5)
Aufgrund von UE	k. A.	k. A.	5 (2,5)
Entscheidung des Prüfpersonals	k. A.	k. A.	1 (0,5)
Lost to Follow-up	k. A.	k. A.	2 (1,0)
Protokollverletzung	k. A.	k. A.	1 (0,5)
Andere Gründe	k. A.	k. A.	0
Mediane Behandlungsdauer, Tage (min; max)	k. A.	k. A.	444,0 (1; 1151)
Durchschnittliche erhaltene Dosis pro Tag (mg)			
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.	31,8 (10,8)
Median (min; max)	k. A.	k. A.	33,7 (3; 56)

¹⁾ Prozentuale Angaben beziehen sich auf die Anzahl an Personen der jeweiligen Oberkategorie.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

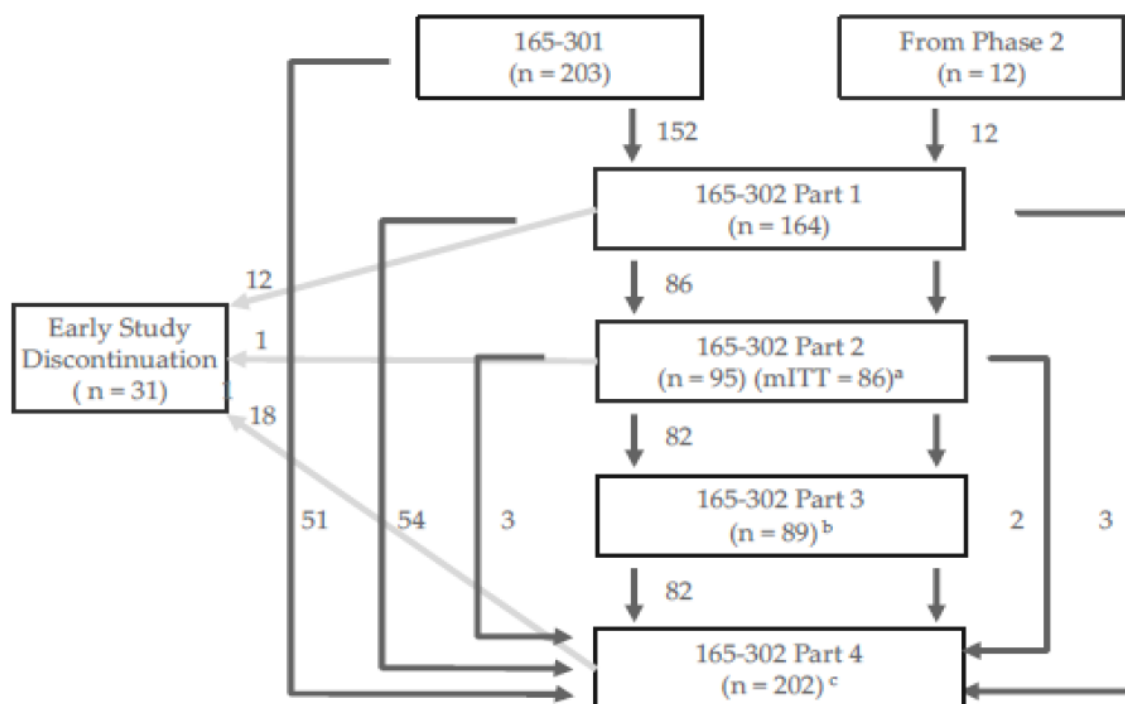


Abbildung 5: Übersicht über den Patientenfluss in Studie 165-302 (aus EPAR [7])

^a Studienteilnehmende wurden nicht für die mITT-Population berücksichtigt, wenn keine Reduktion der Phe-Konzentration im Blut von $\geq 20\%$ seit Baseline-Messung vorlag (basierend auf Durchschnitt der beiden letzten Messungen aus Studienabschnitt 1). Dies war eine Änderung in Amendment 2 des Studienprotokolls. Einige Personen wurden bereits in Studienabschnitt 2 eingeschlossen, bevor dieses Kriterium im Rahmen von Amendment 2 des Studienprotokolls für den Einschluss in Studienabschnitt 2 hinzugefügt wurde.

^b Für die pharmakokinetischen und -dynamischen Untersuchungen wurden ausschließlich Personen berücksichtigt, die unter Amendment 2 des Studienprotokolls eingeschlossen wurden. 58 der 89 Personen, die in Studienabschnitt 3 eingeschlossen wurden, wurden unter Amendment 2 des Studienprotokolls eingeschlossen und für die pharmakokinetischen und -dynamischen Analysen berücksichtigt.

^c Insgesamt traten 51 Personen direkt aus Studie 165-301 in Studienabschnitt 4 der Studie 165-302 ein, da sie ihre Zieldosis nicht erreicht hatten ($n = 33$) oder in die Studie 165-302 eingeschlossen wurden, als bereits keine Personen mehr für Studienabschnitt 2 eingeschlossen wurden, da die geplante Anzahl an Personen bereits eingeschlossen wurde ($n = 18$). Weitere 57 Personen gingen direkt aus Studienabschnitt 1 in Studienabschnitt 4 über, da sie keine Reduktion der Phe-Konzentration um $\geq 20\%$ erreichten und daher nicht in Studienabschnitt 2 eingeschlossen wurden ($n = 39$), da die Aufnahme von Personen für Studienabschnitt 2 bereits abgeschlossen war ($n = 9$) oder da dies aus anderen Gründen vom Sponsor vorgegeben wurde ($n = 9$). Fünf weitere Personen sind wegen UE aus Studienabschnitt 2 direkt in Studienabschnitt 4 eingetreten.

Alle Patientinnen und Patienten, die in Studie 165-302 eingeschlossen wurden, erhielten bereits vor Einschluss in diese Studie Pegvaliase. In Tabelle 19 sind die Charakteristika der Studienpopulation gelistet. Die Tabelle umfasst die Charakteristika der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt vor der ersten Verabreichung von Pegvaliase aus den Vorläuferstudien sowie die Charakteristika zum Baseline-Zeitpunkt des Studienabschnitt 2 der Studie 165-302.

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie 165-302 (ITT-Population)

Studie 165-302	Charakteristika naiver Personen (zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Vorläuferstudien)	Charakteristika zu Baseline des Studienabschnitts 2			
	Alle eingeschlossenen Personen N = 215	Pegvaliase 20 mg/Tag N = 34	Pegvaliase 40 mg/Tag N = 32	Low dose Placebo N = 15	High dose Placebo N = 14
Alter (Jahre)					
Mittelwert (SD)	29,2 (8,7)	32,3 (9,3)	30,1 (8,0)	32,1 (10,6)	30,8 (10,3)
Median (min; max)	28,0 (16,0;55,0)	30,5 (20,0;52,0)	30,5 (18,0;47,0)	29,0 (19,0;51,0)	26,0 (19,0;51,0)
16 bis < 18, n (%)	11 (5,1)	0	0	0	0
18 bis < 66, n (%)	204 (94,9)	34 (100)	32 (100)	15 (100)	14 (100)
Geschlecht, n (%)					
männlich	110 (51,2)	19 (55,9)	15 (46,9)	9 (60,0)	8 (57,1)
weiblich	105 (48,8)	15 (44,1)	17 (53,1)	6 (40,0)	6 (42,9)
Ethnie (genetisch), n (%)					
indigen (indianisch o. alaskisch)	1 (0,5)	0	0	0	0
afroamerikanisch	2 (0,9)	0	0	1 (6,7)	0
indigener Hawaiianer o. Pazifikinsulaner	0	0	0	0	0
kaukasisch/weiß	211 (98,1)	34 (100)	32 (100)	14 (93,3)	14 (100)
Andere	0	0	0	0	0
Fehlende Angabe	0	0	0	0	0
Gewicht (kg)					
n	214	34	32	15	14
Mittelwert (SD)	79,3 (21,2)	82,4 (19,5)	80,9 (22,8)	96,1 (26,3)	76,2 (16,2)
Median (min; max)	75,1 (41,5; 143,0)	81,2 (49,4;130,4)	80,8 (42,4;134,2)	88,6 (50,4;143,6)	71,6 (58,1;111,4)
Größe (cm)					
n	214	34	32	15	13
Mittelwert (SD)	168,2 (9,5)	170,5 (8,7)	167,9 (10,1)	169,7 (10,1)	168,6 (9,3)
Median (min; max)	167,8 (143,5; 192,0)	169,5 (153,0; 192,0)	165,0 (149,9; 186,2)	166,0 (154,9; 184,5)	168,1 (155,0; 181,3)

Studie 165-302	Charakteristika naiver Personen (zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Vorläuferstudien)	Charakteristika zu Baseline des Studienabschnitts 2			
	Alle eingeschlossenen Personen N = 215	Pegvaliase 20 mg/Tag N = 34	Pegvaliase 40 mg/Tag N = 32	Low dose Placebo N = 15	High dose Placebo N = 14
<i>BMI (kg/m²)</i>					
n	214	34	32	15	13
Mittelwert (SD)	27,9 (6,7)	28,3 (6,6)	28,4 (6,8)	33,1 (7,3)	26,4 (4,5)
Median (min; max)	26,9 (17,1; 46,7)	27,8 (17,0; 48,2)	27,4 (17,3; 42,0)	33,6 (20,5; 44,4)	25,6 (19,9; 33,9)
<i>Phenylalanin im Blut (µmol/l)</i>					
Mittelwert (SD)	1.225,6 (379,0)	629,1 (574,6)	529,3 (567,9)	616,4 (527,0)	508,2 (363,7)
Median (min; max)	1.196,0 (285,0; 2.229,0)	684,5 (0,0; 1721,0)	320,0 (0,0; 2047,0)	672,0 (0,0; 1.351,0)	584,5 (0,0; 1021,0)
<i>Proteinrestriktive Diät¹⁾, n (%)</i>	36 (16,7)	1 (2,9)	1 (3,1)	1 (6,7)	3 (21,4)
<i>Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln, n (%)</i>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Tägliche Proteinaufnahme aus medizinischen Lebensmitteln (g)</i>					
n	196	34	32	15	14
Mittelwert (SD)	27,9 (29,1)	10,4 (19,5)	17,3 (21,9)	19,4 (26,0)	28,4 (26,5)
Median (min; max)	20,0 (0,0;120,0)	0,0 (0,0;75,0)	1,7 (0,0;63,3)	15,8 (0,0;90,0)	25,0 (0,0;73,2)
<i>Tägliche Proteinaufnahme aus natürlichen Quellen (g)</i>					
n	196	34	32	15	14
Mittelwert (SD)	38,4 (28,0)	48,2 (20,0)	52,4 (32,3)	40,1 (26,6)	39,4 (22,7)
Median (min; max)	29,1 (3,6;155,3)	47,1 (14,7;96,2)	42,8 (6,1;141,4)	25,7 (12,4;94,7)	36,1 (8,1;77,4)
<i>Psychiatrische Vorerkrankungen, n (%)</i>	101 (47,0)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Angst	53 (24,7)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Depression	38 (17,7)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
ADHS	21 (9,8)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

¹⁾ Eine proteinrestriktive Diät lag vor, wenn eine Person mehr als 75 % der täglichen Proteineinnahme aus medizinischer Nahrung aufgenommen hatte. Die gesamte Proteineinnahme berechnet sich als Summe aus der Proteineinnahme aus medizinischer und aus natürlicher Nahrung.

Abkürzungen: ADHS: Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; SD: Standardabweichung

Begleitmedikationen

Nahezu alle Patientinnen und Patienten erhielten während der Studie 165-302 Begleitmedikationen. Eine Auflistung der Wirkstoffklassen, die bei mehr als 30 % der Studienteilnehmenden verabreicht wurden, findet sich in Tabelle 20. Angaben zu Begleitmedikationen während Studienabschnitt 2 der Studie wurden nicht identifiziert. Laut Auflistung der Begleitmedikationen erhielten 190 Patientinnen und Patienten (88,4 %) während der Studie Tyrosin.

Tabelle 20: Begleitmedikation > 30 % in Studie 165-302

Studie 165-302	Gesamt N = 215
Begleitmedikation	214 (99,5)
<i>Wirkstoffklassen, die bei mindestens 30 % der Gesamtpopulation verabreicht wurden</i>	
Aminosäuren und Derivate	190 (88,4)
Propionsäurederivate	186 (86,5)
H ₂ -Rezeptor-Antagonisten	170 (79,1)
Andere Antihistaminika zur systemischen Anwendung	142 (66,0)
Aminosäuren/Kohlenhydrate/Mineralien/Vitamine, Kombinationen	107 (49,8)
Anilide	106 (49,3)
Piperazinderivate	96 (44,7)
Aminoalkylether	81 (37,7)

2.5.2 Mortalität

In Studie 165-301 ist ein Todesfall aufgetreten, für den kein Zusammenhang zur Verabreichung der Studienmedikation besteht. Die Person starb durch einen Stromschlag.

Im Verlauf der Studie 165-302 wurde kein Todesfall festgestellt.

2.5.3 Morbidität

Phe-Konzentration im Blut

Studie 165-301

Die Veränderungen der Phe-Konzentrationen im Blut zwischen Baseline und den jeweiligen Studienvisiten können Tabelle 21 entnommen werden. Ab Woche 24 liegt der Anteil an Personen, für die Angaben zur Phenylkonzentration vorliegen, bei weniger als 70 % der Studienpopulation. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse für diese Visiten nicht dargestellt.

Tabelle 21: Ergebnisse zum Endpunkt "Phenylalaninkonzentration im Blut" in Studie 165-301 (ITT-Population)

Studie 165-301	Gesamt N = 261
Baseline	
n	261
Mittelwert (SD)	1232,7 (386,4)
Median (min; max)	1221,0 (285; 2330)
Woche 8	
n	247
Mittelwert (SD)	1.198,2 (402,4)
Median (min; max)	1.200 (0; 2.230)
Veränderung seit Baseline	
Mittelwert (SD)	-37,8 (237,8)
Median (min; max)	-36,0 (-1.338; 779)
Woche 12	
n	240
Mittelwert (SD)	928,0 (527,5)
Median (min; max)	979,0 (0; 2025)
Veränderung seit Baseline	
Mittelwert (SD)	-312,1 (466,5)
Median (min; max)	-208,5 (-2.000; 958)
Woche 16	
n	210
Mittelwert (SD)	875,7 (534,2)
Median (min; max)	914,0 (0; 1997)
Veränderung seit Baseline	
Mittelwert (SD)	-355,8 (474,8)
Median (min; max)	-268,5 (-2.000; 771)
Woche 20	
n	183
Mittelwert (SD)	807,5 (534,2)
Median (min; max)	850,0 (0; 1915)
Veränderung seit Baseline	
Mittelwert (SD)	-403,7 (505,8)
Median (min; max)	-292,0 (-1.999; 729)

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; SD: Standardabweichung.

Studie 165-302

Während des 8-wöchigen Studienabschnitts 2 der Studie 165-302 ist die Phe-Konzentration im Blut bei Verabreichung des jeweiligen Placebos („low dose Placebo“ bzw. „high dose Placebo“) statistisch signifikant stärker angestiegen als bei Verabreichung der jeweiligen Dosis Pegvaliase (20 bzw. 40 mg/Tag). Für den Vergleich von 20 mg/Tag Pegvaliase gegenüber „low dose Placebo“ lag der LS Mean bei -879,7 (95%-KI: [-1101,5; -657,8]; $p < 0,0001$), für den Vergleich von 40 mg/Tag Pegvaliase gegenüber „high dose Placebo“ lag der LS Mean bei -559,5 (95%-KI: [-800,4; -318,6]; $p < 0,0001$), s. Tabelle 22.

Tabelle 22: Ergebnisse zum Endpunkt "Phenylalaninkonzentration im Blut" in Studienabschnitt 2 der Studie 165-302 (ITT-Population, $N_{\text{ges}} = 95$)

Studie 165-302	20 mg Pegvaliase N = 34	Low dose Placebo N = 5	40 mg Pegvaliase N = 32	High dose Placebo N = 14
Baseline Studienabschnitt 2				
Mittelwert (SD)	629,1 (574,6)	616,4 (527,0)	529,3 (567,9)	508,2 (363,7)
Woche 8 Studienabschnitt 2				
Mittelwert (SD)	635,2 (576,5)	1507,4 (358,1)	661,1 (642,0)	1164,4 (343,3)
Veränderung von Baseline zu Woche 8				
Mittelwert (SD)	-15,4 (242,3)	934,9 (580,7)	109,2 (318,7)	599,0 (507,4)
LS Mean [95%-KI] ¹⁾	14,1 [-109,2; 137,4]	893,7 [709,2; 1.078,3]	88,0 [-43,2; 219,2]	647,5 [445,2; 849,8]
Differenz der LS Mean [95%-KI] ¹⁾	-879,7 [-1101,5; -657,8]		-559,5 [-800,4; -318,6]	
p-Wert ²⁾	< 0,0001		< 0,0001	

¹⁾ Gemischtes Modell für wiederholte Messungen mit Berücksichtigung folgender Faktoren: Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite sowie Phe-Konzentration zu Baseline.

²⁾ Es wurde keine Angabe dazu identifiziert, welcher Test durchgeführt wurde.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Phe: Phenylalanin; SD: Standardabweichung.

Die durchschnittliche Veränderung der Phe-Konzentration im Blut zwischen naivem Baseline, d. h. dem Zeitpunkt vor erster Verabreichung von Pegvaliase, und Woche 41 des Studienabschnitts 4 kann Tabelle 23 entnommen werden. Nach Woche 41 liegt der Anteil an Personen, für die Angaben zur Phenylkonzentration vorliegen, bei weniger als 70 % der Studienpopulation. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse für diese Visiten nicht dargestellt.

Tabelle 23: Ergebnisse zum Endpunkt "Phenylalaninkonzentration im Blut" in Studienabschnitt 4 der Studie 165-302 (ITT-Population)

Studie 165-302	Jegliche Dosis N = 202
Woche 41 Studienabschnitt 4	
n	170
Mittelwert (SD)	451,2 (519,5)
Median (min; max)	193,8 (0; 1973)
Veränderung vom naiven Baseline¹⁾ zu Woche 41 von Studienabschnitt 4	
n	170
Mittelwert (SD)	-779,4 (583,4)
Prozentuale Änderung	-61,1 (45,4)
Median (min; max)	-823,0 (-2.209; 525)
Prozentuale Änderung	-83,9 (-100;184)

¹⁾ Der naive Baseline-Zeitpunkt ist der Zeitpunkt vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation in Studie 165-301 oder einer Phase-II-Studie.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; SD: Standardabweichung.

2.5.4 Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

2.5.5 Sicherheit

Die mediane Behandlungsdauer für Studie 165-301 beträgt 25,9 Wochen. Für Studie 165-302 beträgt die mediane Behandlungsdauer zum Datenschnitt vom 23.09.2016 63,4 Wochen. Für Studienabschnitt 2 der Studie 165-302 beträgt die mediane Behandlungsdauer für alle Studien- arme 8 Wochen. Unerwünschte Ereignisse wurden vom Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation bis zu 4 Wochen nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst.

Eine Übersicht über UE, UE CTCAE-Grad ≥ 3 , schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sowie UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, findet sich aufgeteilt nach Studie 165-301, Studienabschnitt 2 der Studie 165-302 sowie insgesamt für Studie 165-302 in Tabelle 24. Es ist zu beachten, dass ein Großteil der in Studie 165-301 behandelten Patientinnen und Patienten auch in Studie 165-302 eingeschlossen wurde. Die dargestellten Ergebnisse zu UE beziehen sich auf die jeweiligen Studien. Es erfolgt keine personenbezogene Darstellung über Studien hinweg.

Für die Vergleiche während Studienabschnitt 2 (20 mg/Tag Pegvaliase vs. „low dose Placebo“; 40 mg/Tag Pegvaliase vs. „high dose Placebo“) der Studie 165-302 wurden keine Effektschätzer und p-Werte vorgelegt.

Tabelle 24: Zusammenfassung der UE in den Studien 165-301 und 165-302

Patientinnen/Patienten mit mindestens einem ...	Studie 165-301 N = 261	Studie 165-302 Studienabschnitt 2				Studie 165-302 Gesamt N = 215
		20 mg Pegvaliase N = 34	Low dose Placebo N = 15	40 mg Pegvaliase N = 32	High dose Placebo N = 14	
UE	260 (99,6)	27 (79,4)	14 (93,3)	28 (87,5)	13 (92,9)	209 (97,2)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	39 (14,9)	0	0	2 (6,3)	0	30 (14,0)
Effektschätzer	-	n. a.		n. a.		-
SUE	26 (10,0)	0	1 (6,7)	2 (6,3)	0	26 (12,1)
Effektschätzer	-	n. a.		n. a.		-
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	29 (11,1)	0	0	0	0	12 (5,6)
Effektschätzer	-	n. a.		n. a.		-

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n. a.: nicht angegeben; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

In Studie 165-301 erlitten 29 Studienteilnehmende (11,1 %) ein UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte. Im vorliegenden Studienbericht ist angegeben, welcher Systemorganklasse oder welchem Preferred Term Ereignisse zuzuordnen sind, die zum Abbruch der Studienmedikation führten. Es ist allerdings darauf zu achten, dass die Studienmedikation bei einer Person aufgrund des Auftretens mehrerer UE abgebrochen worden sein konnte. Diese UE traten am häufigsten in den Systemorganklassen „Erkrankungen des Immunsystems“ (n = 10; 3,8 %), „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (n = 7; 2,7 %), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (n = 7; 2,7 %), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (n = 7; 2,7 %) sowie „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (n = 6; 2,3 %) auf. Die häufigsten dieser UE bezogen auf Preferred Term waren „Anaphylaktische Reaktionen“ (n = 6; 2,3 %) und „Arthralgie“ (n = 6; 2,3 %). Alle anderen Ereignisse führten bei weniger als 2 % der Studienpopulation zum Abbruch der Studienmedikation. In Studie 165-302 erlitten 12 Studienteilnehmende (5,6 %) ein UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte. Für diese Studie wurde keine Auflistung dieser UE identifiziert, die eine Zuordnung zu Systemorganklasse und Preferred Term ermöglicht.

Unerwünschte Ereignisse

Nahezu alle Patientinnen und Patienten erlitten in den Studie 165-301 und 165-302 mindestens ein UE. Die aufgetretenen UE nach Systemorganklasse und Preferred Term jeglichen Schweregrades mit Inzidenz ≥ 10 % in einer Studie, einem Studienabschnitt oder einem Behandlungsarm sind in Tabelle 25 dargestellt.

Tabelle 25: UE mit Inzidenz ≥ 10 % in den Studien 165-301 und 165-302

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Studie 165-301 N = 261	Studie 165-302 Studienabschnitt 2				Studie 165-302 Gesamt N = 215
		20 mg Pegvaliase N = 34	Low dose Placebo N = 15	40 mg Pegvaliase N = 32	High dose Placebo N = 14	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	232 (88,9)	12 (35,3)	6 (40,0)	12 (37,5)	4 (28,6)	169 (78,6)
Reaktion an Injektionsstelle	148 (56,7)	4 (11,8)	1 (6,7)	1 (3,1)	1 (7,1)	67 (31,2)
Blauer Fleck an Injektionsstelle	50 (19,2)	2 (5,9)	2 (13,3)	1 (3,1)	1 (7,1)	56 (26,0)
Fatigue	34 (13,0)	4 (11,8)	3 (20,0)	3 (9,4)	0	40 (18,6)
Pruritus an Injektionsstelle	65 (24,9)	1 (2,9)	0	1 (3,1)	0	35 (16,3)
Schmerzen an Injektionsstelle	56 (21,5)	1 (2,9)	1 (6,7)	1 (3,1)	0	30 (14,0)
Schwellung an Injektionsstelle	43 (16,5)	2 (5,9)	0	0	1 (7,1)	29 (13,5)
Erythem an Injektionsstelle	118 (45,2)	2 (5,9)	0	2 (6,3)	0	28 (13,0)
Schmerzen	29 (11,1)	0	0	0	0	25 (11,6)
Hautausschlag an Injektionsstelle	50 (19,2)	0	0	0	0	9 (4,2)
Pyrexie	34 (13,0)	0	0	1 (3,1)	0	13 (6,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	138 (52,9)	10 (29,4)	5 (33,3)	4 (12,5)	5 (35,7)	160 (74,4)
Infektionen der oberen Luftwege	42 (16,1)	1 (2,9)	3 (20,0)	0	2 (14,3)	71 (33,0)
Nasopharyngitis	49 (18,8)	4 (11,8)	0	1 (3,1)	1 (7,1)	69 (32,1)
Sinusitis	22 (8,4)	1 (2,9)	0	1 (3,1)	0	30 (14,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	201 (77,0)	10 (29,4)	2 (13,3)	5 (15,6)	4 (28,6)	133 (61,9)
Arthralgie	170 (65,1)	7 (20,6)	1 (6,7)	2 (6,3)	2 (14,3)	83 (38,6)
Rückenschmerzen	41 (15,7)	0	1 (6,7)	1 (3,1)	1 (7,1)	43 (20,0)
Schmerzen in den Extremitäten	46 (17,6)	1 (2,9)	0	1 (3,1)	1 (7,1)	39 (18,1)
Muskuloskeletale Schmerzen	31 (11,9)	1 (2,9)	0	0	0	26 (12,1)
Myalgie	18 (6,9)	0	1 (6,7)	2 (6,3)	0	22 (10,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	160 (61,3)	11 (32,4)	3 (20,0)	8 (25,0)	2 (14,3)	129 (60,0)
Hautausschlag	67 (25,7)	2 (5,9)	1 (6,7)	3 (9,4)	0	50 (23,3)
Pruritus	47 (18,0)	1 (2,9)	0	4 (12,5)	1 (7,1)	44 (20,5)
Urtikaria	48 (18,4)	2 (5,9)	0	1 (3,1)	0	37 (17,2)
Alopezie	20 (7,7)	2 (5,9)	2 (13,3)	0	1 (7,1)	31 (14,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	136 (52,1)	5 (14,7)	3 (20,0)	7 (21,9)	4 (28,6)	128 (59,5)
Erbrechen	37 (14,2)	1 (2,9)	0	1 (3,1)	1 (7,1)	46 (21,4)
Übelkeit	51 (19,5)	4 (11,8)	1 (6,7)	1 (3,1)	1 (7,1)	43 (20,0)
Diarrhö	24 (9,2)	2 (5,9)	0	2 (6,3)	0	42 (19,5)
Schmerzen im Oberbauch	15 (5,7)	1 (2,9)	0	1 (3,1)	1 (7,1)	22 (10,2)
Dyspepsie	17 (6,5)	0	0	0	0	22 (10,2)
Erkrankungen des Nervensystems	129 (49,4)	10 (29,4)	8 (53,3)	8 (25,0)	4 (28,6)	125 (58,1)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Studie 165-301 N = 261	Studie 165-302 Studienabschnitt 2				Studie 165-302 Gesamt N = 215
		20 mg Pegvaliase N = 34	Low dose Placebo N = 15	40 mg Pegvaliase N = 32	High dose Placebo N = 14	
Kopfschmerzen	82 (31,4)	6 (17,6)	3 (20,0)	2 (6,3)	4 (28,6)	84 (39,1)
Schwindel	41 (15,7)	1 (2,9)	1 (6,7)	2 (6,3)	0	37 (17,2)
Migräne	9 (3,4)	0	1 (6,7)	2 (6,3)	0	27 (12,6)
Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit	5 (1,9)	4 (11,8)	2 (13,3)	1 (3,1)	0	13 (6,0)
Lethargie	6 (2,3)	0	2 (13,3)	0	0	9 (4,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	80 (30,7)	5 (14,7)	3 (20,0)	3 (9,4)	2 (14,3)	99 (46,0)
Husten	21 (8,0)	0	0	0	2 (14,3)	37 (17,2)
Oropharyngeale Schmerzen	34 (13,0)	1 (2,9)	0	1 (3,1)	1 (7,1)	35 (16,3)
Verstopfte Nase	16 (6,1)	1 (2,9)	3 (20,0)	0	0	27 (12,6)
Verstopfte Nebenhöhle	7 (2,7)	2 (5,9)	0	1 (3,1)	0	24 (11,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	62 (23,8)	2 (5,9)	3 (20,0)	1 (3,1)	2 (14,3)	86 (40,0)
Prellung	26 (10,0)	1 (2,9)	2 (13,3)	1 (3,1)	0	28 (13,0)
Untersuchungen	73 (28,0)	4 (11,8)	4 (26,7)	4 (12,5)	2 (14,3)	81 (37,7)
Erniedrigte Aminosäurenwerte	2 (0,8)	0	0	0	0	32 (14,9)
Kreatin-Phosphokinase im Blut erhöht	13 (5,0)	0	2 (13,3)	1 (3,1)	1 (7,1)	10 (4,7)
Psychiatrische Erkrankungen	38 (14,6)	6 (17,6)	4 (26,7)	9 (28,1)	4 (28,6)	70 (32,6)
Angst	14 (5,4)	4 (11,8)	0	3 (9,4)	2 (14,3)	32 (14,9)
Schlaflosigkeit	6 (2,3)	1 (2,9)	0	3 (9,4)	0	23 (10,7)
Depression	2 (0,8)	1 (2,9)	2 (13,3)	2 (6,3)	0	19 (8,8)
Reizbarkeit	4 (1,5)	0	2 (13,3)	2 (6,3)	1 (7,1)	10 (4,7)
Geänderte Stimmung	1 (0,4)	0	0	1 (3,1)	2 (14,3)	4 (1,9)
Erkrankungen des Immunsystems	40 (15,3)	2 (5,9)	0	2 (6,3)	0	44 (20,5)
Saisonale Allergie	9 (3,4)	0	0	2 (6,3)	0	24 (11,2)
Erkrankungen des reproduktiven Systems und der Brust	13 (5,0)	3 (8,8)	0	3 (9,4)	1 (7,1)	31 (14,4)
Erkrankungen der Niere und der Harnwege	8 (3,1)	0	1 (6,7)	0	1 (7,1)	24 (11,2)
Erkrankungen des Bluts und des lymphatischen Systems	29 (11,1)	1 (2,9)	0	0	2 (14,3)	22 (10,2)
Lymphadenopathie	22 (8,4)	1 (2,9)	0	0	2 (14,3)	17 (7,9)
Vaskuläre Erkrankungen	17 (6,5)	0	0	0	0	22 (10,2)
Erkrankungen der Ohren und des Labyrinths	17 (6,5)	0	1 (6,7)	1 (3,1)	2 (14,3)	14 (6,5)

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Unerwünschte Ereignisse des Schweregrades 3 oder höher

In Studie 165-301 trat bei 39 Personen (14,9 %) mindestens ein UE des Schweregrades 3 oder höher auf. In Studie 165-302 trifft dies für 30 Personen (14,0 %) zu. Erkrankungen des Immunsystems mit Schweregrad 3 oder höher traten in Studie 165-301 bei 16 Personen (6,1 %) auf (s. Tabelle 26). Andere UE vom Schweregrad ≥ 3 traten gemäß Systemorganklasse oder Preferred Term weder in Studie 165-301 noch in Studie 165-302 bei mehr als 5 % der Patientinnen und Patienten auf.

Tabelle 26: UE des Schweregrades 3 oder höher mit Inzidenz ≥ 5 % in den Studien 165-301 und 165-302

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Studie 165-301 N = 261	Studie 165-302 Studienabschnitt 2				Studie 165-302 Gesamt N = 215
		20 mg Pegvaliase N = 34	Low dose Placebo N = 15	40 mg Pegvaliase N = 32	High dose Placebo N = 14	
Erkrankungen des Immunsystems	16 (6,1)	0	0	0	0	8 (3,7)

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In Studie 165-301 trat bei 26 Personen (10,0 %) mindestens ein SUE auf, in Studie 165-302 trifft dies für 26 Personen (12,1 %) zu. SUE im Bereich Erkrankungen des Immunsystems traten in Studie 165-301 bei 14 Personen (5,4 %) auf. SUE im Bereich Psychiatrische Erkrankungen traten bei 2 Personen (6,3 %) auf, die während Studienabschnitt 2 der Studie 165-302 mit 40 mg/Tag Pegvaliase behandelt wurden (s. Tabelle 27). Andere SUE traten gemäß Systemorganklasse und Preferred Term weder in Studie 165-301 noch in Studie 165-302 bei mehr als 5 % der Patientinnen und Patienten auf.

Tabelle 27: SUE mit Inzidenz ≥ 5 % in den Studien 165-301 und 165-302

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Studie 165-301 N = 261	Studie 165-302 Studienabschnitt 2				Studie 165-302 Gesamt N = 215
		20 mg Pegvaliase N = 34	Low dose Placebo N = 15	40 mg Pegvaliase N = 32	High dose Placebo N = 14	
Erkrankungen des Immunsystems	14 (5,4)	0	0	0	0	6 (2,8)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (0,8)	0	0	2 (6,3)	0	5 (2,3)

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Anaphylaxien gemäß NIAID/FAAN-Kriterien traten in Studie 165-301 bei 18 Personen (6,9 %) und in Studie 165-302 bei 11 Personen (5,1 %) auf. Nur bei 4 Personen (1,5 %) in Studie 165-301 erfüllten diese Ereignisse die Kriterien gemäß Brown für ein schweres Ereignis (s. Tabelle 28).

Tabelle 28: UE von besonderem Interesse in den Studien 165-301 und 165-302

Patientinnen/Patienten mit mindestens einer ...	Studie 165-301 N = 261	Studie 165-302 Studienabschnitt 2				Studie 165-302 Gesamt N = 215
		20 mg Pegvaliase N = 34	Low dose Placebo N = 15	40 mg Pegvaliase N = 32	High dose Placebo N = 14	
Anaphylaxie gemäß NIAID/FAAN-Kriterien						
UE	18 (6,9)	0	0	0	0	11 (5,1)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	11 (4,2)	0	0	0	0	7 (3,3)
SUE	k. A.	0	0	0	0	8 (3,7) ¹⁾
Anaphylaxie gemäß NIAID/FAAN-Kriterien und schweres Ereignis gemäß Browns Schweregrad-Einteilung	4 (1,5)	0	0	0	0	0

¹⁾ Drei dieser Ereignisse wurden vom Prüfpersonal als nicht-schwerwiegend gewertet und im Anschluss vom pU als schwerwiegend eingeschätzt.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; NIAID/FAAN: National Institute of Allergy and Infectious Disease and Food Allergy and Anaphylaxis Network; pU: pharmazeutischer Unternehmer; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Pegvaliase

Pegvaliase ist für die Behandlung von Patientinnen und „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 Mikromol/l)“ [8].

In Studie 165-301 sollten Pegvaliase-naive Patientinnen und Patienten mit einer Phe-Konzentration $\geq 600 \mu\text{mol/l}$ eingeschlossen werden. Aus den vorhandenen Daten geht allerdings hervor, dass mindestens 2 Personen zu Baseline eine Phe-Konzentration $< 600 \mu\text{mol/l}$ aufwiesen. Es ist unklar, ob dies auf weitere Personen zutrifft.

Die Grundlage der Therapie von PKU bildet eine phenylalaninarme Diät in Kombination mit einer Einnahme von Aminosäuren [14]. Für Personen mit PKU, „die nachweislich auf eine solche Therapie ansprechen“ [6], steht zusätzlich Sapropterin zur Behandlung der Hyperphenylalaninämie als medikamentöse Behandlungsoption zur Verfügung.

In Studie 165-301 wurden die Pegvaliase-naiven Patientinnen und Patienten ab Amendment 1 des Studienprotokolls über ihren vergangenen Gebrauch von Sapropterin befragt. 196 (87,5 %) der befragten 224 Personen wurden innerhalb der 6 Monate vor Screening-Visite mit Sapropterin behandelt. 144 (73,5 %) dieser 196 Personen hatten auf die Behandlung nicht angesprochen. Ein Ansprechen war definiert als klinisch relevante Verringerung der Phe-Konzentration im Blut gemäß Einschätzung des Untersuchenden und eine Behandlungsdauer von mindestens 4 Wochen. Die genaue Anzahl an Patientinnen und Patienten, die vor Einschluss in die Studie Sapropterin erhalten haben, und auch die genaue Anzahl an Patientinnen und Patienten, die trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind, ist unklar.

In Studie 165-301 wurden Personen im Alter von 16 bis 55 Jahren eingeschlossen. 11 der 261 (4,2 %) eingeschlossenen Personen hatten zu Baseline ein Alter zwischen 16 und 18 Jahren. Es liegen keine Daten für Personen mit einem Alter von mehr als 55 Jahren vor, die ebenfalls vom Anwendungsgebiet umfasst sind.

In Studie 165-302 wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die bereits in Studie 165-301 oder in einer Phase-II-Studie mit Pegvaliase behandelt wurden. In Studie 165-301 erhielten eingeschlossene Personen Pegvaliase entsprechend dem gemäß Zulassung empfohlenen Dosierungsschema bestehend aus Induktion, Titration und Erhaltung. Die Zieldosierung in Studie 165-301 war allerdings nicht individuell auf die Erreichung von Phe-Blutwerten zwischen 120 und 600 $\mu\text{mol/l}$ abgestimmt wie dies gemäß Zulassung erfolgen soll. Auch in Studie 165-302 ist nicht vorgegeben, dass die Dosis der Erhaltungstherapie individuell auf die gemäß Zulassung vorgegebenen Phe-Blutwerte zwischen 120 und 600 $\mu\text{mol/l}$ abgestimmt wird.

Die Studien 165-301 und 165-302 wurden ausschließlich in amerikanischen Studienzentren durchgeführt.

3.2 Design und Methodik der Studien

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Studien 165-301 und 165-302 berücksichtigt. In Studie 165-301 wurden Pegvaliase-naive Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die anschließend in Studie 165-302 übergehen konnten.

Studie 165-301

Es handelt sich um eine offene, randomisierte, multizentrische Studie der Phase III, in der verschiedene Dosierungen des Wirkstoffs Pegvaliase während einer Induktions-, einer Titrations- und einer Erhaltungsphase miteinander verglichen werden. Die Zieldosierungen für die beiden Behandlungsarme entsprechen 20 bzw. 40 mg/Tag Pegvaliase. Beide Zieldosierungen sind von der Zulassung umfasst und das Dosierungsschema bestehend aus Induktion, Titration und Erhaltung entspricht dem gemäß Zulassung empfohlenen Dosierungsschema. Die Zieldosierung in Studie 165-301 war allerdings, wie bereits erläutert, nicht wie gemäß Zulassung empfohlen individuell auf die Erreichung von Phe-Blutwerten zwischen 120 und 600 µmol/l abgestimmt. Im Rahmen der Nutzenbewertung ist ein Vergleich der verschiedenen Dosierungen des gleichen Wirkstoffs nicht relevant. Daher wird ausschließlich die Gesamtpopulation der Studie herangezogen.

In die Studie sollten Patientinnen und Patienten mit einer Phe-Konzentration ≥ 600 µmol/l eingeschlossen werden, die Pegvaliase zuvor nicht verabreicht bekamen. Wie bereits erläutert ist unklar, wie viele Personen zu Baseline eine Phe-Konzentration < 600 µmol/l aufwiesen. Die mittlere und mediane Konzentration lag bei über 1.200 µmol/l.

Bei 54 Patientinnen und Patienten (20,7 %) wurde die Einnahme der Studienmedikation vorzeitig abgebrochen, bei 48 Personen (18,4 %) wurde die Studie vorzeitig abgebrochen. Die Studie wurde hauptsächlich auf Wunsch der Studienteilnehmenden oder aufgrund von UE abgebrochen. Die mediane Behandlungsdauer in der Studie betrug 25,9 Wochen. Obwohl die Studienteilnehmenden laut Studienprotokoll 3-mal täglich 500 mg Tyrosin einnehmen sollten, nahm nur 24,1 % der Studienpopulation während der Studie Tyrosin als Begleitmedikation zu sich.

Alle in die Studie eingeschlossenen Personen wiesen mindestens eine Protokollverletzung auf, bei 155 Personen (59,4 %) wurde mindestens eine bedeutende Protokollverletzung („major deviation“) festgestellt. Bei 122 Personen (46,7 %) trat eine bedeutende Protokollverletzung auf, da eine Prozedur nicht durchgeführt wurde, bei 88 Personen (33,7 %) traten bedeutende Dosisabweichungen auf, bei 10 Personen (3,8 %) traten bedeutende Verletzungen der Einschlusskriterien auf und bei 2 Personen (0,8 %) wurde das vorgegebene Zeitfenster bedeutend nicht eingehalten. Gemäß klinischem Review traten wichtige Protokollverletzungen („important deviations“) bei 11 Personen bezüglich der Einschlusskriterien auf, bei 2 dieser Personen lagen Abweichungen von den im Protokoll angegebenen Diätvorgaben vor. Bei 49 Personen traten wichtige Protokollverletzungen bezüglich der Dosierung auf. Bei 22 Personen lag eine Abweichung vom vorgegebenen Titrationsschema vor und bei 19 Personen fehlte das Dokument, in dem von den Studienteilnehmenden festgehalten wurde, wann welche Dosis Pegvaliase verabreicht wurde und ob vermutlich ein UE aufgetreten ist. Zusätzlich verpassten 12 Personen mindestens 7 aufeinanderfolgende Dosen der Studienmedikation und 7 Personen injizierten zu hohe Dosen der Studienmedikation. Es ist unklar, wie stark die Protokollverletzungen die Ergebnisse der Studie beeinflusst haben.

Ab Amendment 2 des Studienprotokolls wurden Angaben zur Diät verändert, um eine stabilere Überwachung der Diät zu ermöglichen und es wurde eine zusätzliche Handlungsanleitung für die

Aufrechterhaltung der Diät ergänzt. Der Einfluss dieser Maßnahmen auf die Ergebnisse lässt sich auf Basis dieser Angaben nicht beurteilen.

Nach Abschluss der Studie konnten die Patientinnen und Patienten in Studie 165-302 aufgenommen werden. Zusätzlich konnten Studienteilnehmende im Ermessen des Studienpersonals und der medizinischen Monitore bereits vor Vollendung von 26 Wochen für den Einschluss in Studie 165-302 geeignet sein, wenn sie durch einen schnellen Abfall geringe Phe-Level erreichten und die Zieldosis für mindestens 2 Wochen erhalten haben.

Das Verzerrungspotential wird auf Studien- und Endpunktebene als hoch eingeschätzt, da für diese Studie kein valider Vergleich von Pegvaliase gegenüber einer anderen Behandlung vorliegt.

Studie 165-302

Es handelt sich um eine Studie der Phase III, die sich aus vier verschiedenen Studienabschnitten zusammensetzt. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zuvor an einer von mehreren Studien zu Pegvaliase teilnahmen und für mindestens 14 Tage eine stabile Dosis Pegvaliase erhalten haben. Für die der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Fragestellung sind lediglich die Studienabschnitte 2 (randomisierte, doppelblinde Beendigung („discontinuation“)) und 4 (nicht-verblindete Langzeitextension) der Studie 165-302 von Relevanz.

Für Studienabschnitt 2 wurde ein randomisiertes Absetzdesign verwendet. Studienteilnehmende, die in Studienabschnitt 1 Pegvaliase mit einer Dosierung von 20 mg/Tag erhalten haben, wurden 2:1 auf 20 mg/Tag Pegvaliase oder ein entsprechendes Placebo („low dose Placebo“) randomisiert. Studienteilnehmende, die in Studienabschnitt 1 Pegvaliase mit einer Dosierung von 40 mg/Tag erhalten haben, wurden 2:1 auf 40 mg/Tag Pegvaliase oder ein entsprechendes Placebo („high dose Placebo“) randomisiert. Die Randomisierungen waren stratifiziert nach Phe-Konzentrationen (durchschnittlicher Wert der beiden letzten Messungen in Studienabschnitt 1; ≤ 600 oder > 600 μmol) und ADHD-Unaufmerksamkeitsscore (Baseline-Wert aus Studie 165-301; ≤ 12 oder > 12 oder fehlende Angabe). In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Vergleiche zwischen denjenigen Studienarmen berücksichtigt, für die eine randomisierte Zuteilung erfolgte: 20 mg/Tag Pegvaliase vs. „low dose Placebo“; 40 mg/Tag Pegvaliase vs. „high dose Placebo.“

Ab Amendment 2 des Studienprotokolls wurden in Studienabschnitt 2 nur noch Personen eingeschlossen, die eine mindestens 20%ige Reduktion der Phe-Konzentration im Blut im Vergleich zum naiven Baseline aus der Vorläuferstudie aufwiesen. Da zuvor bereits Personen in diesen Studienabschnitt eingeschlossen und auf die verschiedenen Studienarme randomisiert wurden, wurde die primäre Analysepopulation für diesen Studienabschnitt geändert. In der mITT-Analyse wurden nur noch Personen berücksichtigt, die eine mindestens 20%ige Reduktion der Phe-Konzentration im Blut im Vergleich zum naiven Baseline aus der Vorläuferstudie aufwiesen. Für die Nutzenbewertung wird im Gegensatz dazu die ITT-Population mit allen randomisierten Personen als primäre Analysepopulation herangezogen. Eine Beschränkung auf Patientinnen und Patienten, die eine bestimmte Reduktion der Phe-Konzentration erreicht hatten, erscheint beim vorliegenden Anwendungsgebiet nicht sachgerecht.

Während Studienabschnitt 2 wurde für einen Teil der zuvor behandelten Personen die Verabreichung von Pegvaliase für 8 Wochen abgesetzt. In die Studie wurden Personen eingeschlossen, die bereits in vorherigen Studien Pegvaliase erhalten haben und die entsprechende Studie abgeschlossen haben. Somit wurden Personen, die eine der Vorläuferstudien abgebrochen hatten – z. B. aufgrund von UE oder auf eigenen Wunsch – nicht in Studie 165-302 eingeschlossen und

wurden somit auch nicht für den randomisierten Vergleich während Studienabschnitt 2 berücksichtigt. Die Absetzprüfung in Studienabschnitt 2 wurde somit an einer selektierten Population durchgeführt. Ein randomisierter Vergleich zwischen Pegvaliase und einer alternativen Behandlung an einer unselektierten und bezüglich Pegvaliase naiven Population wurde nicht durchgeführt. Dies wäre eine relevante Untersuchung für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung.

Während Studienabschnitt 4 der Studie sollten alle Patientinnen und Patienten eine Dosierung von 40 mg/Tag Pegvaliase erhalten, sofern keine vorherigen UE dagegensprechen oder sofern sie zuvor an Studie PAL-003 teilgenommen haben (n = 11). Dosissteigerungen auf 60 mg/Tag waren frühestens nach 52-wöchiger Verabreichung von Pegvaliase möglich. Dosisreduktionen (auf 40, 20, 10 oder 5 mg/Tag) konnten vorgenommen werden, falls dies aufgrund von UE oder Hypophenylalanämie gerechtfertigt erschien. Somit war, wie bereits erläutert, in dieser Studie nicht vorgesehen, die Dosis der Erhaltungstherapie individuell auf die gemäß Zulassung vorgegebenen Phe-Blutwerte zwischen 120 und 600 µmol/l Pegvaliase abzustimmen. Es ist unklar, wie viele Personen die vorgegebenen Phe-Blutwerte nicht erreicht haben und keine Dosisanpassung erhalten haben oder trotz Zielwerterreichung auf 40 mg/Tag Pegvaliase hochtitriert wurden.

Der vorliegende Studienbericht (Datenschnitt: 23.09.2016) enthält finale Daten für die Studienabschnitte 1, 2 und 3 und Daten über 41 Wochen aus Studienabschnitt 4. In Modul 4 des Herstellerdossiers werden zusätzlich Ergebnisse für einen Datenschnitt vom 05.02.2018 aufgeführt. Dieser Datenschnitt vom 05.02.2018 wurde vom pU durchgeführt, um auf Kritikpunkte der europäischen Zulassungsbehörde zu reagieren. Für diesen Datenschnitt wurden Ergebnisse für Wirksamkeitsendpunkte vorgelegt, es wurden allerdings keine Ergebnisse für die Endpunktkategorie Sicherheit vorgelegt. Die dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf alle Patientinnen und Patienten, die in Studie 165-301 eingeschlossen wurden. Ergebnisse zu Personen, die nach Teilnahme an anderen Vorläuferstudien in Studie 165-302 eingeschlossen wurden, wurden für diesen Datenschnitt nicht identifiziert. Dies betrifft 12 Personen (5,6 % der Studienpopulation). Es ist unklar, wie viele Personen zu diesem Zeitpunkt bereits aus der Studie ausgeschieden waren. Zudem enthalten die SAS-Auszüge, die in Modul 4 des Herstellerdossiers referenziert werden, den Hinweis, dass es sich um einen Entwurf („Draft“) handle. Daher werden in der Nutzenbewertung die Ergebnisse des Studienberichts mit Datenschnitt vom 23.09.2016 dargestellt.

Alle in die Studie eingeschlossenen Personen wiesen mindestens eine Protokollverletzung auf, bei 164 Personen (76,3 %) wurde mindestens eine bedeutende Protokollverletzung („major deviation“) festgestellt. Bei 137 Personen (63,7 %) trat eine bedeutende Protokollverletzung auf, da eine Prozedur nicht durchgeführt wurde, bei 111 Personen (51,6 %) traten bedeutende Dosisabweichungen auf, bei 31 Personen (14,4 %) wurde das vorgegebene Zeitfenster bedeutend nicht eingehalten und bei 13 Personen (6,0 %) traten bedeutende Verletzungen der Einschlusskriterien auf. Gemäß klinischem Review traten wichtige Protokollverletzungen („important deviations“) in der mITT-Population während Studienabschnitt 2 bei 18 Personen aufgrund von Abweichungen von der vorgegebenen Proteineinnahme auf, 2 Personen erhielten nicht die vorgesehene Studienmedikation und bei ebenfalls 2 Personen fehlte das Dokument, in dem von den Studienteilnehmenden festgehalten wurde, wann welche Dosis Pegvaliase verabreicht wurde und ob vermutlich ein UE aufgetreten ist. Angaben für die ITT-Population wurden nicht identifiziert. Ebenso ist unklar, wie viele der Protokollverletzungen in den einzelnen Studienarmen aufgetreten sind. Insgesamt ist unklar, wie stark die Protokollverletzungen die Ergebnisse der Studie beeinflusst haben. Im Studienbericht wird davon ausgegangen, dass die Protokollverletzungen die Schlussfolgerungen bezüglich der Wirksamkeit nicht beeinflusst haben.

Angaben zur Änderung der Protein- und Phenylalanineinnahme wurden für die ITT-Population während Studienabschnitt 2 nicht identifiziert. Auf Basis der Untersuchungen der mITT-Population scheinen die sich zwischen den Studienarmen unterscheidenden Änderungen keinen bedeutenden Einfluss auf die primären Wirksamkeitsergebnisse der Studie gehabt zu haben.

Ab Amendment 2 des Studienprotokolls wurden Angaben zur Diät verändert, um eine stabilere Überwachung der Diät zu ermöglichen und es wurde eine zusätzliche Handlungsanleitung für die Aufrechterhaltung der Diät ergänzt. Der Einfluss dieser Maßnahmen auch auf die Ergebnisse in Studienabschnitt 4 lässt sich auf Basis dieser Angaben nicht beurteilen.

Das Verzerrungspotential für Studienabschnitt 2 wird als niedrig eingeschätzt. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist allerdings durch die 8-wöchige Dauer des randomisierten Vergleichs eingeschränkt. Bei Studienabschnitt 4 handelt es sich um eine Langzeitextension ohne Kontrollarm. Insofern wird das Verzerrungspotential für diesen Studienabschnitt als hoch eingeschätzt.

3.3 Wirksamkeit

Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Erfassung von UE erhoben. Alle UE werden ab der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis 4 Wochen nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation berichtet. Es ist davon auszugehen, dass der Vitalstatus bei Personen, die vorzeitig aus den Studien ausgeschieden sind, nicht mehr erfasst wurde.

In Studie 165-301 wurde ein Todesfall festgestellt, für den kein Zusammenhang zur Verabreichung der Studienmedikation besteht. Die Person starb durch einen Stromschlag.

Im Verlauf der Studie 165-302 wurde kein Todesfall festgestellt.

Morbidität

Die Endpunkte „POMS“, „PKU-POMS“ und „ADHD-RS-IV“ werden aufgrund erheblicher Unsicherheiten bezüglich der Validität in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen. Beim Endpunkt „Phenylalaninkonzentration im Blut“ handelt es sich um einen klinisch relevanten Laborparameter zur Diagnose und Therapiesteuerung, der allerdings nicht als direkt patientenrelevant erachtet wird. Ausführlichere Erläuterung diesbezüglich finden sich in Kapitel 2.4.2.

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Auf Basis der vorliegenden Daten ist keine valide Aussage zur relativen Wirksamkeit von Pegvaliase bezüglich patientenrelevanter Endpunkte möglich.

3.4 Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

3.5 Sicherheit

In Modul 4 des Herstellerdossiers werden UE für alle Personen dargestellt, die in Studie 165-301 (N = 261) eingeschlossen wurden, sowie für alle Personen, die Pegvaliase in verschiedenen Studien nach dem I/T/M-Regime (N = 285) erhalten haben. Es wird für diese Populationen u. a. die Anzahl an Personen berichtet, die während der gesamten Behandlung mit Pegvaliase, nicht auf eine Studie beschränkt, UE erlitten. Diese Angaben wurden in den Studienunterlagen nicht identifiziert. In Modul 4 des Herstellerdossiers ist als Quelle der Daten das „Summary of clinical safety“ angegeben, das bei der europäischen Zulassungsbehörde eingereicht wurde. Dokumente, auf die im „Summary of clinical safety“ verwiesen wird, wurden in den eingereichten Unterlagen nicht identifiziert.

In der Nutzenbewertung wird die Anzahl an Personen mit UE einzeln für die beiden Studien 165-301 und 165-302 dargestellt. Da ein Großteil der Studienteilnehmenden aus Studie 165-301 anschließend an Studie 165-302 teilnahm, können Personen, die in Studie 165-302 ein UE erlitten, auch bereits zuvor in Studie 165-301 ein UE erlitten haben. Die Anzahl an Personen, auf die dies zutrifft, ist unklar. Die Anzahl an Personen, die während der gesamten Behandlungsdauer von Pegvaliase mindestens ein UE erlitt, kann aus den in der Nutzenbewertung dargestellten Ergebnissen nicht nachvollzogen werden.

Die mediane Behandlungsdauer für Studie 165-301 beträgt 25,9 Wochen. Für Studie 165-302 beträgt die mediane Behandlungsdauer zum Datenschnitt vom 23.09.2016 63,4 Wochen. Für Studienabschnitt 2 der Studie 165-302 beträgt die mediane Behandlungsdauer für alle Studienarme 8 Wochen. Unerwünschte Ereignisse wurden vom Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation bis zu 4 Wochen nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst.

Nahezu alle der in die Studien 165-301 und 165-302 eingeschlossenen Personen erlitten in der jeweiligen Studie mindestens ein UE. Unerwünschte Ereignisse des Schweregrads ≥ 3 traten in Studie 165-301 bei 39 Personen (14,9 %), in Studie 165-302 bei 30 Personen (14,0 %) auf. SUE traten in Studie 165-301 bei 26 Personen (10,0 %) auf, in Studie 165-302 bei 26 Personen (12,1 %). In Studie 165-301 führten UE bei 29 Personen (11,1 %) zum Abbruch der Studienmedikation, in Studie 165-302 bei 12 Personen (5,6 %). Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass in Studie 165-302 nur diejenigen Patientinnen und Patienten eingeschlossen und beobachtet wurden, die eine der Vorläuferstudien abgeschlossen hatten. Somit wurden Personen, die eine der Vorläuferstudien aufgrund eines UE abgebrochen hatten, nicht in Studie 165-302 eingeschlossen und beobachtet wurden. Anaphylaxien gemäß NIAID/FAAN-Kriterien traten bei 18 (6,9 %) der Personen in Studie 165-301 und bei 11 (5,1 %) der Personen in Studie 165-302 auf. Anaphylaxien, die ebenfalls die Kriterien gemäß Brown für schwere Ereignisse erfüllten, traten ausschließlich in Studie 165-301 auf (bei 4 Personen [1,5 %]). In Studienabschnitt 2 der Studie 165-302 ist in keinem Behandlungsarm ein UE von besonderem Interesse aufgetreten.

Vergleichende Daten liegen für einen Zeitraum von 8 Wochen gegenüber Placebo vor. Für diese Vergleiche während Studienabschnitt 2 der Studie 165-302 wurden keine Effektschätzer und p-Werte vorgelegt (20 mg/Tag Pegvaliase vs. „low dose Placebo“; 40 mg/Tag Pegvaliase vs. „high dose Placebo“). Dies gilt sowohl für UE vom Schweregrad ≥ 3 , SUE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, als auch für die Aufteilung der UE nach Systemorganklasse und Preferred Term. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für Studie 165-301 und für Studienabschnitt 4 der Studie 165-302 als hoch eingeschätzt. Für Studienabschnitt 2 der Studie 165-302 wird das Verzerrungspotential als niedrig eingeschätzt. Neben der geringen Zeitdauer des

Vergleichs von 8 Wochen ist anzumerken, dass durch das Studiendesign ausschließlich Personen für diesen Vergleich berücksichtigt wurden, die bereits zuvor Pegvaliase erhalten und eine der Vorläuferstudien abgeschlossen hatten. Ein randomisierter Vergleich zwischen Pegvaliase und einer alternativen Behandlung an einer unselektierten und bezüglich Pegvaliase naiven Population wäre auch für die Einschätzung des Zusatznutzens von Pegvaliase bezüglich der Endpunktkategorie Sicherheit hilfreich gewesen.

Laut EPAR (European Public Assessment Report) stellen akute systemische Hypersensitivitätsreaktionen das wichtigste Sicherheitsbedenken von Pegvaliase dar. In der Produktinformation seien aus diesem Grund detaillierte Warnhinweise aufgeführt, um solche Ereignisse zu vermeiden bzw. zu behandeln, falls sie auftreten. Das CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) sieht die vorhandenen Risikominimierungsstrategien als adäquat an, um dem Risiko akuter systemischer Hypersensitivitätsreaktionen und anderen assoziierten Risiken zu begegnen [7].

Des Weiteren wird im EPAR ausgeführt, dass die mit einer Hypophenylalaninämie assoziierten Risiken bislang unzureichend verstanden werden. Daher sind Hypophenylalaninämien in den Sicherheitsspezifikationen aufgeführt und sollen in der geplanten Beobachtungsstudie 165-501 untersucht werden [7]. Hypophenylalaninämien wurden in den Studien 165-301 und 165-302 nicht als vorab definierte UE von besonderem Interesse untersucht.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Auf Basis der vorliegenden Daten ist keine valide Aussage zur langfristigen Sicherheit von Pegvaliase im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen möglich.

4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Behandlung mit Pegvaliase darf nur von Ärztinnen und Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Phenylketonurie verfügen.

5 Zusammenfassung der Bewertung

Pegvaliase ist zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und „Patienten ab dem Alter von 16 Jahren mit Phenylketonurie (PKU), deren Phenylalaninwerte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phenylalaninwerte im Blut von über 600 Mikromol/l)“ [8]. Die Nutzenbewertung von Pegvaliase basiert auf den zulassungsbegründenden Studien 165-301 und 165-302. Bei Studie 165-301 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische Studie der Phase III, in der verschiedene Dosierungen des Wirkstoffs Pegvaliase während einer Induktions-, einer Titrations- und einer Erhaltungsphase miteinander verglichen werden. In beiden Studienarmen erhalten Patientinnen und Patienten Pegvaliase, es unterscheidet sich lediglich die Zieldosierung. Im Rahmen der Nutzenbewertung ist ein Vergleich der verschiedenen Dosierungen des gleichen Wirkstoffs nicht relevant. Daher wird ausschließlich die Gesamtpopulation der Studie herangezogen. Bei Studie 165-302 handelt es sich um eine Studie der Phase III, die sich aus vier verschiedenen Studienabschnitten zusammensetzt. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zuvor an einer von mehreren Studien zu Pegvaliase teilnahmen und für mindestens 14 Tage eine stabile Dosis Pegvaliase erhalten haben. Für die der Nutzenbewertung zugrundeliegende Fragestellung sind lediglich die Studienabschnitte 2 (randomisierte, doppelblinde Beendigung [„discontinuation“]) und 4 (nicht-verblindete Langzeitextension) der Studie 165-302 von Relevanz.

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

Tabelle 29: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien 165-301 und 165-302

Endpunkt	Ergebnis				Effekt
Mortalität					
Todesfälle ¹⁾ , n (%)					
Studie 165-301 (N = 261)	1 (0,4)				-
Studie 165-302 (N = 215)	0 (0)				-
Studienabschnitt 2 der Studie 165-302	Pegvaliase 20 mg/Tag (N = 34)	Low dose Placebo (N = 15)	Pegvaliase 40 mg/Tag (N = 32)	High dose Placebo (N = 14)	
	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	n. b.
Sicherheit ²⁾					
UE CTCAE-Grad ≥ 3, n (%)					
Studie 165-301 (N = 261)	39 (14,9)				-
Studie 165-302 (N = 215)	30 (14,0)				-
Studienabschnitt 2 der Studie 165-302	Pegvaliase 20 mg/Tag (N = 34)	Low dose Placebo (N = 15)	Pegvaliase 40 mg/Tag (N = 32)	High dose Placebo (N = 14)	
	0 (0)	0 (0)	2 (6,3)	0 (0)	n. b.

Endpunkt	Ergebnis				Effekt
<i>SUE, n (%)</i>					
Studie 165-301 (N = 261)				26 (10,0)	-
Studie 165-302 (N = 215)				26 (12,1)	-
Studienabschnitt 2 der Studie 165-302	Pegvaliase 20 mg/Tag (N = 34)	Low dose Placebo (N = 15)	Pegvaliase 40 mg/Tag (N = 32)	High dose Placebo (N = 14)	
	0 (0)	1 (6,7)	2 (6,3)	0 (0)	n. b.
<i>UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)</i>					
Studie 165-301 (N = 261)				29 (11,1)	-
Studie 165-302 (N = 215)				12 (5,6)	-
Studienabschnitt 2 der Studie 165-302	Pegvaliase 20 mg/Tag (N = 34)	Low dose Placebo (N = 15)	Pegvaliase 40 mg/Tag (N = 32)	High dose Placebo (N = 14)	
	0 (0)	0 (0)	0 (0)	(0)	n. b.
UE von besonderem Interesse					
<i>Anaphylaxie gemäß NIAID/FAAN-Kriterien, n (%)</i>					
Studie 165-301 (N = 261)				18 (6,9)	-
Studie 165-302 (N = 215)				11 (5,1)	-
Studienabschnitt 2 der Studie 165-302	Pegvaliase 20 mg/Tag (N = 34)	Low dose Placebo (N = 15)	Pegvaliase 40 mg/Tag (N = 32)	High dose Placebo (N = 14)	
	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	n. b.
<i>Anaphylaxie gemäß NIAID/FAAN-Kriterien und schweres Ereignis gemäß Browns Schweregrad-Einteilung, n (%)</i>					
Studie 165-301 (N = 261)				4 (1,5)	-
Studie 165-302 (N = 215)				0 (0)	-
Studienabschnitt 2 der Studie 165-302	Pegvaliase 20 mg/Tag (N = 34)	Low dose Placebo (N = 15)	Pegvaliase 40 mg/Tag (N = 32)	High dose Placebo (N = 14)	
	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	n. b.

¹⁾ Todesfälle wurden im Rahmen der Erfassung von UE erhoben.

²⁾ Der Großteil der Personen, die in Studie 165-302 ein UE erlitten, kann bereits zuvor in Studie 165-301 ein UE erlitten haben. Somit kann die Anzahl an Personen, die während der gesamten Behandlungsdauer von Pegvaliase mindestens ein UE erlitt, aus den in der Nutzenbewertung dargestellten Ergebnissen nicht nachvollzogen werden.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n. b.: Effektschätzer und p-Wert wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht berechnet; NIAID/FAAN: National Institute of Allergy and Infectious Disease and Food Allergy and Anaphylaxis Network; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Referenzen

1. **Bacci ED, Wyrwich KW, Gries KS, Chen Y, Jain R, Konkol L, et al.** An adaptation of the profile of mood states for use in adults with phenylketonuria. *J Inborn Errors Metab Screen* 2016;4:1-11.
2. **BioMarin Pharmaceutical.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Pegvaliase (Palynziq) [unveröffentlicht]. 28.06.2019.
3. **BioMarin Pharmaceutical.** 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; study 165-302; clinical study report. 2017.
4. **BioMarin Pharmaceutical.** 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; study 165-301; clinical study report. 2017.
5. **Brown SG.** Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(2):371-376.
6. **European Medicines Agency (EMA).** Kuvan: European public assessment report; product information EMEA/H/C/000943 [online]. 04.03.2019. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 17.09.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kuvan-epar-product-information_de.pdf.
7. **European Medicines Agency (EMA).** Palynziq (pegvaliase): European public assessment report; variation EMEA/H/C/004744 [online]. 29.05.2019. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 17.09.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/palynziq-epar-public-assessment-report_en.pdf.
8. **European Medicines Agency (EMA).** Palynziq: European public assessment report; product information EMEA/H/C/004744 [online]. 29.05.2019. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 17.09.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/palynziq-epar-product-information_de.pdf.
9. **Longo N, Arnold GL, Pridjian G, Enns GM, Ficicioglu C, Parker S, et al.** Long-term safety and efficacy of sapropterin: the PKUDOS registry experience. *Mol Genet Metab* 2015;114(4):557-563.
10. **Loprinzi Brauer CE, Motosue MS, Li JT, Hagan JB, Bellolio MF, Lee S, 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.
11. **McNair DM, Lorr M, Droppelmann LF.** POMS: profile of mood states; manual. North Tonawanda: Multi-Health Systems; 1992.
12. **Norcross JC, Guadagnoli E, Prochaska JO.** Factor structure of the Profile of Mood States (POMS): two partial replications. *J Clin Psychol* 1984;40(5):1270-1277.

13. **Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Jr., Bock SA, Branum 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):391-397.
14. **Van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Belanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al.** The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):162.
15. **Wyrwich KW, Auguste P, Yu R, Zhang C, Dewees B, Winslow B, et al.** Evaluation of neuropsychiatric function in phenylketonuria: psychometric properties of the ADHD rating scale-IV and adult ADHD self-report scale inattention subscale in phenylketonuria. *Value Health* 2015;18(4):404-412.
16. **Wyrwich KW, Gries KS, Al-Jassar G, Bacci ED, Chen Y, Jain R, et al.** Assessing the content validity of the investigator-rated ADHD rating scale version IV instrument inattention subscale for use in adults with phenylketonuria. 2016;4:1-7.
17. **Zori R, Ahring K, Burton B, Pastores GM, Rutsch F, Jha A, et al.** Long-term comparative effectiveness of pegvaliase versus standard of care comparators in adults with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 18.07.2019 [Epub ahead of print].