

Zusammenfassende Dokumentation

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

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	19
4.	Verfahrensablauf	19
5.	Beschluss	22
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	33
B.	Bewertungsverfahren	34
1.	Bewertungsgrundlagen	34
2.	Bewertungsentscheidung.....	34
2.1	Nutzenbewertung	34
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	36
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	37
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	41
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	42
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	42
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	44
5.1	Stellungnahme: PTC Therapeutics International Limited	44
5.2	Stellungnahme: Dr. Johannes Krämer.....	99
5.3	Stellungnahme: Gesellschaft für Angeborene Stoffwechselstörungen e.V. (GfAS), Konventgesellschaft der DGKJ	111

5.4	Stellungnahme: Prof. Dr. Peter Freisinger, Zentrum für metabolische Erkrankungen (ZME)-Tübingen	116
5.5	Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	128
5.6	Stellungnahme: Otsuka Pharma GmbH	133
5.7	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	142
5.8	Stellungnahme: Prof. Dr. Ania C. Muntau, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendgesundheit (DZKJ)	147
5.9	Stellungnahme: BioMarin Deutschland GmbH.....	159
5.10	Stellungnahme: Prof. Dr. Frank Rutsch Centrum für Seltene Erkrankungen (CSE) Münster	164
D.	Anlagen	174
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	174

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 Sepiapterin 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.

Sepiapterin 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 Sepiapterin 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-assoziiierter 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 Teilpopulation 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-Respondern 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 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 Proteinzufuhr

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 Proteinzufuhr kann daher im vorliegenden Anwendungsgebiet als Therapieziel angesehen werden.

Innerhalb den Studien APHENITY und AMPLIPHY wurde die natürliche Proteinzufuhr 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 Proteinzufuhr bei gleichzeitiger Senkung der Phe-Konzentration im Blut ermöglicht.

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

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 übergangen, bis Tag 42 (Woche 6) erhoben und ausgewertet. Für Personen, die nicht in die LTE übergangen, 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 übergangen, 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-assoziiierter 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 Wirkstoffes 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-assoziiierter 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 Neugeborenen-Screening (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 Sepiience (Wirkstoff: Sepiapterin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. Oktober 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/sepiience-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 Neugeborenen 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-assoziiierter 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 Anwendungsgebiet 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-assoziiierter 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 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 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

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)::

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 22. Januar 2026 (BAnz AT 24.02.2026 B4) 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 05.03.2026 B5

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) in Verbindung mit § 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-assoziiierter Hyperphenylalaninämie

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:⁵

Erwachsene und pädiatrische Personen mit Phenylketonurie-assoziiierter Hyperphenylalaninämie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	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

⁵ 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.

Mortalität

Endpunkt	Sepiapterin		Placebo		Sepiapterin vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtmortalität					
	56	0 (0)	54	0 (0)	--

Morbidität

Endpunkt	Sepiapterin			Placebo			Sepiapterin vs. Placebo
	N	Werte zu Baseline ^a MW (SD)	Veränderung Woche 5/6 ^b zu Baseline LS Mean [95 %-KI]	N	Werte zu Baseline ^a MW (SD)	Veränderung Woche 5/6 ^b zu Baseline LS Mean [95 %-KI]	LS-Mean Difference [95 %-KI] ^{c,d} ; p-Wert
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 (%)	RR [95 %-KI] ^e ; p-Wert ^f
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 ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Keine schweren UE ≥ 5 %					
SUEs nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Keine SUE ≥ 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 (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Gesamt mortalität					
	62	0 (0)	60	0 (0)	-



Morbidität

Endpunkt	Sepiapterin			Sapropterin			Sepiapterin vs. Sapropterin
	N	Werte zu Baseline ^a MW (SD)	Veränderung Woche 3/4 ^b zu Baseline LS Mean [95 %-KI]	N	Werte zu Baseline ^a MW (SD)	Veränderung Woche 3/4 ^b zu Baseline LS Mean [95 %-KI]	LS-Mean Difference [95 %-KI] ^{c,d} ; p-Wert
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 (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
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 ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Keine schweren UE ≥ 5 %					
SUEs nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Keine SUE ≥ 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 (≥ 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-assoziiierter 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-assoziiierter Hyperphenylalaninämie

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-assoziiierter Hyperphenylalaninämie

- 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



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 05.03.2026 B5

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Sepiapterin zur Behandlung der Hyperphenylalaninämie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten 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. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. Juli 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Sepiapterin eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 15. Oktober 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 19. Dezember 2025 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 18. Dezember 2025 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sepiapterin (Hyperphenylalaninämie bei Phenylketonurie) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sepiapterin (Hyperphenylalaninämie bei Phenylketonurie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Sepiapterin
- **Handelsname:** Sephience
- **Therapeutisches Gebiet:** Phenylketonurie (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** PTC Therapeutics International Limited
- **Orphan Drug:** ja
- **Vorgangsnummer:** 2025-07-15-D-1224

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.07.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.10.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.11.2025
- **Beschlussfassung:** Ende Januar 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 345,73 kB)

Modul 2

(PDF 606,54 kB)

Modul 3

(PDF 1,63 MB)

Modul 4

(PDF 2,31 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.10.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 728,92 kB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 395,13 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 204,44 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.11.2025
 - Mündliche Anhörung: 24.11.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 17.11.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word

(WORD 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.11.2025** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Sepiapterin - 2025-07-15-D-1224*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 24.11.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 17.11.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Januar 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24. November 2025 um 11:45 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Sepiapterin**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
PTC Therapeutics International Limited	05.11.2025
Dr. Johannes Krämer Facharzt Kinder- und Jugendmedizin, SP Neuropädiatrie	29.10.2025
Prof. Dr. Ute Spiekerkötter; Gesellschaft für Angeborene Stoffwechselstörungen e.V. (GfAS), Konventgesellschaft der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)	30.10.2025
Prof. Dr. Peter Freisinger Zentrum für metabolische Erkrankungen (ZME)-Tübingen	03.11.2025
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	03.11.2025
Otsuka Pharma GmbH	03.11.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.11.2025
Prof. Dr. Ania C. Muntau Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendgesundheit (DZKJ)	05.11.2025
BioMarin Deutschland GmbH	05.11.2025
Prof. Dr. med. Frank Rutsch Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und Centrum für seltene Erkrankungen Universitätsklinikum Münster	10.11.2025

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
PTC Therapeutics International Limited						
Herr Böhnke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Grünert	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Schwenke	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Prof. Neubauer	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Dr. Johannes Krämer, Facharzt Kinder- und Jugendmedizin, SP Neuropädiatrie						
Herr Dr. Krämer	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. Ute Spiekerkötter; Gesellschaft für Angeborene Stoffwechselstörungen e.V. (GfAS), Konventgesellschaft der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)						
Herr Dr. Husain (GfAS)	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Herr Prof. Dr. Das (GfAS)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Prof. Dr. Peter Freisinger Zentrum für metabolische Erkrankungen (ZME)-Tübingen						
Herr Prof. Dr. Freisinger	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Herr Dr. Wilken	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Kempf	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Otsuka Pharma GmbH						
Herr Dr. Czerwensky	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Brecht	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. Ania C. Muntau, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendgesundheit (DZKJ)						
Frau Prof. Dr. Muntau	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
BioMarin Deutschland GmbH						
Herr Heimbold	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Prof. Dr. med. Frank Rutsch, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und Centrum für seltene Erkrankungen Universitätsklinikum Münster						
Herr Prof. Dr. Rutsch	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: PTC Therapeutics International Limited

Datum	05. November 2025
Stellungnahme zu	Sepiapterin (Phenylketonurie) 2025-07-15-D-1224
Stellungnahme von	PTC Therapeutics International Limited Unit 1, 52-55 Sir John Rogerson's Quay Dublin 2, D02 NA07 Irland

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse
Anz.	Anzahl
BH4	Tetrahydrobiopterin
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CRF	<i>Case Report Form</i> (Prüfbogen)
CSR	<i>Clinical Study Report</i> (Klinischer Studienbericht)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D VAS	<i>European Quality of Life – 5 Dimensions Visual Analogue Scale</i>
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HPA	Hyperphenylalaninämie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	<i>Intention to treat</i>
k.A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LOCF	<i>Last Observation Carried Forward</i>

LS	<i>Least Squares</i>
LS-MW	Kleinste-Quadrate-Mittelwert
LS-MWD	Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz
Max.	maximalem
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung;
MMRM	Gemischtes Modell mit Messwiederholungen
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
N bzw, n	Anzahl Patienten in der Studie bzw, Kategorie
n.b.	Nicht berechenbar bzw. anzugeben
NRI	<i>Non-Responder Imputation</i>
n.z.	Nicht zutreffend
OBS	Wie beobachtet
OR	Odds Ratio
PAH	Phenylalanin-Hydroxylase
Pat.	Patienten
Phe	Phenylalanin
PKU	Phenylketonurie
PT	<i>MedDRA Preferred Term</i>
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan

SD	<i>Standard Deviation</i> (Standardabweichung)
SE	<i>Standard Error</i> (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	<i>MedDRA System Organ Class</i>
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TEAE	<i>Treatment Emergent Adverse Event</i>
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
URL	<i>Uniform Resource Locator</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Sepiapterin (Sephience™) ist seit dem 19.06.2025 zugelassen zur „Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie (PKU).“[1] PTC nimmt hiermit Stellung zur Dossierbewertung des G-BA bzw. des IQWiG vom 15.10.2025 bzw. 09.10.2025. Aus PTC-Sicht sind folgende Sachverhalte besonders relevant: 1) Neue aktiv kontrollierte RCT AMPLIPHY belegt Zusatznutzen Mit dieser Stellungnahme werden neu verfügbar gewordene,	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Siehe Ausführungen zu den entsprechenden detaillierten Anmerkungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme.

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
direkt vergleichende Daten gegen eine aktive Therapie eingereicht: Die Studie PTC923-PKU-301 (AMPLIPHY) ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, Crossover, offene, aktiv-kontrollierte Phase 3 Studie von Sepiapterin versus Sapropterin. In dieser RCT zeigt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für den Endpunkt „Phe-Werte“ gegenüber Sapropterin.(Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. bzw. identisch als [2]) 2) <u>Endpunkt Phe-Wert ist patientenrelevantes Surrogat</u> In der Dossierbewertung des G-BA wird der Zusatznutzen von Sepiapterin als Orphan Drug basierend auf der multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase 3 Studie PTC923-MD-003-PKU (APHENITY) versus Placebo bewertet. Der Endpunkt „Phe-Werte“ wurde vom G-BA als „klinisch relevanter Parameter, der zur Diagnose und Therapiesteuerung herangezogen wird“ (G-BA, S. 16) berücksichtigt. In der Studie APHENITY zeigte sich ein klinisch relevanter und signifikanter Unterschied der Phe-Werte durch Sepiapterin. Aus Sicht von PTC handelt es sich um ein Surrogat, das valide für die Therapie der PKU ist, und langfristige patientenrelevante Outcomes der Erkrankung PKU bestimmt. Analog des Vorgehens des G-BAs in anderen Beschlüssen (z.B. Pegzilarginase 2024-01-15-D-1022)	

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sollten Phe-Werte in der Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte mit aufgenommen werden. 3) <u>Responderanalysen zeigen verbesserte Zielwerterreichung</u> Responderanalysen für den Endpunkt „Phe-Werte“ aus Studie PTC923-MD-003-PKU (Teil 2) wurden für die ITT-Population vorgelegt, wie auch für Studie 301. Sie belegen das verbesserte Erreichen leitliniengerechter Behandlungswerte mit Sepiapterin. 4) <u>Responsetest in Teil 1 beider RCTs stärkt externe Validität</u> In Studienteil 1 beider RCTs erfolgte ein Response-Test. Dies beeinflusst nicht das Verzerrungspotential der Studien im randomisierten Teil 2 und entspricht der klinischen Notwendigkeit der Erkrankung: Es existieren eine Vielzahl von Gendefekten, die zu einem breiten Spektrum von Enzymveränderungen führen. Deshalb kommen von vornherein nicht alle Patienten für eine Therapie mit Sepiapterin in Frage. In der Gesamtschau der beiden RCTs ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für Sepiapterin. Im folgenden Abschnitt zu allgemeinen Aspekten werden diese Sachverhalte tiefergehend erläutert.	

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Darüber hinaus wird im Abschnitt zu spezifischen Aspekten auf folgende Detail-Punkte der G-BA Dossierbewertung eingegangen: A) Konsistente Studiendaten zu Kindern <2 Jahren B) Keine Daten für Erwachsene >54 Jahre basierend auf Rekrutierung C) Titration in Studie 003 verursacht keine relevante Verzerrung D) Lebensqualität: positive Langzeitdaten aus Studie 004 E) Population: BH4-Response-Test und „PKU-Subtypen“ ohne Relevanz - alle Studienpatienten mit Behandlungsbedarf F) Kaum fehlende Phe-Werte G) Verzerrungspotential: Stratifikation mit Gleichverteilung zwischen den Behandlungsarmen H) Zahl der Studienzentren in Teil 1 und Teil 2 von Studie 003 I) Sicherheit: Beobachtungslängen gleich J) Kein statistischer Unterschied im SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ K) Bewertung des IQWiG (Kosten): 24h Kühlschränklagerung	

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anhang 1: Ergebnisse der Studie PTC923-MD-004-PKU (Studie 004) für Kinder <2 Jahre Anhang 2: Ergänzende Unterlagen Studie PTC-PKU-301 (AMPLIPHY) [2] <u>Anmerkung:</u> Zur besseren Lesbarkeit wurde meist die männliche Form (z. B. „Arzt“, „Patient“ usw.) verwendet. Damit ist stets auch die weibliche wie diverse Form gemeint.	
1. Neue aktiv kontrollierte RCT AMPLIPHY belegt Zusatznutzen Der im Dossier abgeleitete Zusatznutzen kann durch nun zusätzlich verfügbar gewordene, aktiv direkt vergleichende Daten einer weiteren RCT ergänzt werden: Die multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie PTC923-PKU-301 (Evidenzstufe Ib) vergleicht Sepiapterin mit Sapropterin für die Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie (PKU). Dies ist damit als aktueller Stand der Evidenz zu betrachten, und damit Ausgangspunkt der Bewertung von Sepiapterin in der PKU.	<i>AMPLIPHY (Studie 301)</i> 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 Langzeitsextensionsstudie 004 übergehen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die zu untersuchende Intervention ist Sepiapterin (Sephience™) mit einer empfohlenen (und maximal verabreichbaren) Zieldosis von 60 mg/kg täglich für Patienten ab einem Alter von 2 Jahren.[1] In Teil 1 der Studie PTC923-PKU-301 erhielten im Rahmen eines Tests auf Ansprechen alle Patienten für 14 Tage Sepiapterin (60 mg/kg täglich). Nach einer Auswaschphase von mindestens 14 Tagen wurden Patienten, die in Teil 1 eine Reduktion der Phenylalaninkonzentration im Blut von mindestens 20% im Vergleich zu Baseline erreichten, als Responder klassifiziert und für Teil 2 der Studie randomisiert. Die Patienten erhielten die Behandlung in Teil 2 in Form eines Crossover-Designs für 12 Wochen: Sequenz 1: Sapropterin 20 mg/kg täglich für 4 Wochen, gefolgt von Sepiapterin 60 mg/kg täglich für 4 Wochen (jeder Behandlungsperiode folgte eine 14-tägige Auswaschphase [+3-Tage-Fenster]) Sequenz 2: Sepiapterin 60 mg/kg täglich für 4 Wochen, gefolgt von Sapropterin 20 mg/kg täglich für 4 Wochen (jeder Behandlungsperiode folgte eine 14-tägige Auswaschphase [+3-Tage-Fenster])	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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Screening Day -45 to Day -1 Washout Part 1 Sepiapterin Responsiveness Test Weeks 1-2, Weeks 3-4 Sepiapterin, Washout ↓ ETV Nonresponsive to sepiapterin Part 2 Open-Label Crossover Sequence Group 1-4, Weeks 5-6, Weeks 7-10, Weeks 11-12, Follow-Up Call Group 1: Sapropterin, Washout, Sepiapterin, Washout, 14 days after last dose, 30 days after last dose Group 2: Sepiapterin, Washout, Sapropterin, Washout, 14 days after last dose, 30 days after last dose End of Study Option to enter Study PTC923-MD-004-PKU Screening/Washout/Dietary Observation Period Duration determined by Dietary Observation Period (24 to 30 days)^a Dosing Sepiapterin 60mg/kg QD Sapropterin 20mg/kg QD Follow-up Call Required for participants who are sepiapterin nonresponsive (Part 1), discontinue the study prematurely (ETV), or do not enter into Study PTC923-MD-004-PKU Analyse nur erste Phase der RCT (ohne Cross-over); n=30 bzw. 32 Abbildung 1: Patientenfluss in der Studie PTC923-PKU-301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT Population. Wegen der unterschiedlichen Darreichungsform der Behandlungen wurde keine Verblindung durchgeführt. PTC Therapeutics blieb jedoch bis nach Datenbankschluss gegenüber der Behandlungssequenz der Patienten verblindet. Mittels geeigneter, patientenrelevanter Endpunkte, die im Rahmen der RCT PTC923-PKU-301 erhoben wurden, werden die bereits im Dossier	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. <u>Limitationen der Studien APHENITY und AMPLIFY</u> 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.

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dargestellten Daten zur Ableitung des Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter therapeutischer Endpunkte (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen) nun auch im direkten Vergleich zu Sapropterin gestützt und bestätigt. Die verwendeten Endpunkte entsprechen den im Dossier dargestellten, wobei in der Studie PTC923-PKU-301 zusätzlich auch Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst wurden. Die nachfolgende Tabelle zeigt die Zusammenfassung der Endpunkte und Effektschätzer sowie des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß der in der AM-NutzenV festgelegten Kategorien auf der Basis der Studie PTC923-PKU-301. Zu weiteren Details wird auf Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden., identisch als [2], verwiesen. Relevant für die Nutzenbewertung ist dabei der randomisierte Teil 2 der Studie und darin insbesondere die erste Behandlungsperiode (Wochen 1 bis 4 bzw. 6), die einem Parallelgruppenvergleich im Rahmen einer RCT entspricht. Die Ergebnisse des gesamten Teils 2 der Studie werden ergänzend dargestellt. Dabei stützt auch diese Gesamtschau vollumfänglich wie signifikant die Ergebnisse des Parallelgruppenvergleiches.	

Tabelle 1: Überblick über Endpunkte und Effektschätzer von Sepiapterin vs. Sapropterin auf Endpunktebene	
---	--

Endpunktkategorie Endpunkt	Datenbasis	Effektschätzer [95%-KI] Ereignisraten (binäre Endpunkte)	Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
UE, die zum Tode führten	Erste Behandlungsperiode (Woche 1-6)	RR: 0,94 [0,02; 45,91] 0% vs. 0%	Kein Zusatznutzen belegt
	Gesamter Teil 2 der Studie (Cross-over)	RR: nb 0% vs. 0%	
Morbidität			
Phe-Wert <600 µmol/L zu Woche 3 und 4	Erste Behandlungsperiode (Woche 1-4)	RR: 1,34 [0,98; 1,82] 87,5% vs. 66,7%	Hinweis auf einen Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
	Gesamter Teil 2 der Studie (Cross-over)	RR: 1,37 [1,15; 1,63] 90,3% vs. 63,3%	
Phe-Wert <360 µmol/L zu Woche 3 und 4	Erste Behandlungsperiode (Woche 1-4)	RR: 1,76 [1,09; 2,86] 71,9% vs. 40,0%	
	Gesamter Teil 2 der Studie (Cross-over)	RR: 1,51 [1,15; 1,97] 69,3% vs. 43,3%	
Änderung des Phe- Werts im Blut im gesamten Zeitverlauf	Erste Behandlungsperiode (Woche 1-4)	LS-MD: -181,65 [-283,14; -80,17], p=0,0007 SMD: -0,90 [-1,42; -0,38]	
	Gesamter Teil 2 der Studie (Cross-over)	LS-MD: -182,60 [-216,57; -148,62], p<0,0001 SMD: -1,91 [-2,34; -1,48]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			

Verbesserung in der EQ-5D VAS $\geq 15\%$	Erste Behandlungsperiode (Woche 1-4)	RR: 1,92 [0,19; 19,73] 7,7% vs. 4,0%	Kein Zusatznutzen belegt
Verschlechterung in der EQ-5D VAS $\geq 15\%$	Erste Behandlungsperiode (Woche 1-4)	RR: 0,72 [0,18; 2,87] 11,5% vs. 16,0%	
Änderung des EQ-5D im Zeitverlauf	Erste Behandlungsperiode (Woche 1-4)	LS-MD: -0,09 [-7,37; 7,19], p=0,9798 SMD: -0,01 [-0,56; 0,54]	
Sicherheit			
Jegliche UE	Erste Behandlungsperiode (Woche 1-6)	RR: 1,10 [0,77; 1,57] 71,9% vs. 66,7%	Ergänzend dargestellt höherer / geringerer Schaden nicht belegt
	Gesamter Teil 2 der Studie (Cross-over)	RR: 1,07 [0,83; 1,38] 66,1% vs. 61,7%	
Schwerwiegende UE	Erste Behandlungsperiode (Woche 1-6)	RR: 0,94 [0,02; 45,91] 0,0% vs. 0,0%	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
	Gesamter Teil 2 der Studie (Cross-over)	RR: nb 0,0% vs. 0.0%	
Schwere UE	Erste Behandlungsperiode (Woche 1-6)	RR: 0,94 [0,06; 14,33] 3,1% vs. 3,3%	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
	Gesamter Teil 2 der Studie (Cross-over)	RR: nb 3,2% vs. 1,7%	
UE, die zum Therapieabbruch führten	Erste Behandlungsperiode (Woche 1-6)	RR: 0,94 [0,02; 45,91] 0,0% vs. 0,0%	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
	Gesamter Teil 2 der Studie (Cross-over)	RR: nb 0,0% vs. 0.0%	
RR: Relatives Ratio; KI: Konfidenzintervall; nb: nicht berechenbar; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; vs.: versus			

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.

Die Tabelle 1 der Stellungnahme ist vergrößert in **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** [2] zu finden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Ziel der Therapie der Hyperphenylalaninämie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie ist die Reduktion der Phe-Werte im Blut, um die neurotoxischen Effekte der Hyperphenylalaninämie zu vermeiden. Die Phe-Werte sind dabei klinisch bedeutsam sowie direkt patientenrelevant, und müssen über das gesamte Leben kontrolliert und im jeweiligen Zielbereich gehalten werden, um direkte und mögliche zukünftige Schäden und Komorbiditäten durch zu hohe Werte zu vermeiden. Die einzige diätetische Möglichkeit zur Phe-Reduktion ist strenge Eiweißreduktion. Im Rahmen des strikten Ernährungsmanagements muss aufgrund der Bedeutung von Phenylalanin als essenzielle Aminosäure darauf geachtet werden, dass es entsprechend nicht zu Protein-Mangelsituationen kommt: Denn die gebotene strikte Eiweißreduktion kann zu einem Proteinmangel führen, der direkt die Mortalität, Morbidität und Lebensqualität beeinträchtigt und insoweit ebenfalls unmittelbar patientenrelevant ist.

Individuell zu hohe Phe-Werte führen direkt zu patientenrelevanten Veränderungen: Dauerhaft und langfristig erhöhtes Phenylalanin außerhalb des Zielbereichs - vor allem im Kindesalter - kann langfristig das Auftreten von neuro-psychiatrischen Symptomen im

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.

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erwachsenenalter von Tremor über Verhaltensstörungen bis zu psychiatrischen Störungen und schwerer intellektueller Beeinträchtigung verursachen.[3] Eine Reduktion des Phe-Werts bei PKU durch ein Arzneimittel erlaubt eine Erhöhung der Proteineinnahme, und lindert so direkt die Folgen der Nebenwirkungen der strikten Diät. Insofern liegt für den Phe-Wert bei PKU eine ähnliche Situation vor wie für den Endpunkt HbA1c beim juvenilen Diabetes mellitus. Hohe Blutwerte führen im Verlauf zu Schäden, eine zu strikte Einstellung hingegen kann zur Gefährdung führen. Basierend auf dieser Rationale hat auch das IQWiG diesen Endpunkt als in der Indikation valide eingestuft. Dies ist für die PKU analog bzgl. der Phe-Werte einzuordnen. Der Endpunkt Phe-Werte ist somit patientenrelevant. In der Studie PTC923-PKU-301 wurde eine deutliche Reduktion des Phe-Werts in der Sepiapterin-Gruppe im Vergleich zur aktiven Kontrolle Sapropterin gezeigt: Sepiapterin konnte den Phenylalaninwert um rund die Hälfte senken, wohingegen Sapropterin den Wert um weniger als ein Viertel senken konnte. Entsprechend ist unter Sepiapterin das Potenzial für die Liberalisierung der Diät und zusätzliche Einnahme von Protein, und somit die Minimierung von Komorbiditäten wegen des Proteinverzichts deutlich erhöht – wobei die Patienten trotzdem unter den gemäß den Behandlungs-Leitlinien erforderlichen Grenzwerten für den Phe-Wert bleiben. Dies ermöglicht den Patienten eine deutliche,	Der G-BA stuft somit das Ausmaß des Zusatznutzens von Sepiapterin zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Personen mit Phenylketonurie-assoziiierter Hyperphenylalaninämie als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
reale Verbesserung ihrer Lebensqualität, und höhere Freiheit von diätischer Restriktion. Mit Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, der möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen der Diät und des guten Sicherheitsprofils, leitet PTC für Sepiapterin einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen auch gegenüber Sapropterin ab.	
2. Endpunkt Phe-Wert ist patientenrelevantes Surrogat Der G-BA schreibt in seiner Dossierbewertung hinsichtlich der eingeschlossenen Endpunkte: <i>„Bei der „Phenylalanin-(Phe-)Konzentration im Blut“ handelt es sich um den primären Endpunkt. Dieser wird als nicht unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt, ist jedoch ein klinisch relevanter Parameter, der unter anderem der Therapiesteuerung dienen kann. Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt.“</i> (G-BA, S. 16) Der Endpunkt „Phe-Werte“ wurde damit vom G-BA als „klinisch relevanter Parameter, der zur Diagnose und Therapiesteuerung herangezogen wird“ (G-BA, S. 16) gewürdigt und berücksichtigt, dessen unmittelbare Patientenrelevanz jedoch nicht anerkannt. Die Phe-Werte im Blut stehen in direktem kausalem Zusammenhang mit den pathophysiologischen Mechanismen, die die klinischen Symptome der Phenylketonurie (PKU) bedingen: Erhöhte Phe-Werte führen durch	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.

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Übertritt über die Blut-Hirn-Schranke zu veränderten Konzentrationen großer neutraler Aminosäuren, einer verminderten Tyrosin- und Tryptophan-Verfügbarkeit sowie zu einer reduzierten Synthese von Dopamin und Serotonin. Dies resultiert in neurotoxischen Effekten, Myelinisierungsstörungen, kognitiven Defiziten und Verhaltensauffälligkeiten.[3] Damit stellen die Blut-Phe-Werte den zentralen biochemischen Vermittler der klinischen Manifestationen der Erkrankung dar und erfüllen die Kriterien eines kausal verknüpften Surrogatparameters. Eine große Zahl klinischer Studien und systematischer Auswertungen belegen, dass die Phe-Werte direkt und quantitativ mit patientenrelevanten Outcomes [3] korrelieren: Es besteht eine signifikante inverse Korrelation zwischen mittleren Phe-Werten und IQ, während umgekehrt eine Senkung des Phe-Werts mit einer Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert war.[4] Je höher die mittleren Phe-Werte, desto stärker waren Defizite in Exekutivfunktion, Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis.[5] <u>Analogie zu ausreichend validen Surrogaten in anderen Indikationen</u> Der biochemische und prognostische Zusammenhang der Phe-Werte bei PKU ist aus Sicht von PTC vergleichbar mit dem HbA1c beim	

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
juvenilen Diabetes mellitus „Typ 1“: In beiden Fällen existiert ein kausal belegter Wirkpfad zwischen der Surrogatgröße und patientenrelevanten Endpunkten, ohne dass eine formale Surrogat-Validierung möglich ist. Wesentliches Hindernis für eine formale Surrogatvalidierung der Phe-Werte sind die inter-individuelle Variabilität kognitiver Leistungsfähigkeit und die bei Kindern stattfindende langjährige Entwicklung, so dass über sehr langjährige Zeiträume große RCTs für eine formale Validierung nötig wären. Ohne formale Surrogat-Validierung erfüllen die Phe-Werte wichtige Kriterien eines biologisch plausiblen, klinisch relevanten und regulatorisch anerkannten Surrogatendpunkts: • Sie bilden den zentralen pathophysiologischen Mechanismus der PKU ab, • korrelieren quantitativ mit neurokognitiven und funktionellen Outcomes, • sind international als Therapiesteuerungs- und Wirksamkeitsparameter anerkannt und • werden von der EMA und den europäischen Leitlinien als Surrogat-Endpunkt akzeptiert.	

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
Die Phe-Werte im Blut stellen aus Sicht von PTC ein ausreichend valides Surrogat für patientenrelevante Endpunkte dar, und bilden den Therapieerfolg bei PKU direkt und verlässlich ab. Die vom G-BA ergänzend dargestellten, klinisch relevanten Phe-Werte sind aus Sicht von PTC analog des Vorgehens des G-BAs in anderen Beschlüssen (z.B. Pegzilarginase (Loargys®); 2024-01-15-D-1022 [6]) in der Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte mit aufzunehmen.	Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte <table><tr><th>Endpunktkategorie</th><th>Effektrichtung/ Verzerrungspotential</th><th>Zusammenfassung</th></tr><tr><td>Mortalität</td><td>n. b.</td><td>Es liegen keine bewertbaren Daten vor.</td></tr><tr><td>Morbidität</td><td>n. b.</td><td>Es liegen keine bewertbaren Daten vor.</td></tr><tr><td>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</td><td>Ø</td><td>Es liegen keine Daten vor.</td></tr><tr><td>Nebenwirkungen</td><td>n. b.</td><td>Es liegen keine bewertbaren Daten vor.</td></tr></table>	Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung	Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.	Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ø	Es liegen keine Daten vor.	Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung														
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.														
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.														
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ø	Es liegen keine Daten vor.														
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.														
3. Responderanalysen zeigen verbesserte Zielwerterreichung Der G-BA schreibt in seiner Dossierbewertung: „Für den primären Endpunkt wird die primäre Analyseform anhand des MMRM und diesbezüglich die sekundäre Analyse unter Berücksichtigung <u>aller</u> in Studienabschnitt Teil 2 eingeschlossenen Studienteilnehmenden als adäquat eingeschätzt und dargestellt. Die zusätzlich eingereichten Responderanalysen werden als nicht sachgerecht angesehen, da davon Personen gänzlich ausgeschlossen wurden, die zu Baseline bereits das jeweilige definierte Response-Kriterium erfüllt hatten. Auch zusätzliche Analysen, die zwar alle Personen des FAS berücksichtigen, jedoch																

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>diejenigen, die das jeweilige Response-Kriterium bereits zu Baseline erfüllt hatten, als Responder werten, werden als nicht adäquat eingeschätzt.“ (G-BA, S. 22)</i> <u>Bewertungsrelevante Responder-Analysen der Phe-Werte (ITT-Analysen auf FAS)</u> Die im Dossier in Modul 4 präsentierten Responder-Analysen in Tabelle 4-23 („Phenylalaninwert im Blut <600 µmol/L zu Woche 5 und 6“), Tabelle 4-25, Zeile 1 („Phe-Werte <360 µmol/L zu Woche 5 und 6“) sowie Tabelle 4-26, Zeile 1 („Phe-Werte <120 µmol/L zu Woche 5 und 6“) berücksichtigen jeweils alle Personen des FAS und setzten entsprechend das ITT-Prinzip um. Die Ergebnisse dieser Analysen sind in der folgenden Tabelle 2 noch einmal zusammenfassend dargestellt. Die Bewertung des Phe-Werts als Response-Kriterium erfolgt ausschließlich auf dem für Woche 5/6 ermittelten Wert pro Patient und unabhängig davon, ob das jeweilige Response-Kriterium zu Baseline für den Patienten erfüllt war. Insbesondere wurden Patienten, die das jeweilige Response-Kriterium bereits zu Baseline erfüllten, <u>nicht</u> pauschal als Responder gewertet.	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.

Tabelle 2: Ergebnisse der Responderanalysen für "Phenylalaninwert im Blut zu Woche 5 und 6" aus Studie PTC923-MD-003-PKU (Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Sepsiapterin		Placebo		Sepsiapterin vs. Placebo
n	Patienten mit Ereignis m (%)	n	Patienten mit Ereignis m (%)	RR [95%-KI]
Phe-Werte <600 µmol/L zu Woche 5 und 6				
56	50 (89,3)	54	28 (51,9)	1,72 [1,31; 2,26] ^a
Phe-Werte <360 µmol/L zu Woche 5 und 6				
56	45 (80,4)	54	6 (11,1)	7,04 [3,27; 15,16]
Phe-Werte <120 µmol/L zu Woche 5 und 6				
56	12 (21,4)	54	0 (0,0)	24,12 [1,46; 397,61]
Als Analysepopulation wurde die ITT-Population genutzt. Die Analysen wurden, wenn möglich, stratifiziert nach Phe-Stratum zu Baseline (<600 vs. ≥600 µmol/L) und Phe-Reduktion in Teil 1 (≥15% bis <30% vs. ≥30%) RR wurde mittels eines verallgemeinerten linearen Modells berechnet. a: Wegen Konvergenzproblemen wurde die Analyse unstratifiziert durchgeführt Quelle: Eigene Berechnungen				
µmol/L: Mikromol pro Liter; m: Anzahl Patienten mit Ereignis; n: Anzahl Patienten in der Population; Phe: Phenylalanin; RR: Relatives Risiko; vs.: versus				

Zu Baseline hatten 23 von 56 (41,1%) Patienten im Sepiapterin-Arm und 23 von 54 (42,6%) Patienten im Placebo-Arm Phe-Werte unter 600 µmol/L. Baseline Phe-Werte unter 360 µmol/L hatten 6 von 56 (10,7%)

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patienten im Sepiapterin-Arm und 6 von 54 (11,1%) Patienten im Placebo-Arm. Kein Patient in der Studie hatte Baseline Phe-Werte unter 120 µmol/L. Patienten, die das Response-Kriterium für die Bewertung zu Woche 5/6 zu Baseline erfüllten, sind damit in den Behandlungsarmen gleichmäßig verteilt. <u>Begründung der zusätzlichen im Dossier dargestellten Responderanalysen:</u> Alle anderen im Dossier dargestellten Responderanalysen waren prospektiv für den CSR geplant. Diese schließen nicht die gesamte ITT-Population ein, sondern zeigen ausschließlich Patienten, für die eine Verbesserung bezüglich des Responsekriteriums möglich gewesen wäre. Diese Analysen werden der Vollständigkeit halber zusätzlich dargestellt. Es handelt sich dabei um präspezifizierte prospektiv geplante Analysen. Die Responder-Analysen im Dossier basierend auf dem FAS (ITT-Prinzip) - wie hier oben zusammenfassend dargestellt - sind aus Sicht von PTC bewertungsrelevant und sollten zusätzlich zu den Ergebnissen der metrischen Analysen des Endpunkts Phe-Werte vom G-BA berücksichtigt und dargestellt werden. Für die mit dieser Stellungnahme nachgereichte direkt vergleichende RCT AMPLIPHY zeigen die entsprechenden Responderanalysen der Phe-Werte relevante und signifikante Unterschiede der Phe-Werte unter Therapie mit Sepiapterin versus Sapropterin für die Zielerreichung innerhalb der Phe-Grenzwerte gemäß der Leitlinien von 360 und 600 µmol/L.	

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
4. Responsetest in Teil 1 beider RCTs stärkt externe Validität Der G-BA schreibt in seiner Dossierbewertung: „<i>In der Gesamtschau liegen für die Ergebnisse aus dem Studienabschnitt Teil 2 ein niedriges Verzerrungspotential und eine erheblich eingeschränkte Ergebnissicherheit vor</i>“. (G-BA, S. 35) Letztere wird mit dem Response-Test in Teil 1 der Studie 003 begründet: Prädefiniert musste eine Reduktion des Phenylalanin-(Phe-) Werts erreicht werden, um für den anschließenden randomisierten Teil 2 qualifiziert zu werden. Diese Anforderung wurde auch in der nachgereichten Studie AMPLIPHY analog gestellt. Phenylketonurie (PKU) ist keine homogene Erkrankung, sondern ein Spektrum von Phänotypen mit erheblicher interindividueller Variabilität hinsichtlich der Phenylalaninhydroxylase-(PAH)-Restaktivität und des klinischen Verlaufs. Diese Heterogenität ist in den europäischen PKU-Leitlinien von van Wegberg et al. (2025) umfassend beschrieben und hat wesentliche Bedeutung für die Therapieplanung und Interpretation klinischer Studien. Genotyp-Phänotyp-Analysen zeigen, dass die Restaktivität des Enzyms in einem Kontinuum zwischen 0 % und etwa 12 % liegt. Es besteht eine große klinische Heterogenität der Enzymfunktion, die sich aus kombinierten Effekten beider Allele, der individuellen Proteinstabilität sowie verschiedenen Modulatoren wie	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.

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ernährung, Alter und Adhärenz erklärt.[4] Für die therapeutische Praxis bedeutet dies, dass selbst ein Teil der Patienten mit klassischer PKU - die keine oder kaum Rest-Enzymfunktion aufweisen - dennoch auf BH4-abhängige Therapien und insbesondere Sepiapterin anspricht.[7] Die Vorgehensweise der Studie 003 entspricht dem klinischen Standard in der Versorgung von PKU-Patienten, bei denen vor einer Therapie ein Ansprechtest durchgeführt wird, bisher oral mit BH4.[4] Da jedoch Sepiapterin bei einer größeren Gruppe von Patienten eine relevante Senkung der Phe-Werte erreicht als Sapropterin (siehe Ergebnisse der AMPLIPHY-Studie), würde ein Pre-Test mit Sapropterin nicht alle für Sepiapterin geeigneten Patienten identifizieren: gedanklich kann man zwei Teilmengen von Patienten unterscheiden: Zum einen diejenigen Patienten, die nicht auf BH4 ansprechen, und damit auch nicht auf Sapropterin. Hier ist Sepiapterin dann - als Solist - die einzig mögliche medikamentöse Therapieoption unterhalb 16 Jahren. Zum zweiten diejenigen Patienten, die nicht ausreichend auf Sapropterin ansprechen. Aufgrund der alleinigen bzw. höheren Wirksamkeit von Sepiapterin in den beiden Gruppen muss die Testung auf Response mit Sepiapterin, gefolgt von einer Randomisierung auf die beiden Studienarme, erfolgen. Die Vorgehensweise eines Tests auf Ansprechen ist methodisch jedenfalls sinnvoll, da sie eine Verzerrung durch Nicht-Responder vermeidet, die in der Praxis ebenfalls keine BH4-Therapie erhielten. Der	

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einschluss von Non-Respondern würde die klinische Aussagekraft der Studie für die tatsächlich behandlungsfähige Population verringern und Patienten einschließen, für die keinerlei Nutzen zu erwarten ist, was auch im ethischen Sinne nicht indiziert wäre. Eine Selektion auf Grundlage des Ansprechens ist daher sowohl ethisch als auch pragmatisch gerechtfertigt und wurde auch von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im Rahmen der Zulassung als angemessenes Vorgehen bestätigt.[8] Die Testung auf Response in Studie 003 führt aus Sicht von PTC nicht zu einem Verzerrungspotential und schränkt die Ergebnissicherheit nicht relevant ein.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Inhaltsverzeichnis zu spezifischen Aspekten

- A) Konsistente Studiendaten zu Kindern <2 Jahren**
- B) Keine Daten für Erwachsene >54 Jahre basierend auf Rekrutierung**
- C) Titration in Studie 003 verursacht keine relevante Verzerrung**
- D) Lebensqualität: positive Langzeitdaten aus Studie 004**
- E) Population: BH4-Response-Test und „PKU-Subtypen“ ohne Relevanz - alle Studienpatienten mit Behandlungsbedarf**
- F) Kaum fehlende Phe-Werte**
- G) Verzerrungspotential: Stratifikation mit Gleichverteilung zwischen den Behandlungsarmen**
- H) Zahl der Studienzentren in Teil 1 und Teil 2 von Studie 003**
- I) Sicherheit: Beobachtungslängen gleich**
- J) Kein statistischer Unterschied im SOC „Erkrankungen des Nervensystems“**
- K) Bewertung des IQWiG (Kosten): 24h Kühlschranklagerung**

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA S. 9 und S. 31	A) Konsistente Studiendaten zu Kindern <2 Jahren Der G-BA schreibt in seiner Dossierbewertung: „Der pU zieht die Studie 004 nicht zur Nutzenbewertung heran. Es liegen keine geeigneten Ergebnisse für Teilnehmende unter 2 Jahren oder gesonderte Langzeitnachbeobachtungsdaten für Teilnehmende aus der Studie 003 ab 2 Jahren vor.“ (G-BA, S. 9, entsprechend S. 31) Hierzu ist anzumerken, dass keine Daten zu dieser Patientengruppe aus den randomisiert vergleichenden Abschnitten der Studie 003 (oder 301) verfügbar sind, jedoch Daten für die Patientengruppe < 2 Jahre aus dem offenen Langzeit-Extensions-Teil der Studie PTC923-MD-004-PKU generiert werden. Im Sinne der bestverfügbaren Evidenz sind die beiden verfügbaren RCTs PTC923-PKU-301 (AMPLIPHY) sowie PTC923-MD-003-PKU (APHENITY) für alle dort eingeschlossenen Patienten zu bevorzugen. Für die besondere Patientengruppe der kleinen Kinder <2 Jahren liegt in der Tat die bestverfügbare Evidenz aus der Studie PTC923-MD-004-PKU vor. Diese ist – als zulassungsrelevante Studie – dafür zu berücksichtigen. Diese wird im Fehler! Verweisquelle konnte nicht	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.

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gefunden werden. [9] auf der Basis des Datenschnitts vom Februar 2025 berichtet. Zu diesem Zeitpunkt waren insgesamt 33 Kinder <2 Jahren dosiert, die Analyse zeigt keine Sicherheitsprobleme.[9] Am Toleranztest der Studie 004 haben zum letzten verfügbaren Datenschnitt vom Februar 2025 insgesamt 15 Kinder <2 Jahren teilgenommen, die dann weiterverfolgt wurden. Die Studienpopulation wird im Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. [9] analog der Darstellung der Dossierbewertung des G-BA charakterisiert und die bewertungsrelevanten Hauptergebnisse zusammengefasst. Es zeigen sich vergleichbare Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten wie für die in den beiden RCTs beobachteten älteren Patienten. Bei der Bewertung der Studienergebnisse ist zu berücksichtigen, dass in der Studie 004 - anders als in den beiden RCTs - die Phe-Aufnahme der Kinder <2 Jahren <u>nicht</u> konstant gehalten wurde. Mit dem Ziel einer möglichst normalen Eiweißaufnahme wurde die Aufnahme von Phe mit der Nahrung im Verlauf deutlich gesteigert. Bei deutlich höherer Phe-Aufnahme im Studienverlauf blieben mit	

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Sepiapterin die meisten Kinder unter dem empfohlenen Phe-Ziel-Grenzwert von $<360 \mu\text{mol/L}$ (siehe Abbildung 1 im Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. [9]), konnten aber mehr Eiweiß mit der Nahrung aufnehmen, d.h. die Ernährung normalisieren. In der Bewertung der EMA wurde zusätzlich berücksichtigt, dass die pharmakokinetischen Daten (Absorption, Exposition und BH4-Metabolitenspiegel) bei Säuglingen und Kindern unter 2 Jahren ähnlich wie bei älteren Kindern waren.[8] Hinsichtlich der klinischen Effektivität schreibt die EMA: „<i>Sepiapterin in the <2-year-old population has a high response rate (~67%) and results in a large proportion of participants (~87%) maintaining 2-week mean blood Phe control over 26 weeks within the European guideline-recommended $<360 \mu\text{mol/L}$</i>“(S. 101 in [8]) Hinsichtlich der Sicherheit stellte die EMA fest: „<i>Sepiapterin was well tolerated in patients with PKU across all age groups [...]</i>“(S. 107 in [8]) Zusammenfassend bestätigen die Daten der Studie 004, dass Sepiapterin bei Kindern unter 2 Jahren ähnlich wirksam in der	

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Senkung der Phe-Werte ist wie in höherem Kindesalter. Zudem besteht eine gute Verträglichkeit ohne neue Sicherheitssignale. Die mit dieser Stellungnahme eingereichten Daten zu Kindern <2 Jahren sollten für die Bewertung des G-BA berücksichtigt werden.	
G-BA S. 34	B) Keine Daten für Erwachsene >54 Jahre basierend auf Rekrutierung Der G-BA schreibt in seiner Dossierbewertung: „<i>Personen > 54 Jahre waren nicht in der Studie vertreten. Somit ist die Studienpopulation im Vergleich zur Zulassungspopulation in Bezug auf das Alter eingeschränkt.</i>“ (G-BA, S. 34) Die Zulassungsstudie 003 umfasste Teilnehmende im Alter von 2 bis 54 Jahren, mit einem Medianalter von 13 bzw. 15 Jahren. Auch in der nachgereichten Studie PTC923-PKU-301 lag das mediane Alter mit 14 Jahren vergleichbar, hier wurde ein maximales Alter von 66 erreicht. In den Einschlusskriterien beider RCTs gab es keine obere Altersgrenze. In welchem Maße ältere Patienten eingeschlossen	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wurden, war durch die Rekrutierung der Studienzentren bedingt. PTC sieht keinen Grund, nicht von Übertragbarkeit für die deutsche Bevölkerung auszugehen.	
G-BA S. 14 und S. 33 G-BA S. 23 und S. 24	C) Titration in Studie 003 verursacht keine relevante Verzerrung Der G-BA schreibt in seiner Dossierbewertung: „Aus der Fachinformation lässt sich eine Auftitrierung nicht ablesen. Lediglich zu Woche 5 und 6 liegen für den Studienabschnitt Teil 2 fachinformationskonforme Dosierungen vor.“ (G-BA S. 14). Weiterhin „Eine Auftitrierung der Studienmedikation geht nicht aus der Fachinformation hervor, weshalb für den 6-wöchigen Studienabschnitt Teil 2 der Studie (RCT) lediglich von einer 2-wöchigen FI-konformen Dosierung zu Woche 5 und 6 ausgegangen werden kann.“ (G-BA, S. 33). Wie die Nutzenbewertung korrekt feststellt, bedeutet die Auftitrierung, dass nicht auszuschließen ist, „dass die Personen bis dahin im Sepiapterin-Arm untertherapiert waren.“ (G-BA, S. 23) Das	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.

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bedeutet, dass potentiell die Effektivität in der Studie 003 zu Ungunsten von Sepiapterin unterschätzt wird, während die Sicherheit möglicherweise zugunsten Sepiapterin überschätzt wird. (G-BA, S. 24) Die EMA begründet die in der Studie PTC923-PKU-301 Teil 2 abweichende Startdosis in Höhe von wie in der Fachinformation empfohlen direkt 60 mg/kg mit den unterstützenden Ergebnissen aus der Studie 004: <i>„Updated data from the ongoing study including 65 naïve patients who started sepiapterin without dose escalation demonstrated that the proposed starting dose of 60 mg/kg is acceptable.“</i>[8] In der mit dieser Stellungnahme zusätzlich verfügbaren aktiv vergleichenden RCT PTC923-PKU-301 (AMPLIPHY) wurde die fachinformationskonforme Dosierung von 60 mg/kg ohne Titrierung verwendet. Die Ergebnisse der Studien 003 und 301 sind hinsichtlich Effektivität und Sicherheit vergleichbar und bestätigen, dass die Titration in der Studie 003 zu keiner relevanten Verzerrung geführt hat.	

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA S. 35	D) Lebensqualität: positive Langzeitdaten aus Studie 004 In der Studie 003 wurden keine vergleichenden Untersuchungen der Lebensqualität durchgeführt, so dass in der Nutzenbewertung vom 15.10.2025 keine Ergebnisse zu Endpunkten der Lebensqualität vorliegen.(G-BA, S. 35) In der nachgereichten, direkt vergleichenden Studie PTC923-PKU-301, die als neue Basis des aktuellen Standes der Wissenschaft und Evidenz gelten sollte, wurden aktiv kontrolliert Daten auch zur Lebensqualität mit Sepiapterin versus Sapropterin erhoben. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Lebensqualität ist wegen der offenen Studie zwar per se grundsätzlich hoch, auf Studienebene jedoch niedrig. Die Ergebnisse im Detail sind im Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. [2] dargestellt. Das betrifft insbesondere Responderanalysen zur visuellen Analogskala des EQ-5D: In den Endpunkten „Veränderung in der EQ-5D VAS um mehr als 15% der Skalenspannweite“ zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Numerisch wurden in der Sepiapterin-	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.

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gruppe jedoch mehr Patienten mit Verbesserung (7,7% im Vergleich zu 4,0% in der Sapropterin-Gruppe) und weniger Patienten mit Verschlechterung (11,5% gegenüber 16,0% in der Sapropterin-Gruppe) beobachtet. Für den ebenfalls in der Studie eingesetzten PKU-QOL Fragebogen konnte aufgrund der verschiedenen notwendigen Versionen (Eltern, Kind, Adoleszenz, Erwachsene) keine aussagekräftige Analyse erfolgen (S. 51 in [10]), weshalb hierzu keine detaillierte Ergebnisdarstellung erfolgt. In der Langzeit-Studie 004, in der auch 94,5% aller Patienten von Teil 2 der Studie 003 nachverfolgt wurden, erfolgte ebenfalls eine longitudinale Bewertung der Lebensqualität mittels PKU-QOL Fragebogen.[11] Für diejenigen Patienten, die mindestens 12 Monate unter einer Therapie mit Sepiapterin nachverfolgt wurden, erfolgte für alle Patienten ≥ 9 Jahren (N=72 von insgesamt 102 Studienteilnehmenden) eine Analyse des PKU-QOL Fragebogens, der ab diesem Alter validiert ist.[11] In 21 der 24 untersuchten Domänen des PKU-QOL zeigten sich konsistente Verbesserungen.	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.

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																	
	Die folgende Abbildung 2 veranschaulicht die Ergebnisse für die 10 Domänen, in denen sich statistisch signifikante Verbesserungen zeigten: <table><thead><tr><th></th><th>Month 8, Day 1</th><th>Month 14, Day 1</th></tr></thead><tbody><tr><td>Lack of concentration</td><td>-5.0</td><td>-11.0**</td></tr><tr><td>Slow thinking</td><td>-4.5</td><td>-13.0***</td></tr><tr><td>Irritability</td><td>-9.0</td><td>-12.0**</td></tr><tr><td>Moodiness</td><td>-8.0</td><td>-8.0*</td></tr><tr><td>Emotional impact</td><td>-7.0</td><td>-8.5**</td></tr><tr><td>Overall impact</td><td>-5.0</td><td>-6.5**</td></tr><tr><td>Impact on family</td><td>-5.0</td><td>-5.5*</td></tr><tr><td>Social impact</td><td>-5.0</td><td>-9.0***</td></tr><tr><td>Difficulty following diet</td><td>-7.0</td><td>-10.0**</td></tr><tr><td>Guilt if diet not followed</td><td>-7.0</td><td>-13.0**</td></tr></tbody></table> n 42 36 43 37 45 39 45 39 45 39 45 39 43 31 45 34 44 34 42 32 *p < 0.05; **p ≤ 0.01; ***p < 0.001 versus baseline. Lower PKU-QOL scores represent lower severity of PKU symptom, better adherence and lower impact of PKU.		Month 8, Day 1	Month 14, Day 1	Lack of concentration	-5.0	-11.0**	Slow thinking	-4.5	-13.0***	Irritability	-9.0	-12.0**	Moodiness	-8.0	-8.0*	Emotional impact	-7.0	-8.5**	Overall impact	-5.0	-6.5**	Impact on family	-5.0	-5.5*	Social impact	-5.0	-9.0***	Difficulty following diet	-7.0	-10.0**	Guilt if diet not followed	-7.0	-13.0**	
	Month 8, Day 1	Month 14, Day 1																																	
Lack of concentration	-5.0	-11.0**																																	
Slow thinking	-4.5	-13.0***																																	
Irritability	-9.0	-12.0**																																	
Moodiness	-8.0	-8.0*																																	
Emotional impact	-7.0	-8.5**																																	
Overall impact	-5.0	-6.5**																																	
Impact on family	-5.0	-5.5*																																	
Social impact	-5.0	-9.0***																																	
Difficulty following diet	-7.0	-10.0**																																	
Guilt if diet not followed	-7.0	-13.0**																																	
	Abbildung 2: 10 Domänen des PKU-QOL mit signifikanten Verbesserungen zu Monat 8 und Monat 14 versus Baseline																																		

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Quelle: Peters et al. (2025) [12]. Poster und eine ergänzende Datei mit allen numerischen Ergebnissen, verfügbar unter https://ptc.congressposter.com/p/ft2ggaw9b1q9zl49 [Zugriff 20.10.2025] Es bestehen sowohl bei den meisten PKU-Symptomen, als auch im Bereich des notwendigen Ernährungsmanagements (Protein-Restriktion) signifikante Verbesserungen in Monat 8 und Monat 14 nach Baseline. Zusammenfassend bestätigen die Daten mittels PKU-QOL der Studie 004 über 14 Monate Nachverfolgungszeit, dass Sepiapterin in vielen Bereichen der PKU-Symptome zu signifikanten und relevanten Verbesserungen führt.	

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA S. 34	E) Population: BH4-Response-Test und „PKU-Subtypen“ ohne Relevanz - alle Studienpatienten mit Behandlungsbedarf Der G-BA schreibt in seiner Dossierbewertung: <i>„Insgesamt wurden knapp 17 % mit einer klassischen PKU in die Studie eingeschlossen, womit knapp 83 % der Teilnehmenden vermutlich mildere Formen der PKU oder HPA aufwiesen. Es ist jedoch unklar, ob alle Subtypen der PKU vertreten sind. Die Verteilung der Phe-Werte zum Screening weist zwar auf eine breite Range der Phe-Werte hin (und damit möglicherweise auf eine breite Range der Erkrankungsschweregrade), jedoch liegen keine Daten dazu vor, wie viele Studienteilnehmenden zu Studienbeginn gänzlich (inkl. diätisch) unbehandelt waren.“</i> (G-BA, S. 34) Phenylketonurie (PKU) ist keine homogene Erkrankung, sondern ein Spektrum von Phänotypen mit erheblicher interindividueller Variabilität hinsichtlich der Phenylalaninhydroxylase-(PAH)-Restaktivität und des klinischen Verlaufs.[4] Zu den in der Bewertung angesprochenen „Subtypen“ der PKU ist anzumerken, dass derzeit mehr als 3.000 bekannte Varianten im PAH-Gen identifiziert sind.[13] Entscheidend für die klinischen Ergebnisse ist	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA S. 27 Tabelle 10	die jeweilige Enzym-Restfunktion, nicht die jeweils verursachende Genetik. Es besteht eine große Variabilität an enzymatischer Funktion, weshalb der funktionellen Diagnostik eine wichtige Rolle zukommt bzw. ein Test auf das Ansprechen auch auf beispielsweise Sepiapterin jeweils sehr relevant ist. Die klinische Einteilung nach Schweregrad wird heute als historisch bezeichnet: <i>„Historically, the most common phenotype classification was determined by the untreated Phe levels at diagnosis. Patients were classified as classical, moderate, and mild PKU or mild HPA. As patients commonly commence treatment before reaching their maximal blood Phe level, this method is no longer applicable.“</i>[4] Deshalb ist es üblich, beispielsweise das Ansprechen auf BH₄ zu testen [4], wie auch in Tabelle 10 der G-BA-Bewertung dargestellt. (G-BA, S. 27). Dieser Test „BH₄ challenge“ bzw. „BH₄ loading test“ wird jedoch in verschiedenen Variationen (Zeitdauer 8 bis 78 h und Dosis 2,5 bis 20 mg/kg Gewicht) eingesetzt.[14] Entsprechend sind die Ergebnisse nur bedingt vergleichbar. Die Testung ist zudem nicht unaufwändig und mit einer relevanten Patientenbelastung verbunden. Dies -bei kaum Aussagekraft für	

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA S. 40	Sepiapterin-Ansprechen (siehe Stellungnahme Punkt 4)- zu vermeiden, war einer der Gründe für die in Teil 1 der Studie 003 durchgeführte, standardisierte Testung auf Sepiapterin-Ansprechen. Hinsichtlich diätischer Behandlung ist darauf hinzuweisen, dass diese eine der Grundsäulen der Therapie darstellt.[4, 15] Das individuelle Ergebnis zeigt sich in den Phe-Werten vor dem Hintergrund der jeweiligen Phe-Aufnahme. Die Phe-Aufnahme wurde in der Nutzenbewertung des G-BA auf S. 40 im Anhang aufgenommen. Dass gar keine Diät stattfindet widerspricht den Einschlusskriterien der Studie 003: gemäß Studienprotokoll mussten Phe-Werte über der Zielbereichs-Grenze der Leitlinien von 360 µmol/L zu einem Zeitpunkt während des Screenings vorliegen. Einschlusskriterien waren (siehe auch Modul 4): „3) Phe-Werte im Blut $\geq 360 \mu\text{mol/L}$ zu einem Zeitpunkt während des Screenings oder Phe-Werte im Blut $\geq 360 \mu\text{mol/L}$ bei Berechnung des Mittelwerts der letzten drei Phe-Werte aus der medizinischen Vorgeschichte des Patienten (inklusive des Wertes bei Screening) UND 4) Klinisch diagnostizierte PKU mit HPA dokumentiert in der medizinischen Vorgeschichte mit mindestens zwei Messungen von Phe im Blut	

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	≥600 µmol/L.“ Damit ist für alle Altersgruppen gemäß europäischer Leitlinie eine Behandlungsbedürftigkeit gegeben.[4] Aus Sicht von PTC ist damit zumindest von einem grundsätzlichen Bemühen um geeignetes Ernährungsmanagement für alle Patienten auszugehen, wobei die Ergebnisse und Phe-Werte bei den Studienteilnehmern unter diätischen Maßnahmen (teils zusätzlich mit medikamentöser Therapie) nicht ausreichend waren.	
G-BA S. 22	F) Kaum fehlende Phe-Werte Der G-BA schreibt in seiner Dossierbewertung: „Es werden verschiedene Sensitivitätsanalysen beschrieben, die den Einfluss fehlender Werte durch Imputationen berücksichtigen. Da jedoch der Umfang der fehlenden Daten den Studienunterlagen nicht entnommen werden kann, ist die Relevanz und die Aussagekraft dieser Analysen unklar. Die Analysen werden in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.“ (G-BA, S. 22)	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA S. 24 Tabelle 8	Und weiterhin: „Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie 003, Studienabschnitt Teil 2 (RCT) Fußnote 4): Der Wert für den Auswertungszeitpunkt „Woche 5/6“ ergibt sich aus dem Mittelwert von den 3 Visiten innerhalb dieses 2-wöchigen Zeitraums (siehe Tabelle 6). Anhand der aggregiert berichteten Ergebnisse ist nicht ersichtlich, wie viele der tatsächlichen Erhebungen fehlen. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass fehlende Werte zwischen den Studienarmen ungleich verteilt waren. Die erste und letzte Visite des Auswertungszeitpunkts „Woche 5/6“ liegen laut Studienplanung nur 9 Tage auseinander. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Parallelität der Erhebungen weitestgehend gewährleistet ist. Der Einfluss auf das Verzerrungspotential wird als gering eingeschätzt.“ (G-BA, S. 24) Die Anzahl der fehlenden Einzelwerte zu den einzelnen Visiten im Studienabschnitt Teil 2 (RCT) bis Woche 5 und 6 sind in Tabelle 3 pro Studienarm dargestellt. Für den Auswertungszeitpunkt „Woche 5/6“ zeigt sich, dass im Sepiapterin-Arm 3 Einzelbeobachtungen und im Placebo-Arm 5 Einzelbeobachtungen zur Berechnung der	

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	Mittelwerte fehlten. In Tabelle 4 ist weiterhin die Anzahl und der prozentuale Anteil an Mittelwerten dargestellt, die sich auf 0, 1, 2 oder 3 Einzelbeobachtungen stützen. Hier zeigt sich, dass in beiden Armen durchweg mehr als 90% der Mittelwerte auf allen Einzelwerten beruhten und nur für jeweils wenige Patienten Werte zur Mittelwertbildung fehlten. Insbesondere zum Auswertungszeitpunkt „Woche 5/6“ wurden im Sepiapterin-Arm 96,4% der Mittelwerte auf Basis aller drei geplanten Beobachtungen ermittelt, im Placebo-Arm waren es 94,4%. Von einer Ungleichverteilung zwischen den Studienarmen in Bezug auf die für die Analysen herangezogenen Mittelwerte kann daher nicht ausgegangen werden. Tabelle 3: Fehlende Werte in den Messungen der Phe-Konzentration pro Messzeitpunkt nach Behandlungsgruppe <table><tr><th></th><th>Baseline für Studienabschnitt 2</th><th>Woche 1 und 2</th><th>Woche 3 und 4</th><th>Woche 5 und 6</th></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		Baseline für Studienabschnitt 2	Woche 1 und 2	Woche 3 und 4	Woche 5 und 6						
	Baseline für Studienabschnitt 2	Woche 1 und 2	Woche 3 und 4	Woche 5 und 6								

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																													
	<table><tr><td>Studienvisite Tag Behandlungsarm</td><td>-1</td><td>1</td><td>5</td><td>10</td><td>14</td><td>19</td><td>24</td><td>28</td><td>33</td><td>38</td><td>42 (EOS)</td></tr><tr><td>Sepiapterin (N=56)</td><td>3</td><td>0</td><td>2</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>2</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>Placebo (N=54)</td><td>5</td><td>1</td><td>4</td><td>1</td><td>0</td><td>3</td><td>1</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>0</td></tr></table> Tabelle 4: Patienten mit verschiedener Anzahl verfügbare Werte für die Mittelwertbildung des Endpunkte Phe-Konzentration <table><tr><td>Studienvisite Behandlungsarm</td><td rowspan="2">Baseline für Studienabschnitt 2</td><td rowspan="2">Woche 1 und 2</td><td rowspan="2">Woche 3 und 4</td><td rowspan="2">Woche 5 und 6</td></tr><tr><td>Anzahl verfügbarer Werte für die Mittelwertbildung</td></tr><tr><td colspan="5">Sepiapterin (N=56), n (%)</td></tr><tr><td>0</td><td>0 (0)</td><td>0 (0)</td><td>0 (0)</td><td>0 (0)</td></tr><tr><td>1</td><td>3 (5,4)</td><td>0 (0)</td><td>0 (0)</td><td>1 (1,8)</td></tr><tr><td>2</td><td>53 (94,6)</td><td>2 (3,6)</td><td>3 (5,4)</td><td>1 (1,8)</td></tr><tr><td>3</td><td>-¹⁾</td><td>54 (96,4)</td><td>53 (94,6)</td><td>54 (96,4)</td></tr><tr><td colspan="5">Placebo (N=54), n (%)</td></tr><tr><td>0</td><td>0 (0)</td><td>0 (0)</td><td>1 (1,9)</td><td>0 (0)</td></tr></table>	Studienvisite Tag Behandlungsarm	-1	1	5	10	14	19	24	28	33	38	42 (EOS)	Sepiapterin (N=56)	3	0	2	0	0	1	0	2	1	1	1	Placebo (N=54)	5	1	4	1	0	3	1	1	2	3	0	Studienvisite Behandlungsarm	Baseline für Studienabschnitt 2	Woche 1 und 2	Woche 3 und 4	Woche 5 und 6	Anzahl verfügbarer Werte für die Mittelwertbildung	Sepiapterin (N=56), n (%)					0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1	3 (5,4)	0 (0)	0 (0)	1 (1,8)	2	53 (94,6)	2 (3,6)	3 (5,4)	1 (1,8)	3	- ¹⁾	54 (96,4)	53 (94,6)	54 (96,4)	Placebo (N=54), n (%)					0	0 (0)	0 (0)	1 (1,9)	0 (0)	
Studienvisite Tag Behandlungsarm	-1	1	5	10	14	19	24	28	33	38	42 (EOS)																																																																				
Sepiapterin (N=56)	3	0	2	0	0	1	0	2	1	1	1																																																																				
Placebo (N=54)	5	1	4	1	0	3	1	1	2	3	0																																																																				
Studienvisite Behandlungsarm	Baseline für Studienabschnitt 2	Woche 1 und 2	Woche 3 und 4	Woche 5 und 6																																																																											
Anzahl verfügbarer Werte für die Mittelwertbildung																																																																															
Sepiapterin (N=56), n (%)																																																																															
0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)																																																																											
1	3 (5,4)	0 (0)	0 (0)	1 (1,8)																																																																											
2	53 (94,6)	2 (3,6)	3 (5,4)	1 (1,8)																																																																											
3	- ¹⁾	54 (96,4)	53 (94,6)	54 (96,4)																																																																											
Placebo (N=54), n (%)																																																																															
0	0 (0)	0 (0)	1 (1,9)	0 (0)																																																																											

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<table><tr><td>1</td><td>4 (7,6)</td><td>1 (1,9)</td><td>0 (0)</td><td>2 (3,7)</td></tr><tr><td>2</td><td>49 (92,5)</td><td>3 (5,6)</td><td>2 (3,7)</td><td>1 (1,9)</td></tr><tr><td>3</td><td>-¹⁾</td><td>50 (92,6)</td><td>51 (94,4)</td><td>51 (94,4)</td></tr></table> 1) Die Berechnung des Mittelwerts für den Baseline-Wert für Studienabschnitt 2 erfolgte auf Basis von zwei Werten (Tag -1 und 1).	1	4 (7,6)	1 (1,9)	0 (0)	2 (3,7)	2	49 (92,5)	3 (5,6)	2 (3,7)	1 (1,9)	3	- ¹⁾	50 (92,6)	51 (94,4)	51 (94,4)	
1	4 (7,6)	1 (1,9)	0 (0)	2 (3,7)													
2	49 (92,5)	3 (5,6)	2 (3,7)	1 (1,9)													
3	- ¹⁾	50 (92,6)	51 (94,4)	51 (94,4)													
G-BA S. 23 Tabelle 7	G) Verzerrungspotential: Stratifikation mit Gleichverteilung zwischen den Behandlungsarmen Der G-BA schreibt in seiner Dossierbewertung: „Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie 003, Studienabschnitt Teil 2 (RCT) [...] Fußnote 2): Es kann nicht nachvollzogen werden, warum zur Randomisierung für den Stratifikationsfaktor „Phe-Werte zu Baseline“ (Phe < 600 µmol/L ggü. Phe ≥ 600 µmol/L) die Baseline-Werte von Studienabschnitt Teil 1 und nicht von Studienabschnitt Teil 2 verwendet wurden. Aufgrund der vorliegenden Daten wird jedoch nicht von einer Ungleichverteilung der Baseline Phe-Werte zwischen den Armen zu Studienabschnitt Teil 2 ausgegangen.“ (G-BA, S. 23)	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.															

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zu Baseline von Studienabschnitt Teil 2 hatten 23 von 56 (41,1%) Patienten im Sepiapterin-Arm und 23 von 54 (42,6%) Patienten im Placebo-Arm Phe Werte unter 600 µmol/L, entsprechend lag auch zu Baseline von Teil 2 hier eine Gleichverteilung zwischen den Behandlungsarmen vor.	
G-BA S. 11	H) Zahl der Studienzentren in Teil 1 und Teil 2 von Studie 003 Der G-BA schreibt in seiner Dossierbewertung hinsichtlich der Studienzentren der Studie 003: „31 Studienzentren in 13 Ländern: Australien (3), Brasilien (2), Kanada (2), Deutschland (3), Dänemark (1), Spanien (2), UK (2), Georgien (1), Italien (1), Mexiko (1), Portugal (3), Türkei (5) und USA (5).¹⁰⁾ [...] Fußnote 10): Es besteht eine Abweichung mit den Angaben in Modul 4. Hier werden insgesamt 28 Studienzentren genannt.“ (G-BA, S. 11)	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hierzu ist anzumerken, dass drei der Studienzentren der Studie 003 nur Patienten rekrutierten, die nicht am Studienabschnitt Teil 2 teilnahmen. Dies waren: • Grupo Medico Campino (Mexiko): 2 Patienten rekrutiert, beide nur in Studienabschnitt 1 • Medical College of Wisconsin (USA): 2 Patienten rekrutiert, beide nur in Studienabschnitt 1 • University of Utah (USA): 1 Patient rekrutiert, nur in Studienabschnitt 1 Die Zahlen im Modul 4 beziehen sich ausschließlich auf Studienabschnitt Teil 2, daher sind in Modul 4 insgesamt 28 Studienzentren (für Teil 2) und nicht 31 Studienzentren (für Teil 1) aufgeführt.	

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA S. 20 und S. 36	I) Sicherheit: Beobachtungslängen gleich Der G-BA schreibt in seiner Dossierbewertung: „<i>Teilnehmende, die die Studie regulär beendeten (Tag 42, EOS) und anschließend in die LTE 004 übergangen, wurden nicht weiter nachbeobachtet (außer im Rahmen der LTE Studie). Personen, die nicht in die LTE 004 übergangen, sollten hingegen noch 30 Tage weiter bezüglich UE erhoben werden. Für diese Personen liegt somit innerhalb der Studie ein längerer Beobachtungszeitraum vor als für Personen, die nach Tag 42 in die LTE übertraten.</i>“ (G-BA, S. 20 sowie auch S. 36) Sechs Patienten entschieden, nicht an der LTE 004 teilzunehmen, davon 3 im Sepiapterin-Arm und 3 im Placebo-Arm. Die Fälle sind	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auf die Behandlungsarme also gleichmäßig verteilt. Innerhalb der zusätzlichen 30 Tage Nachbeobachtung in Bezug auf UE wurde für keinen der Patienten ein UE beobachtet. PTC geht davon aus, dass hierdurch die Ergebnissicherheit nicht eingeschränkt ist.	
G-BA S. 36 und S. 30	J) Kein statistischer Unterschied im SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ Der G-BA schreibt in seiner Dossierbewertung: „In der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Sepiapterin (RR [95%-KI] = 6,75 [0,86; 53,1]).“ (G-BA, S. 36) Sowie auf S. 30 „Es zeigt sich ein signifikanter Nachteil für Sepiapterin mit einem RR [95%-KI] von 6,75 [0,86; 53,05] gegenüber Placebo.“ (G-BA, S. 30) Grundsätzlich besteht der methodische Ansatz des IQWiG darin, dem Relativen Risiko (RR) und dem zugehörigen Konfidenzintervall gegenüber einem ebenfalls angegebenen p-Wert eine höhere	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Priorität einzuräumen, da das RR mit Konfidenzintervall eine bessere Interpretierbarkeit ermöglicht. Da das 95%-Konfidenzintervall des Relativen Risikos den Wert 1 überdeckt ([0,86; 53,1]), handelt es sich hierbei um einen statistisch nicht signifikanten Effekt. Der zum Konfidenzintervall $RR [95\%-KI] = 6,75 [0,86; 53,1]$ passende p-Wert aus dem verallgemeinerten linearen Modell für das Relative Risiko ergibt sich zu $p=0,0695$, statt im Cochran-Mantel-Haenszel-Test $p=0,0372$. Hinsichtlich des Schweregrads: Wie in der gesamten Studie 003 wurden auch für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ <u>keine schweren oder schwerwiegenden</u> unerwarteten Ereignisse beobachtet. In der mit dieser Stellungnahme zusätzlich verfügbaren aktiv vergleichenden RCT PTC923-PKU-301 (AMPLIPHY) zeigen sich	

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ebenfalls keine neuen Sicherheitssignale, insbesondere nicht hinsichtlich „Erkrankungen des Nervensystems“.	
IQWiG, S. 11	K) Bewertung des IQWiG (Kosten): 24h Kühltanklagerung Das IQWiG schreibt in seiner Bewertung hinsichtlich der Kosten von Sepiapterin: „<i>Es ist fraglich, ob die Verwendung 1°Beutels für 2 aufeinanderfolgende Behandlungen unter diesen Vorgaben in der Praxis umsetzbar ist. Bei 1-maliger Verwendung 1 Beutels pro Gabe ergibt sich ein höherer Verbrauch für die Untergrenze.</i>“ (IQWiG, S. 11). PTC geht davon aus, dass die Verwendung eines Beutels für 2 aufeinanderfolgende Behandlungen regelhaft möglich ist, da eine 24-stündige Aufbewahrung im Kühltank explizit zugelassen ist. Die Fachinformation im Volltext lautet diesbezüglich, mit Hervorhebung der Aufbewahrungszeit:	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.

Stellungnehmer: PTC Therapeutics International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>„6.3 Dauer der Haltbarkeit</i> <i>3 Jahre.</i> <i>Nach Rekonstitution</i> <i>Jede Dosis sollte sofort nach der Rekonstitution verabreicht werden.</i> <i>Die rekonstituierte Lösung ist zu entsorgen, wenn sie bei Aufbewahrung im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) nicht innerhalb von 24 Stunden oder bei Aufbewahrung unter 25 °C nicht innerhalb von 6 Stunden verwendet wird.“[1]</i>	

Literaturverzeichnis

1. PTC Therapeutics International Limited. Fachinformation / SmPC Sepiapterin [online]. 8.2025. [Zugriff: 31.10.2025]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250619166289/anx_166289_de.pdf.
2. PTC Therapeutics International Limited. Anhang Stellungnahme, Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen Studie PTC-PKU-301 (AMPLIPHY). [unveröffentlicht]. 2025.
3. Gesundheitsforen Leipzig. Versorgung von Patienten mit Phenylketonurie (PKU) in Deutschland – Eine Analyse der Abrechnungsdaten von 2013 bis 2023. [unveröffentlicht]. 2025.
4. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Belanger-Quintana A, Beblo S, Blau N, et al. European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria: First revision. Mol Genet Metab. 2025 Jun; 145(2): 109125.
5. van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. Phenylketonuria. Nat Rev Dis Primers. 2021 May 20; 7(1): 1-44.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Pegzilarginase (Hyperargininämie (ARG1-D), ≥ 2 Jahren), Beschluss vom: 4. Juli 2024, Gültig bis: unbefristet, In Kraft getreten am: 4. Juli 2024, BAnz AT 27.08.2024 B3 [online]. 2024. [Zugriff: 31.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-1052/2024-07-04_Geltende-Fassung_Pegzilarginase_D-1022.pdf.
7. Muntau AC, Longo N, Ezgu F, Schwartz IVD, Lah M, Bratkovic D, et al. Effects of oral sepiapterin on blood Phe concentration in a broad range of patients with phenylketonuria (APHENITY): results of an international, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2024 Oct 05; 404(10460): 1333-45.
8. European Medicines Agency (EMA) / CHMP. CHMP assessment report / EPAR Sephience [online]. 2025. [Zugriff: 31.10.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sephience-epar-public-assessment-report_en.pdf.
9. PTC Therapeutics Inc. PTC923-MD-004-PKU, Analyse der Studie PTC923-MD-004-PKU (Studie 004) für Kinder <2 Jahre, Datenschnitt 04. Februar 2025. [unveröffentlicht]. 2025.
10. PTC Therapeutics Inc. CLINICAL STUDY REPORT - PTC923-PKU-301 A PHASE 3, RANDOMIZED, Crossover, OPEN-LABEL, ACTIVE-CONTROLLED STUDY OF SEPIAPTERIN VERSUS SAPROPTERIN IN PARTICIPANTS WITH PHENYLKETONURIA GREATER THAN OR EQUAL TO 2 YEARS OF AGE. [unveröffentlicht]. 2025.
11. Regnault A, Burlina A, Cunningham A, Bettiol E, Moreau-Stucker F, Benmedjahed K, et al. Development and psychometric validation of measures to assess the impact of phenylketonuria and its dietary treatment on patients' and parents' quality of life: the phenylketonuria - quality of life (PKU-QOL) questionnaires. Orphanet J Rare Dis. 2015 May 10; 10: 1-11.
12. Peters H, Schwartz IVD, MacDonald A, van Spronsen FV, Kiykim E, Thomas JA, et al. Sepiapterin Treatment and PKU-QOL Outcomes in Children, Adolescents and Adults with PKU: Results from the Dietary Phenylalanine Tolerance Subgroup in the APHENITY Long-Term Extension Study Presented at the 15th International Congress of Inborn Errors of Metabolism (ICIM), September 2–6, 2025, Kyoto, Japan[online]. 2025. [Zugriff: 20.10.2025]. URL: <https://ptc.congressposter.com/p/ft2ggaw9b1q9zl49>.

13. Himmelreich N, Ramon-Maiques S, Navarrete R, Castejon-Fernandez N, Garbade SF, Martinez A, et al. Significance of utilizing in silico structural analysis and phenotypic data to characterize phenylalanine hydroxylase variants: A PAH landscape. *Mol Genet Metab*. 2024 Jul; 142(3): 1-11.
14. Opladen T, Lopez-Laso E, Cortes-Saladelafont E, Pearson TS, Sivri HS, Yildiz Y, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of tetrahydrobiopterin (BH₄) deficiencies. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 May 26; 15(1): 126.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-141, PTC923 zur Behandlung der Hyperphenylalaninämie (HPA). [unveröffentlicht]. 2021.

5.2 Stellungnahme: Dr. Johannes Krämer

Datum	30. Oktober 2025
Stellungnahme zu	Sepiapterin / Sephience 2025-07-15-D-1224
Stellungnahme von	<i>Dr. Johannes Krämer</i> Facharzt Kinder- und Jugendmedizin, SP Neuropädiatrie Von-Hünefeld-Str. 22 89231 Neu-Ulm

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- siehe spezifische Aspekte	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Phe-Werte als klinisch relevanter Parameter Die Phe-Konzentration im Blut wurde vom G-BA als „klinisch relevanter Parameter“ bezeichnet und anerkannt. Das hebt die besondere Bedeutung der Phe-Konzentration hervor, die zur Therapiesteuerung dient und einziges messbares Therapieziel ist. Ein direkter Zusammenhang mit Patientenrelevanz ergibt sich dabei vor allem aus dem Zusammenhang von Phe mit einem breiten Spektrum an PKU-assoziierten Erkrankungen, einschließlich Defiziten in Bereichen der neurokognitiven Funktionen, weshalb in	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“⁶ wird bei Kindern bis 12 Jahre ein therapeutischer Zielbereich für 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.

⁶ Van Wegberg AMJ, et al. European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria: first revision. Mol Genet Metab 2025;145(2):109125.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	den Leitlinien eine lebenslange Phe-Einstellung empfohlen wird (van Wegberg et al. 2025, Smith et al. 2025). Insbesondere die Tatsache, dass auch das Ausmaß der Ernährungsbeschränkungen im Rahmen der Behandlung an diesen Werten orientiert eingestellt werden muss offenbart den direkten Zusammenhang mit der Behandlungsintensität. Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung des Endpunkts Phe-Werte	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.
	Anmerkung: Patientenrelevanz der Phe-Aufnahme In der Bewertung wird vom G-BA die Phe-Aufnahme als „nicht patientenrelevant“ eingeschätzt. Dies widerspricht der Bedeutung für Patienten: Insbesondere die Teilnahme an gemeinsamen Aktivitäten mit der jeweiligen Peer-Group ist meist an Nahrungsaufnahme gebunden, was insbesondere im Kindesalter regelmäßig zur Ausgrenzung in diesen Bereichen führt (Gruppenverpflegung im Kindergarten, Teilnahme an Kindergeburtstagen, Teilnahme an Klassenfahrten und	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 Proteinzufuhr kann

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abendveranstaltungen). Eine einzuhaltende Diät verunmöglicht regelmäßig eine Teilnahme an diesen Veranstaltungen. Auch eine Ausgrenzung in weiterführenden Schulen und später am Arbeitsplatz durch Unmöglichkeit der Teilnahme an Gruppenverpflegung lässt sich regelmäßig beobachten. Diese Beeinträchtigung durch fehlende Teilhabe lässt sich gerade im Kindesalter nur schwerlich in Lebensqualitätsfragebögen erfassen, ist aber doch offensichtlich. Die bei PKU notwendige strikte Diät führt zudem nicht selten zu Mangelzuständen. Beispielsweise ist ein Mangel an Vitamin B12 und Vitamin D in der Literatur gut bekannt (Rohde et al. 2012) und wird auch in Deutschland weiterhin häufig klinisch beobachtet und erfordert die regelmäßige laborchemische Kontrolle und meist auch Supplementation mit Eiweiß-Hydrolysaten oder Vitamin- und Nährstoffzubereitungen. Aufgrund der Schwierigkeiten und Komplexität der notwendigen Diät, wobei gleichzeitig Mangelzustände vermieden werden müssen, ist eine regelmäßige Ernährungsberatung unabdingbar. Ist demgegenüber aufgrund einer medikamentösen Therapie eine Liberalisierung der diätischen Anforderungen möglich, so hat dies für Patienten direkt spürbare Effekte im Alltag und in der Teilhabe (Gama et al. 2023).	daher im vorliegenden Anwendungsgebiet als Therapieziel angesehen werden. Innerhalb den Studien APHENITY und AMPLIPHY wurde die natürliche Proteinzufuhr 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 Proteinzufuhr 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.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die größte Einschränkung des PKU-Patienten im Alltag ist die Restriktion der Menge natürlichen Eiweißes. Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung des Endpunkts Phe-Aufnahme als patientenrelevant	
	Anmerkung: Sepiapterin (Studienabschnitt Teil 1) Test auf Ansprechen In der vom G-BA bewerteten RCT von Sepiapterin versus Placebo wurde ein Test auf Ansprechen im ersten Studienabschnitt, vor Randomisierung durchgeführt. Dieses Vorgehen kann grundsätzlich zu einer Verzerrung führen, ergibt jedoch aus klinischer Sicht Sinn: - Wäre kein solcher Test erfolgt, so wäre ein relevanter Anteil von Patienten ohne Aussicht auf einen positiven Effekt durch die Behandlung und Studienteilnahme behandelt worden. Bei genetischen Veränderungen, bei denen das Enzym so stark verändert ist, dass keinerlei Chaperon-Effekt und Ko-Faktor-Effekt denkbar ist, ist eine Behandlung mit Sepiapterin logischerweise nicht sinnvoll und wird im klinischen Alltag später auch nicht praktiziert.	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).

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- Wäre ein Vor-Test auf der Basis von Sapropterin (BH4) durchgeführt worden, so hätte dies zu einem Bias in Richtung einer weniger betroffenen Patientengruppe geführt, da Patienten mit BH4-Ansprechen typischerweise mildere klinische Verläufe zeigen. Zudem hätte man Patienten, die auf Sepiapterin ansprechen, aber nicht auf Sapropterin, unberechtigt ausgeschlossen. Gerade hier liegt aber ein besonderer zusätzlicher Nutzen von Sepiapterin (siehe weiter unten in der Stellungnahme). - Konsekutiv erfolgte eine Testung auf ein zumindest leichtes Ansprechen auf Sapropterin in Teil 1 der Studie, um anschließend die Effektgröße in randomisierter Weise zu bestimmen. A. Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der Studiendaten	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 AMPLIPHY 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. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden jeweils die Ergebnisse der vergleichenden Studienabschnitte 2 (RCT) herangezogen.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Insgesamt sind die vorliegenden Daten aufgrund der genannten Limitationen nicht bewertbar und daher nicht geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.
	Anmerkung: Hoher Behandlungsbedarf der Patienten <2 Jahre Für Kinder <2 Jahren scheint auf den ersten Blick die Ernährung einfach: Die Kinder erhalten die notwendige Ernährung von den Eltern. Wesentliche Gesichtspunkte bleiben bei dieser Sichtweise jedoch unberücksichtigt, welche das konkrete Vorgehen erschweren: 1) Stillzeit und artifizieller Entzug von Muttermilch Nach Diagnose einer PKU, in der Regel im Rahmen des Neugeborenen-Screenings, wird entweder Muttermilch oder eine Formula-Säuglingsnahrung gegeben. Die Menge der Milch wird an die individuelle Phe-Toleranz (nicht jedoch an subjektive Parameter wie ‚Sättigung‘ oder ‚Zufriedenheit‘) angepasst, wobei der verbleibende Nährstoffbedarf durch Phe-freie Eiweißhydrolysat-Säuglingsnahrung gedeckt werden muss.	Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Regel ist damit keine vollständige Ernährung mit Muttermilch möglich, was in vielerlei Hinsicht nachteilig für die Ernährung und Entwicklung des Kindes ist. (Neville et al. 2012) Mögliche geschmackliche Implikationen und ggf. auch Verweigerung und konsekutiv notwendige ‚künstliche‘ Ernährung per Magensonden bleiben in diesem Zusammenhang ebenfalls unberücksichtigt. 2) Übergang zu fester Ernährung Der Übergang zu fester Ernährung („Beikosteinführung“) erfolgt uneinheitlich, bei PKU jedoch mit 17-26 Wochen relativ früh (Pinto et al 2018). Für die Eltern bedeutet der Übergang und die spätere Fortführung eine hohe Komplexität, was sich in einem hohen zeitlichen Betreuungsaufwand für Ernährung niederschlägt. Praktisch müssen deshalb nicht selten Arbeitszeiten reduziert oder Tätigkeiten ganz aufgegeben werden, um die komplexe Diät umsetzen zu können (MacDonald et al 2016). Gerade in der Beikosteinführung und dem Angebot von verschiedenen Breinnahrungen mit ‚tagesformabhängiger‘ Akzeptanz der angebotenen Kost ist eine präzise Planung für die Sorgeberechtigten unmöglich und erfordert tageweise immensen Aufwand um das Kleinkind in diesem Kontext nicht akzidentiell einem Nährstoffmangel oder einer Phe-Intoxikation auszusetzen.	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	3) Vulnerabilität des kindlichen Gehirns Insbesondere in dieser Altersgruppe ist das Gehirn unreif und besonders vulnerabel gegenüber den Einflüssen von zu hohen Phe-Werte einerseits und Nährstoffmangel andererseits. Die Einflüsse von Nahrungsrestriktionen und Beschränkungen haben große Einflüsse auf späteres ‚gesundes‘ Essverhalten und bergen immer das Risiko bereits frühkindlich eine Aversion oder zumindest ein ambivalentes Verhalten gegenüber Nahrungsaufnahme zu vermitteln („Essstörungen“). Vorgeschlagene Änderung: Besondere Berücksichtigung der Behandlung von Kindern <2 Jahren, da hier wesentliche Herausforderungen bestehen und Weichen für die weitere Entwicklung gestellt werden.	
	Anmerkung: Behandlung von BH₄-Nonrespondern Eine proteinarme Diät in Kombination mit Phe-freien medizinischen Nahrungsmitteln und Aminosäuremischungen (AAM) erfolgt bei allen Patienten, die über den jeweiligen in den Leitlinien definierten	Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Phe-Blutwerten von > 600 µmol/l (Erwachsene) oder > 360 µmol/l (Kinder) liegen. Bei einer Untergruppe von Patienten mit verbleibender PAH-Aktivität und einem milderem Krankheitsphänotyp kann die Phe-Toleranz mit Sapropterindihydrochlorid erhöht werden, wodurch ein Teil der Belastung durch die medizinische Ernährungstherapie reduziert werden kann. Es profitieren jedoch weniger als die Hälfte aller Patienten in Deutschland von Sapropterindihydrochlorid, während ein höherer Anteil auf Sepiapterin anspricht. Diejenigen Patienten, die nicht auf Sapropterin ansprechen, bei denen aber Sepiapterin zu einer Wirkung führt, haben einen besonderen Nutzen vom Medikament. Vorgeschlagene Änderung: BH₄-Nonresponder, bei denen aber Sepiapterin eine relevante Phe-Senkung erreicht, haben einen besonderen Nutzen von Sepiapterin, da dies dann die einzige nebenwirkungsarme Alternative zur Diät darstellt.	

Literaturverzeichnis

1. **Gama MI, Daly A, Ashmore C, Evans S, Moreira-Rosario A, Rocha JC, MacDonald A.** Impact on Diet Quality and Burden of Care in Sapropterin Dihydrochloride Use in Children with Phenylketonuria: A 6 Month Follow-Up Report. *Nutrients* 2023; 15: 3603.
2. **MacDonald A, Smith TA, de Silva S, Alam V, van Loon J MT.** The personal burden for caregivers of children with phenylketonuria: A cross-sectional study investigating time burden and costs in the UK. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 2016; 9: 1-5.
3. **Neville MC, Anderson SM, McManaman JL, Badger TM, Bunik M, Contractor N, et al.** Lactation and Neonatal Nutrition: Defining and Refining the Critical Questions. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2012; 17: 167-188.
4. **Pinto A, Adams S, Ahring K, Allen H, Ameida MF, Garcia-Arenas D, et al.** Weaning practices in phenylketonuria vary between health professionals in Europe. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 2019; 18: 39–44.
5. **Rhode C, von Teeffelen-Heithoff A, Thiele AG, Arelin M, Mütze U, Kiender C, et al.** PKU patients on a relaxed diet may be at risk for micronutrient deficiencies. *European Journal of Clinical Nutrition* 2014; 68: 119–124.
6. **Smith WE, Berry SA, Bloom K, Brown C, Burton BK, Demarest OM, et al.** Phenylalanine hydroxylase deficiency diagnosis and management: A 2023 evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2025; 27(1):101289.
7. **Van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Belanger-Quintana A, Beblo S, Blau N, et al.** European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria: first revision. *Mol Genet Metab* 2025;145(2):109125.

**5.3 Stellungnahme: Gesellschaft für Angeborene Stoffwechselstörungen e.V. (GfAS),
Konventgesellschaft der DGKJ**

Datum	30.10.2025
Stellungnahme zu	Sepiapterin
Stellungnahme von	<i>Gesellschaft für Angeborene Stoffwechselstörungen e.V. (GfAS), Konventgesellschaft der DGKJ</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
langfristige Zusatznutzen von Sepiapterin auf der Grundlage der vorliegenden Daten nicht abzuleiten	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-assoziierten Hyperphenylalaninämie als nicht

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Die primäre Therapie der klassischen Phenylketonurie erfolgt mit einer eiweißarmen Diät, ergänzt mit einer Phenylalanin-freien Spezialamino-säuremischung. Dies stellt eine erhebliche Belastung für die Patienten/-innen und ihre Familien dar. Pharmakologische Therapieoptionen sind daher aus Sicht der KlinikerInnen sehr willkommen, um den Patientenalltag zu erleichtern.

Für erwachsene PKU-PatientInnen gibt es Pegvaliase (Palynziq®) als Enzymsubstitutionstherapie, welches ein relevantes hohes Risiko für allergische Reaktionen trägt.

Seit 2009 ist Sapropterin (Kuvan®), ein synthetisch hergestelltes Tetrahydrobiopterin, für die Behandlung der Hyperphenylalaninämie zugelassen, das aber nicht die Diät ersetzt und auch nicht bei allen genetischen Varianten wirkt.

Mit Sepiapterin, einem Vorläufermolekül von Tetrahydrobiopterin (BH4), das intrazellulär in BH4 umgewandelt wird, soll eine potentere Wirkung erzielt werden. In den vorgelegten Studien wird die Phenylalaninkonzentration im Plasma als Surrogatmarker genutzt, um die Wirksamkeit des Sepiapterins zu zeigen. Dies ist aus unserer Sicht zulässig und klinisch sinnvoll. Der Nachweis einer erhöhten Eiweißtoleranz wäre ebenfalls klinisch relevant.

Aus Sicht der GfAS ist die Bewertung des langfristigen Zusatznutzens aktuell auf der Grundlage der vorliegenden Daten nicht sicher abzuleiten. Wir sehen die Notwendigkeit einer unabhängigen Postmarketing-Überwachung/Studie.

Die Frage, welche Patienten in welchem Maße von dieser Therapie wirklich profitieren, kann nur durch eine langfristige, standardisierte Nachverfolgung beantwortet werden. Es existieren z.B. keine Daten zu den therapie-responsiven ansprechenden Genotypen und der alleinige Verweis auf die vorliegenden Daten zum produktähnlichen Kuvan® ist nicht valide.

Für Deutschland könnte kurzfristig das Register SepiReg, welches für die standardisierte Responsivitäts-Testung etabliert wurde, genutzt werden. Für Europa könnten MetabERN und das UIMD-Register sinnvolle Konsortien und Datenbanken sein, um eine größere Studie zu ermöglichen.

Insgesamt ist es wichtig, die Behandlung der PKU und Hyperphenylalaninämie im Rahmen eines longitudinalen Registers zu erfassen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.4 Stellungnahme: Prof. Dr. Peter Freisinger, Zentrum für metabolische Erkrankungen (ZME)-Tübingen

Datum	31.10.2025
Stellungnahme zu	Sepiapterin Verfahrensnummer 2025-07-15-D-1224
Stellungnahme von	Prof. Dr. Peter Freisinger Zentrum für metabolische Erkrankungen (ZME)-Tübingen Paul-Ehrlich-Strasse 23 72076 Tübingen

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Peter Freisinger

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Peter Freisinger

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Relevanz von Phe-Konzentration im Blut und Phe-Aufnahme für Patienten mit PKU</u> 1. Pathophysiologische und klinische Bedeutung der Blut-Phe-Konzentration Hohe Phe-Konzentrationen führen zu einem Ungleichgewicht großer neutraler Aminosäuren (LNAA) im Gehirn und hemmen deren Transport über die Blut-Hirn-Schranke. Dies vermindert die Bildung von Neurotransmittern wie Dopamin, Noradrenalin und Serotonin und verursacht neurologische Dysfunktionen, kognitive	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“⁷ wird bei Kindern bis 12 Jahre ein therapeutischer

⁷ Van Wegberg AMJ, et al. European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria: first revision. Mol Genet Metab 2025;145(2):109125.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Peter Freisinger

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Defizite und psychiatrische Störungen. Die Schwere der Erkrankung korreliert mit der Höhe der Phe-Werte: Unbehandelte Patienten mit zu hohen Konzentrationen entwickeln irreversible neurologische Schäden, während konsequent behandelte Patienten mit Werten < 360 µmol/L in der Regel eine normale kognitive Entwicklung erreichen.[van Wegberg 2015] Die Europäischen PKU-Leitlinien [van Wegberg 2025] empfehlen für Kinder unter 12 Jahren einen Zielbereich von 120–360 µmol/L, für Jugendliche und Erwachsene 120–600 µmol/L, sowie für Frauen vor und während der Schwangerschaft 120–360 µmol/L. Das Einhalten der Zielbereiche von Phe gilt als zentraler therapeutischer Parameter. Studien zeigen, dass eine frühe und dauerhafte Kontrolle der Phe-Konzentration eine normale neurologische Entwicklung ermöglicht, während schon moderate Erhöhungen (> 360 µmol/L) subtile, aber relevante neurokognitive Beeinträchtigungen verursachen können. [van Wegberg 2025] Die therapeutische Senkung der Phe-Werte – durch diätetische Maßnahmen oder pharmakologische Interventionen – ist entscheidend, um neurotoxische Effekte und spätmanifestierende Komplikationen wie Tremor, kognitive Defizite, Depression oder psychiatrische Erkrankungen zu verhindern.	Zielbereich für 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.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	2. Bedeutung der Eiweißzufuhr und Phenylalanin-Aufnahme Eiweißzufuhr ist unverzichtbar für den Menschen: Eine Aufnahme der essentiellen Aminosäure Phe über die Nahrung ist essenziell aber auch potenziell schädlich, wenn bei PKU toxische Konzentrationen erreicht werden. Daher muss die Zufuhr bei PKU individuell so gesteuert werden, dass der Blut-Phe-Spiegel im therapeutischen Zielbereich bleibt. Die Phe-Toleranz variiert je nach Alter, Schweregrad der PKU und Therapieform; Patienten mit klassischer PKU vertragen weniger als 300 mg bis 500 mg Phe pro Tag (je nach dem altersabhängig empfohlenen Phe-Spiegel) entsprechend 5-8g natürlichen Eiweiß. Bereits ein einzelnes Ei (≈ 400 mg Phe) überschreitet häufig die tägliche Toleranzgrenze. Eine strenge eiweißarme Diät ist daher erforderlich, kann aber zu Proteinmangel, Wachstumsstörungen, Mangel an Mikronährstoffen und reduzierter Lebensqualität führen. Sie muss deshalb durch Phe-freie Aminosäuremischungen supplementiert werden. Vor diesem Hintergrund ist die Möglichkeit, durch pharmakologische Therapien (z. B. Sepiapterin) den Phe-Wert im Blut zu senken und gleichzeitig die Phe-Aufnahme zu erhöhen, von hoher Bedeutung für Patienten. Eine gesteigerte Toleranz von Eiweiß ermöglicht eine ausgewogenere Ernährung und reduziert	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 Proteinzufuhr kann daher im vorliegenden Anwendungsgebiet als Therapieziel angesehen werden. Innerhalb den Studien APHENITY und AMPLIPHY wurde die natürliche Proteinzufuhr 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 Proteinzufuhr 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.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Peter Freisinger

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sowohl das Risiko diätbedingter Mangelzustände als auch die psychosoziale Belastung der Patienten und ihrer Familien. Schlussfolgerung Die Blutkonzentration von Phenylalanin ist der zentrale biochemische und klinisch validierte Marker der PKU-Therapie. Ihre Senkung ist entscheidend für die Prävention neurologischer Schäden und steht in direkter Beziehung zu patientenrelevanten Outcomes wie kognitiver Funktion, Lebensqualität und psychischer Gesundheit. Die kontrollierte Phe-Aufnahme ist gleichzeitig eine therapeutische Herausforderung und ein entscheidender Faktor für die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts zwischen Unter- und Überversorgung. Fortschritte in der Pharmakotherapie, die eine effektive Phe-Reduktion und Diätliberalisierung ermöglichen, adressieren somit unmittelbar patientenrelevante Ziele und tragen zur nachhaltigen Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit PKU bei.	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Peter Freisinger

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Relevanz des Vortests auf Ansprechen vor einer medikamentösen Therapie bei PKU</u> Grundsätzlich sind bei Phenylketonurie (PKU) pharmakologische Behandlungen – wie mit dem neu zugelassenen Sepiapterin (Sephience™) – nur für einen Teil der Patientinnen und Patienten geeignet. Ursache ist die genetisch und funktionell bedingte Heterogenität der PAH-Mutationen und der damit verbundenen Residualaktivität der Phenylalaninhydroxylase (PAH). Ein Vortest auf Ansprechen (Response-Test) dient der Identifizierung von Patientinnen und Patienten, die auf eine pharmakologische Stimulation des PAH-Enzyms mit BH₄-Analoga ansprechen. Ziel ist die personalisierte Auswahl geeigneter Therapieformen und die Vermeidung ineffektiver Behandlungen. Non-Responder profitieren nicht von der medikamentösen Therapie und würden durch eine fortgesetzte Behandlung unnötigen Risiken (z. B. Nebenwirkungen, Kosten) ausgesetzt. Der Vortest vermeidet somit ineffektive Expositionen und trägt zu einer rationalen Therapieselektion bei. Für eine Therapie wird nach den Europäischen Leitlinien BH₄- bzw. Sapropterin-Responsivität als eine ≥ 30 %ige Reduktion der Blut-Phe-Konzentration innerhalb von 24 Stunden (Kurzzeit-Belastungstest) oder während eines längeren Prüfzeitraums definiert. [van Wegberg 2025]	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.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Peter Freisinger

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Genotyp-basiert kann die BH₄-Responsivität vorhergesagt werden – diese molekulargenetische Information kann den klinischen Test jedoch nicht vollständig ersetzen, da auch bei identischen Genotypen interindividuelle Unterschiede bestehen können.[van Wegberg 2025] Wenn jedoch bestimmte genetische Mutationen klar zu keinem Enzym oder Enzymaktivität führen können, beispielsweise zwei Nonsense-Mutationen mit bekanntem Effekt auf PAH, dann kann in der Regel eine klinische Testung unterbleiben: In solchen Situationen ist davon auszugehen, dass BH₄-abhängige Therapien nicht ansprechen können. Schlussfolgerung Der Vortest auf Ansprechen stellt bei PKU eine zentrale Voraussetzung für eine individualisierte, evidenzbasierte Therapieentscheidung dar. Er dient der Identifikation von Patientinnen und Patienten, die von einer medikamentösen Behandlung profitieren können. Durch seine Implementierung wird das Ziel erreicht, eine hohe Therapieeffizienz, verbesserte Lebensqualität und Vermeidung unnötiger Therapieversuche sicherzustellen. In der klinischen Praxis	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Peter Freisinger

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	entspricht ein Vortest daher dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse.	
	<u>Therapeutische Zielerreichung auch im Erwachsenenalter</u> Die Therapie der Phenylketonurie (PKU) basiert seit Jahrzehnten auf der Senkung und Kontrolle der Phenylalanin-(Phe)-Konzentration im Blut, um neurotoxische Effekte zu verhindern. Im Kindesalter ist der Zielbereich von 120 bis 360 µmol/L entscheidend, da die frühe Gehirnentwicklung besonders empfindlich auf erhöhte Phe-Spiegel reagiert. Wie die europäischen	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“ ⁸ wird bei Kindern bis 12 Jahre ein therapeutischer Zielbereich für Phenylalanin (Phe) im Blut zwischen 120 µmol/l und

⁸ Van Wegberg AMJ, et al. European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria: first revision. Mol Genet Metab 2025;145(2):109125.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Peter Freisinger

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	PKU-Leitlinien [van Wegberg 2025] zeigen, korreliert eine Überschreitung dieser Schwelle – insbesondere in den ersten Lebensjahren – mit kognitiven Beeinträchtigungen und verminderten IQ-Werten. Die Daten aus longitudinalen Kohortenstudien belegen, dass auch moderate Phe-Erhöhen oberhalb von 360 µmol/L negative Effekte auf Exekutivfunktionen und Lernleistungen haben können. Daher wird eine frühzeitige und konsequente Einstellung unterhalb dieser Grenze als Grundvoraussetzung für eine normale neurologische Entwicklung angesehen. PKU ist eine lebenslang bestehende Störung des Phenylalanin-Stoffwechsels mit neurotoxischen Auswirkungen erhöhter Blut-Phe-Konzentrationen. Die Therapieziele richten sich daher nicht nur auf die Kindheit, sondern auf das gesamte Leben, um akute und langfristige neurokognitive sowie psychosoziale Beeinträchtigungen zu vermeiden: Für Jugendliche und Erwachsene wird überwiegend 120–600 µmol/L empfohlen, für Schwangere und Frauen mit Kinderwunsch 120–360 µmol/L (verschärfter Zielbereich zum Schutz des Fetus). Diese Zielwerte gelten ausdrücklich lebenslang und bilden die Basis der Therapieüberwachung. [van Wegberg 2025] Trotz früher Diagnose und Diät erreichen aber rund 50 % der Jugendlichen und Erwachsenen den Leitlinien-Zielbereich (120–600	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

Stellungnehmer: Prof. Dr. Peter Freisinger

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	µmol/L) nicht. Dies unterstreicht die Notwendigkeit aktiver Maßnahmen zur Zielerreichung auch nach der Kindheit – z. B. strukturierte Stoffwechselbetreuung, diätetische Optimierung oder pharmakologische Optionen. Diät ist dabei langfristig schwer einzuhalten und kann – insbesondere bei unzureichender Substitution – Protein- und Mikronährstoffmängel, Wachstums-/Ernährungsprobleme, gastrointestinale Beschwerden sowie erhebliche psychosoziale Belastungen bedingen. Diese Diätnebenfolgen sind selbst patientenrelevant und sprechen für Therapiestrategien, die eine Zielwerterreichung bei gleichzeitiger Diätliberalisierung ermöglichen. Schlussfolgerung Die therapeutische Zielerreichung ist im Kindesalter und bleibt im Erwachsenenalter essenziell. Erhöhte Blut-Phe-Konzentrationen sind auch bei Erwachsenen mit kognitiven und psychosozialen Risiken verknüpft; zugleich ist die Belastung durch die Diät hoch und kann per se auch Schäden verursachen. Leitlinien-Zielbereiche sind daher lebenslang anzustreben. Wo Ernährungstherapie allein nicht genügt, sind zusätzliche evidenzbasierte Maßnahmen – inklusive geeigneter Pharmakotherapien und strukturierter Nachsorge – gerechtfertigt, um metabolische Kontrolle und Lebensqualität zu verbessern.	relevanten Teil der Studienpopulation darstellen. Die Responderanalysen werden daher nicht ergänzend betrachtet.

Referenzen

van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K et al. European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria: First revision. Mol Genet Metab. 2025 Jun;145(2):109125. doi: 10.1016/j.ymgme.2025.109125.

5.5 Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	03. November 2025
Stellungnahme zu	Sepiapterin / Sephience
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einordnung in den Therapiekontext</u> Sepiapterin ist zugelassen zur Behandlung von Hyperphenylalaninämie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie. Die Phenylketonurie ist eine autosomal-rezessiv vererbte angeborene Störung des Aminosäurestoffwechsels, die den Abbau der Aminosäure Phenylalanin (Phe) betrifft. Sie wurde erstmals vor mehr als 90 Jahren von Dr. Asbjørn Følling beschrieben, der zwei Geschwister mit schwerer geistiger Behinderung untersuchte. Trotz über 50 Jahren erfolgreichem Neugeborenen-Screening in Deutschland und einer streng kontrollierten diätetischen Therapie bei spezieller Aminosäure-Supplementierung werden die therapeutischen Zielwerte der Phenylalanin-Konzentration häufig nicht erreicht. Deshalb werden zusätzlich medikamentöse Therapieoptionen benötigt. Sepiapterin stellt hierbei eine neue Behandlungsalternative dar und wurde in der EU als Orphan Drug zugelassen.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
<u>Phe-Konzentration im Blut als klinisch relevanter Laborparameter</u> Für die Phenylalanin-(Phe-)Konzentration wird in der Nutzenbewertung festgestellt: „Bei dem primären Endpunkt „Phe-Konzentration im Blut“ handelt es sich im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch um einen klinisch relevanten Laborparameter zur Diagnose und Therapiesteuerung, weshalb dieser ergänzend dargestellt wird.“	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

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dass der Endpunkt Phe-Konzentration im Blut in der Nutzenbewertung dargestellt und berücksichtigt wird, ist zu begrüßen. Diesem Endpunkt kommt eine zentrale Rolle für die Therapiesteuerung aber auch für die langfristigen Ergebnisse zu. Die Ergebnisse für das Orphan Drug Sepiapterin stammen aus einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT). Entsprechend sollten die Ergebnisse für „Phe-Konzentration im Blut“ auch in der zusammenfassenden Tabelle relevanter klinischer Endpunkte dargestellt werden, in der Nutzenbewertung Tabelle 14.	„European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria“⁹ wird bei Kindern bis 12 Jahre ein therapeutischer Zielbereich für 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.
<u>Umgang mit p-Werten (unerwünschte Ereignisse)</u>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

⁹ Van Wegberg AMJ, et al. European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria: first revision. Mol Genet Metab 2025;145(2):109125.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Auf Seite 30 heißt es in der Nutzenbewertung: „In der Systemorganklasse (SOC) „Erkrankungen des Nervensystems“ traten Ereignisse bei 7 Personen (12,5 %) im Sepiapterin-Arm und nur bei einer Person (1,9 %) im Placebo-Arm auf. Es zeigt sich ein signifikanter Nachteil für Sepiapterin mit einem RR [95%-KI] von 6,75 [0,86; 53,05] gegenüber Placebo.“ Somit besteht in der Bewertung ein scheinbarer Widerspruch zwischen dem Konfidenzintervall des RR und dem p-Wert. Der Unterschied in der Aussage liegt darin begründet, dass den beiden Effektmaßen unterschiedliche mathematische Modelle zugrunde liegen: Das RR wurde auf Basis eines verallgemeinerten linearen Modells berechnet, während der p-Wert mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet wurde. Statistisch bedingt ergeben sich besonders in dem Bereich, in dem p-Werte nahe bei 0,05 erreicht werden, immer wieder Fälle, in denen die Aussagen von Konfidenzintervall und p-Wert nicht übereinstimmen, wenn unterschiedliche Modelle für die Berechnung genutzt wurden. Der methodische Ansatz des IQWiG ist, dem RR und dem zugehörigen Konfidenzintervall im Vergleich zu einem ebenfalls berichteten p-Wert wegen der besseren Interpretationsmöglichkeit die höhere Priorität einzuräumen. Daher sollte auch hier dem üblichen Vorgehen für die Nutzenbewertung gefolgt werden und primär auf das Konfidenzintervall des RR abgestellt werden, nicht auf p-Werte.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.6 Stellungnahme: Otsuka Pharma GmbH

Datum	03.11.2025
Stellungnahme zu	Sepiapterin/Sephience® Vorgangsnummer 2025-07-15-D-1224
Stellungnahme von	Otsuka Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund: Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V zu der am 15.10.2025 veröffentlichten Nutzenbewertungen des G-BA zum Wirkstoff Sepiapterin (Sephience®) nimmt die Otsuka Pharma GmbH Stellung. Für Sepiapterin wurde am 19.06.2025 die Zulassung im Anwendungsgebiet Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie (PKU) erteilt. Phenylketonurie (PKU) und Hyperphenylalaninämie (HPA) sind autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselstörungen, die durch eine fehlende oder dysfunktionale Phenylalaninhydroxylase (PAH) gekennzeichnet sind [1]. Das Enzym PAH ist für den Stoffwechsel von L-Phenylalanin zu L-Tyrosin erforderlich. Dysfunktionalität oder Mangel an PAH führt zu hohen Phenylalanin-Spiegeln im Blut, was toxikologische Schädigungen hervorruft. Eine unbehandelte PKU ist mit einem abnormalen Phänotyp verbunden, darunter Wachstumsstörungen, Mikrozephalie, Krampfanfälle und geistige Behinderung, die durch die Anreicherung toxischer Nebenprodukte des Phenylalanin-Stoffwechsels verursacht werden. Angesichts der schwerwiegenden Folgen einer unbehandelten PKU werden in vielen Ländern der Welt Neugeborene systematisch auf diese angeborene Erkrankung gescreent, damit unmittelbar nach Geburt eine	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
frühzeitige Behandlung initiiert werden kann, um Folgeschäden für die betroffenen Kinder zu vermeiden [2]. Ein wichtiges Ziel der PKU-Behandlung ist es, eine optimale kognitive und neurologische Entwicklung zu erreichen. [2]. Normales Wachstum und Funktionsfähigkeit, Ernährungszustand, psychosoziales Wohlbefinden und Lebensqualität spielen ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Therapie. Die Grundlage der PKU-Behandlung zur Senkung der Phenylalanin-Werte im Blut ist eine lebenslange Phenylalanin-arme Ernährung, die den Verzehr natürlicher Proteine einschränkt, kombiniert mit Phenylalanin-freien L-Aminosäurepräparaten und proteinarmen Lebensmitteln [2, 3]. Neben dem diätetischen Ansatz zur PKU-Behandlung gibt es auch pharmakologische Möglichkeiten, die Phenylalanin-Werte im Blut zu senken. Eine dieser pharmakologischen Möglichkeiten stellt Sepiapterin dar. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die Studie PTC923-MD-003-PKU, eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sepiapterin vs. Placebo in Personen aller Altersgruppen mit PKU. Die Studie bestand aus 2 Abschnitten, von denen der zweite, doppel-blinde, randomisierte Abschnitt bei der Nutzenbewertung berücksichtigt wurde. Primärer Endpunkt des zweiten Abschnitts war die mittlere Veränderung der Phenylalanin-Konzentration im Blut von Baseline zu Woche 5 und 6 (Mittelwert über den zweiwöchigen Zeitraum). Das Therapieziel der PKU besteht darin, die Phenylalanin-Werte im Blut zu senken, um u.a. kognitive und neurologische Entwicklungsstörungen	Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zu vermeiden [2, 3]. In der Nutzenbewertung von Sepiapterin wurde der Endpunkt der Phenylalanin-Konzentration im Blut vom G-BA zwar als klinisch relevant, jedoch nicht als patientenrelevant anerkannt. Die Otsuka Pharma GmbH nimmt daher Stellung zur Patientenrelevanz des Endpunkts Phenylalanin-Konzentration im Blut.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 16	Anmerkung: Aussagen des G-BA: <i>„Bei der „Phenylalanin-(Phe-)Konzentration im Blut“ handelt es sich um den primären Endpunkt. Dieser wird als nicht unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt, ist jedoch ein klinisch relevanter Parameter, der unter anderem der Therapiesteuerung dienen kann. Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt.“</i> Stellungnahme:	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“¹⁰ wird bei Kindern bis 12 Jahre ein therapeutischer Zielbereich für 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

¹⁰ Van Wegberg AMJ, et al. European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria: first revision. Mol Genet Metab 2025;145(2):109125.

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Phenylalanin wird bei PKU von führenden Experten und in der täglichen Praxis als Surrogat für klinische Endpunkte akzeptiert. Die Europäischen Guidelines für Diagnose und Management von PKU empfehlen übereinstimmend, dass auch bei erwachsenen PKU-Patienten der Phenylalanin-Wert im Blut bestimmte Grenzwerte nicht überschreiten sollte, da hohe Konzentrationen an Phenylalanin im Blut eng mit dem neurokognitiven Outcome in Zusammenhang stehen [2, 3]. Wie bereits zuvor erwähnt, führt eine verminderte PAH-Aktivität zu erhöhten Phenylalanin- sowie verringerten Tyrosin-Werten im Blut. Die hohen Phenylalanin-Spiegel schränken den Transport von Tyrosin über die Blut-Hirn-Schranke weiter ein und beeinträchtigen die Tyrosin- und Tryptophan-Hydroxylase-Systeme sowie die Cholesterinsynthese, wodurch ein hypomonoaminerger Zustand im Gehirn entsteht, vor allem in den frontalen und limbischen Schaltkreisen, in denen diese Neurotransmitter vorherrschen [4]. Die monoaminergen Neurotransmitter steuern wiederum die grundlegenden Emotionen, wie Dopamin – Freude, Norepinephrin – Furcht/Wut, Serotonin – Traurigkeit [5]. Kommt es durch Veränderungen im Phenylalanin-Spiegel im Blut zu Veränderungen in der Produktion und Ausschüttung dieser monoaminergen Neurotransmitter und in Folge dessen zu einer Veränderung in	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.

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	diesen grundlegenden Emotionen, ist das für die Patienten unmittelbar spürbar und damit als Patienten-relevant anzusehen. Neben der reduzierten Ausschüttung monoaminerger Neurotransmitter führen erhöhte Phenylalanin-Konzentrationen auch zu einer reduzierten Ausschüttung des Neurotransmitters Glutamat. Der Neurotransmitter Glutamat spielt eine wichtige Rolle bei der synaptischen Plastizität, beim Lernen, beim Gedächtnis und bei der Modulation von Funktionen innerhalb des limbischen Systems. Darüber hinaus wird Glutamat auch mit mentaler Erschöpfung in Zusammenhang gebracht [6]. Den zuvor beschriebenen Einfluss steigender Phenylalanin-Konzentrationen im Blut auf die grundlegenden Emotionen von Patienten konnte auch in einer Studie von Ford et al. gezeigt werden, in der 631 Erwachsene mit PKU und Eltern/Betreuende von Kindern mit PKU in einer Online-Umfrage über praktische, soziale und psychologische Probleme berichten, bei einem Leben mit PKU auftreten [7]. Die Gruppe erwachsener Befragter beschrieb, dass sie in eine „Abwärtsspirale“ geraten, wenn sie ihre Ernährungsumstellung unterbrechen. Sie beschrieben damit verbundene Symptome wie Denkfähigkeit, Depressionen, Antriebslosigkeit, Müdigkeit, und einige gaben an, in solchen Zeiten „Fressattacken“ zu haben, was zu Schuldgefühlen und Selbstscham führe. Dies zeigt, dass die beschriebenen Folgen steigender	

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Phenylalanin-Werte im Blut direkt für den Patienten spürbar und damit als Patienten-relevant anzusehen sind. Somit stellt die Phenylalanin-Konzentration im Blut einen entscheidenden Laborparameter in der vorliegenden Indikation mit direkter Patienten-Relevanz dar. Daher ist aus der Sicht der Otsuka Pharma GmbH die Phenylalanin-Konzentration im Blut vom G-BA als patientenrelevant in der PKU anzusehen.	

Literaturverzeichnis

- [1] Williams RA, Mamotte CD, Burnett JR. Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. *Clin Biochem Rev.* 2008 Feb;29(1):31-41.
- [2] van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, Burlina A, Campistol J, Feillet F, Gizewska M, Huijbregts SC, Kearney S, Leuzzi V, Maillot F, Muntau AC, van Rijn M, Trefz F, Walter JH, van Spronsen FJ. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Oct 12;12(1):162.
- [3] van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, Burlina A, Campistol J, Feillet F, Gizewska M, Huijbregts SC, Kearney S, Leuzzi V, Maillot F, Muntau AC, Trefz FK, van Rijn M, Walter JH, MacDonald A. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Sep;5(9):743-756.
- [4] Ashe K, Kelso W, Farrand S, Panetta J, Fazio T, De Jong G, Walterfang M. Psychiatric and Cognitive Aspects of Phenylketonuria: The Limitations of Diet and Promise of New Treatments. *Front Psychiatry.* 2019 Sep 10;10:561.
- [5] Jiang Y, Zou D, Li Y, Gu S, Dong J, Ma X, Xu S, Wang F, Huang JH. Monoamine Neurotransmitters Control Basic Emotions and Affect Major Depressive Disorders. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022 Sep 28;15(10):1203.
- [6] Rönnbäck L, Hansson E. On the potential role of glutamate transport in mental fatigue. *J Neuroinflammation.* 2004 Nov 4;1(1):22. doi: 10.1186/1742-2094-1-22.
- [7] Ford S, O'Driscoll M, MacDonald A. Living with Phenylketonuria: Lessons from the PKU community. *Mol Genet Metab Rep.* 2018 Oct 18;17:57-63.

5.7 Stellungnahme: vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V

Datum	05.11.2025
Stellungnahme zu	Sepiapterin (Sephience)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Oktober 2025 eine Nutzenbewertung zu Sepiapterin (Sephience) von PTC Therapeutics International Limited veröffentlicht. Das Orphan Drug Sepiapterin wird angewendet für die Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie (PKU). Der G-BA stellt die Ergebnisse der doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten, Phase-III-Studie, dar. Dabei werden laut G-BA weder positive noch negative Effekte festgestellt. Der vom Hersteller vorgelegte indirekte Vergleich wird vom G-BA nicht berücksichtigt. Der Hersteller beansprucht einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA unter anderem die relevanten Endpunkte Geschätzte tägliche Aufnahme von Phenylalanin, Phe-Konzentration im Blut und Tyrosin-Konzentration im Blut Aufnahme von Phenylalanin, Phe-Konzentration im Blut und Tyrosin-Konzentration im Blut nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss dieser Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.	<i>Phe-Konzentration im Blut</i> 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

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.	„European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria“¹¹ wird bei Kindern bis 12 Jahre ein therapeutischer Zielbereich für 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. <i>Natürliche Proteinzufuhr</i>

¹¹ Van Wegberg AMJ, et al. European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria: first revision. Mol Genet Metab 2025;145(2):109125.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 Proteinzufuhr kann daher im vorliegenden Anwendungsgebiet als Therapieziel angesehen werden. Innerhalb den Studien APHENITY und AMPLIPHY wurde die natürliche Proteinzufuhr 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 Proteinzufuhr 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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.8 Stellungnahme: Prof. Dr. Ania C. Muntau, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendgesundheit (DZKJ)

Datum	05. November 2025
Stellungnahme zu	Sepiapterin / Sephience 2025-07-15-D-1224
Stellungnahme von	Prof. Dr. Ania C. Muntau Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendgesundheit (DZKJ) Martinistraße 25 20246 Hamburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. A. Muntau

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erkrankung Die Phenylketonurie (PKU) ist eine seltene erbliche Stoffwechselstörung, die durch einen Defekt des Enzyms Phenylalaninhydroxylase (PAH) verursacht wird und zu erhöhten Phenylalanin- (Phe) und reduzierten Tyrosinwerten führt.[1, 2] Ohne geeignete Behandlung führt die PKU zu einem schwersten neurologischen Krankheitsbild mit schweren Entwicklungs-, neurologischen und psychiatrischen Beeinträchtigungen und einem vollständigen Intelligenzverlust. Darüber hinaus ruft es ein breites Spektrum an neuropsychiatrischen und somatischen Komorbiditäten hervor.[3] Seit der nationalen Einführung des Neugeborenen Screenings in Deutschland im Jahr 1969 [4] wird die Behandlung in der Regel innerhalb der ersten Lebenstage begonnen, was für die Erhaltung der neurokognitiven Entwicklung, insbesondere im Säuglings- und Kindesalter, von entscheidender Bedeutung ist.[2, 5] Im Mittelpunkt der Behandlung steht eine streng Phe-arme Ernährung, die durch Phe-freie Aminosäuremischungen und proteinarme Nahrungsmittel ergänzt wird. Trotz strukturierter Ernährungsberatung und psychosozialer Unterstützung in Stoffwechselzentren wird die langfristige Einhaltung der sehr belastenden diätetischen Therapie im Erwachsenenalter zunehmend schwieriger, und eine Diättherapie alleine ermöglicht häufig keine optimale Phe-Kontrolle.[6-8] Der Einsatz pharmakologischer Wirkstoffe hat die Behandlungsmöglichkeiten erweitert. Seit 2009 ist Sapropterin-Dihydrochlorid, eine synthetische Form des PAH-Cofaktors BH₄, in	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. A. Muntau

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Europa zugelassen.[9] Es verstärkt die Restenzymaktivität bei einigen Personen, allerdings sprechen nur 20 bis 50 % der Patienten darauf an. Eine ausreichende Restenzymaktivität ist Voraussetzung für das Ansprechen auf die Behandlung.[10] Für Patienten mit einer schweren Form der Erkrankung ohne Restenzymaktivität ist Pegvaliase seit 2019 in Europa für Patienten ab 16 Jahren als Enzymsubstitutionsherapie zugelassen, die unabhängig von der PAH wirkt und den Phe-Spiegel im Blut wirksam senkt. Die Wirksamkeit tritt dabei teilweise erst nach Etablierung einer Immuntoleranz ein, was einige Wochen bis zu mehreren Jahren dauern kann. Die Therapie ist häufig mit schweren immunologischen Nebenwirkungen bis hin zur Anaphylaxie verbunden, vor allem in der frühen Phase der Behandlung. Strenge Überwachungsmaßnahmen und eine begleitende antiallergische Therapie sind daher unerlässlich.[11, 12] Zusätzlich zu neuropsychologischen Problemen leiden Erwachsene mit PKU häufig unter einer verminderten Knochenmineraldichte trotz ausreichender Vitamin-D- und Kalziumversorgung,[2, 13] Mineralstoffmangel, Adipositas, insbesondere bei Frauen und Patienten mit klassischer PKU, sowie häufiger auftretenden kardiometabolischen, gastrointestinalen, respiratorischen und muskuloskelettalen Komorbiditäten.[3, 13-16] Die notwendige lebenslange Behandlung stellt eine erhebliche Belastung für die Patienten dar.[2, 3] Die Belastung durch PKU kann nur dann vollständig verstanden werden, wenn man die verschiedenen Gesundheitssektoren und das gesamte Spektrum der notwendigen Leistungen berücksichtigt, gerade auch diätische Maßnahmen.[2, 8, 17, 18] Menschen mit PKU sind mit Einschränkungen bei der sozialen Teilhabe konfrontiert, berichten von Gefühlen der Isolation und sehen sich Hindernissen in Bezug auf Bildung und Beschäftigung ausgesetzt.[19]	

Stellungnehmer: Prof. A. Muntau

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Individuelle Enzymfunktion und individuelle Genetik als Basis Die über viele Jahre üblichen Unterscheidungen von PKU in klinisch „milde, moderate Formen sowie milde Hyperphenylalaninämie“ sind heute überholt.[2] Das Verständnis des Enzymverhaltens von mutiertem Proteinvarianten ist essentiell, um optimale individuelle Behandlungsstrategien für die Patienten festzulegen. Dabei sollte klinisch zur funktionellen Untersuchung der Frage BH₄-Responder eine altersabhängige, standardisierte Testung erfolgen.[2, 10] Die PKU ist genetisch sehr heterogen.[20] Derzeit sind mehr als 3.000 bekannte Varianten im <i>PAH</i>-Gen identifiziert.[21] Für die Vielzahl von bekannten Genotypen bei PKU sind Genotyp-Phänotyp-Korrelationen und das Ansprechen auf BH₄ in der Literatur und in der BioPKU-Datenbank oft inkonsistent: Entsprechend ist es schwierig, robuste Vorhersagen in Bezug auf die Behandlungsergebnisse für Patienten, selbst trotz des gleichen <i>PAH</i>-Genotyps, zu leisten. Die Aktivität des PAH-Enzyms hängt nämlich nicht nur vom Genotyp ab, sondern es existieren verschiedene Charakteristika nicht nur hinsichtlich der maximalen Aktivität, sondern auch insbesondere der Enzymfunktion in Abhängigkeit vom Phe-Wert oder der residualen Aktivität.[22] Daher ist ein individueller Ansatz zur Diagnostik und Therapie erforderlich. Hierbei hilft ein sog. BH₄-Ansprechetest, wenn noch kein genetisches Ergebnis vorliegt. Wenn hingegen durch Testung eine genetische Mutation vorliegt, die klar als nicht-Responder bekannt ist (Subpopulation 0 [22]), konnte bisher die BH₄-Testung entfallen, da nicht mit einem Ansprechen auf BH₄ zu rechnen ist. Je nach individuellem Genotyp können bei Enzym-Restaktivität für die	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. A. Muntau

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Funktionstestung -aufgrund unterschiedlicher Enzymaktivitäts-Peaks - unterschiedliche Vorgehensweisen zur Testung nötig sein.[22] Die Individualität der Enzymfunktion, die nicht nur eine „Aktivität“, sondern auch weitere Charakteristika wie maximale Aktivität und jeweilige Enzymfunktion in Abhängigkeit vom Phe-Wert und von der verfügbaren BH4-Konzentration aufweist [22], verdeutlicht, wie individualisiert die Therapie von PKU erfolgen muss. Zusammenfassend liegt eine große Variabilität der Enzymfunktion bei PKU vor. Entsprechend muss das individuelle jeweilige Ansprechen auf die jeweilige Therapie in geeigneter Weise beurteilt werden.	
Phe-Konzentration und klinische Konsequenzen In der Nutzenbewertung wird vom G-BA die Phe-Konzentration im Blut als „nicht unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt, ist jedoch ein klinisch relevanter Parameter, der unter anderem der Therapiesteuerung dienen kann.“ (G-BA; S. 16). Im Weiteren wird	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“¹² wird bei Kindern bis 12 Jahre ein therapeutischer Zielbereich für Phenylalanin (Phe) im Blut zwischen 120 µmol/l und 360 µmol/l

¹² Van Wegberg AMJ, et al. European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria: first revision. Mol Genet Metab 2025;145(2):109125.

Stellungnehmer: Prof. A. Muntau

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
darauf verwiesen, dass für den Surrogatendpunkt Phe-Konzentration keine Surrogatvalidierung vorliege. Es ist richtig, dass für eine formale Surrogatvalidierung der Orphan-Erkrankung Phenylketonurie keine geeigneten langfristigen RCTs vorliegen: Dies ist angesichts häufigerer Erkrankungen mit einer Vielzahl von Therapien wie für Diabetes mellitus, Hepatitis oder HIV nicht verwunderlich, für die dennoch keine ausreichenden Daten für eine formale Surrogatvalidierung vorlagen. Die Evidenzlage für die Relevanz der Phe-Konzentration im Blut und deren direkte, höchst patientenrelevante Bedeutung für die kindliche Hirnreifung ist jedoch eindeutig, wenn nicht sogar modellhaft. Weshalb sonst wurde bereits 1969 das flächendeckende Neugeborenenenscreening für erhöhte Phe-Konzentration in Deutschland eingeführt [4] und wird die Behandlung der erhöhten Phe-Konzentration in der Regel innerhalb der ersten Lebenstage begonnen? Dass für die Erhaltung der neurokognitiven Entwicklung, insbesondere im Säuglings- und Kindesalter, kontrollierte Phe-Konzentrationen von entscheidender Bedeutung sind, ist seit Jahrzehnten in der Medizin gesichertes Wissen.[2, 5] Die Folgen nicht ausreichend kontrollierter Phe-Werte hinsichtlich Entwicklungsverzögerungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, schweren geistigen Behinderungen, psychiatrischen Problemen, Verhaltensstörungen und Bewegungsstörungen sind in einer Vielzahl von Studien gesichert.[1, 20, 23, 24] Eine der Herausforderungen für die Korrelation mit Outcomes ist die bestehende Variabilität von neuropsychiatrischen Parametern wie Intelligenz in der Bevölkerung: So ist seit Jahrzehnten bekannt, dass eine spätere Therapie je 4 Wochen oder eine mittlere Phe-Konzentration je 300 µmol/L Erhöhung durchschnittlich zu einem 4	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.

Stellungnehmer: Prof. A. Muntau

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Punkte niedrigeren Intelligenzquotienten führt.[25] Bei einem angenommenen Grenzwert von 80 als untere Grenze [24] ist es aber beispielsweise nur bei massiven Abweichungen möglich, Veränderungen zu erkennen, da nicht bekannt ist, ob ohne Erkrankung 100, 120 oder 80 erreicht worden wären. Je länger die zu betrachtenden Zeiträume sind, desto schwieriger wird es, belastbar Zusammenhänge zu beschreiben.[2] Der grundsätzliche Zusammenhang von pathologisch erhöhten Phe-Werten und Beeinträchtigungen von höheren Exekutivfunktionen bleibt jedoch bestehen.[2] Dieser Zusammenhang hat sich auch in verschiedenen Kohorten von Kassendaten für die USA [15, 26] wie auch für Deutschland [3] gezeigt: Eine Vielzahl von Komorbiditäten war häufiger bei Patienten mit PKU zu finden, gerade auch im neuro-psychiatrischen Bereich. Entsprechend gilt auch die Empfehlung, lebenslang die Phe-Konzentration unter Kontrolle zu halten: „Lifelong follow-up in a specialist metabolic centre is recommended for any individual with PKU, including adults not on Phe lowering treatment.“ [2] Zusammenfassend besteht ein gesicherter Zusammenhang zwischen dem Surrogat Phe-Konzentration im Blut und höheren Exekutivfunktionen des Menschen, zumindest jedenfalls zur direkt patientenrelevanten kindlichen Hirnreifung.[2] Entsprechend liegt ein patientenrelevanter Endpunkt vor.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. A. Muntau

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patientenrelevanz der Phe-Aufnahme bzw. Eiweißaufnahme Die Grundlage der Therapie der PKU ist eine diätische Restriktion, die die natürliche Proteinaufnahme extrem limitiert.[2] Eine nötige Beschränkung von lebensnotwendigen Eiweiß-Bestandteilen würde zu schwerwiegenden Mangelercheinungen führen, wenn keine geeignete Substitution erfolgt. Per Definition [2] ist die <u>Phe-Toleranz</u> die Menge an Phe (mg/kg/Tag oder mg/Tag), die den Phe-Spiegel im Plasma innerhalb des therapeutischen Zielbereichs hält. Dies kann auch als natürliche Proteintoleranz in g/Tag beschrieben werden, wobei der Phe-Gehalt in natürlichem Protein für die meisten Lebensmittel mit 50 mg/1 g natürlichem Protein berechnet wird. Eine höhere Phe-Toleranz erlaubt somit Patienten, mehr natürliches Eiweiß zu sich zu nehmen, also weniger schwerwiegende Restriktionen durch Diät auf sich zu nehmen. Hierbei handelt es sich nicht um „life style“ Maßnahmen, sondern um schwerwiegende Einschränkungen der Nahrungszufuhr: Für Kinder bis zum 16. Lebensjahr ist alleine die Diät bei PKU – ohne	<i>Natürliche Proteinzufuhr</i> 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 Proteinzufuhr kann daher im vorliegenden Anwendungsgebiet als Therapieziel angesehen werden. Innerhalb den Studien APHENITY und AMPLIPHY wurde die natürliche Proteinzufuhr 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

Stellungnehmer: Prof. A. Muntau

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	fassbare Erkrankungsfolgen – mit einem sozialrechtlichen Behinderungsgrad GdB von 30% bewertet.[27] Die notwendigen diätetischen Einschränkungen sind nicht nur für Patienten und deren Familien belastend [2, 8, 17, 18],[19], sondern sie sind so schwerwiegend, dass sich auch Essstörungen entwickeln können.[2, 14] Auch Mangelerkrankungen wie Osteoporose oder Nierenschäden werden häufiger beobachtet.[2, 13, 28] Vitaminmangel, beispielsweise für B12 und B6, und ein Mangel an weiteren Nährstoffen und Mineralien wurden in verschiedenen Settings bei PKU beschrieben [16, 29], weshalb eine konsequente Ernährungsberatung, Unterstützung und zielgerichtete Supplementation notwendig ist, wobei dennoch häufig negative Effekte der Diät verbleiben.[30] Ein konsequentes begleitendes Monitoring muss erfolgen. Zusammenfassend ist der Endpunkt „geschätzte tägliche Phe-Aufnahme“ ein patientenrelevanter Endpunkt. Er ist direkt mehrfach täglich für Patienten spürbar, nämlich immer dann, wenn Nahrungsaufnahme erfolgt. Dies wird durch die sozialmedizinische Bewertung der Diät bei Kindern mit 30 % GdB unterstützt.	natürliche Proteinzufuhr 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.

Stellungnehmer: Prof. A. Muntau

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Response-Testung mit Sepiapterin In Teil 1 der RCT Studie 003 erfolgte eine Testung des Ansprechens auf Sepiapterin von mindestens 15 %. Hieraus leitet der G-BA eine erheblich eingeschränkte Ergebnissicherheit ab. Aufgrund der genetischen und klinischen Heterogenität von PKU [22] ist im Gegenteil nur eine Testung mit Sepiapterin vor Randomisierung sinnvoll. Dies ist ethisch geboten, um nicht Patienten einzuschließen, die aufgrund ihrer Enzymsituation überhaupt nicht von einer Therapie profitieren können: Zumindest ein minimales Ansprechen muss möglich sein, um Patienten ohne jede Restfunktion auszuschließen. Andere Klassifikationen bzw. Tests, etwa nach „klassische PKU“ oder „BH₄“-Responder sind hierfür ungeeignet, wie auch die Studienergebnisse gezeigt haben.[31] Es ergibt sich damit keine Einschränkung der Ergebnissicherheit durch eine Response-Testung.	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.

Literaturverzeichnis

1. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet*. 2010 Oct 23; 376(9750): 1417-27.
2. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Belanger-Quintana A, Beblo S, Blau N, et al. European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria: First revision. *Mol Genet Metab*. 2025 Jun; 145(2): 109125.
3. Trefz KF, Muntau AC, Kohlscheen KM, Altevers J, Jacob C, Braun S, et al. Clinical burden of illness in patients with phenylketonuria (PKU) and associated comorbidities - a retrospective study of German health insurance claims data. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Jul 22; 14(1): 1-16.
4. Gramer G, Nennstiel-Ratzel U, Hoffmann GF. 50 Jahre Neugeborenen Screening in Deutschland. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2018 2018/11/01; 166(11): 987-93.
5. Burgard P, Bremer HJ, Bührdel P, Clemens PC, Mönch E, Przyrembel H, et al. Rationale for the German recommendations for phenylalanine level control in phenylketonuria 1997. *Eur J Pediatr*. 1999 Jan; 158(1): 46-54.
6. Bik-Multanowski M, Didycz B, Mozrzymas R, Nowacka M, Kaluzny L, Cichy W, et al. Quality of life in noncompliant adults with phenylketonuria after resumption of the diet. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2008 2008/12/01; 31(2): 415-8.
7. Mütze U, Thiele AG, Baerwald C, Ceglarek U, Kiess W, Beblo S. Ten years of specialized adult care for phenylketonuria - a single-centre experience. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 Mar 24; 11: 27.
8. Walter JH, White FJ, Hall SK, MacDonald A, Rylance G, Boneh A, et al. How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *Lancet*. 2002 Jul 6; 360(9326): 55-7.
9. European Medicines Agency (EMA). Kuvan : EPAR - Product Information [online]. 2020. [Zugriff: 03.11.2025]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kuvan>.
10. Muntau AC, Adams DJ, Belanger-Quintana A, Bushueva TV, Cerone R, Chien YH, et al. International best practice for the evaluation of responsiveness to sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2019 May; 127(1): 1-11.
11. Harding CO, Whitehall KB, Lillenstein J, Sazova O, Lindstrom K, Levy DG, et al. Long-term management strategies for pegvaliase use in phenylketonuria: Lessons learned from the phase-3 PRISM open-label extension study. *Genetics in Medicine*. 2025; 27(8).
12. Hyder T, Coppenrath VA. A Comprehensive Review of Pegvaliase, an Enzyme Substitution Therapy for the Treatment of Phenylketonuria. *Drug Target Insights*. 2019; 13: 1177392819857089.
13. Hanusch B, Schlegtendal A, Grasemann C, Lücke T, Sinnigen K. Adults with Phenylketonuria have suboptimal bone mineral density apart from vitamin D and calcium sufficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025; 16: 1488215.
14. Rodrigues C, Pinto A, Faria A, Teixeira D, van Wegberg AMJ, Ahring K, et al. Is the Phenylalanine-Restricted Diet a Risk Factor for Overweight or Obesity in Patients with Phenylketonuria (PKU)? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021 Sep 28; 13(10).
15. Burton BK, Jones KB, Cederbaum S, Rohr F, Waisbren S, Irwin DE, et al. Prevalence of comorbid conditions among adult patients diagnosed with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2018 Nov; 125(3): 228-34.

16. Crujeiras V, Aldámiz-Echevarría L, Dalmau J, Vitoria I, Andrade F, Roca I, et al. Vitamin and mineral status in patients with hyperphenylalaninemia. *Mol Genet Metab*. 2015 Aug; 115(4): 145-50.
17. Eijgelshoven I, Demirdas S, Smith TA, van Loon JM, Latour S, Bosch AM. The time consuming nature of phenylketonuria: a cross-sectional study investigating time burden and costs of phenylketonuria in the Netherlands. *Mol Genet Metab*. 2013 Jul; 109(3): 237-42.
18. MacDonald A, Smith TA, de Silva S, Alam V, van Loon JM. The personal burden for caregivers of children with phenylketonuria: A cross-sectional study investigating time burden and costs in the UK. *Mol Genet Metab Rep*. 2016 Dec; 9: 1-5.
19. Ford S, O'Driscoll M, MacDonald A. Living with Phenylketonuria: Lessons from the PKU community. *Mol Genet Metab Rep*. 2018 Dec; 17: 57-63.
20. van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. Phenylketonuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 May 20; 7(1): 1-44.
21. Himmelreich N, Ramon-Maiques S, Navarrete R, Castejon-Fernandez N, Garbade SF, Martinez A, et al. Significance of utilizing in silico structural analysis and phenotypic data to characterize phenylalanine hydroxylase variants: A PAH landscape. *Mol Genet Metab*. 2024 Jul; 142(3): 1-11.
22. Gundorova P, Yousefi B, Woidy M, Rose-Heine MS, Khatri R, Kasten V, et al. Personalized Genotype-Based Approach for Treatment of Phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2025 Sep; 48(5): e70067.
23. Mitchell JJ, Trakadis YJ, Scriver CR. Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med*. 2011 Aug; 13(8): 697-707.
24. van Vliet D, van Wegberg AMJ, Ahring K, Bik-Multanowski M, Blau N, Bulut FD, et al. Can untreated PKU patients escape from intellectual disability? A systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Aug 29; 13(1): 1-6.
25. Smith I, Beasley MG, Ades AE. Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria. *Arch Dis Child*. 1990 May; 65(5): 472-8.
26. Bilder DA, Kobori JA, Cohen-Pfeffer JL, Johnson EM, Jurecki ER, Grant ML. Neuropsychiatric comorbidities in adults with phenylketonuria: A retrospective cohort study. *Mol Genet Metab*. 2017 May; 121(1): 1-8.
27. Bundesamt für Justiz. Versorgungsmedizinische Grundsätze - Verordnung zur Durchführung des § 1 Abs. 1 und 3, des § 30 Abs. 1 und des § 35 Abs. 1 des Bundesversorgungsgesetzes (Versorgungsmedizin-Verordnung - VersMedV) Anlage zu § 2 der Versorgungsmedizin-Verordnung vom 10. Dezember 2008 [online]. 2025. [Zugriff: 03.11.2025]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/versmedv/anlage.html>.
28. Rocha JC, Hermida Á, Jones CJ, Wu Y, Clague GE, Rose S, et al. Meta-analysis of bone mineral density in adults with phenylketonuria. *Orphanet J Rare Dis*. 2024 Sep 12; 19(1): 338.
29. Anton-Păduraru DT, Trofin F, Chis A, Sur LM, Streangă V, Mîndru DE, et al. Current Insights into Nutritional Management of Phenylketonuria: An Update for Children and Adolescents. *Children (Basel)*. 2025 Feb 7; 12(2).
30. Rocha JC, Ahring KK, Bausell H, Bilder DA, Harding CO, Inwood A, et al. Expert Consensus on the Long-Term Effectiveness of Medical Nutrition Therapy and Its Impact on the Outcomes of Adults with Phenylketonuria. *Nutrients*. 2023 Sep 11; 15(18).
31. Muntau AC, Longo N, Ezgu F, Schwartz IVD, Lah M, Bratkovic D, et al. Effects of oral sepiapterin on blood Phe concentration in a broad range of patients with phenylketonuria (APHENITY): results of an international, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2024 Oct 5; 404(10460): 1333-45.

5.9 Stellungnahme: BioMarin Deutschland GmbH

Datum	05. November 2025
Stellungnahme zu	Sepiapterin (Sephience®)
Stellungnahme von	<i>BioMarin Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aus Sicht der BioMarin Deutschland GmbH stellt der Blut-Phenylalanin-(Phe)-Wert einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da erhöhte Phe-Werte mit klinisch bedeutsamen neurokognitiven und psychischen Beeinträchtigungen bei Patienten mit Phenylketonurie (PKU) assoziiert sind. Hohe Phenylalaninwerte im Blut haben einen erheblichen Einfluss auf die Stimmung und die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit bei Erwachsenen mit PKU aufrechtzuerhalten [2]. Unkontrollierte Phenylalaninwerte im Blut sind mit exekutiver Dysfunktion und signifikanten verhaltensbedingten und psychiatrischen Problemen, einschließlich Depressionen und Angstzuständen, verbunden und führen zu negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten [3-5]. So konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Reduktion der Phenylalaninwerte im Blut und der Verbesserung neurokognitiver Symptome gezeigt werden [1, 2]. Bereits in der Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Palynziq wurde betont, dass eine signifikante Senkung des Phe-Wertes mit einer	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“¹³ wird bei Kindern bis 12 Jahre ein therapeutischer Zielbereich für 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.

¹³ Van Wegberg AMJ, et al. European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria: first revision. Mol Genet Metab 2025;145(2):109125.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
klinischen Verbesserung korreliert und daher als therapeutisches Ziel anzusehen ist [6]. Die europäische PKU-Leitlinie definiert klare Zielbereiche für Phe-Werte, deren Einhaltung mit verbesserten kognitiven und neurologischen Outcomes verbunden ist [7]. Daher plädiert BioMarin dafür, den Phe-Wert als patientenrelevanten Endpunkt in der Phenylketonurie zu berücksichtigen.	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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Bilder DA, Noel JK, Baker ER, Irish W, Chen Y, Merilainen MJ, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Neuropsychiatric Symptoms and Executive Functioning in Adults With Phenylketonuria. *Dev Neuropsychol*. 2016;41(4):245-60.
2. ten Hoedt AE, de Sonnevile LM, Francois B, ter Horst NM, Janssen MC, Rubio-Gozalbo ME, et al. High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults with phenylketonuria: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(1):165-71.
3. Moyle JJ, Fox AM, Bynevelt M, Arthur M, Burnett JR. A neuropsychological profile of off-diet adults with phenylketonuria. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2007;29(4):436-41.
4. Smith I, Knowles J. Behaviour in early treated phenylketonuria: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2000;159 89-93.
5. Waisbren SE, Noel K, Fahrbach K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab*. 2007;92(1-2):63-70.
6. BioMarin International Limited. Schriftliche Stellungnahme zum Nutzenbewertungsverfahren von Pegvaliase. 2019. *Data on file*
7. van Wegberg AJM., MacDonald A, Ahring K, Belanger-Quintana A. et al. European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria: First revision. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2025; 145

5.10 Stellungnahme: Prof. Dr. Frank Rutsch Centrum für Seltene Erkrankungen (CSE) Münster

Datum	04.11.2025
Stellungnahme zu	Sepiapterin, Verfahren 2025-07-15-D-1224
Stellungnahme von	Prof. Dr. Frank Rutsch Centrum für Seltene Erkrankungen (CSE) Münster Universitätsklinikum Münster Albert-Schweitzer-Campus 1 48149 MÜNSTER

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten
Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Frank Rutsch

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Münster verfügt über eine langjährige Erfahrung in der Diagnostik, Betreuung und wissenschaftlichen Begleitung von Patientinnen und Patienten mit Phenylketonurie (PKU). Am Standort Münster wurden über viele Jahre klinische und molekulargenetische Studien zu unterschiedlichen Aspekten der Erkrankung durchgeführt. So untersuchte beispielsweise Leuders et al., publiziert 2014, Zusammenhänge zwischen genetischen Faktoren und dem therapeutischen Ansprechen bei PKU [1], während Trefz et al. (2019) anhand populationsbasierter Versorgungsdaten den klinischen Verlauf und die Krankheitslast von PKU-Patientinnen und -Patienten in Deutschland analysierte.[2] Aktuell werden am Universitätsklinikum Münster etwa 200 Patientinnen und Patienten mit PKU betreut. Mitte 2025 wurde die europäische Zulassung für das Präparat Sepiapterin von der European Medicines Agency (EMA) erteilt, das derzeit das Verfahren der frühen Nutzenbewertung durch den gemeinsamen Bundesausschuss durchläuft. Vor diesem Hintergrund erfolgt die nachfolgende fachlich-wissenschaftliche Stellungnahme.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Frank Rutsch

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Gesteigerte Proteintoleranz</u> Die Aufnahme von Phenylalanin (Phe) und die individuelle Phe-Toleranz sind zentrale Parameter in der Therapie der Phenylketonurie (PKU). Laut der aktualisierten europäischen PKU-Leitlinie von van Wegberg et al. (2025) wird die <i>Phe-Toleranz</i> definiert als jene Menge an Phenylalanin (mg/kg/Tag), die notwendig ist, um stabile Phe-Plasmakonzentrationen innerhalb des therapeutischen Zielbereichs zu halten – typischerweise 120–360 µmol/L bei Kindern.[3] Eine Erhöhung dieser Toleranz erlaubt den Betroffenen eine liberalisierte Ernährung mit höherem Anteil natürlicher Proteine, was zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen könnte. Die aktuell vorliegenden Interim-Ergebnisse der Phase-3-Langzeitstudie PTC923-MD-004-PKU (APHENITY Extension Study) zeigen, dass die Behandlung mit Sepiapterin eine signifikante Steigerung der Proteintoleranz bei gleichzeitig stabiler Phe-Kontrolle ermöglicht.[4]	<i>Natürliche Proteinzufuhr</i> 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 Proteinzufuhr kann daher im vorliegenden Anwendungsgebiet als Therapieziel angesehen werden. Innerhalb den Studien APHENITY und AMPLIPHY wurde die natürliche Proteinzufuhr 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 Proteinzufuhr 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.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Frank Butsch

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Dietary Phe Tolerance Assessment-Population (n = 117) konnten 94 % der Teilnehmenden ihre Phe-Aufnahme während der 26-wöchigen Beobachtung erhöhen: 68,4 % verdoppelten und 32,5 % verdreifachten ihre tägliche Phe-Aufnahme. Die mittlere Phe-Aufnahme stieg von 28,5 (± 18,2) mg/kg/Tag zu Beginn auf 63,5 (± 40,6) mg/kg/Tag nach 26 Wochen (Least-Squares-Mean-Anstieg 36,8 mg/kg/Tag; 95 % KI 31,6–42,0). Parallel dazu nahm die tägliche Proteinzufuhr um 170,7 % zu, während der Bedarf an Phe-armen Proteinsatzprodukten um 46,7 % abnahm. Trotz dieser signifikanten Ernährungsanpassung blieben die mittleren Blut-Phe-Werte mit 355,5 (± 234,8) µmol/L innerhalb des von der Leitlinie empfohlenen Zielbereichs (< 360 µmol/L).[4] Diese Ergebnisse belegen, dass Sepiapterin eine klinisch bedeutsame <i>Diätliberalisierung</i> ermöglicht, also eine gesteigerte Proteintoleranz bei gleichzeitiger metabolischer Stabilität.[4] Dies entspricht einem zentralen Therapieziel, das auch in der Leitlinie 2025 betont wird: die Aufrechterhaltung einer adäquaten Ernährung mit ausreichender Proteinzufuhr zur Sicherung von Wachstum und metabolischer Balance, ohne die neurokognitive Sicherheit zu gefährden.[3] Damit liefern diese Daten [4] einen wesentlichen Beitrag zur Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens von Sepiapterin – nicht nur	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	durch Phe-Senkung, sondern durch eine nachhaltige Verbesserung der natürlichen Proteintoleranz, die die Diätlast verringert und die Lebensqualität von Kindern und Erwachsenen mit PKU steigern könnte [5]. Vorgeschlagene Änderung: Es wird vorgeschlagen, den Endpunkt „Steigerung der Proteintoleranz“ (gemessen als Zunahme der täglichen Phe- bzw. Proteinaufnahme bei gleichbleibender metabolischer Kontrolle) als patientenrelevanten Endpunkt in die Nutzenbewertung von Therapien bei Phenylketonurie aufzunehmen. Dieser Endpunkt spiegelt unmittelbar den klinischen und alltagsrelevanten Nutzen einer Therapie wider, da er sowohl Ernährungsfreiheit als auch möglicherweise die Lebensqualität der Betroffenen verbessert [5]. In einer Studie (mit Sapropterin) wurde gezeigt, dass die Möglichkeit, mehr natürliche Proteine zu konsumieren und die Diät weniger restriktiv zu gestalten, mit einer verbesserten Lebensqualität und einer Reduktion der psychosozialen Belastung einhergeht, insbesondere bei Kindern und deren Familien.[6]	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Studie Aphenity – Anwendbarkeit der Daten</u> Die klinische Studie PTC923-MD-003-PKU (APHENITY) zur Wirksamkeit und Sicherheit von Sepiapterin bei Phenylketonurie (PKU) ist in zwei Teile gegliedert. In Teil 1 erhielten alle eingeschlossenen Patienten eine offene Behandlung mit Sepiapterin über 14 Tage, um das individuelle biochemische Ansprechen zu prüfen. Nur jene Patienten, die in diesem Zeitraum eine Reduktion der Phenylalanin(Phe)-Konzentration im Blut von mindestens 15 % erreichten, wurden anschließend in Teil 2, den doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Abschnitt, überführt.[7] Diese Studiendesignstruktur hat zur Folge, dass die randomisierte Population ausschließlich aus Respondern bestand, also aus Patienten mit nachgewiesenem Ansprechen auf Sepiapterin. Patienten ohne biochemisches Ansprechen wurden von der Randomisierung ausgeschlossen. Damit beginnt die eigentliche Hauptstudie (Teil 2) erst nach einem Selektionstest auf Ansprechbarkeit („Pre-Test“). Ein solches Vorgehen ist methodisch zulässig und in der PKU-Forschung etabliert, da die Ansprechrate auf tetrahydrobiopterin-basierte Therapien (BH4- und BH2-Vorstufen) interindividuell variiert.	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-assoziiierter Hyperphenylalaninämie als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.
--	--	---

Stellungnehmer: Prof. Dr. Frank Butsch

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Therapiebedarf nach Alter</u> Die europäischen Leitlinien zur Phenylketonurie [3] betonen eindeutig, dass die Behandlung von PKU eine lebenslange Therapie erfordert. Eine konsequente Kontrolle der Phenylalaninwerte ist in allen Altersgruppen notwendig, um neurokognitive und psychosoziale Beeinträchtigungen zu verhindern. Für Kinder bis zum Alter von 12 Jahren gilt für die Phenylalaninwerte ein Zielbereich von 120–360 µmol/L, da sich das Gehirn in dieser Phase besonders empfindlich gegenüber erhöhten Phe-Spiegeln zeigt. Eine stabile metabolische Kontrolle ist essenziell, um die normale kognitive und neurologische Entwicklung sicherzustellen. Auch danach bleibt die Aufrechterhaltung einer adäquaten Therapie entscheidend, da erhöhte Phe-Werte im Jugend- und Erwachsenenalter	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mit Konzentrationsstörungen, affektiven Symptomen und Einschränkungen der Lebensqualität verbunden sind.[3] Das Absetzen oder die Lockerung der Therapie im Erwachsenenalter wird nicht empfohlen, auch wenn die langfristigen Effekte hoher Phe-Konzentrationen im Erwachsenenalter noch unklar sind.[3]	

- [1] Leuders S., Wolfgart E., Ott T., du Moulin M., van Teeffelen-Heithoff A., Vogelpohl L., Och U., Marquardt T., Weglage J., Feldmann R., Rutsch F. Influence of PAH Genotype on Sapropterin Response in PKU: Results of a Single-Center Cohort Study. *JIMD Reports* (2014); DOI: 10.1007/8904_2013_263.
- [2] Trefz K.F., Muntau A.C., Kohlscheen K.M., Altevers J., Jacob C., Braun S., Greiner W., Jha A., Jain M., Alvarez I., Lane P., Schröder C., Rutsch F. Clinical burden of illness in patients with phenylketonuria (PKU) and associated comorbidities – a retrospective study of German health insurance claims data. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2019); 14:181. DOI: 10.1186/s13023-019-1153-y.
- [3] van Wegberg A.M.J. et al. (2025). European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria: First revision. *Molecular Genetics and Metabolism*, 145: 109125.
- [4] van Spronsen F, Longo N, Margvelashvili L, Peters H, Schwartz IV, Gizewska M et al. (2025). Effect of Long-Term Sapropterin Treatment on Dietary Phenylalanine Tolerance in Participants with Phenylketonuria: Interim Results from the APHENITY Extension Study. Poster P-587 presented at the 15th International Congress of Inborn Errors of Metabolism (ICIM), September 2–6, 2025, Kyoto, Japan (im Anhang).
- [5] Remor E, Gabe KM, Teruya KI, Doederlein Schwartz IV (2024). What Is Known About Patients' Quality of Life With Phenylketonuria and Their Caregivers? A Scoping Review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2024;19(1):402. doi:10.1186/s13023-024-03422-4.
- [6] Gama MI, Daly A, Ashmore C, et al. (2023) Impact on Diet Quality and Burden of Care in Sapropterin Dihydrochloride Use in Children With Phenylketonuria: A 6 Month Follow-Up Report. *Nutrients*. 2023;15(16):3603. doi:10.3390/nu15163603.
- [7] Muntau AC, Longo N, Ezgu F, Schwartz IVD, Lah M, Bratkovic D, et al. (2024) Effects of oral sepiapterin on blood Phe concentration in a broad range of patients with phenylketonuria (APHENITY): results of an international, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 404 (10460): 1333-45.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Sepiapterin

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. November 2025
von 11:45 Uhr bis 12:28 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **PTC Therapeutics International Limited**:

Herr Böhnke

Herr Dr. Grünert

Frau Schwenke

Herr Prof. Neubauer

Angemeldeter Teilnehmender **Facharzt Kinder- und Jugendmedizin, SP Neuropädiatrie**:

Herr Dr. Krämer

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)**:

Frau Prof. Dr. Spiekerkötter

Angemeldeter Teilnehmender des **Zentrums für metabolische Erkrankungen (ZME)-Tübingen**:

Herr Prof. Dr. Freisinger

Angemeldete Teilnehmende des **Deutschen Zentrums für Kinder- und Jugendgesundheit (DZKJ)**:

Frau Prof. Dr. Muntau

Angemeldeter Teilnehmender der **Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Münster**:

Herr Prof. Dr. Rutsch

Angemeldete Teilnehmende der **Gesellschaft für Angeborene Stoffwechselstörungen (GfAS)**:

Herr Dr. Husain

Herr Prof. Dr. Das

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Otsuka Pharma GmbH**:

Herr Dr. Czerwensky

Frau Dr. Brecht

Angemeldeter Teilnehmender der Firma **BioMarin Deutschland GmbH**:

Herr Heimbold

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Dr. Wilken

Frau Kempf

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:45 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir fahren fort mit Sepiapterin zur Behandlung der Phenylketonurie.

Basis der heutigen Orphan Bewertung ist die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin vom 2. Oktober dieses Jahres. Dazu haben wir Stellungnahmen erhalten zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer PTC Therapeutics International, von Fachgesellschaften, namentlich der Gesellschaft für Angeborene Stoffwechselstörungen e.V und der Konventgesellschaft der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin – wobei ich vermute, dass das ein Teil der Gesellschaft für Angeborene Stoffwechselstörungen ist –, von Einzelsachverständigen, namentlich von Herrn Dr. Johannes Krämer, Neuropädiatrie in Neu-Ulm, Herrn Professor Dr. Freisinger, Zentrum für metabolische Erkrankungen aus Tübingen, Frau Professor Dr. Muntau vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und dem Deutschen Zentrum für Kinder- und Jugendgesundheit und Herrn Professor Dr. Rutsch, Centrum für Seltene Erkrankungen aus Münster, von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, namentlich Otsuka Pharma und BioMarin Deutschland sowie als Verbände vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer PTC Therapeutics International müssten anwesend sein Herr Böhnke, Herr Dr. Grünert, Frau Schwenke und Herr Professor Neubauer, der Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin Herr Dr. Krämer, für die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin Frau Professor Dr. Spiekorkötter – sie fehlt –, für das Centrum für metabolische Erkrankungen aus Tübingen Herr Professor Dr. Freisinger – er fehlt auch –, für das Deutsche Zentrum für Kinder- und Jugendgesundheit Frau Professor Dr. Muntau, für die Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Münster Herr Professor Dr. Rutsch, für die Gesellschaft für angeborene Stoffwechselstörungen Herr Dr. Husain und Herr Professor Dr. Das, für Otsuka Pharma Herr Dr. Czerwensky und Frau Dr. Brecht, für BioMarin Deutschland Herr Heimbold – er fehlt –, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Wilken und Frau Kempf sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Herr Böhnke (PTC): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Böhnke, Sie haben das Wort.

Herr Böhnke (PTC): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, heute im Rahmen der mündlichen Anhörung die Nutzenbewertung von Sepiapterin zur Behandlung von Hyperphenylalaninämie, kurz HPA, bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie, kurz PKU, mit Ihnen zu erörtern und auf offene Fragen eingehen zu können.

Ich möchte Ihnen zunächst unser heutiges Team vorstellen: Herr Dr. Jens Grünert verantwortet bei uns die medizinische Seite. Frau Susanne Schwenke ist zuständig für alle methodischen und biostatistischen Fragen. Herr Professor Aljoscha Neubauer ist verantwortlich für Fragen rund um das Dossier und die Epidemiologie. Mein Name ist Axel Böhnke, Ich bin bei PTC Therapeutics verantwortlich für den Bereich Market Access.

Im Folgenden möchte ich auf drei Aspekte näher eingehen, die aus Sicht von PTC einen zentralen Stellenwert in der Nutzenbewertung von Sepiapterin haben sollten: Erstens. In der PKU besteht weiterhin ein Therapiebedarf für eine wirksamere und sichere Phenylalanin-kontrollierende Therapie, kurz Phe. Zweitens. Die Phe-Reduktion ist dabei klinisch und wissenschaftlich akzeptiert als patientenrelevanter Endpunkt zu werten. Drittens. Sepiapterin ist die erste breit zugelassene Therapieoption gegen zwei randomisiert kontrollierten Studien, die sowohl gegenüber Placebo als auch im Direktvergleich gegenüber Sapropterin die Überlegenheit in der Phe-Reduktion zeigen konnte. Bei unter 16-jährigen Patienten ohne BH4-Ansprechen ist Sepiapterin zudem insbesondere therapeutischer Solist. Lassen Sie mich im Folgenden auf diese drei Punkte im Detail eingehen:

Zunächst zum ersten Punkt, das Krankheitsbild der PKU und der Bedarf für eine dekontrollierende Therapie: PKU ist eine seltene, schwerwiegende, autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung, die durch Mutationen im PAH-Gen verursacht wird. Unbehandelt führt die Erkrankung direkt zu erheblichen und irreversiblen neurologischen und kognitiven Schäden. Das Spektrum der klinischen Manifestationen reicht im Kindesalter von Epilepsie und Verhaltensauffälligkeiten bis hin zu schwerer geistiger Behinderung und setzt sich im Erwachsenenalter fort.

Bereits die Erkrankung, ich zitiere: „ohne fassbare Folgeerscheinung“ – Zitat Ende – wird bei Kindern im Sozialrecht mit einem anerkannten Behinderungsgrad von 30 Prozent bewertet. Angesichts dieser gravierenden Folgen wurde die PKU bereits 1969 in das flächendeckende Neugeborenen-Screening aufgenommen, um eine rasche Diagnose und einen frühzeitigen Therapiebeginn dieser schweren Erkrankung sicherzustellen. Dies unterstreicht den unstrittigen Behandlungsbedarf dieses schwerwiegenden Krankheitsbildes.

Die Hintergrundtherapie bei PKU bildet ein lebenslanges, striktes Phe-armes Ernährungsmanagement. Dieses Ernährungsmanagement ist nicht mit einer einfachen Diät zu vergleichen, sondern bedeutet von Geburt an dramatische Limitationen in der Nahrungsaufnahme. Es ist ein drastischer Verzicht auf Eiweiß nötig, um nicht zu viel Phenylalanin aufzunehmen. Zur Verdeutlichung: Bereits ein Brötchen oder Glas Milch am Tag kann die mögliche Phe-Menge für die betroffenen Patienten überschreiten. Wenn man an ein klassisches Sonntagsfrühstück denkt, dann ist die Butter zwischen dem Käse und dem Brötchen das, was für die PKU-Betroffenen von diesem Frühstück konsumierbar bleibt.

Eine Substitution der nun fehlenden, lebensnotwendigen Aminosäuren ist essenziell. Noch bedeutsamer: Selbst eine strikte Umsetzung des unerlässlichen Ernährungsmanagements reicht häufig nicht aus, den Phe-Wert im Blut innerhalb sicherer Grenzen zu halten.

Leider haben auch die bisher verfügbaren pharmakologischen Therapieoptionen Limitationen, die den Bedarf für neue Therapien verdeutlichen. Bisherige medikamentöse Optionen sind zum einen in ihrer Anwendung hinsichtlich ihres Ansprechens, der Vortherapie oder des Alters eingeschränkt. Zum anderen erreicht man mit der bisherigen oralen Therapie häufig selbst bei Ansprechenden keine ausreichende Phe-Reduktion im Zielbereich.

Damit bin ich bei meinem zweiten Punkt angelangt. Wie bereits ausgeführt, besteht das zentrale übergeordnete Therapieziel bei PKU-Patienten in der dauerhaften Senkung und Kontrolle der Phe-Werte. Nur Phe-Spiegel innerhalb des therapeutischen Zielbereiches ermöglichen eine normale, neurokognitive und psychosoziale Entwicklung und vermeiden direkte und mögliche zukünftige Schäden und Komorbiditäten. Bereits moderate Abweichungen über längere Zeiträume wirken sich negativ auf die kognitive Leistungsfähigkeit aus. PKU-Patienten haben einen essenziellen Bedarf für eine kontrollierte und nachhaltige Senkung der Phe-Werte. Die Reduktion der Phe-Werte ist somit als direkt patientenrelevant anzusehen.

Das bringt mich zu meinem dritten Punkt, zu Sepiapterin. Mit Sepiapterin steht nun eine neue Therapie zur Verfügung, die den weiter bestehenden therapeutischen Bedarf wirkungsvoll

adressiert. Sepiapterin ermöglicht eine deutliche und stabile Senkung der Phe-Werte und damit eine verlässliche Krankheitskontrolle bei gleichzeitig gutem Sicherheitsprofil.

Besonders hervorzuheben ist dabei: Sepiapterin wirkt über alle Altersgruppen hinweg, einschließlich der besonders sensiblen Patientengruppe der Neugeborenen, über ein BH4-Ansprechen hinaus und unabhängig vom Vorliegen einer Vortherapie. Wie bereits erwähnt, ist Sepiapterin bei unter 16-jährigen Patienten ohne BH4-Ansprechen ein therapeutischer Solist.

Trotz der Seltenheit der Erkrankung konnte all dies in zwei randomisierten und kontrollierten Studien gezeigt werden. Das sind die Studien APHENITY, auch Studie-003 genannt, und AMPLIPHY, auch Studie-301 genannt. Mit der im Dossier eingereichten randomisierten zulassungsrelevanten Phase-III-Studie APHENITY wurde eine bedeutsame und statistisch signifikante Reduktion des Phe-Werts im Vergleich zur Placebo-Gruppe belegt. Den beobachteten Vorteilen standen keine Sicherheitsnachteile gegenüber.

Noch bedeutsamer ist aber der neueste Evidenzstand zu werten, der die mit der schriftlichen Stellungnahme eingereichten Daten aus der zweiten, direkt vergleichenden Phase-III-Studie AMPLIPHY umfasst. In dieser randomisierten und aktiv kontrollierten Studie konnte Sepiapterin im direkten Vergleich zu Sapropterin die relative Reduktion des Phe-Werts verdoppeln. Dabei blieb das Sicherheitsprofil von Sepiapterin in dieser Studie positiv und mit Sapropterin vergleichbar. Für Sepiapterin belegen trotz der Seltenheit der Erkrankung damit bereits im frühen Lebenszyklus zwei randomisiert kontrollierte Phase-III-Studien konsistente Vorteile, sowohl gegenüber Placebo als auch in der direkt vergleichenden Studie gegen Sapropterin.

Deshalb, meine sehr geehrten Damen und Herren, darf ich kurz zusammenfassen: Sepiapterin ist die erste PKU-Therapieoption für alle Altersgruppen, unabhängig von der Vortherapie und über eine BH4-Responsivität hinaus, weil randomisiert kontrollierte Studien die für PKU-Patienten dringend benötigte patientenrelevante Phe-Reduktion in dem Zielbereich und somit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bei gleichzeitiger Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen belegen. Sepiapterin erfüllt somit die Voraussetzungen der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung für die Zuerkennung eines beträchtlichen Zusatznutzens. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit, und wir freuen uns auf die anschließende Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Böhnke, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Herr Böhnke hat einiges zum Verlauf der Erkrankung und den therapeutischen Effekten des hier zu bewertenden Wirkstoffs gesagt. Mich interessiert, welche konkreten Therapieziele Sie bei diesen schweren Verläufen, die beschrieben worden sind, in der praktischen Behandlung anstreben und welche im Mittelpunkt der Behandlung stehen. Könnten Sie uns noch ein wenig dazu sagen? Frau Professor Muntau hat sich als erstes gemeldet. Bitte schön.

Frau Prof. Dr. Muntau (DZKJ): Das Ziel für diese Patienten ist, ein Leben lang die Phenylalanin-Konzentration so niedrig wie möglich zu halten – bei einer Ernährung, die so normal wie möglich ist. Es ist immer wieder die Diskussion: Was ist die Bedeutung dieser Phenylalaninwerte? Ich glaube, leicht sieht man es, wenn man den unbehandelten Patienten mit hohen Phenylalaninwerten sieht, der eine vollständige Zerstörung des zentralen Nervensystems mit einer so schweren neurologischen Beeinträchtigung hat, dass die Patienten typischerweise in geschlossenen Einrichtungen untergebracht werden müssen, weil sie schreien, weil sie hyperaktiv sind, weil sie aggressiv sind, weil sie andere angreifen usw. Das ist ein relevanter Parameter.

Das sieht man auch, wenn Patienten, die naturgemäß, weil diese Diät nicht mit einem normalen psychosozialen Leben vereinbar ist, durch eine Therapie oder, wie wir es häufig

gesehen haben, im Rahmen der Schwangerschaft auf niedrige Werte kommen, dass diese Menschen sich Profundmental verändern. Das heißt, ein Teil der chronisch entstandenen Störungen wie Depressionen, Angststörungen, Konzentrationsstörungen – – Wir können das messen, quantitativ messen, indem wir Exekutivfunktionen bei hohen und bei niedrigen Werten messen, die sich deutlich verbessern. Wir sehen Demyelinisierungen im zentralen Nervensystem. All das ist reversibel, wenn die Phenylalanin-Konzentrationen signifikant herunterkommen.

Wenn wir sehen, dass ein hoher Prozentsatz der Patienten unter Sepiapterin eine Phenylalanin-Konzentration unter 360 Mikromol pro Liter, was international die strengste Richtlinie ist, erreichen und gleichzeitig zwei- bis dreimal so viel natürliches Protein zu sich nehmen können wie unter der Therapie ohne Medikament, dann ist das aus kinderärztlicher und ärztlicher Sicht für die Erwachsenen ein erheblicher Nutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Muntau. – Herr Professor Das von der Gesellschaft für Angeborene Stoffwechselstörungen, bitte.

Herr Prof. Dr. Das (GfAS): Ich möchte Frau Professor Muntau beipflichten. Aus meiner Sicht ist es so, dass wir den Kindern und Patienten durch die Therapie eine möglichst normale neurokognitive Entwicklung ermöglichen. Das geht größtenteils mit der diätetischen Therapie. Wir haben einige Patienten, die vor der Ära des Neugeborenencreenings geboren worden sind, Anfang der 1970-er Jahre, die schwerstbehindert sind. Die sind auf dem Niveau eines drei- bis vierjährigen Kindes stehengeblieben, haben Epilepsie, können nicht für sich selbst sorgen und sind als Erwachsenen häufig in betreuten Wohneinrichtungen untergebracht.

Andererseits haben wir Patienten, die mit den Flüchtlingswellen aus Ländern gekommen sind, in denen es das Neugeborenencreening nicht gibt und deshalb auch keine Therapie möglich war. Die sind schwerst retardiert, völlig verhaltensauffällig, ganz aggressiv und kaum beschulbar. All das kann man durch eine Senkung der Phenylalaninwerte vermeiden.

Das bedeutet aber, wie Herr Böhnke ausgeführt hat, eine schwere Beeinträchtigung des Alltags durch diese Spezialdiät. Vieles wie Fleisch und Fisch kann nicht gegessen werden. Zusätzlich müssen die Patienten, um eine ausreichende Nährstoffzufuhr und Zufuhr an Mineralien und Spurenelementen zu gewährleisten, eine Spezialaminoäure im Rahmen der Diät zu sich nehmen, die einen eigenartigen, ganz besonderen Geschmack und Geruch hat, was für die Patienten, insbesondere für die Schulkinder, sozial stigmatisierend ist und auch gastrointestinale Probleme macht.

Insofern sind eine Vereinfachung der Therapie, eine Senkung der Eiweißeinschränkung und damit eine Senkung der Einnahme dieser Spezialaminoäuremischungen sehr wünschenswert und begrüßenswert. Dafür gibt es das neue Medikament, das die Eiweißtoleranz erhöht, wahrscheinlich nicht bei allen Patienten, aber bei einer substanziellen Anzahl von Patienten und damit die Lebensqualität der Patienten deutlich verbessert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Das. – Jetzt habe ich Frau Teupen und Frau Hartwig mit Fragen. Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Sie haben auf die Besonderheit des Phenylalanins hingewiesen. In der Nutzenbewertung ist Kritik an dem Endpunkt die geschätzte tägliche Aufnahme von Phenylalanin mit dem Argument beschrieben, dass in der Studie die Patienten auf ihre Phe-Zunahme stabil bleiben sollten. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, ist das aber immer so. Vielleicht können Sie noch etwas zu diesem spezifischen Endpunkt sagen. Das würde uns interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Professor Muntau und Frau Schwenke haben sich gemeldet. Frau Professor Muntau, bitte.

Frau Prof. Dr. Muntau (DZKJ): Vielen Dank für die Frage, Frau Teupen. Es gibt zwei verschiedene Studien. Das eine ist die Studie APHENITY, in der der pivotale Teil placebokontrolliert durchgeführt wurde, wo wir den Endpunkt Plasma-Phenylalanin-Konzentration bzw. Phenylalanin-Konzentration im Blut sehen. Wenn Sie diesen Punkt bewerten wollen, müssen Sie per Protokoll die Phenylalanin-Konzentration konstant halten, weil Sie sonst einen möglichen Abfall durch das Medikament oder einen möglichen Anstieg nicht sehen können.

Dann gibt es eine Long Extension nach Abschluss des pivotalen Teils. Das ist der Teil der Studie, in dem die Patienten die Möglichkeit haben, die Phenylalanin-Aufnahme nach Diätprotokollen zu steigern. Das heißt, wir verlangen von ihnen regelmäßig Diätprotokolle. Wir haben einen Algorithmus eingefügt, wo wir sagen, wenn die Phenylalanin-Konzentration eine bestimmte Schwelle unterschreitet, dann kann der Patient eine definierte Menge Phenylalanin mehr zu sich nehmen.

Das führte über die Zeit, die Studie läuft noch, zu einer durchschnittlichen Verdreifachung der Phenylalanin-Aufnahme und der Aufnahme an natürlichem Protein, und jetzt kommt es: bei konstant niedrigen Phenylalanin-Konzentrationen im Blut. Man kann immer nur einen Endpunkt zurzeit ansehen und nicht beide gleichzeitig, weil sie sich beide gleichzeitig bedingen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Muntau. – Frau Schwenke, bitte.

Frau Schwenke (PTC): Das hat sich erledigt. Das ging in die gleiche Richtung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Ich weiß nicht, Herr Professor Das, Sie haben die Hand oben. War das die alte, oder ist es eine neue Hand?

Herr Prof. Dr. Das (GfAS): Das war die alte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Teupen, ist die Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Hartwig, bitte.

Frau Dr. Hartwig: Herr Mejda hat sich vor mir gemeldet, ich möchte ihn gern vorlassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Mejda, bitte.

Herr Mejda: Die Frage geht an den pU: Sie haben sehr umfangreiche Daten nachgereicht. Daraus ergeben sich einige Rückfragen. Aus Zeitgründen müssen wir die zusammenfassen bzw. Sie ohne Fragen um Nachreichungen in manchen Fällen bitten. Unter anderem haben Sie Daten aus zwei Studien, 301 und 004, im Zuge der Stellungnahme nachgereicht und schätzen diese inzwischen als relevant für den Zusatznutzen ein. Den RCT 301 haben Sie mit Dossiereinreichung zum 15. Juli 2025 mit der Begründung ausgeschlossen, dass keine Ergebnisse vorliegen. Die Studie haben Sie mit einem Studienbericht mit Datum vom 14. Juli, einen Tag vor Dossiereinreichung, im Rahmen der Stellungnahme nachgereicht. Wir stellen fest, dass Ihnen bereits Ergebnisse zur Dossiereinreichung vorlagen.

Die andere Studie 004 haben Sie ebenfalls zur Dossiereinreichung ausgeschlossen und nun im Rahmen der Stellungnahme nachgereicht. Da Sie explizit zur Auswertung der Studie 004 für die unter Zweijährigen durch die EMA angefragt wurden und diese der EMA mit einem Datenschnitt vom 13. Februar im Zulassungsverfahren vorgelegt haben, gehen wir davon aus, dass Ihnen zur Dossiereinreichung die Bedeutung der Daten zu den unter Zweijährigen für die EMA bekannt war und uns diesbezügliche Auswertungen hätten einreichen können.

Sie haben mit Dossiereinreichung diese Daten jedoch nicht als relevant eingeschätzt und reichen nun ein wenig ältere Daten als der EMA für die Population der unter Zweijährigen

nach. Es stellt sich die Frage, warum Sie uns diese Daten nicht bereits mit dem Dossier vorgelegt haben und nur für Auswertungen eines etwas älteren Datenschnitts vorlegen, als Sie der EMA bereits eingereicht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mejda. – Frau Schwenke, bitte.

Frau Schwenke (PTC): Rein aus methodischer Sicht ist es so, genau wie Sie gesagt haben, dass der finale Datenschnitt der AMPLIPHY-Studie im April erfolgte und dass der CSR am 14. Juli abgeschlossen wurde. Für die Dossiereinreichung war das relevante Stichtagsdatum der Tag danach, also am 15. Juli. Das heißt, das konnten wir in dem Moment nicht mehr nachreichen. Um trotzdem sicherzustellen, dass Sie die vollständige und bestverfügbare Evidenzbasis haben, wurden der CSR und die ergänzenden Analysen zeitnah mit der schriftlichen Stellungnahme an den G-BA übermittelt.

In Bezug auf die Studie-004 ist es so, dass wir explizit auf die Kommentare in der Nutzenbewertung reagiert haben, in denen es insbesondere um die Patienten unter zwei Jahren ging. Deshalb ist es mit der Stellungnahme nachgekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schwenke. – Herr Professor Neubauer, Sie möchten ergänzen.

Herr Prof. Neubauer (PTC): Ich möchte zur 004 ergänzen: Wie Frau Schwenke sagte, ist das eine primäre Antwort auf die Nutzenbewertung. In der EPAR-Bewertung der EMA wurde das diskutiert. Der Datenschnitt, den wir vorgelegt haben, ist spezifisch gecleant und entspricht den methodischen Anforderungen. Uns war nicht bewusst, dass die 004-Daten dieser spezifischen Population unter zwei Jahren, für die wir immerhin 33 Patienten haben, von denen 15 nachverfolgt wurden, für die Nutzenbewertung eine so große Bedeutung haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Neubauer. – Herr Böhnke dazu, danach wieder Herr Mejda.

Herr Böhnke (PTC): Ich wollte nur untermauern: Diesen neuesten Evidenzstandard mit dem Direktvergleich haben wir Ihnen bewusst direkt am Tag 1 sofort übermittelt, damit Sie die Möglichkeit haben, den bestmöglichst und möglichst lange zu sichten. Deshalb haben Sie den CSR von uns vorab bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mejda.

Herr Mejda: In dem Fall habe ich noch eine Rückfrage. Sie haben diese zum ersten Tag der Stellungnahmefrist nachgereicht. Dafür sind wir dankbar. Die Frage, die sich noch nicht geklärt hat, ist: Warum haben Sie, auch wenn es nur geringfügig ist, uns den älteren Datenschnitt statt dem Datenschnitt, den Sie der EMA vorgelegt haben, auch wenn beide aus dem Februar stammen, vorgelegt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schwenke, bitte.

Frau Schwenke (PTC): Das ist ein rein methodischer Grund. Wie Herr Neubauer sagte, der Datenschnitt, der der EMA vorlag, war explizit angefragt und entspringt einer Ad-Hoc-Analyse. Der Datenschnitt, den wir gezeigt haben, ist nur sehr kurz davor entstanden und der ist gecleant. Das ist rein technisch die bessere Datenbasis. Deshalb haben wir uns darauf gestützt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Mejda.

Herr Mejda: Das nehmen wir zur Kenntnis. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Hartwig, bitte.

Frau Dr. Hartwig: Ich habe einige Bitten um Nachreichung. Die werde ich zusammenfassen, damit wir nicht zu viel Zeit verlieren: Für die Studie-301 haben Sie bei den Modellberechnungen für die Sicherheitsergebnisse und die Responderanalysen der Wirksamkeitsparameter zwischen den Auswertungen im Parallelgruppendesign, wir haben

hier eine Crossover-Studie, und den Auswertungen im Crossover-Design keine Unterschiede angegeben. Das erschien uns etwas merkwürdig. Es fehlen insbesondere konkrete Angaben zu den verwendeten festen und zufälligen Kovariablen. Der p-Wert ist einmal mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet, einmal stammt er aus der Berechnung für das Odds Ratio und einmal fehlen die Angaben dazu.

Maßgeblich ist die Nachvollziehbarkeit der Berechnung des relativen Risikos und des zugehörigen p-Werts sowie die Berücksichtigung der Verbundenheit der Daten im Crossover-Design. Wir möchten Sie daher bitten, uns insbesondere für das Crossover-Design detaillierte Angaben zu den Modellen zur Verfügung zu stellen, damit wir die Auswertung bewerten können. Das war der erste Punkt.

Ich mache weiter, damit Sie das aufnehmen können. Der nächste Punkt ist zum EQ-5D VAS in der Studie-301: In der nachgereichten Studie haben Sie uns eine gemeinsame Auswertung der Proxy-Version für die Kinder unter sieben Jahren zusammen mit den selbstberichteten Versionen der Kinder ab acht Jahren vorgelegt. Da es sich hierbei um unterschiedliche Konstrukte handelt, ist eine gemeinsame Auswertung nicht sachgerecht. Um die Analysen berücksichtigen zu können, müssten Sie uns daher eine getrennte Auswertung vorlegen.

Der dritte Punkt ist, dass wir die Zahlen der vorgelegten Responderanalysen für die Phe-Reduktion, also die Phenylalanin-Reduktion, in der Studie-003 und 301 nicht nachvollziehen können. Wir möchten Sie daher darum bitten, dass Sie uns Responderanalysen auf Basis der ITT-Population nachreichen, in der Personen, die zu Baseline bereits Responder waren, als Non-Responder imputiert werden. Zusätzlich brauchen wir die Angaben, wie viele Personen das betrifft, die zu Baseline bereits unter der Responseschwelle lagen.

Nach dem letzten Punkt habe ich noch eine inhaltliche Frage. Die letzte Nachreichungsfrage bezieht sich auf die Studie-004, also die Long-Term-Extension-Studie. Hier fehlen uns Daten zur Beobachtungsdauer zum jeweiligen Datenschnitt. Die bräuchten wir bitte auch noch nachgereicht.

Ich habe noch die inhaltliche Frage, die alle Studien zusammen betrifft: Wir haben vorhin schon kurz über die Bemessung der Phenylalanin-Aufnahme gesprochen. Hierzu haben wir in der Studie und in den Angaben zur Dokumentation und den Berechnungen Schwierigkeiten, zu identifizieren, wie diese Phe-Aufnahme eindeutig berechnet wurde. Dazu möchte ich gerne wissen, was genau die Patientinnen und Patienten an drei Tagen pro Woche dokumentieren sollten. Waren diese drei Tage beliebig gewählt oder war das präspezifiziert, also auch hier vielleicht ein Unterschied zwischen Wochenende und unter der Woche? Wie erfolgte die Berechnung der Phenylalanin-Aufnahme und war diese Berechnung immer einheitlich? Diese Frage geht an den pU.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer beantwortet die Fachfrage, und was können wir von den Punkten der Nachreichungen, die Frau Hartwig angesprochen hat, erwarten? – Herr Böhnke, bitte.

Herr Böhnke (PTC): Die Nachforderungen haben wir notiert und versuchen, Ihnen diese möglichst zeitnah zur Verfügung zu stellen. Ich weiß nicht, Aljoscha, magst Du noch etwas zu der Fachfrage sagen und ergänzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Muntau hat sich auch gemeldet. Bitte schön.

Frau Prof. Dr. Muntau (DZKJ): Im Protokoll werden definierte Zeiten für die Drei-Tages-Diet-Diaries, wie wir sie nennen, vorgeschrieben. Das heißt, das kann an einem Wochenende laufen. Das kann einmal ein Sonntag, Montag, Dienstag sein. Es gibt feste Intervalle, an denen das getan wird. Wir haben es mit Personen zu tun, die ihr Leben lang die Phenylalanin-Aufnahme berechnet und quantifiziert haben. Die Berechnung hier aber besteht einzig und allein darin, in diesem Tagebuch aufzuschreiben, und zwar grammgenau, was ich gegessen

Stellen Sie sich das vor: Dr. Wasanlwaren habe. Waren das eiweißarme Nudeln? Wie viel Gramm eiweißarme Nudeln waren das? War das ein Tomatensauce? Dr. Wasanlwaren habe die Inhalte der Tomatensauce? Wie viel Gramm Tomatensauce waren das usw.? Was habe ich an Gemüse über den ganzen Tag gegessen? Uhrzeiten und grammgenaue Angaben zu den Zutaten. Das wird zu Beginn der Studie von den zuständigen Diätassistenten und Ernährungsberatern nachgeschult, die an jedem Zentrum, das teilgenommen hat, Teil des Teams sind.

Diese Diet-Diaries werden von den Familien eingereicht, und dann wird von den Spezialisten, nämlich den Diätassistenten, mit digitalen Tools die Phenylalanin-Konzentration, da gibt es riesige Datenbanken, berechnet und der Algorithmus befolgt, indem man auf die durchschnittliche Phenylalanin-Konzentration der letzten zwei Wochen sieht und dann sagt, jawohl, die durchschnittliche Konzentration ist unter 360 Mikromol pro Liter, also kann die Phenylalanin-Zufuhr um 20 Prozent gesteigert werden. Das wird dem Patienten mitgeteilt, der in der Lage ist, die Phenylalanin-Zufuhr zu berechnen, weil sie sonst nicht durch den Alltag kommen würden, und dann wiederholt sich das Spiel in verschiedenen Iterationen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Muntau. – Frau Hartwig, ist damit die Frage beantwortet?

Frau Dr. Hartwig: Ja, ich denke erst einmal, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann schaue ich in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Frau Reuter, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Frau Reuter: Ich habe mitgenommen, dass die Normalisierung der Proteinaufnahme aus der Nahrung von den Klinikern als sehr relevant eingeschätzt wird. Dazu habe ich die Nachfrage, ob es aus ihrer Sicht ein erreichbares Ziel ist, dass die Patienten wieder ganz normal essen können. Vielleicht könnten Sie auch etwas in Bezug auf die Besonderheiten der Diät bei den ganz jungen Kindern unter zwei Jahren sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Reuter. – Wer möchte dazu etwas sagen? Es haben sich einige gemeldet: Herr Professor Rutsch und Herr Dr. Krämer. Herr Professor Rutsch, bitte.

Herr Prof. Dr. Rutsch (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Münster): Ich sehe es als ein erreichbares Ziel, dass sich die Patienten normal ernähren können. Das ist für die Patienten extrem relevant, weil es auch im Sozialleben eine Rolle spielt. Ich denke aber, dass das nicht unbedingt bei allen Patienten erreichbar ist. Wir haben in der Studie gesehen, dass die Menge an Phenylalanin durchaus zugenommen hat, aber wir werden wahrscheinlich nicht bei allen Patienten erreichen, dass sie eine, wie wir sagen, komplett normale Ernährung führen können. Aber selbst eine Verdopplung der Phe-Menge, wie das vorgekommen ist, oder in manchen Mengen eine Verdreifachung der Phe-Menge, stellt für die Patienten eine erhebliche Verbesserung der Lebensqualität dar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Rutsch. – Herr Krämer.

Herr Dr. Krämer (Facharzt Kinder- und Jugendmedizin, SP Neuropädiatrie): Ich schließe mich Herrn Rutsch durchaus an. Es ist nicht bei allen Patienten erreichbar, dass wir auf die Diätvorgaben verzichten können. Insgesamt muss man sagen, aus Behandlersicht ist es das, was wir anstreben, wo man durchaus sagen möchte, das ist das, wovon der Patient am allermeisten profitieren würde, wenn er keine Diät mehr einhalten müsste, also eine komplett liberalisierte Diät hätte. Das ist bei einigen Patienten unter Sepiapterin gelungen. Das ist der Mehrwert, der von diesem Medikament ausgeht, dass es Leute gibt, die keine Diät mehr einhalten müssen.

Als Kinderarzt fühle ich mich besonders berufen, auf die sehr vulnerable Gruppe dieser Säuglinge und Kleinkinder einzugehen, bei denen zum einen die Gehirnentwicklung in einem Status ist, bei dem man sagen muss, da will man besonders wenig Noxen einwirken lassen,

weil es für das ganze spätere Leben sehr relevant ist, was in dem Zeitalter passiert, und noch verschiedene Begleitfaktoren hat, die man über zum Beispiel die positiven Effekte von Muttermilch und solchen Dingen – – Man könnte viel diskutieren, aber gerade in diesem Alter ist eigentlich das, was wir sonst als gesunde, normale Ernährung empfehlen, von deutlich größerer Relevanz als im Erwachsenenalter. Gerade diese Gruppe ist eine, die von so einer Medikation – wenn man sagen würde, man hat ein Neugeborenes, dass man in einem Screening diagnostiziert hat und vollgestellt weitermachen kann – wahrscheinlich am allermeisten profitiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Krämer. – Frau Reuter, ist die Frage beantwortet?

Frau Reuter: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Husain hat sich auch gemeldet. Bitte schön.

Herr Dr. Husain (GfAS): Ich wollte nur bekräftigen, das hat Herr Krämer schon gesagt, dass es nicht nur um die Lebensqualität geht, die extrem wichtig ist, wenn man so eine streng eiweißarme Diät lebenslang durchführen muss oder müsste, sondern je höher der Anteil an natürlichem Eiweiß, sprich: normaler Ernährung im Alltag ist, desto besser ist man vor den toxischen Spiegeln geschützt, weil das seltener passiert. Das ist für uns der Hauptpunkt, das Gehirn vor diesen toxischen Wirkungen zu schützen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Husain, für diesen Hinweis. Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. Ich gebe Ihnen, ich nehme an, Sie machen das wieder, Herr Böhnke, die Möglichkeit, zusammenzufassen, was wir in der letzten Dreiviertelstunde diskutiert haben.

Herr Böhnke (PTC): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Meine sehr geehrten Damen und Herren! Lassen Sie mich kurz zusammenfassen: Ich denke, es ist sehr klar geworden, Sepiapterin ist die erste PKU-Therapie-Option für alle Altersgruppen, unabhängig von jeder Vortherapie und über eine BH4-Responsivität hinaus. Wir haben viel über die zwei randomisiert kontrollierten Studien gesprochen, die die für PKU-Patientinnen und -Patienten dringend benötigte patientenrelevante Phe-Reduktion im Zielbereich und somit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens zeigen. Wir haben gesehen, dass gleichzeitig schwerwiegende Nebenwirkungen vermieden werden. Das, denke ich, wurde mit dem Stellenwert der Phe-Reduktion als patientenrelevant sehr klar. Von daher bedanke ich mich für den Austausch von unserer Seite.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Böhnke, an Sie, Ihr Team und an die Klinikerinnen und Kliniker, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Damit beende ich diese Anhörung, wünsche Ihnen einen schönen Resttag und sage bis zum nächsten Mal, wenn wir wieder in diesen Therapiegebieten unterwegs sind. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:28 Uhr