

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sepiapterin (Sephience™)

PTC Therapeutics International Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.07.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Sepiapterin vs. Placebo auf Endpunktebene	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	21

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK-Nummer	Arzneistoffkatalog-Nummer
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BH ₄	Tetrahydrobiopterin
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse)
DHFR	Dihydrofolat-Reduktase
DHPR	Dihydropteridin-Reduktase
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GTP	Guanosintriphosphat
GTPCH	GTP-Cyclohydrolase I
HPA	Hyperphenylalaninämie
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases (and Related Health Conditions)</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
KI	Konfidenzintervall
LOCF	<i>Last Observation Carried Forward</i>
LS-MWD	Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz
PAH	Phenylalanin-Hydroxylase
Pbo	Placebo
Phe	Phenylalanin
PKU	Phenylketonurie
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RR	Relatives Risiko
SD	<i>Standard deviation</i> (Standardabweichung)
SE	<i>Standard error</i> (Standardfehler)
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
UE	Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse
UESI	Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Hinweis: Zur besseren Lesbarkeit wurde teilweise die männliche Form (z. B. „Arzt“, „Patient“ usw.) verwendet. Damit ist stets auch die weibliche und diverse Form gemeint.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	PTC Therapeutics International Limited
Anschrift:	Unit 1, 52-55 Sir John Rogerson's Quay Dublin 2, D02 NA07 Irland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	PTC Therapeutics International Limited
Anschrift:	Unit 1, 52-55 Sir John Rogerson's Quay Dublin 2, D02 NA07 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Sepiapterin
Handelsname:	Sephience™
ATC-Code:	A16AX28
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	Noch nicht vergeben
Pharmazentralnummer (PZN)	PZN 19879325, PZN 19879331
ICD-10-GM-Code	E70.0 (Klassische Phenylketonurie) E70.1 (Sonstige Hyperphenylalaninämien)
Alpha-ID	I75487 Fölling-Krankheit I2355 Fölling-Syndrom I2354 Klassische Phenylketonurie I119092 Klassische PKU [Phenylketonurie] I2357 Oligophrenia phenylpyruvica I2356 Brenztraubensäureschwachsinn [Fölling-Krankheit] I118163 DHPR [Dihydropteridinreduktase]-Mangel I11805Dihydropteridinreduktase-Mangel I119130 GTPCH [GTP-Cyclohydrolase I]-Mangel I118778 GTP-Cyclohydrolase I-Mangel I129599 Hyperphenylalaninämie durch 6-Pyruvoyl-Tetrahydropterin-Synthase-Mangel I27942 Hyperphenylalaninämie a.n.k. I118340 Hyperphenylalaninämie durch Dihydropteridinreduktase-Mangel

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	I129753 Hyperphenylalaninämie durch DNAJC12-Mangel I127715 Hyperphenylalaninämie durch Tetrahydrobiopterin-Mangel I118767 Maternale Hyperphenylalaninämie I119669 Maternale Phenylketonurie I119099 Maternale PKU [Phenylketonurie] I119100 Milde HPA [Hyperphenylalaninämie] I118765 Milde Hyperphenylalaninämie I118766 Milde Phenylketonurie I119095 Milde PKU [Phenylketonurie] I119670 Phenylalanin-Embryopathie I77232 Phenylalanin-Hydroxylase-Mangel I15024 Phenylketonurie I78699 Phenylketonurie der Mutter I118086 Phenylketonurie Typ 2 I15025 PKU [Phenylketonurie]
--	--

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Sephience wird angewendet für die Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie (PKU).	19.06.2025	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie (PKU)	Nicht zutreffend
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Sepiapterin hat am 20.05.2021 eine Orphan Drug Designation von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) erhalten (EU/3/21/2435). Diese wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) bestätigt (EMA/OD/0000157789).

Auf Grund des Orphan Status von Sepiapterin ist gemäß § 35 a Abs. 1 Satz 11 SGB V keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Im Rahmen der Nutzenbewertung von Sepiapterin werden alle in der klinischen RCT (PTC923-MD-003-PKU) eingeschlossenen Patienten herangezogen, die fachinformationskonform behandelt wurden.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Anwendungsgebiet A: Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie (PKU)

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Sepiapterin (Sephience™) wird untersucht, welches Ausmaß der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber Placebo hat. Die dabei zu untersuchende Indikation (Zielpopulation) ist die Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie (PKU).

Bewertungsrelevant sind Studien, in denen Sepiapterin in der fachinformationskonformen Dosierung und Anwendung verwendet wurde. Die Bewertung erfolgt auf Basis von Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten. Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Sepiapterin im Vergleich zu Placebo wird auf Basis der multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase 3 Studie PTC923-MD-003-PKU (Evidenzstufe 1b) für die Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie (PKU) bewertet.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ableitung der Aussagesicherheit und des Ausmaßes des Zusatznutzens anhand der RCT PTC923-MD-003-PKU gemäß der in der AM-NutzenV festgelegten Kategorien.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Sepiapterin vs. Placebo auf Endpunktebene

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] Ereignisraten (binäre Endpunkte)	Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
UE, die zum Tode führten	RR: 0,96 [0,02; 47,78] 0 % vs. 0 %	Kein Zusatznutzen belegt
Morbidität		
Phe-Wert <600 µmol/L zu Woche 5 und 6	RR: 1,72 [1,31; 2,26] 89 % vs. 52 %	Hinweis auf einen Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
Phe-Wert <360 µmol/L zu Woche 5 und 6	RR: 7,04 [3,27; 15,16] 80 % vs. 11 %	
Phe-Wert <120 µmol/L zu Woche 5 und 6	RR: 24,12 [1,46; 397,61] 21 % vs. 0 %	
Änderung des Phe-Werts im Blut im gesamten Zeitverlauf	LS-MD: -320 [-381; -260], p<0,0001 SMD: -1,99 [-2,44; -2,53]	
Änderung der täglichen Aufnahme von Phe	LS-MD: 1,91 [-0,65; 4,46], p=0,1422 SMD: 0,28 [-0,10; 0,67]	Kein Zusatznutzen belegt *
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Keine bewertungsrelevanten Daten erhoben		Kein Zusatznutzen belegt
Nebenwirkungen		
Jegliche UE	RR: 1,76 [1,14; 2,73] 59 % vs. 33 %	Ergänzend dargestellt
Schwerwiegende UE	RR: 0,96 [0,02; 47,78] 0 % vs. 0 %	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Schwere UE	RR: 0,96 [0,02; 47,78] 0 % vs. 0 %	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
UE, die zum Therapieabbruch führten	RR: 0,96 [0,02; 47,78] 0 % vs. 0 %	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
* tägliche Aufnahme von Phenylalanin sollte gemäß Studienprotokoll unverändert erfolgen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; Phe-Werte von 600 µmol/L entsprechen ~10 mg/dL, 360 µmol/L entsprechen ~6 mg/dL und 120 µmol/L entsprechen ~2 mg/dL.		

Mortalität

In der klinischen Studie PTC923-MD-003-PKU traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

In den Responderanalysen zum Endpunkt Phe-Werte zu Woche 5 und 6 zeigten sich durchgehend – deutliche wie signifikante – Vorteile für Sepiapterin im Vergleich zu Placebo. In der Sepiapterin-Gruppe erreichten 89 % einen Wert unterhalb der Grenzwerte von 600 µmol/L (RR=1,72 [1,31; 2,26]) und 80 % einen Wert unterhalb von 360 µmol/L (RR=7,04 [3,27; 15,16]) im Vergleich zur Placebogruppe mit 52 % bzw. 11 %. Einen Wert unterhalb von 120 µmol/L, d. h. im Normbereich, erreichten 21 % der Sepiapterin-Gruppe im Vergleich zu keinem Patienten in der Placebo-Gruppe (RR=24,12 [1,46; 397,61]).

Der Phenylalaninwert im Blut reduzierte sich dabei in der Sepiapterin-Gruppe von im Durchschnitt 646 µmol/L um 266 µmol/L. In der Placebo-Gruppe zeigte sich hingegen mit einem Wert von 668 µmol/L zu Baseline ein Anstieg um 54 µmol/L, sodass die mittlere Differenz der Änderungen bei -320 µmol/L ($p < 0,0001$) lag.

Im randomisierten Teil der Studie (Part 2) sollte die Diät eingehalten werden, so dass sich im Endpunkt Änderung der täglichen Aufnahme von Phe kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ergab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden keine bewertungsrelevanten Daten zur Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

In den bewertungsrelevanten Kategorien schwerwiegende UE, schwere UE sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, wurden keine Ereignisse berichtet, so dass sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten. Alle aufgetretenen UE waren mild bis moderat. Auch auf PT- und SOC-Ebene zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie (PKU)	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf der Betrachtung des Zusatznutzens von Sepiapterin im Vergleich zu Placebo auf Basis der multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase 3 Studie PTC923-MD-003-PKU (Evidenzstufe 1b) für die Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie (PKU).

Für den Endpunkt **Gesamtüberleben** wurden in der RCT PTC923-MD-003-PKU keine Todesfälle berichtet.

Beim Endpunkt **Morbidität** zeigen sich in der RCT PTC923-MD-003-PKU statistisch signifikante wie auch deutlich klinisch relevante Vorteile von Sepiapterin gegenüber Placebo. Hervorzuheben sind hierbei die Behandlungseffekte auf die verschiedenen Operationalisierungen des Phe-Werts, die statistisch signifikante und deutlich klinisch relevante Vorteile von Sepiapterin gegenüber Placebo bestätigen. Entsprechend ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Es wurden keine bewertungsrelevanten Daten zur **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** erhoben.

Hinsichtlich der **Sicherheit zeigten sich für die Nebenwirkungen** keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist für den Endpunkt „Nebenwirkungen“ kein höherer oder geringerer Schaden belegt.

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 und den Patienten eine Lockerung des spezifischen proteinreduzierten Diätmanagements zu ermöglichen. Die Phe-Werte sind dabei 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 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 Erwachsenenalter von Tremor über Verhaltensstörungen bis zu psychiatrischen Störungen und schwerer intellektueller Beeinträchtigung verursachen. 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.

In der Studie PTC-923-MD-003-PKU wurde eine deutliche Reduktion des Phe-Werts in der Sepiapterin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe gezeigt. Dabei erreichten 80 % der Patienten unter Sepiapterin einen Phe-Wert unterhalb von 360 µmol/L, 21 % sogar unterhalb von 120 µmol/L, so dass bei diesen Patienten die Einnahme natürlichen Proteins deutlich gesteigert werden kann und die Patienten trotzdem unter den erforderlichen Grenzwerten für den Phe-Wert bleiben.

Mit Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, der möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen der Diät und des guten Sicherheitsprofils ohne Ereignisse in den Kategorien schwerwiegende und schwere UE sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, leitet PTC einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Anwendungsgebiet A: Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie (PKU)

Gemäß Fachinformation wird Sepiapterin angewendet zur „Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie (PKU).“

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Phenylketonurie (PKU) ist eine seltene, schwerwiegende, autosomal-rezessiv vererbte Störung des Phenylalanin (Phe)-Stoffwechsels. Eine Verringerung der Phenylalaninhydroxylase-(PAH-)Aktivität bei PKU-Patienten führt zu einer unzureichenden Metabolisierung der mit der Nahrung aufgenommenen essenziellen Aminosäure Phenylalanin und damit zu erhöhten Phe-Werten im Blut. Diese verursachen, abhängig von der Dauer der Exposition mit erhöhten Phenylalanin-Werten bzw. der absoluten Erhöhung der Phenylalaninkonzentration im Blut, ein Spektrum schwerwiegender Symptome, einschließlich neurokognitiver Defizite. Die Behandlung der Hyperphenylalaninämie ist indiziert, sobald ohne Behandlung Phenylalaninwerte von $>600 \mu\text{mol/L}$ (entspricht 10 mg/dL) überschritten werden. Die Phenylalanintoleranz der Patienten ist sehr individuell und Folge der zugrunde liegenden genetischen Variante und der daraus resultierenden Restenzymaktivität. In aktuellen Leitlinien wurden altersentsprechende Zielbereiche für den Phenylalanin-Wert im Blut vorgeschlagen. Insbesondere wird für Kinder bis 12 Jahre und Schwangere eine Phenylalanin-Obergrenze von $360 \mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL) empfohlen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Neugeborenen-Screening und anschließendes Phe-armes Ernährungsmanagement gilt als wirksame Maßnahme zur Verhinderung schwerer Behinderungen bei Patienten mit PKU. Die Ernährungstherapie ist jedoch außerordentlich belastend für Patienten und Betreuungspersonen: Die soziale Teilhabe im Alltag ist ernährungsbedingt eingeschränkt. In der Praxis wird die diätetische Vorgabe häufig nicht konsequent eingehalten, was zu unzureichender Kontrolle des Phenylalaninwerts im Blut führt. Die langfristige Umsetzung einer strengen Phenylalanin-beschränkten Diät in Kombination mit der Einnahme synthetischer Aminosäuremischungen zur Vermeidung eines Eiweißmangels stellt eine deutliche Belastung dar und begründet bei Kindern und Jugendlichen einen anerkannten Grad der Behinderung von 30 %.

Über das Ernährungsmanagement hinaus sind die therapeutischen Möglichkeiten begrenzt, so dass ein erheblicher ungedeckter medizinischer Bedarf an neuen Medikamenten besteht, die sicher und wirksam bei einem breiten Spektrum von Patienten mit PKU sind:

Bei dem sich länger im Markt befindlichen Sapropterin ist die Ansprechrate nur bei denjenigen Patienten mit relevanter PAH-Restenzymaktivität gegeben. Bei vielen Patienten mit PKU kann bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung der Phe-Zielwerte das Ernährungsmanagement nur wenig gelockert werden. Weiterhin ist Sapropterin nur bei Patienten mit einer auf BH₄ ansprechenden PKU indiziert: Gerade aber bei Patienten mit klassischer PKU, d. h. mit keiner oder lediglich sehr geringer Aktivität des PAH-Enzyms oder solchen, die klinisch nicht auf BH₄ ansprechen, ist der ungedeckte Bedarf angesichts fehlender Behandlungsmöglichkeiten besonders hoch. Weiterhin werden die therapeutischen Zielwerte gemäß Leitlinien selbst von Patienten, die auf Sapropterin ansprechen, nicht immer erreicht.

Pegvaliase verfolgt einen anderen Ansatz im Sinne einer Enzymsubstitutionstherapie und benötigt keine Restenzymaktivität, die auf BH₄ ansprechen kann. Pegvaliase ist aber nur bei Patienten ab 16 Jahren mit Phe-Werten im Blut von >600 µmol/L trotz vorheriger Behandlung mit den verfügbaren Behandlungsoptionen zugelassen. Darüber hinaus ist die subkutane Verabreichung von Enzymsubstitutionstherapien mit dem Risiko von schwerwiegenden, insbesondere allergischen Nebenwirkungen verbunden, und muss daher von einem multidisziplinären Behandlungsteam unterstützt werden, um eine angemessene Überwachung des Patienten zu gewährleisten.

Insgesamt werden daher dringend neuartige Behandlungsoptionen insbesondere für Patienten mit klassischer PKU benötigt, die eine hohe Ansprechrate haben und zugleich verträglich sind, so dass das lebenslang notwendige Ernährungsmanagement weniger einschränkend wird und letztlich die Therapie durch bessere Zielerreichung der Phe-Werte langfristig zu einem besseren neurologischen und metabolischen Verlauf beiträgt. Hierzu kann Sepiapterin einen beträchtlichen Beitrag leisten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie (PKU)	6.105 Patienten [Spanne: 4.689 - 6.773]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie (PKU)	Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie (PKU)	Beträchtlich	6.105 Patienten [Spanne: 4.689 - 6.773]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie (PKU)	18.795,07 € bis maximal 706.053,08 *€
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
* 45.625 mg bei einem Körpergewicht von 3 kg (Neugeborene; 125 mg = halber Beutel/Tag) bis 1.733.750 mg jährlich bei 77,7 kg Körpergewicht (Erwachsene; gerundete 4.750 mg/Tag in Beuteln)		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie (PKU)	Nicht zutreffend ^b		

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Auf Grund des Orphan Status von Sepiapterin ist gemäß § 35 a Abs. 1 Satz 10 SGB V keine zweckmäßige Vergleichstherapie angezeigt.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Nachfolgend finden sich relevante Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation bzw. SmPC für Sepiapterin.

Anwendungsgebiet A (PKU):

Die Behandlung mit Sephience darf nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Behandlung von PKU verfügt.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sephience bei Patienten ab 65 Jahren ist nicht erwiesen. Bei der Verschreibung für Patienten ab 65 Jahren ist Vorsicht geboten.

Nierenfunktionsstörungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sephience bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Leberfunktionsstörungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sephience bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche

In den klinischen Phase-III-Studien zu Sephience kam es bei einigen pädiatrischen Patienten zu einer Hypophenylalaninämie, dabei in einigen Fällen auch zu mehrfach niedrigen Phe-Werten im Blut.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nahrungsaufnahme

Patienten, die mit Sephience behandelt werden, sollten sich regelmäßig klinischen Untersuchungen unterziehen und hinsichtlich einer angemessenen Phe-Zufuhr über die Nahrung beraten lassen (z. B. Überwachung der Phe- und Tyrosinspiegel im Blut und der Aufnahme mit der Nahrung).

Gleichzeitige Anwendung mit Hemmern der Dihydrofolatreduktase (DHFR)

Die gleichzeitige Verabreichung von Sepiapterin mit DHFR-Hemmern (z. B. Trimethoprim, Methotrexat, Pemetrexed, Pralatrexat und Trimetrexat) kann eine häufigere Überwachung der Phe-Spiegel im Blut erfordern (siehe Abschnitt 4.5).

Langzeitsicherheitsdaten

Die Langzeitsicherheitsdaten bei Patienten mit PKU sind begrenzt (siehe Abschnitt 4.8 zu bisher für Sepiapterin untersuchten Nebenwirkungen).

Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Rekonstitution

Jede Dosis sollte sofort nach der Rekonstitution verabreicht werden. 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.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.