

Tragende Gründe

zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels.....	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sepiapterin (Sephience) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	10
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
2.4	Therapiekosten	11
2.5	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	14
2.6	Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V	18
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	19
4.	Verfahrensablauf	19

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbsatz SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der 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 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 unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise 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 Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Sepapterin am 15. Juli 2025 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 15. Juli 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Sepapterin zur Behandlung der Hyperphenylalaninämie bei Personen mit Phenylketonurie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Oktober 2025 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G12-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung und des vom IQWiG erstellten Addendums getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Sepapterin nicht abgestellt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 8.0 vom 19.12.2025. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sepiapterin (Sephience) gemäß Fachinformation

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 zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sepiapterin wie folgt bewertet:

Für Erwachsene und pädiatrische Personen mit Phenylketonurie-assozierter Hyperphenylalaninämie (HPA) liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sepiapterin legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier die Studie APHENITY (PTC923-MD-003-PKU oder kurz 003) vor. Zudem reichte er im Rahmen des Stellungnahmenverfahrens die Studie AMPLIPHY (PTC923-PKU-301 oder kurz 301), sowie die Studie PTC923-MD-004-PKU (kurz 004) für die Teilstudie der Kinder < 2 Jahre nach.

APHENITY (Studie 003)

Bei der Studie APHENITY handelt es sich um eine abgeschlossene zweigeteilte zulassungsbegründende Studie. In Studienabschnitt 1 wurden alle eingeschlossenen Personen auf ein Ansprechen auf den Wirkstoff Sepiapterin untersucht. Dabei mussten die Phenylalanin(Phe)-Werte nach einer 2-wöchigen, einarmigen, unverblindeten Behandlungsphase um mindestens 15 % reduziert werden, um in den Studienabschnitt 2 aufgenommen werden zu können. Studienabschnitt 2 ist eine Placebo-kontrollierte, doppelblinde, 6-wöchige Studienphase. Zwischen den beiden Studienabschnitten erfolgte eine Auswaschphase von 2 bis 3 Wochen.

Eingeschlossen wurden Personen jeden Alters mit klinisch diagnostizierter PKU mit Hyperphenylalaninämie (Phe-Wert $\geq 600 \mu\text{mol/L}$). Darüber hinaus musste ein Phe-Wert im Blut von $\geq 360 \mu\text{mol/L}$ entweder zu einem Zeitpunkt während des Screenings oder bei Berechnung des Mittelwerts der letzten 3 Phe-Werte vorliegen. Falls die Studienteilnehmenden während des Screenings noch eine Behandlung mit Pegvaliase oder BH4 (z.B. Sapropterin) erhalten haben, musste diese Therapie zur Teilnahme an der Studie abgesetzt werden.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird nur der vergleichende Studienabschnitt 2 (RCT) der Studie APHENITY herangezogen. Aus diesem Studienabschnitt wurden neben den Non-

Respondieren mit einer Phe-Reduktion < 15 % auch Kinder < 2 Jahre mit einem Ansprechen auf Sepiapterin ausgeschlossen. Diese Kinder konnten direkt an der einarmigen Langzeitextensionsstudie 004 teilnehmen.

Im Studienabschnitt 2 erhielten von den 157 in Studienabschnitt 1 behandelten Personen insgesamt 110 Personen mit einem Ansprechen auf Sepiapterin entweder Placebo ($n = 54$) oder Sepiapterin ($n = 56$) für 6 Wochen. Im Interventionsarm wurde die Dosierung von Sepiapterin beginnend von 20 mg/kg Körpergewicht (KG)/Tag alle 2 Wochen bis auf die zulassungskonforme Dosierung von 60 mg/kg KG/Tag gesteigert. Diese Dosistitration entspricht jedoch nicht den Angaben der Fachinformation. Insgesamt liegen nur Daten zu einer zulassungskonformen Dosierung über die letzten 2 Wochen vor.

In beiden Studienarmen sollten die Studienteilnehmenden während der gesamten Studiendauer ihre Ernährung bzw. Diät bei stabiler Phe-Aufnahme fortsetzen.

Primärer Endpunkt war die mittlere Veränderung der Phe-Konzentration im Blut von Baseline zu Woche 5 und 6 (Mittelwert über den zweiwöchigen Zeitraum) in Studienabschnitt 2 der Studie.

AMPLIPHY (Studie 301)

Auch bei der Studie AMPLIPHY handelt es sich um eine zweigeteilte Studie, bei der im 2-wöchigen einarmigen ersten Teil der Studie das Ansprechen auf Sepiapterin untersucht wird. Um in Studienabschnitt 2 aufgenommen zu werden, mussten die Phenylalanin-Werte im Blut - im Unterschied zur Studie APHENITY - um mindestens 20 % reduziert werden. Bei dem Studienabschnitt 2 handelt es sich um eine aktiv kontrollierte, offene, Cross-over Studienphase zum Vergleich von Sepiapterin und Sapropterin. Es erfolgte eine Randomisierung in zwei Sequenzen, wobei jeder Studienteilnehmende nacheinander beide Studienmedikationen für 4 Wochen mit einer Auswaschphase von 2 Wochen erhielt. Im Anschluss an die zweite Behandlungsperiode konnten die Personen in die Langzeitextensionsstudie 004 übergehen.

Für die Nutzenbewertung ist insgesamt nur der vergleichende Studienabschnitt 2 relevant.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter PKU mit Hyperphenylalaninämie (Phe-Wert $\geq 600 \mu\text{mol/L}$) ≥ 2 Jahre. Darüber hinaus mussten Phe-Werte $\geq 360 \mu\text{mol/L}$ unter der aktuellen Therapie zu einem Zeitpunkt während des Screenings und bei Berechnung des Mittelwerts der letzten 3 Phe-Werte aus der medizinischen Vorgeschichte vorliegen.

Von den 82 in Studienabschnitt 1 behandelten Personen gingen insgesamt 62 Personen mit einem Ansprechen auf Sepiapterin in den Studienabschnitt 2 über, in dem sie sequenziell Sapropterin und Sepiapterin erhielten.

In der Studie AMPLIPHY wurde Sepiapterin zulassungskonform eingesetzt (60 mg/kg KG/Tag). Die Dosierung von Sapropterin weicht hingegen von den Angaben der Fachinformation ab. Die Studienteilnehmenden erhielten einmal täglich die Maximaldosis von 20 mg/kg KG. Laut Fachinformation wird die Dosis üblicherweise im Bereich von 5 bis 20 mg/kg KG/Tag in Abhängigkeit der Phe-Werte mit einer Anfangsdosierung von 10 mg/kg KG eingestellt. Darüber hinaus ist Sapropterin nur für die Behandlung von Personen mit PKU zugelassen, die nachweislich auf die Therapie ansprechen. Auf Basis der vorliegenden Angaben kann jedoch nicht abschließend beurteilt werden, wie viele Studienteilnehmende ohne Ansprechen auf Sapropterin eingeschlossen wurden.

In beiden Studienarmen sollten die Studienteilnehmenden während der gesamten Studiendauer ihre Ernährung bzw. Diät bei stabiler Phe-Aufnahme fortsetzen.

Als primärer Endpunkt wurde die mittlere Veränderung der Phe-Konzentration im Blut von Baseline zu Woche 3 und 4 für jede Behandlungsperiode in Studienabschnitt Teil 2 erhoben.

PTC923-MD-004-PKU

Bei der Studie PTC923-MD-004-PKU (kurz 004) handelt es sich um eine einarmige Langzeitextensionsstudie (LTE) zur Wirksamkeit und Sicherheit von Sepiapterin. In diese Studie konnten unter anderem Personen aus der Studie APHENITY übergehen, die bei Abschluss des Teil 1 jünger als 2 Jahre waren oder die Teil 2 abgeschlossen haben. Der pharmazeutische Unternehmer hat die Studie 004 im Dossier nicht dargestellt, jedoch im Stellungnahmeverfahren die Daten für die Teilpopulation der Kinder < 2 Jahren nachgereicht. Vor dem Hintergrund, dass durch den fehlenden Vergleichsarm nicht von einer Quantifizierung des Zusatznutzens für diese Teilpopulation auszugehen ist, wurde auf die Nachbewertung der Daten verzichtet.

Limitationen der Studien APHENITY und AMPLIFY

Das Studiendesign der Studien APHENITY und AMPLIFY ist mit relevanten Unsicherheiten und Limitationen behaftet. Es wurden in dem vergleichenden Studienabschnitt 2 ausschließlich jene Patientinnen und Patienten untersucht, die bereits ein Ansprechen auf eine Behandlung mit dem Wirkstoff Sepiapterin gezeigt haben. Somit ist das vorliegende Studienkollektiv auf Sepiapterin-Responder eingeschränkt. Darüber hinaus ergeben sich Limitationen durch die kurzen Beobachtungszeiträume der vergleichenden Studienphasen mit 6, wovon nur 2 Wochen Sepiapterin zulassungskonform dosiert wurde, (APHENITY) bzw. 4 Wochen (AMPLIFY).

Des Weiteren ist der Wirkstoff Sapropterin nur für die Behandlung von Personen mit PKU zugelassen, die nachweislich auf die Therapie ansprechen. Auf Basis der vorliegenden Angaben kann jedoch nicht abschließend beurteilt werden, wie viele Studienteilnehmende ohne Ansprechen auf Sapropterin in die Studie AMPLIFY eingeschlossen wurden. Zusätzlich war in der Studie keine Dosierung von Sapropterin in Abhängigkeit der Phe-Werte möglich, alle Patientinnen und Patienten erhielten die Maximaldosis von 20 mg/kg KG.

Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserfassung dokumentiert. Im Verlauf der RCT-Phase der Studien APHENITY und AMPLIFY sind keine Todesfälle aufgetreten.

Morbidität

Phe-Konzentration im Blut

Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich bei der Phe-Konzentration im Blut um einen klinisch relevanten Parameter, der zur Diagnose und zur Therapiesteuerung herangezogen wird. In der „European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria“² wird bei Kindern bis 12 Jahre ein therapeutischer Zielbereich für

² Van Wegberg AMJ, et al. European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria: first revision. Mol Genet Metab 2025;145(2):109125.

Phenylalanin (Phe) im Blut zwischen 120 µmol/l und 360 µmol/l empfohlen. Für Personen > 12 Jahren mit PKU liegt der Zielbereich zwischen 120 und 600 µmol/l.

Auch unter Berücksichtigung der patientenindividuell variablen klinischen Ausprägung und der limitierten Evidenz für den Grenzwert bei Erwachsenen, stellt die Senkung der Phe-Konzentration im Blut unterhalb der Grenzwerte im vorliegenden Anwendungsgebiet ein klinisches Ziel bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Phenylketonurie dar.

Darüberhinausgehend ist die Bedeutung einer bestimmten Veränderung der Phe-Konzentration im Blut auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik jedoch unklar. Der Endpunkt wird daher nicht für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen, sondern ergänzend im Beschluss dargestellt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat für beide Studien sowohl kontinuierliche Daten zur Änderung des Phe Wertes im Blut (primärer Endpunkt) also auch Responderanalysen mit den Schwellenwerten < 600 µmol/l, < 360 µmol/l und < 120 µmol/l vorgelegt.

Für die Schwellenwerte < 360 µmol/l und < 120 µmol/l wurden jedoch nicht alle notwendigen Auswertungen ein- bzw. nachgereicht. Der Schwellenwert von < 600 µmol/l wird hingegen als nicht adäquat erachtet, insbesondere da Personen < 12 Jahre einen relevanten Teil der Studienpopulation darstellen. Die Responderanalysen werden daher nicht ergänzend betrachtet.

Bei den kontinuierlichen Auswertungen zur Änderung des Phe-Wertes zu Woche 5/6 (APHENITY, Studienabschnitt 2) bzw. zu Woche 3/4 (AMPLIPHY; Studienabschnitt 2) zeigte sich in beiden Studien eine deutliche Verringerung des Phe-Wertes im Sepiapterin-Arm gegenüber Baseline. Sowohl im Vergleich zu Placebo (APHENITY) als auch im Vergleich zu Sapropterin (AMPLIPHY) lag jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Natürliche Proteinzufluhr

Die langfristige Einhaltung einer strengen Phenylalanin-beschränkten Diät unter Aufnahme synthetischer Aminosäuremischungen (um einer Unterernährung vorzubeugen) stellt derzeit die tragende Säule der Therapie der Phenylketonurie dar. Die Senkung der Phenylalaninwerte unterhalb der Grenzwerte bei gleichzeitiger normalisierter natürlicher Proteinzufluhr kann daher im vorliegenden Anwendungsgebiet als Therapieziel angesehen werden.

Innerhalb den Studien APHENITY und AMPLIPHY wurde die natürliche Proteinzufluhr durch den Endpunkt „Geschätzte tägliche Aufnahme von Phenylalanin“ erhoben. Da jedoch gemäß Studienprotokoll die jeweilige Proteinaufnahme der Studienteilnehmenden während der gesamten Studiendauer möglichst stabil gehalten werden sollte, lässt der Endpunkt keine Aussage darüber zu, ob Sepiapterin eine normale bzw. verbesserte natürliche Proteinzufluhr bei gleichzeitiger Senkung der Phe-Konzentration im Blut ermöglicht.

Die Daten des Endpunktes „Geschätzte tägliche Aufnahme von Phenylalanin“ werden somit aufgrund der fehlenden Aussagekraft nicht dargestellt.

Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

In der Studie AMPLIPHY wurde der Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand“ mit der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt jedoch abweichend zur präspezifizierten Auswertungsstrategie lediglich die Ergebnisse der ersten Behandlungsperiode vor. Als Grund gibt der pharmazeutische Unternehmer eine Verzerrung der zweiten Behandlungsperiode durch die erste Behandlungsperiode an. Es liegen jedoch keine Indizien für einen Carry-over-Effekt vor. Vor allem wurden jedoch für die Auswertung der ersten Behandlungsperiode keine Baselinecharakteristika für die Studienteilnehmenden vorgelegt.

Insgesamt wird der Endpunkt aufgrund der Einschränkungen in der Erhebungssystematik nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Lebensqualität

In der Studie AMPLIPHY wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des Phenylketonuria Quality of Life (PKU-QoL)-Fragebogens erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer hat jedoch zu diesem Endpunkt keine Daten vorgelegt, da die Studienergebnisse aufgrund der geringen Rücklaufquote nicht zur Bewertung des Zusatznutzens geeignet sind.

Nebenwirkungen

Bei der Studie APHENITY wurde die Sicherheit für Studienabschnitt 2 ab dem Tag der Randomisierung für die Personen, die in die LTE 004 übergingen, bis Tag 42 (Woche 6) erhoben und ausgewertet. Für Personen, die nicht in die LTE übergingen, erfolgte eine Erhebung bis Tag 30 nach der letzten Dosis.

Bei der Studie AMPLIPHY wurde die Sicherheit für Studienabschnitt 2 ab dem Tag der Randomisierung und für alle Personen bis zu Tag 14 (+3) der Auswaschphase der zweiten Behandlungsperiode erhoben. Für Personen, die nicht in die LTE übergingen, wurden zudem UE durch eine telefonische Abfrage noch 30 Tage nach der letzten Dosierung erfasst. Angaben zur Beobachtungszeit liegen nicht vor.

In beiden Studien traten weder schwerwiegende unerwünschten Ereignisse (UE), noch UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, in Studienabschnitt Teil 2 auf. Schwere UE traten in der Studie APHENITY keine auf und in der Studie AMPLIPHY bei weniger als 5 % der Patientinnen und Patienten.

Gesamtbewertung

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der Studie APHENITY (Studie 003) und der Studie AMPLIPHY (Studie 301). Beide Studien setzen sich jeweils aus zwei Studienabschnitten zusammen. In Studienabschnitt 1 wurden alle eingeschlossenen Personen auf ein Ansprechen auf den Wirkstoff Sepiapterin untersucht. In den Studienabschnitt 2 wurden jeweils nur die Personen aufgenommen, die ein Ansprechen auf den Wirkstoff Sepiapterin gezeigt haben.

Bei der Studie APHENITY erfolgte im Studienabschnitt 2 ein Vergleich von Sepiapterin gegenüber Placebo über einen Zeitraum von 6 Wochen.

Bei der Studie AMPLIPHY handelt es sich bei dem Studienabschnitt 2 um eine aktiv kontrollierte, offene, Cross-over Studienphase zum Vergleich von Sepiapterin und Sapropterin. Es erfolgte ein randomisierter Vergleich in zwei Sequenzen, wobei jeder Studienteilnehmende nacheinander beide Studienmedikationen für 4 Wochen mit einer Auswaschphase von 2 Wochen erhielt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden jeweils die Ergebnisse der vergleichenden Studienabschnitte 2 (RCT) herangezogen.

Es liegen Ergebnisse zu Mortalität und Nebenwirkungen vor. Im Rahmen beider Studien wurde zudem der Endpunkt Phenylalanin-Konzentration im Blut erhoben.

Bei der Bewertung der vorliegenden Studiendaten wird es als kritisch erachtet, dass ausschließlich jene Patientinnen und Patienten untersucht wurden, die bereits ein Ansprechen auf eine Behandlung mit dem Wirkstoff Sepiapterin gezeigt haben. Aufgrund dieser Einschränkung des Studienkollektivs auf Sepiapterin-Responder wird die Ergebnissicherheit erheblich eingeschränkt. Darüber hinaus ergeben sich Limitationen durch die kurzen Beobachtungszeiträume der vergleichenden Studienphasen mit 6 Wochen, wovon nur 2 Wochen Sepiapterin zulassungskonform dosiert wurde, (APHENITY) bzw. 4 Wochen (AMPLIPHY).

Für den Endpunkt Phenylalanin-Konzentration im Blut zeigt sich sowohl im Vergleich zu Placebo (APHENITY) als auch im Vergleich zu Sapropterin (AMPLIPHY) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sepiapterin. Der Laborparameter hat eine klinische Relevanz bei der Diagnose und Verlaufskontrolle der Erkrankung, die darüber hinaus gehende Bedeutung einer bestimmten Veränderung der Phenylalanin-Konzentration im Blut auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik ist jedoch unklar.

Insgesamt sind die vorliegenden Daten aufgrund der genannten Limitationen nicht bewertbar und somit nicht geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Der G-BA stuft somit das Ausmaß des Zusatznutzens von Sepiapterin zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Personen mit Phenylketonurie-assozierter Hyperphenylalaninämie als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Bewertung beruht auf den Ergebnissen der jeweils direktvergleichenden Studienphase der Studie APHENITY und der Studie AMPLIPHY.

Für die Aussagekraft der Ergebnisse der Studie APHENITY ergeben sich Unsicherheiten, da die Dosierung des Wirkstoffs Sepiapterin nur in den letzten 2 Wochen der direktvergleichenden Studienphase zulassungskonform erfolgte.

Das Verzerrungspotential der Studie AMPLIPHY wird aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch bewertet. Des Weiteren ergeben sich Unsicherheiten aufgrund der Abweichungen von der fachinformationskonformen Behandlung (ohne nachweisliches Ansprechen) und Dosierung (keine individuelle Anpassung nach fixer Maximaldosis) der Kontrollintervention mit Sapropterin.

Die Aussagekraft der Nachweise wird daher insgesamt in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Sephience mit dem Wirkstoff Sepiapterin.

Sephience wurde als Orphan Drug zur Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie (PKU) zugelassen.

Die Bewertung basiert auf den Ergebnissen der Studie APHENITY und der Studie AMPLIPHY. Beide Studien setzen sich jeweils aus zwei Studienabschnitten zusammen, wobei für die vorliegende Nutzenbewertung jeweils die Ergebnisse der vergleichenden Studienabschnitte 2 (RCT) herangezogen werden. In Studienabschnitt 1 wurden die Studienteilnehmenden auf ein Ansprechen auf Sepiapterin untersucht, um ausschließlich Responder in Studienabschnitt 2 aufzunehmen.

Bei der Studie APHENITY erfolgte ein Vergleich von Sepiapterin gegenüber Placebo über einen Zeitraum von 6 Wochen. Bei der Studie AMPLIPHY handelt es sich bei dem Studienabschnitt 2 um eine aktiv kontrollierte, offene, Cross-over Studienphase, in der Sepiapterin gegenüber Sapropterin verglichen wird (4 Wochen pro Sequenz).

Es liegen Ergebnisse zu Mortalität und Nebenwirkungen vor. Im Rahmen beider Studien wurde zudem der Endpunkt Phenylalanin-Konzentration im Blut erhoben.

Bei der Bewertung der vorliegenden Studiendaten wird es als kritisch erachtet, dass ausschließlich jene Patientinnen und Patienten untersucht wurden, die bereits ein Ansprechen auf eine Behandlung mit dem Wirkstoff Sepiapterin gezeigt haben. Aufgrund dieser Einschränkung des Studienkollektivs auf Sepiapterin-Responder wird die Ergebnissicherheit erheblich eingeschränkt. Darüber hinaus ergeben sich Limitationen durch die kurzen Beobachtungszeiträume der vergleichenden Studienphasen mit 6 Wochen, wovon nur 2 Wochen Sepiapterin zulassungskonform dosiert wurde, (APHENITY) bzw. 4 Wochen (AMPLIPHY).

Für den Endpunkt Phenylalanin-Konzentration im Blut zeigt sich sowohl im Vergleich zu Placebo (APHENITY) als auch im Vergleich zu Sapropterin (AMPLIPHY) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sepiapterin. Der Laborparameter hat eine klinische Relevanz bei der Diagnose und Verlaufskontrolle der Erkrankung, die darüber hinaus gehende Bedeutung einer bestimmten Veränderung der Phenylalanin-Konzentration im Blut auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik ist jedoch unklar.

Insgesamt sind die vorliegenden Daten aufgrund der genannten Limitationen nicht bewertbar und daher nicht geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren. Der G-BA stuft somit das Ausmaß des Zusatznutzens von Sepiapterin zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Personen mit Phenylketonurie-assozierter Hyperphenylalaninämie als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt. Für die Aussagekraft der Nachweise ergibt sich ein „Anhaltspunkt“.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Nutzenbewertungsdossier zugrunde gelegt. Insgesamt ist die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheiten behaftet.

Zur Berechnung der mittleren jährlichen Inzidenz und der Prävalenz der PKU in Deutschland zieht der pharmazeutische Unternehmer die Angaben der nationalen Screeningberichte der Deutschen Gesellschaft für NeugeborenenScreening (DGNS) heran, was zu einer Unterschätzung der berechneten Patientenzahlen führen kann. Unter anderem dadurch, dass für die meisten Berichtsjahre keine Angaben zu den zugrundeliegenden Grenzwerten der Phenylalanin-Werte im Blut für die bestätigten PKU Fälle vorliegen, wodurch unklar ist, ob alle behandlungsbedürftigen Personen in die Berechnung eingeschlossen wurden.

Unsicherheiten zur angegebenen Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben sich auch beispielsweise daher, dass nicht die krankheitsspezifische Lebenserwartung, sondern die Lebenserwartung der Allgemeinbevölkerung herangezogen wurde. Darüber hinaus wurden bei der GKV-Routinedatenanalyse ICD-10-Codes verwendet, die sowohl Personen mit abweichender Indikation als auch mit milder PKU umfassen, die nicht pharmakologisch behandlungsbedürftig sind.

2.3 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen. Der Wirkstoff Sepiapterin wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht und Alter dosiert. Im Beschluss wird daher eine Kostenspanne dargestellt, die sich aus den Kosten für Neugeborene (untere Grenze) und Erwachsenen (obere Grenze) ergibt.

Für Kinder ab Geburt wurden das durchschnittliche Körpergewicht (KG) aus der „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS)“³ zugrunde gelegt. Für diese Altersgruppe wurden die Referenzperzentile des Robert Koch-Instituts herangezogen. Aus den durchschnittlichen Körpergewichten von Jungen und Mädchen ergibt sich im Mittel ein durchschnittliches Körpergewicht von 3,46 kg.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht bei Erwachsenen wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“⁴ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

³ Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) (2013, beide Geschlechter, ab Geburt), <https://edoc.rki.de/handle/176904/3254>

⁴ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sepiapterin	kontinuierlich, 1x täglich	365,0	1,0	365,0
	kontinuierlich, 1x täglich	365,0	1,0	365,0

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sepiapterin	26 mg (= 7,5 mg/kg KG)	26 mg	1 x 250 mg	365,0	365 x 250 mg
	4750 mg (= 60 mg/kg KG)	4750 mg	4 x 1000 mg + 3 x 250 mg	365,0	1460 x 1000 mg + 1095 x 250 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Erwachsene und pädiatrische Personen mit Phenylketonurie-assoziierter Hyperphenylalaninämie

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sepiapterin 250 mg	30 PUE	3 275,12 €	1,77 €	183,75 €	3 089,60 €
Sepiapterin 1000 mg	30 PUE	12 927,51 €	1,77 €	735,00 €	12 190,74 €

Abkürzungen: PUE = Pulver zum Einnehmen

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

2.5 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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen – ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsbereich auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene und pädiatrische Personen mit Phenylketonurie-assozierter Hyperphenylalaninämie

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

Referenzen:

Fachinformation zu Sepipaterin (Sephience); Sephience™ 250 mg/ 1000 mg Pulver zum Einnehmen im Beutel; Stand: August 2025

2.6 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 nach dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel. Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 hat der G-BA festzustellen, ob die klinischen Prüfungen des Arzneimittels zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Basis für die Berechnung sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V i.V.m § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden.

Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossier in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und bei denen der Unternehmer Sponsor war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeföhrten 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 entsprechend der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ≥ 5 Prozent (5,2 %). Zur Berechnung schließt er die Studie APHENITY und PKU-002 ein.

In der Bewertung wurden im Abgleich mit dem Common Technical Document (CTD) mindestens 4 weitere Studien mit Registereintrag identifiziert (PKU-001, GAS-001, PBD-001, PTC923-MD-005-HV), welche der Zulassungsbehörde für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Diese Studien, die nicht an deutschen Prüfstellen stattfanden, sind in die Anteilsberechnung miteinzubeziehen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer zudem Daten zur Studie AMPLIPHY vorgelegt, die für die Neuberechnung des Anteils der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an deutschen Prüfstellen berücksichtigt wurden.

Unter Einbezug aller genannten Studien ergibt sich ein Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an deutschen Prüfstellen in Höhe von 2,06 %.

Im CTD befinden zudem weitere Studien, für die kein Registereintrag identifiziert werden konnte. Diese Studien wurden laut CTD jedoch ausschließlich in Prüfzentren außerhalb Deutschlands durchgeführt und würden demnach lediglich zu einer Verringerung des ermittelten Anteilswertes führen.

Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer unter 5 % liegt.

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

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 15. Juli 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Sepiapterin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Oktober 2025 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. November 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 24. November 2025 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 19. Dezember 2025 und ein Addendum zur ergänzenden Bewertung des Anteils der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V am 18. Dezember 2025 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 13. Januar 2026 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. Januar 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. August 2021	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	18. November 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. November 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	2. Dezember 2025 6. Januar 2026	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	13. Januar 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	22. Januar 2026	Beschlußfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 22. Januar 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken