

Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Sepapterin (D-1224)

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. Spiekerkötter – 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 Phenylalaninkontrollierende 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 NeugeborenenScreening 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 therapierelevanten 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 fundamental 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 Neugeborenenscreenings 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 Neugeborenenscreening 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 Spezialaminosäure 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 Eiweiß einschränkung und damit eine Senkung der Einnahme dieser Spezialaminosäuremischungen 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 Phenylalanin-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 nun 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 AMPLIPHYS-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 gecleaned 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 gecleaned. 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 habe. Waren das eiweißarme Nudeln? Wie viel Gramm eiweißarme Nudeln waren das? War das Tomatensauce? Was waren 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 vollgestillt 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 für PKU-Patientinnen und -Patienten dringend benötigte patientenrelevante Phe-Reduktion im Zielbereich und somit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten 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