

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Sepiapterin (Hyperphenylalaninämie bei Phenylketonurie)

Vom 22. Januar 2026

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. Januar 2026 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Sepiapterin wie folgt ergänzt:**

Sepiapterin

Beschluss vom: 22. Januar 2026
In Kraft getreten am: 22. Januar 2026
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. Juni 2025):

Sephience wird angewendet für die Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie (PKU).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 22. Januar 2026):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Sepiapterin 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. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V.m. § 5 Absatz 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene und pädiatrische Personen mit Phenylketonurie-assozierter Hyperphenylalaninämie (HPA)

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Sepiapterin:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene und pädiatrische Personen mit Phenylketonurie-assozierter Hyperphenylalaninämie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktategorie | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|------------------------------------|---|--|
| Mortalität | n. b. | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Morbidität | n. b. | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | ∅ | Es liegen keine Daten vor. |
| Nebenwirkungen | n. b. | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie APHENITY (PTC923-MD-003-PKU): kontrollierte, randomisierte Phase-III-Studie; Sepiapterin vs. Placebo, Studienabschnitt Teil 2, Studienteilnehmende mit Ansprechen auf Sepiapterin

Mortalität

| Endpunkt | Sepiapterin | | Placebo | | Sepiapterin vs. Placebo |
|-------------------------|-------------|---|---------|---|----------------------------|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| Gesamtmortalität | | | | | |
| | 56 | 0 (0) | 54 | 0 (0) | -- |

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Oktober 2025) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 19. Dezember 2025, sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

| Endpunkt | Sepiapterin | | | Placebo | | | Sepiapterin vs. Placebo |
|---|-------------|--|---|---------|--|---|--|
| | N | Werte zu Baseline ^a MW (SD) | Verände- rung Woche 5/6 ^b zu Baseline LS Mean [95%-KI] | N | Werte zu Baseline ^a MW (SD) | Verände- rung Woche 5/6 ^b zu Baseline LS Mean [95%-KI] | |
| Phe-Konzentration im Blut (primärer Endpunkt; ergänzend dargestellt) | | | | | | | |
| | 56 | 645,6 (246,1) | -289,6 [-352,0; - 227,2] | 54 | 667,8 (264,6) | 65,3 [0,07; 130,5] | -354,9 [-427,1; -282,7] < 0,0001 |

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine Daten vor.

Nebenwirkungen

| Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/ Preferred Terms/UE von besonderem Interesse | Sepiapterin | | Placebo | | Sepiapterin vs. Placebo |
|--|-------------|--|---------|--|----------------------------|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt) | 56 | 33 (58,9) | 54 | 18 (33,3) | - |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) | 56 | 0 (0) | 54 | 0 (0) | - |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) | 56 | 0 (0) | 54 | 0 (0) | - |
| Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen | 56 | 0 (0) | 54 | 0 (0) | - |
| Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT) | | | | | |
| Keine schweren UE $\geq 5\%$ | | | | | |
| SUEs nach MedDRA (mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT) | | | | | |
| Keine SUE $\geq 5\%$ | | | | | |
| a. MW von Tag -1 und 1 des 2. Teils der Studie | | | | | |

- b. MW aus Woche 5 und 6
- c. Die Analyse basiert auf einem MMRM mit der Änderung gegenüber Baseline als abhängiger Variable. Das Modell enthält Baseline Phe-Werte, Behandlung, Visite, die Interaktion Behandlung*Visite und die Stratifizierungsfaktoren Phe-Stratum zu Baseline (< 600 vs. ≥ 600 µmol/L) und Phe-Reduktion in Teil 1 (≥ 15 % bis < 30 % vs. ≥ 30 %) als feste Effekte und Patient/Patientin als zufälligen Effekt.
- d. Es gab keine wesentlichen Unterschiede bei der geschätzten täglichen Aufnahme des Phenylalanins im Studienverlauf.
- e. RR wurden post hoc mittels verallgemeinerter linearer Modelle berechnet. Alle Modelle wurden, wenn möglich, stratifiziert nach den Phe-Werten zu Baseline in Studienabschnitt Teil 1 (< 600 vs. ≥ 600 µmol/L) und der Phe-Reduktion in Studienabschnitt Teil 1 (≥ 15 % bis < 30 % vs. ≥ 30 %).
- f. Cochran-Mantel-Haenszel-Test

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); KI = Konfidenzintervall; LS= Least Squares; MW= Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; RR= Relatives Risiko; Phe= Phenylalanin; SD= Standardabweichung; (S)UE= (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; vs. = versus; --= nicht berechenbar

Studie AMPLIPHY (PTC923-PKU-301): aktiv kontrollierte, randomisierte, offene Cross-over-Studie; Sepiapterin vs. Sapropterin, Studienabschnitt 2, Studienteilnehmende mit Ansprechen auf Sepiapterin

Mortalität

| Endpunkt | Sepiapterin | | Sapropterin | | Sepiapterin vs. Sapropterin |
|-------------------------|-------------|--|-------------|--|--------------------------------|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| Gesamtmortalität | | | | | |
| | 62 | 0 (0) | 60 | 0 (0) | -- |

Morbidität

| Endpunkt | Sepiapterin | | | Sapropterin | | | Sepiapterin vs. Sapropterin |
|---|-------------|--|---|-------------|--|---|--|
| | N | Werte zu Baseline ^a MW (SD) | Verände- rung Woche 3/4 ^b zu Baseline LS Mean [95%-KI] | N | Werte zu Baseline ^a MW (SD) | Verände- rung Woche 3/4 ^b zu Baseline LS Mean [95%-KI] | |
| Phe-Konzentration im Blut (primärer Endpunkt; ergänzend dargestellt) | | | | | | | |
| | 62 | 718,8 (309,1) | -355,5 [k.A.] | 60 | 782,7 (363,6) | -174,4 [k.A.] | -181,1 (-228,5; -133,7) < 0,0001 |

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine Daten vor.

Nebenwirkungen

| Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/ Preferred Terms/UE von besonderem Interesse | Sepiapterin | | Sapropterin | | Sepiapterin vs. Sapropterin |
|--|-------------|--|-------------|--|--------------------------------|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt) | 62 | 41 (66,1) | 60 | 37 (61,7) | - |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) | 62 | 0 | 60 | 0 | - |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) | 62 | 2 (3,2) | 60 | 1 (1,7) | k.A. |
| Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen | 62 | 0 | 60 | 0 | - |
| Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT) | | | | | |
| Keine schweren UE $\geq 5\%$ | | | | | |
| SUEs nach MedDRA (mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT) | | | | | |
| Keine SUE $\geq 5\%$ | | | | | |
| a. MW von Tag -1 und 1 des 2. Teils der Studie | | | | | |
| b. MW aus Woche 3 und 4 | | | | | |

- c. Die Analyse basiert auf einem MMRM mit der Änderung gegenüber Baseline als abhängiger Variable. Das Modell enthält Behandlung, Sequenz, Periode, Visite (Woche 1 und 2, Woche 3 und 4), die Interaktion Baseline Behandlung*Visite und den Stratifizierungsfaktor Phe-Reduktion in Teil 1 ($\geq 20\%$ bis $< 30\%$ vs. $\geq 30\%$) als feste Effekte und den Baseline Phe-Wert (für jede Periode) als Kovariate. Zusätzlich integriert ist Patient/Patientin verschachtelt in Sequenz als zufälligen Effekt.
- d. Es gab keine wesentlichen Unterschiede bei der geschätzten täglichen Aufnahme des Phenylalanins im Studienverlauf.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); KI = Konfidenzintervall; LS= Least Squares; MW= Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; RR= Relatives Risiko; Phe= Phenylalanin; SD= Standardabweichung; (S)UE= (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; vs. = versus; --= nicht berechenbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene und pädiatrische Personen mit Phenylketonurie-assozierter Hyperphenylalaninämie

circa 4 700 bis 6 800 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Sephience (Wirkstoff: Sepiapterin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. Oktober 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/sephience-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sepiapterin dürfen nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Phenylketonurie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene und pädiatrische Personen mit Phenylketonurie-assozierter Hyperphenylalaninämie (HPA)

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|------------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Sepiapterin | 37 590,13 € - 706 053,08 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene und pädiatrische Personen mit Phenylketonurie-assozierter Hyperphenylalaninämie (HPA)

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlags nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

6. Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

Bei dem Arzneimittel Sephience handelt es sich um ein ab dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen beträgt < 5 Prozent.

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 22. Januar 2026 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 22. Januar 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken