

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Sepiapterin (Sephience™)*

PTC Therapeutics International Limited

### **Modul 3 A**

*für die Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA)  
bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit  
Phenylketonurie (PKU)*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im  
Geltungsbereich des SGB V

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                 | Seite    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>                                                                                | <b>3</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>                                                                              | <b>4</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>                                                                              | <b>5</b> |
| <b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen .....</b>                                                               | <b>8</b> |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....                                                        | 9        |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....                                                       | 10       |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....                                         | 11       |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....                                          | 11       |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....                                                                     | 12       |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....                                       | 14       |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....                                | 14       |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....                                                     | 38       |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....                                                | 47       |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....                                                          | 52       |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem<br>Zusatznutzen .....                       | 56       |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....                                          | 56       |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....                                                                     | 64       |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....                                           | 74       |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer .....                                                                        | 74       |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die<br>zweckmäßige Vergleichstherapie .....  | 75       |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen<br>Vergleichstherapie .....       | 78       |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....                                          | 80       |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....                                                                     | 83       |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen .....                                                                      | 84       |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....                                          | 86       |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....                                                                     | 87       |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....                                                   | 88       |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....                                                               | 88       |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....                                                                | 97       |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz<br>des Arzneimittels .....        | 98       |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....                                                              | 99       |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....                                         | 102      |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....                                          | 102      |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....                                                                     | 102      |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87<br>Absatz 5b Satz 5 SGB V ..... | 104      |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 .....                                                                     | 105      |

|        |                                                                                                                                                                     |     |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.6    | Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben ..... | 106 |
| 3.6.1. | Referenzliste für Abschnitt 3.6 .....                                                                                                                               | 109 |

**Tabellenverzeichnis**

|                                                                                                                                                                                                                    | <b>Seite</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 3-1: Empfehlungen der europäischen Leitlinie für den Phe-Zielbereich .....                                                                                                                                 | 29           |
| Tabelle 3-2: Empfehlungen der europäischen Leitlinien für die Verlaufskontrolle nach Alter.....                                                                                                                    | 33           |
| Tabelle 3-3: Überblick wichtiger Hindernisse für die langfristige Einhaltung eines Ernährungsmanagements .....                                                                                                     | 41           |
| Tabelle 3-4: Jährliche Inzidenz der PKU in Deutschland aus dem NBS-Bericht.....                                                                                                                                    | 48           |
| Tabelle 3-5: Prävalenz und Inzidenz im Überblick.....                                                                                                                                                              | 52           |
| Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....                                                                                                                                                  | 53           |
| Tabelle 3-7: Erwartete Entwicklung der Einwohnerzahl und des Anteils der Einwohner mit Alter <18 Jahre in Deutschland bis 2029 .....                                                                               | 54           |
| Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....                                        | 56           |
| Tabelle 3-9: Liste der eingeschlossenen Studien aus dem TLR.....                                                                                                                                                   | 62           |
| Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....                                                                                                  | 75           |
| Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....                                                                                                   | 76           |
| Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....                                                                                                                 | 79           |
| Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....                                     | 80           |
| Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....                                                                                                                                      | 81           |
| Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....                                            | 82           |
| Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....                                                                        | 83           |
| Tabelle 3-17: Maßnahmen zur Risikominimierung .....                                                                                                                                                                | 99           |
| Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....                                                     | 104          |
| Tabelle 3-19: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet ..... | 108          |

**Abbildungsverzeichnis**

|                                                                                                                                                                         | <b>Seite</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Abbildung 1: Überblick des Phenylalanin-Stoffwechsels.....                                                                                                              | 16           |
| Abbildung 2: Übersicht der Phenylalanin-Hydroxylierung .....                                                                                                            | 18           |
| Abbildung 3: Wichtige Mechanismen der neurokognitiven Beeinträchtigung durch hohe Phenylalaninwerte .....                                                               | 19           |
| Abbildung 4: Klassifizierung des Schweregrads von PKU .....                                                                                                             | 22           |
| Abbildung 5: Folgen der Phe-Akkumulation bei nicht ausreichender Senkung der Phe-Werte bei PKU .....                                                                    | 24           |
| Abbildung 6: Komorbiditäten, die bei spät- und früh-diagnostizierten Erwachsenen mit PKU im Vergleich zu Kontrollen in Deutschland signifikant häufiger auftreten ..... | 26           |
| Abbildung 7: Altersverteilung prävalenter deutscher Patienten mit PKU (Jahr 2023).....                                                                                  | 51           |
| Abbildung 8: PRISMA-Flussdiagramm.....                                                                                                                                  | 62           |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                                |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AA               | Aminosäuren                                                                                     |
| ACMG             | <i>American College of Medical Genetics and Genomics</i>                                        |
| ADHD / ADHS      | <i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i> / Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung |
| ATC              | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code                                                        |
| AWMF             | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften                     |
| BBB              | <i>Blood-brain barrier</i> (Blut-Hirn-Schranke)                                                 |
| BfARM            | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte                                             |
| BH <sub>4</sub>  | Tetrahydrobiopterin                                                                             |
| BMG              | Bundesministerium für Gesundheit                                                                |
| BMI              | Body-Mass-Index                                                                                 |
| CGMP             | Casein-Glykomakropeptid                                                                         |
| CHMP             | <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>                                           |
| cPKU             | Klassische Phenylketonurie                                                                      |
| CSR              | <i>Clinical study report</i>                                                                    |
| LIQUOR           | Zerebrospinalflüssigkeit                                                                        |
| DADB             | Deutsche Analysedatenbank für Versorgungsforschung und Evaluation                               |
| DDD              | <i>Defined daily dose</i>                                                                       |
| DHFR             | Dihydrofolat-Reduktase                                                                          |
| DHPR             | Dihydropteridin-Reduktase                                                                       |
| DMP              | <i>Disease Management Program</i>                                                               |
| DNA              | Desoxyribonukleinsäure                                                                          |
| EBM              | Einheitlicher Bewertungsmaßstab                                                                 |
| EMA              | <i>European Medicines Agency</i>                                                                |
| EPAR             | <i>European Public Assessment Report</i>                                                        |
| EU               | Europäische Union                                                                               |
| FDA              | <i>Food and Drug Administration</i>                                                             |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss                                                                     |
| GFL              | Gesundheitsforen Leipzig                                                                        |

|                        |                                                                                         |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| GKV                    | Gesetzliche Krankenversicherung                                                         |
| GOP                    | Gebührenordnungsposition                                                                |
| GTP                    | Guanosintriphosphat                                                                     |
| GTPCH                  | Guanosintriphosphat-Cyclohydrolase I                                                    |
| HDL                    | Lipoprotein hoher Dichte                                                                |
| HMG-CoA                | 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A                                                    |
| HPA                    | Hyperphenylalaninämie                                                                   |
| HRQoL                  | Gesundheitsbezogene Lebensqualität                                                      |
| HTA                    | <i>Health Technology Assessment</i>                                                     |
| ICD                    | <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> |
| IMD                    | Vererbte Stoffwechselerkrankung                                                         |
| IQ                     | Intelligenzquotient                                                                     |
| IU                     | International Unit Internationale Einheit                                               |
| KBV                    | Kassenärztliche Bundesvereinigung                                                       |
| KiGGS                  | Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland                       |
| LAT1                   | L-Aminosäure-Transporter 1                                                              |
| LC-PUFA                | Langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäuren                                            |
| LDL                    | Low-Density-Lipoprotein                                                                 |
| LNAA                   | Große neutrale Aminosäure                                                               |
| LPFV                   | <i>Last patient first visit</i>                                                         |
| LPI                    | <i>Last patient in (LPI)</i>                                                            |
| LTFU                   | Zur Nachverfolgung verloren                                                             |
| MAH                    | <i>Marketing authorization holder</i>                                                   |
| MHP                    | Leichte Hyperphenylalaninämie                                                           |
| mPKU                   | Leichte Phenylketonurie                                                                 |
| MRT                    | Magnetresonanztomographie                                                               |
| NAD <sup>+</sup> /NADH | Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid                                                          |
| NBS                    | Neugeborenen-Screening                                                                  |
| NSPKU                  | Nationale Gesellschaft für Phenylketonurie                                              |
| OPS                    | Operationen- und Prozedurenschlüssel                                                    |
| ORPHA                  | Kode der Orphanet Datenbank                                                             |

|        |                                                                           |
|--------|---------------------------------------------------------------------------|
| PAH    | Phenylalanin-Hydroxylase                                                  |
| PAL    | Phe-Ammoniak-Lyase                                                        |
| PCD    | Phenylalanin-Carbinolamin-4a-Dehydratase                                  |
| Phe    | Phenylalanin                                                              |
| PICOS  | Bevölkerung, Intervention, Vergleichsgruppe, Ergebnisse, Studiendesign    |
| PKU    | Phenylketonurie                                                           |
| PLC    | Profil der Lebensqualität bei chronisch Kranken                           |
| PR     | Verhältnis der Prävalenz                                                  |
| PRISMA | Bevorzugte Berichtspunkte für systematische Übersichten und Meta-Analysen |
| PSUR   | <i>Periodic Safety Update Report</i>                                      |
| PTPS   | 6-Pyruvoyl-Tetrahydropterin-Synthase                                      |
| PZN    | Pharmazentralnummer                                                       |
| QoL    | (gesundheitsbezogene) Lebensqualität                                      |
| SmPC   | <i>Summary of Product Characteristics</i>                                 |
| RDA    | Empfohlene Tagesdosis                                                     |
| RMP    | <i>Risk-Management-Plan</i>                                               |
| RSA    | Risikostrukturausgleich                                                   |
| SD     | Standardabweichung                                                        |
| SGB    | Sozialgesetzbuch                                                          |
| SLR    | Systematische Literaturrecherche                                          |
| SR     | Sepiapterin-Reduktase                                                     |
| TLR    | <i>Targeted Literature Review</i>                                         |
| Trp    | Tryptophan                                                                |
| Tyr    | Tyrosin                                                                   |
| WHO    | <i>World Health Organization</i>                                          |
| WiDO   | Wissenschaftliches Institut der AOK                                       |
| zVT    | Zweckmäßige Vergleichstherapie                                            |

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Phenylketonurie (PKU) ist eine seltene, schwerwiegende, autosomal rezessiv vererbte Störung des Phenylalanin (Phe)-Stoffwechsels. Eine verminderte Phenylalaninhydroxylase-(PAH-)Aktivität führt bei PKU-Patienten zu einer unzureichenden Verstoffwechselung der mit der Nahrung aufgenommenen essenziellen Aminosäure Phenylalanin und damit zu erhöhten Phe-Werten im Blut und anderen Körperflüssigkeiten, insbesondere im Liquor. Dies verursacht ein Spektrum schwerwiegender Symptome, einschließlich neurokognitiver Defizite.[1-4] Entsprechend der Fachinformation wird Sepiapterin angewendet „für die Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie (PKU).“[5]

Auf Grund des Orphan Status von Sepiapterin [6, 7] ist gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V formal keine zweckmäßige Vergleichstherapie angezeigt. Nachweise gemäß § 35 a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sepiapterin erfolgt in Modul 4A anhand der Zulassungsstudien.

**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.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 13.08.2021 mit der Vorgangsnummer 2021-B-141 stattgefunden.[8] Da es sich bei Sepiapterin um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) handelt [6, 7], gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V der medizinische Zusatznutzen von Sepiapterin bereits durch die Zulassung als belegt; Nachweise gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen gegenüber der zVT müssen nicht vorgelegt werden (siehe Abschnitt 3.1.1). Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudien bestimmt. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist deshalb nicht zu bestimmen.[9]

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend (siehe oben).

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Das Anwendungsgebiet wurde der aktuellen Fachinformation entnommen [5] und das Beratungsgespräch mit dem G-BA berücksichtigt.[8] Zum Orphan-Drug-Status von Sepiapterin wurden die öffentlich zugänglichen Dokumente der EU-Kommission und der EMA herangezogen.[6, 7]

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Scriver CR, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease. Vol 2. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. S. 1667-724.
2. 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 Jan; 27(1): 1-10.
3. 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.
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. PTC Therapeutics. Fachinformation / SmPC Sepiapterin [online]. 6.2025. [Zugriff: 11.07.2025]. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250619166289/anx\\_166289\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250619166289/anx_166289_de.pdf).
6. EMA. EU/3/21/2435 - Orphan designation of "2-amino-6-[(2S)-2-hydroxypropanoyl]-7,8-dihydro-1Hpteridin-4-one" [online]. 2021. [Zugriff: 19.05.2025]. URL: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o2435.htm>.
7. COMP. Ophan Maintenance Assessment Report Sephience [online]. 2025. [Zugriff: 14.07.2025]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sephience>.

8. 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.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 2025. [Zugriff: 19.05.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Phenylketonurie (PKU) ist eine seltene, schwerwiegende, autosomal rezessiv vererbte Störung des Aminosäurestoffwechsels.[1-3] Mutationen im Phenylalaninhydroxylase (PAH)-Gen führen zu einer verminderten Aktivität des PAH-Enzyms und damit zu erhöhten Phenylalanin (Phe)-Werten im Blut, da Phe aufgrund des PAH-Enzymmangels bzw. dessen Störung nicht in Tyrosin umgewandelt werden kann.[4, 5] Die Anhäufung von Phe im Blut, eine Hyperphenylalaninämie (HPA), führt auch zu einer Erhöhung von Phenylalanin im Gehirn, was toxisch für das zentrale Nervensystem ist und deren neurologische Funktion beeinträchtigt.[3, 6, 7] Außerdem führen erhöhte Phe-Werte im Blut zu einer beeinträchtigten Produktion von Neurotransmittern.[3] Die Krankheit, welche durch eine Erhöhung von Phenylalanin im Blut und Liquor entsteht, wird als Phenylketonurie (PKU) bezeichnet. Die klinischen Symptome sind bei fehlender Behandlung irreversibel und zeigen ein breites phänotypisches Spektrum mit schwerer geistiger Behinderung, Mikrozephalie, Epilepsie und Verhaltensstörungen, sowie im späteren Leben Tremor, Paraplegie oder Hemiplegie und psychiatrische Störungen.[8, 9] Zu den weiteren Symptomen gehören eine gestörte Knochendichte und Hautkrankheiten.[3, 5, 8, 10, 11] Längerfristige sich bei PKU häufiger entwickelnde Komorbiditäten sind unter anderem chronisch obstruktive Lungenerkrankung und Asthma, entzündliche Darmerkrankungen und arteriosklerotische Erkrankungen.[12, 13]

Angesichts der schwerwiegenden Folgen einer unbehandelten PKU wird in vielen Ländern der Welt ein systematisches Neugeborenencreening (NBS) bezüglich dieser angeborenen Erkrankung durchgeführt, was in Deutschland seit 1969 flächendeckend etabliert ist.[3, 14] Die Behandlung beginnt damit heute in der Regel, sobald die Diagnose gestellt wurde.[6, 15] Eine Ernährungstherapie mit strenger, lebenslanger, eiweißarmer Diät, medizinischer Nahrung (d. h. Eiweißersatzstoffe) und Nahrungsergänzungsmitteln verfolgt das Ziel, den Phe-Wert im Blut unter dem empfohlenen Wert zu halten.[14, 16] Das Einhalten des spezifischen Ernährungsmanagements ist schwierig und bedeutet eine deutliche Belastung für die Patienten und ihre Betreuungspersonen. So kommt es oft zur Non-Adhärenz, die vor allem ab dem jugendlichen und frühen Erwachsenenalter zum Tragen kommt. Klinische Folgen sind

insbesondere Schäden am Zentralnervensystem mit Erkrankungen wie kognitiven und neuropsychologischen Beeinträchtigungen.[5]

Da Patienten beim Einhalten des Ernährungsmanagements auf viele natürliche Lebensmittelgruppen verzichten müssen, hat die regelmäßige Kontrolle von Elektrolyt-, Vitamin- und Mikronährstoff-Haushalt eine essenzielle Bedeutung.[10] Damit kann das Ernährungsmanagement selbst kausale Probleme wie gastrointestinale Nebenwirkungen, Proteinurie und einen Mangel an Mikronährstoffen, Carnitin, langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren (LCPUFA) und Selen hervorrufen.[8, 14]

Die bisher verfügbaren pharmakologischen Behandlungen für PKU haben klare Limitationen wie unzureichende Wirksamkeit oder schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen.[17-19] Somit besteht weiterhin ein ungedeckter Behandlungsbedarf an effektiven Therapien, insbesondere für diejenigen Patientinnen und Patienten mit einer schweren Erkrankungsform, die auf Sapropterin gar nicht oder nicht ausreichend ansprechen (somit für etwa zwei Drittel aller PKU-Patienten), und gleichsam für pädiatrische Patienten, die nicht in den Anwendungsbereich von Pegvaliase (ab 16 Jahren) fallen.[20] Das Therapieziel ist es, eine bessere Kontrolle der Krankheit (d. h. insbesondere niedrigere Phe-Werte innerhalb der therapeutischen Zielbereiche) bei einer langfristigen Normalisierung der Ernährung für möglichst alle indizierten Patienten zu ermöglichen.[17-19]

## **Pathogenese**

### **Genetische Ätiologie**

PKU ist eine autosomal-rezessiv vererbte Störung des Aminosäurestoffwechsels.[3, 15, 21-23] Mutationen im PAH-Gen führen zu einem Mangel an PAH-Enzymaktivität, was zu erhöhten Phe-Werten im Blut und toxischen Spiegeln im Gehirn führt.[3, 6] Mutationen in beiden Allelen in einem der 13 Exons des PAH-Gens, Spleißverbindungen ihrer Introns oder auch in noch nicht identifizierten Genbereichen sind wichtige Ursachen für die Entwicklung einer PKU.[6, 23] Personen mit nur einer Mutation des PAH-Gens sind zwar Träger, weisen aber keine der klinischen oder biochemischen PKU-Merkmale auf.[6]

PKU ist genetisch sehr heterogen.[3] Derzeit sind mehr als 3.000 bekannte Varianten im PAH-Gen identifiziert.[24] Die häufigsten PAH-Varianten sind dabei In-Frame-Missense-Mutationen, gefolgt von Frameshift-Varianten und Spleißverbindungs Mutationen.[3, 15] Die molekulare Grundlage der PKU bei Menschen mit Missense-Mutationen ist eine Protein-Fehlfaltung, die einen Funktionsverlust der PAH verursacht.[22]

Der Phänotyp der sogenannten „klassischen PKU“ (cPKU) hat keine oder lediglich eine sehr geringe Aktivität des PAH-Enzyms. Eine „milde/moderate PKU“ (mPKU) weist hingegen eine Teil-/Rest-Aktivität des PAH-Enzyms auf [6], wie in Abbildung 4 dargestellt. Gemäß den europäischen PKU-Leitlinien ist eine Genotypisierung für die PKU-Diagnose zwar nicht

unbedingt erforderlich, sie kann jedoch Aufschluss über das Ausmaß der Proteinfunktionsstörung und Restaktivität der PAH geben.[14, 16] Eine verlässliche Vorhersage des klinischen Phänotyps ist auf der Basis des PAH-Genotyps jedoch nicht möglich: Personen mit demselben Genotyp können dennoch unterschiedliche klinische Phänotypen aufweisen.[8]

Die PAH-Allele sind in den europäischen Ländern unterschiedlich verteilt.[6] In Deutschland gibt es ein breites Spektrum an PKU-Varianten, darunter als häufigere p.Arg408Trp, p.Tyr414Cys und c.1315+1G>A.[15] Durch Bevölkerungsverschiebungen wie Zuwanderung können sich die Muster der genetischen Varianten ändern. Derzeit haben in Deutschland rund 24 % der Patienten mit PKU eine milde/moderate Hyperphenylalaninämie (HPA), 44 % haben den milden/moderaten PKU-Phänotyp und 32 % den klassischen PKU-Phänotyp.[15]

## Pathophysiologie

Phe ist eine essenzielle Aminosäure, die eine grundlegende Rolle bei der Proteinsynthese und der Synthese von Tyrosin und Neurotransmittern wie Adrenalin, Dopamin und Noradrenalin spielt (siehe auch Abbildung 1).[25] Phe wird hauptsächlich über die Nahrung, aber auch endogen über den Abbau von Eiweißen gewonnen.

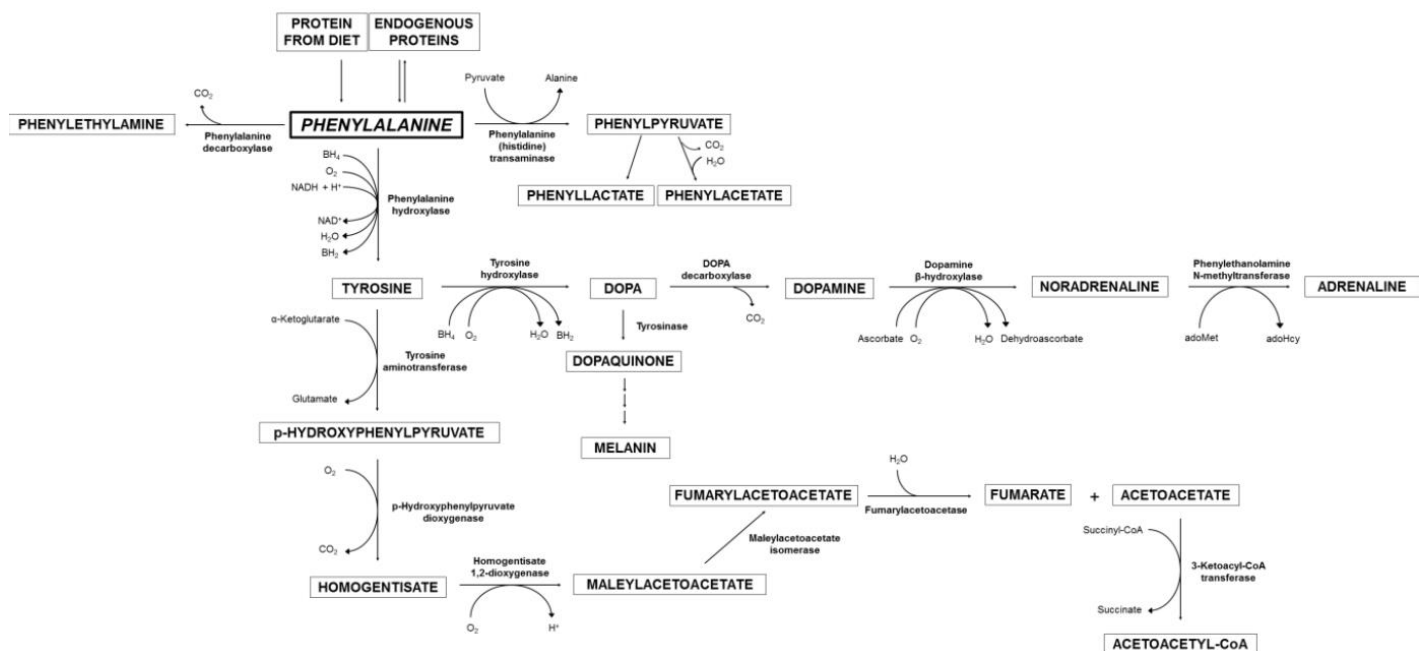


Abbildung 1: Überblick des Phenylalanin-Stoffwechsels

Quelle: aus Schuck et al. 2015 [25]

Der erste und geschwindigkeitsbeschränkende Schritt im Phe-Stoffwechselweg ist die Umwandlung von Phe zu Tyrosin durch das PAH-Enzym.[3, 23] Eisen, molekularer Sauerstoff als Kofaktor und BH<sub>4</sub> als Kofaktor sind für diese Reaktion erforderlich, die hauptsächlich in der Leber, aber auch in den proximalen Tubuli der Niere stattfindet (siehe auch Abbildung 2).[3, 6] Drei Enzyme spielen bei der Synthese von BH<sub>4</sub> aus Guanosintriphosphat (GTP) eine Rolle, nämlich GTP Cyclohydrolase I (GTPCH), 6-Pyruvoyl-Tetrahydropterin-Synthase (PTPS) und Sepiapterin-Reduktase (SR).[6] BH<sub>4</sub> wird während der Hydroxylierung von Phe durch PAH zu einem 4a-Hydroxy-BH<sub>4</sub>-Zwischenprodukt oxidiert und später wieder in BH<sub>4</sub> umgewandelt. Daher ist die durch PAH katalysierte Hydroxylierung eng mit der Oxidation von BH<sub>4</sub> im Phe-Hydroxylierungsweg gekoppelt. BH<sub>4</sub> kann das PAH-Tetramer während der Proteinsynthese vor Fehlfaltung schützen (sowie weitere Mechanismen, einschließlich der Förderung der korrekten Struktur, der thermischen Inaktivierung und des proteolytischen Abbaus), indem es als molekulares Chaperon fungiert.[3, 6, 26] In einzelnen Fällen führt auch ein Defekt in der BH<sub>4</sub>-Biosynthese zu einem funktionellen PAH-Mangel und somit zu einer HPA.[3]

Etwa 90 % des täglich mit der Nahrung aufgenommenen Phe wird über diesen Phe-Stoffwechselweg verstoffwechselt.[3] Genetische Varianten, die zu einer Beeinträchtigung oder einem Mangel an PAH führen, erhöhen die Phe-Werte im Blut, im Körpergewebe und im Gehirn über die normalen Werte hinaus, was zu HPA führt. Die HPA ist neurotoxisch und stellt die zentrale biochemische Anomalie bei PKU dar.[1, 3, 23] Unbehandelt führen erhöhte Phe-Werte im Blut zur Bildung von Phe-Metaboliten wie Phenylbrenztraubensäure und anderen Phenylketonen, die über den Urin ausgeschieden werden und einen „muffigen“ Geruch verursachen.[3, 26] Darüber hinaus führt das Vorhandensein hoher Phe-Werte über einen längeren Zeitraum (z. B. bei nicht ausreichend behandelten Patienten) zu einem entzündungsfördernden und pro-oxidativen Zustand.[27] Der Entzündungsprozess verschlimmert sich, je länger die Patienten erhöhten Phe-Werten im Blut ausgesetzt sind.[27]

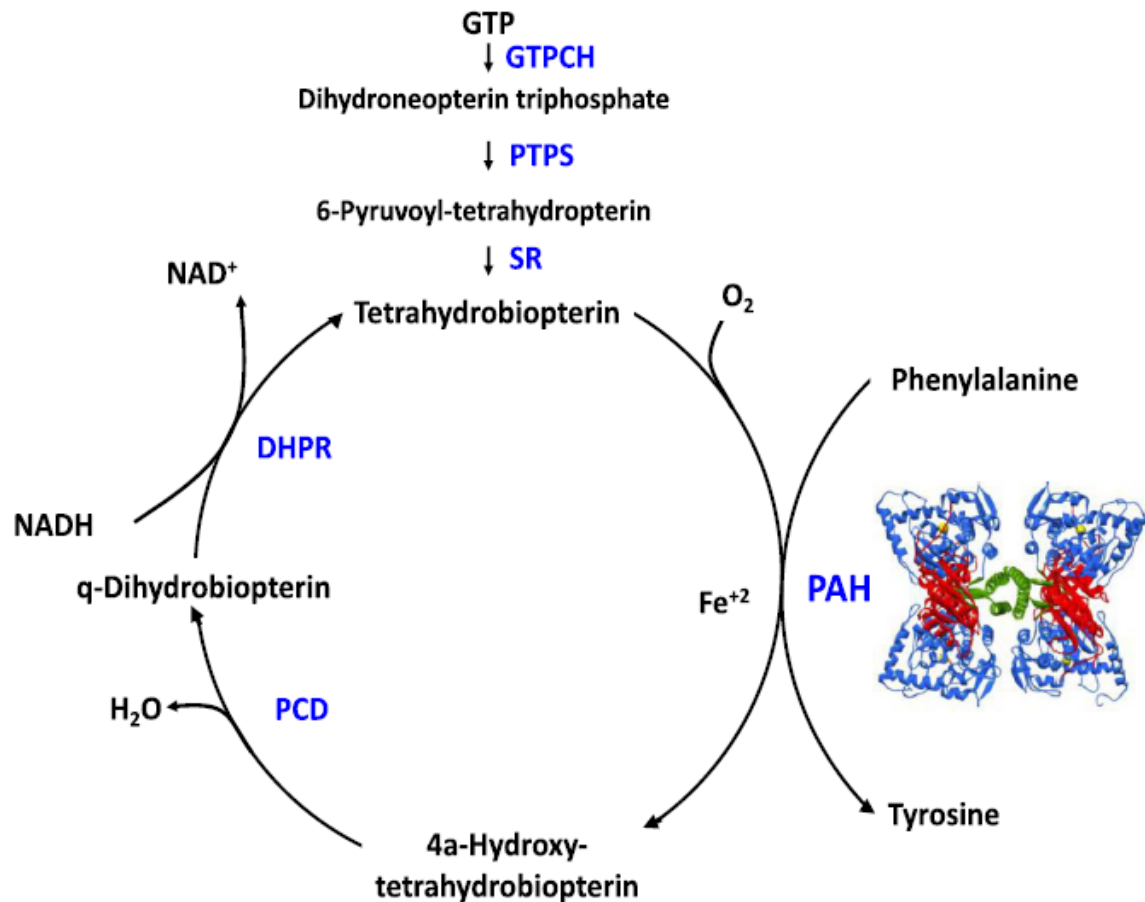


Abbildung 2: Übersicht der Phenylalanin-Hydroxylierung

Abkürzungen:

DHPR = Dihydropteridin-Reduktase; Fe<sup>+2</sup> = Eisen; GTP = Guanosintriphosphat; GTPCH = GTP-Cyclohydrolase; NAD<sup>+</sup> = oxidiertes Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid; NADH = Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Wasserstoff; O<sub>2</sub> = Sauerstoff; PAH = Phenylalanin-Hydroxylase; PCD = Phenylalanin-Carbinolamie-4a-Dehydratase; PTPS = 6-Pyruvoyl-Tetrahydropterin-Synthase; SR = Sepiapterin-Reduktase

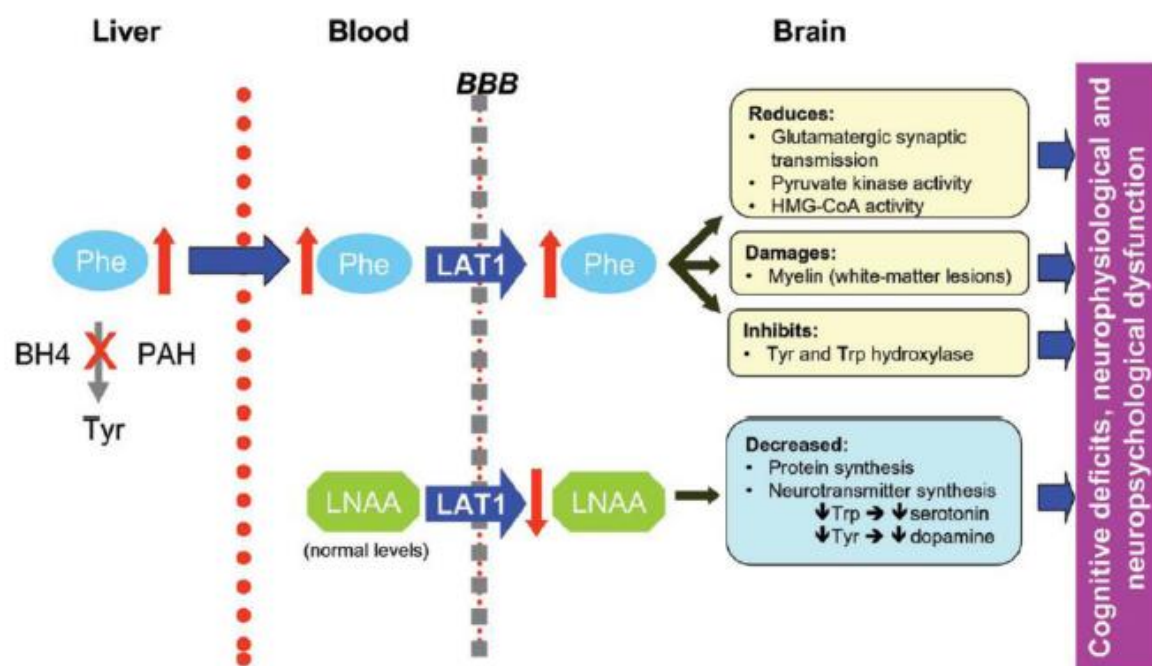
Quelle: van Wegberg et al. 2017 [14], 2025 [16]

Defizite im Phe-Stoffwechsel und eine chronische Akkumulation von Phe im Gehirn führen klinisch zu einer Reihe von schädlichen Folgewirkungen, darunter kognitive Defizite und neuropsychologische Störungen (siehe Abbildung 3).[28] Kognitive Beeinträchtigungen infolge hoher Phe-Werte manifestieren sich beispielsweise durch Defizite im kognitiven Denken, bei der visuell-räumlichen Aufmerksamkeitsgeschwindigkeit, der Daueraufmerksamkeit und der visuomotorischen Kontrolle.[29] Hohe Phe-Werte schränken den Transport von Tyrosin und Tryptophan über die Blut-Hirn-Schranke ein, was zu einer verminderten Konzentration von Dopamin und Serotonin führt.[28]

Der Eintritt von Aminosäuren wie Phe, Tyrosin und Tryptophan in das Gehirn wird durch den L-Aminosäuretransporter 1 (LAT1) vermittelt, der große neutrale Aminosäuren (LNAA) transportiert.[3, 6] Der Tyrosinspiegel ist bei PKU-Patienten niedriger. Erhöhtes Phe konkurriert mit Tyrosin und anderen LNAAs wie Tryptophan am Transport über die Blut-Hirn-

Schranke. Die Folge des reduzierten Transportes ist ein verminderter Tyrosin- und Tryptophanspiegel im zentralen Nervensystem.[2, 3, 6, 30] Da Tyrosin die Vorstufe von Dopamin und Noradrenalin, und Tryptophan die Vorstufe von Serotonin ist, führt die Verringerung dieser LNAAs aufgrund erhöhter Phe-Werte bei PKU zu einer verminderten Produktion von Neurotransmittern.[2, 6]

Phe und seine Metaboliten hemmen auch Enzyme, die am Neurotransmitter-Stoffwechsel beteiligt sind, wie z. B. Tyrosin-Hydroxylase, Tryptophan-Hydroxylase und 5-Hydroxytryptophan-Decarboxylase/Dopa-Decarboxylase, was ebenfalls zu einem Rückgang der Neurotransmitter-Spiegel führt (Abbildung 3).[3, 25] Dieser und andere Mechanismen tragen zu den klinischen neurologischen Symptomen der PKU bei.[31]



**Abbildung 3: Wichtige Mechanismen der neurokognitiven Beeinträchtigung durch hohe Phenylalaninwerte**

Abkürzungen: BBB = Blut-Hirn-Schranke; BH4 = Tetrahydrobiopterin; HMG-CoA = 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A; LAT1 = L-Aminosäure-Transporter 1; LNAA = große neutrale Aminosäuren; PAH = Phenylalaninhydroxylase; Phe = Phenylalanin; Trp = Tryptophan; Tyr = Tyrosin

Quelle: entnommen aus van Wegberg et al. 2017 [14]

## Diagnosestellung

Der Verdacht auf PKU wird im Rahmen eines routinemäßigen Neugeborenen Screenings gestellt. Die Diagnose muss durch die Bestimmung von Phenylalanin im Plasma sowie eine molekulargenetische Untersuchung des PAH-Genes bestätigt werden. Eine Störung der BH<sub>4</sub>-Biosynthese muss ausgeschlossen werden. Abhängig von der Höhe der Phenylalaninwerte im Blut ist eine lebenslange strenge eiweißarme Diät zur Einschränkung des Phe-Gehalts in der

Nahrung notwendig. Die Therapie sollte innerhalb von zehn Tagen nach der Geburt begonnen werden, um schwere und irreversible neurologische Schäden und Funktionsstörungen zu vermeiden.[3, 6, 7] Ein Neugeborenencreening auf PKU/HPA ist in fast allen europäischen Ländern üblich [14, 16] und in Deutschland seit 1969 flächendeckend etabliert. Der klinische Verlauf der PKU hat sich infolge des nationalen Neugeborenencreenings in den Ländern erheblich verändert.[32] Denn Neugeborene weisen bei der Geburt keine körperlichen Anzeichen eines PAH-Mangels oder einer HPA auf.[8] Routinemäßiges Neugeborenencreening ermöglicht die Diagnosestellung eines PAH-Mangels kurz nach der Geburt in praktisch 100 % der Fälle, indem Blut aus einer Fersenblutentnahme und beispielsweise der Guthrie-Kartentest verwendet werden.[8] Dieser Test wird idealerweise innerhalb von 48 - 72 Stunden nach der Geburt durchgeführt.[8, 14] Neben dem Guthrie-Kartentest, der einfach, zuverlässig und kostengünstig ist, werden weitere Tests eingesetzt: Die fluorometrische Analyse, die weniger falsch-positive Ergebnisse liefert als der Guthrie-Test, und vor allem die Tandem-Massenspektrometrie, mit der die Tyrosinkonzentration und das Phe:Tyr-Verhältnis gemessen sowie zahlreiche Stoffwechselstörungen festgestellt werden können.[8]

Nach der frühzeitigen Diagnose ist das Einhalten eines Phe-armen Ernährungsmanagements von entscheidender Bedeutung, um die Morbidität zu minimieren und irreversible Folgen zu verhindern.[33] Säuglinge mit einem auffälligen, positiven Screening-Ergebnis sollten zur endgültigen Diagnose und Einleitung einer Behandlung an ein spezialisiertes Zentrum überwiesen werden, um optimale Ergebnisse zu gewährleisten.[14, 16] Differentialdiagnosen von HPA können beispielsweise andere BH<sub>4</sub>-Stoffwechseldefekte, eine hohe natürliche Eiweißaufnahme, eine Lebererkrankung und Frühgeburtlichkeit umfassen.[14, 16] Pterine sollten in Trockenblut oder im Urin gemessen werden, die Aktivität der Dihydropteridin-Reduktase (DHPR) sollte in Trockenblut gemessen werden. Alle Ursachen einer Lebererkrankung sind in Betracht zu ziehen, um einen BH<sub>4</sub>-Mangel auszuschließen.[7, 14, 34] Blut- und Urinproben sollten vor der Behandlung entnommen werden.

Eine Genotypisierung wird für die PKU-Diagnose empfohlen, ist jedoch nicht obligat. Sie erfolgt aber in der Regel, da sie dazu beitragen kann, den metabolischen Phänotyp zu definieren, die Restaktivität der PAH zu bestimmen, den Grad der Proteinfehlfunktion festzustellen und die BH<sub>4</sub>-Responsivität bis zu einem gewissen Grad vorherzusagen, was Informationen über das HPA-Management bei den Neugeborenen liefert.[14, 16] Beim Belastungstest erhalten Säuglinge in europäischen Ländern im Krankenhaus eine orale BH<sub>4</sub>-Belastungsdosis von 20 mg/kg, und der Phe-Wert im Blut wird vor der BH<sub>4</sub>-Ladung und danach über insgesamt 24 Stunden nach der Dosis gemessen. Wenn der Phe-Wert wenig oder gar nicht abnimmt, liegt eine nicht auf BH<sub>4</sub> ansprechende PKU vor. Ein BH<sub>4</sub>-Mangel liegt vor, wenn sich der Phe-Wert innerhalb von acht Stunden nach der BH<sub>4</sub>-Belastungsdosis normalisiert.[6]

Die deutschen Screening-Leitlinien bei Neugeborenen zielen auf das Erkennen einer PKU ab, die eine frühzeitige diätetische Behandlung erfordert ( $\geq 360$  bzw.  $600 \mu\text{mol/L}$  bei normaler Ernährung).[16, 35] Je nach Ausmaß der Phe-Erhöhung kann eine weiterführende Diagnostik notwendig werden.[35]

Eine frühzeitige Diagnose, und der sofortige Beginn eines Phe-restriktiven Ernährungsmanagements, um Phe-Werte im Zielbereich zu erreichen, können schwere neurokognitive Störungen verhindern [36]: Innerhalb von zwei Wochen nach der Geburt sollten die Phe-Werte den Zielbereich erreichen.[37] Zur regelmäßigen Überwachung der Phe-Werte kann Blut oder Trockenblut verwendet werden: Es sollten Zielbereiche für die diätetische PKU-Behandlung festgelegt werden.[7] Ein restriktives Ernährungsmanagement alleine reicht oft nicht aus, um die Krankheit wirksam zu behandeln, so dass medikamentöse Therapien erforderlich sind.[34] Es gibt auch immer noch Patienten, die keine frühzeitige Diagnose und Behandlung erhalten, weil sie in Ländern geboren wurden, in denen es kein Neugeborenen-Screeningprogramm gibt bzw. keine Behandlung möglich ist, oder weil sie geboren wurden, bevor ein solches Programm eingeführt wurde.[38]

### **Klassifizierung**

PKU wird routinemäßig in drei Gruppen eingeteilt, die auf den Phe-Werten im Blut vor der Behandlung sowie der täglichen Phe-Toleranz in der Nahrung beruhen (Abbildung 4).

Biochemisch wird die Hyper-Phenylalaninämie in nicht behandlungsbedürftige HPA ( $<600\mu\text{mol/l}$ ),  $\text{BH}_4$ -responsive PKU und klassische PKU unterteilt. Eine nur teilweise gehemmte PAH-Funktion kann je nach dem damit verbundenen Phe-Wert im Blut und der Phe-Toleranz in der Nahrung zu einer HPA oder einer milden/moderaten PKU führen (Abbildung 4). Ein vollständiger oder nahezu vollständiger Verlust der PAH-Funktion führt hingegen zu einer schweren sogenannten „klassischen“ PKU.[6]

Die Phenylalanintoleranz über die Nahrung variiert je nach Schweregrad der PKU, medikamentöser Therapie, Therapietreue, Dosierung und Verteilung der Eiweißaufnahme. Die Phe-Toleranz variiert auch nach Alter, die Behandlungszielbereiche ändern sich entsprechend. Die meisten Menschen mit klassischer PKU vertragen weniger als 500 mg Phe pro Tag.[39]

Beispielhaft beinhalten bereits ein Brötchen mit einem Ei (Gesamtgewicht von 100 g) insgesamt 523 mg Phenylalanin (Quelle: <https://pkutools.com/phe-search>; Lebensmittelsuche; letzter Zugriff 17.06.2025). Für ein durchschnittliches Ei werden bei typischen 60 g Gewicht 448 mg Phenylalanin veranschlagt (<https://www.eierformer.de/rund-ums-ei/ei-naehrwerte/>; letzter Zugriff 17.06.2025) Dies verdeutlicht, dass alle eiweißreichen Lebensmittel wie Fleisch, Fisch, Eier, Bohnen und Hülsenfrüchte im Rahmen eines Ernährungsmanagements bei PKU nicht oder nur in sehr reduzierter Menge in Betracht kommen.

|                                                 |  | Keine                | Milde HPA                              | Milde/Moderate PKU | Klassische PKU                                      |
|-------------------------------------------------|--|----------------------|----------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------|
| PAH Varianten mit einem Verlust an PAH Funktion |  | Normale PAH-Funktion | Teilweise beeinträchtigte PAH-Funktion |                    | Kompletter bis fast kompletter PAH-Funktionsverlust |
|                                                 |  |                      |                                        |                    | >1 200 µmol/L                                       |
| Phe Blutwerte                                   |  |                      | 120–600 µmol/L                         | 600–1 200 µmol/L   |                                                     |
|                                                 |  | 50–110 µmol/L        |                                        |                    |                                                     |
| Phe-Toleranz in der Ernährung [pro Tag]         |  | 2500–3000 mg         |                                        |                    |                                                     |
|                                                 |  |                      | 400–600 mg                             | 350–400 mg         | 250–300 mg                                          |

Abbildung 4: Klassifizierung des Schweregrads von PKU

Abkürzungen: HPA = Hyperphenylalaninämie; PAH = Phenylalaninhydroxylase; Phe = Phenylalanin; PKU = Phenylketonurie

Quelle: Angepasst nach Blau et al. 2010 [6]; Mitchell et al. 2011 [8]; Camp et al. 2014 [40]; van Spronsen et al. 2017 [34]; van Wegberg et al. 2017 [14], 2025 [16]

## Klinisches Bild

### *Folgen nicht ausreichender Senkung der Phe-Werte im Kindesalter*

Die Entwicklung des Gehirns ist bei Kindern mit PKU und mit nicht ausreichenden oder unbehandelten Phe-Werten irreversibel beeinträchtigt. Dies zeigt sich in Entwicklungsverzögerungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, schweren geistigen Behinderungen, psychiatrischen Problemen, Verhaltensstörungen und Bewegungsstörungen (siehe auch Abbildung 5).[3, 6, 8, 36] Nicht ausreichend behandelte Kinder mit PKU weisen häufig auch Autismus oder eine Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) auf.[6, 41]

Wenn der Phe-Wert im Blut hingegen rechtzeitig und konsequent kontrolliert wird (<360 µmol/L bis zum Alter von 12 Jahren und <600 µmol/L für 12 Jahre und älter gemäß den europäischen Leitlinien) [14, 16], können Folgen und Komorbiditäten deutlich reduziert werden. Die Ergebnisse variieren jedoch und hängen stark von der Stoffwechselkontrolle ab.[3] Etwa die Hälfte der Jugendlichen und Erwachsenen mit PKU kann die Phe-Werte im Blut nicht innerhalb des von der europäischen Leitlinie empfohlenen Zielbereichs (120 – 600 µmol/L) einhalten.[42] Das notwendige Ernährungsmanagement ist sehr belastend (siehe Abschnitt 3.2.2).

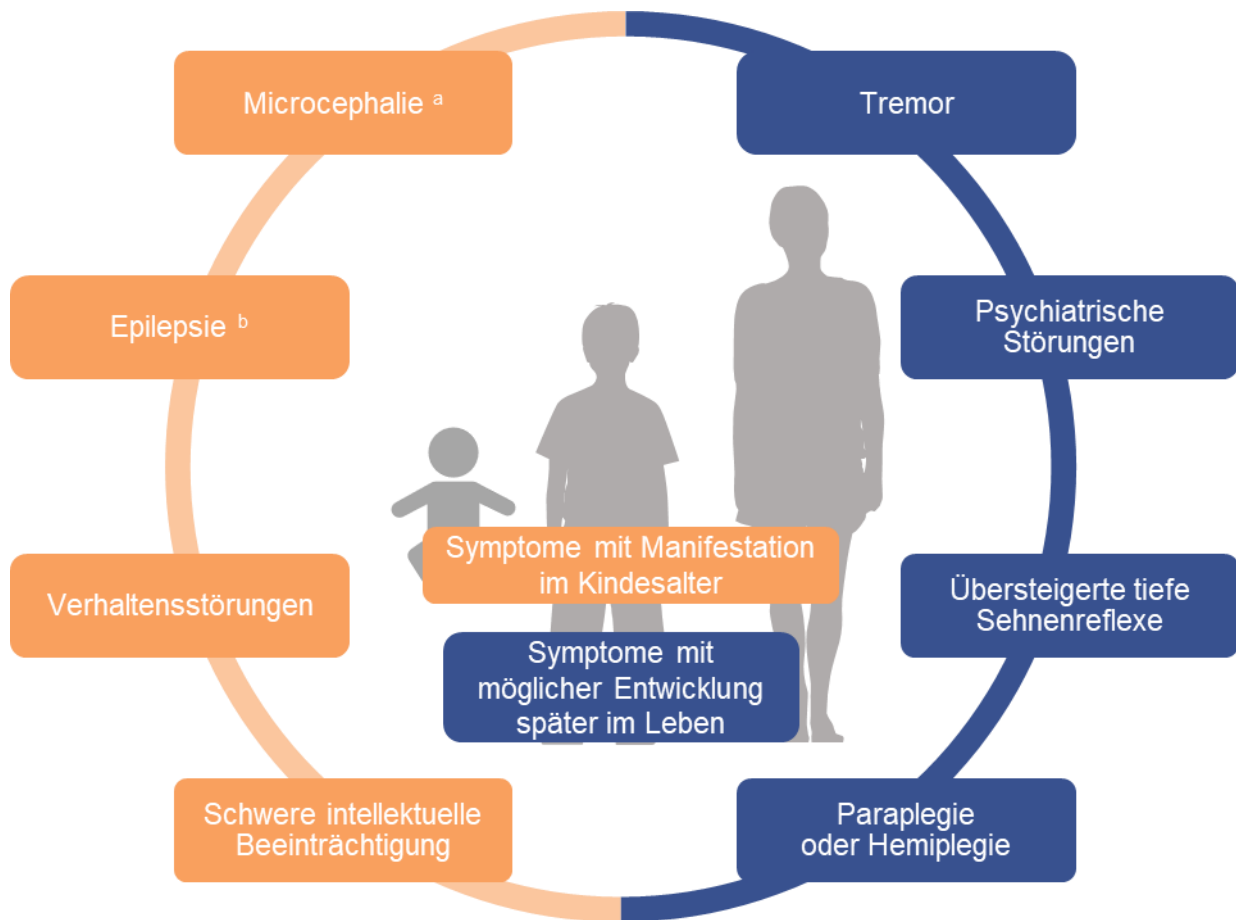
### *Erkrankungsfolgen trotz Senkung der Phe-Werte*

Zudem haben systematische Literaturübersichten und Metaanalysen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen im Vergleich zu Kontrollpersonen Wachstumsbeeinträchtigungen und auffällige neuropsychologische Ergebnisse festgestellt – unter frühzeitiger und kontinuierlicher Behandlung – trotz durchgeführtem Ernährungsmanagement.[5, 43] Trotz frühem und kontinuierlichem Ernährungsmanagement wurden bei betroffenen Kindern auch andere kognitive und exekutive Störungen beobachtet, u. a. Probleme mit der Aufmerksamkeit, dem konzeptionellen Denken, Hyperaktivität, Impulskontrolle und reduzierter geistiger Flexibilität, Organisationsstrategie und dem Arbeitsgedächtnis.[5] Dies kann sich negativ auf die schulischen Leistungen sowie auf die Kommunikation, die emotionale Entwicklung, die sozialen Beziehungen und das Selbstwertgefühl auswirken.[5] Darüber hinaus weisen Personen mit PKU teils einen auffälligen, „muffigen“ Körpergeruch und Hauterkrankungen (z. B. Ekzeme) auf, die auf die Ausscheidung von überschüssigem Phe und Phe-Metaboliten zurückzuführen sind [8], was für die soziale Interaktion störend ist.

Es gibt immer mehr Hinweise darauf, dass eine langfristige Exposition gegenüber erhöhten Phe-Werten im Blut zu einem deutlich höheren Risiko für zahlreiche Begleiterkrankungen führt (siehe auch Abbildung 5 und Abbildung 6), darunter chronische ischämische Herzerkrankungen, Diabetes mellitus, Osteoporose, Asthma, Schwindel und Benommenheit, infektiöse Gastroenteritis und Kolitis, schwere depressive Störungen und Reaktionen auf starken Stress sowie Anpassungsstörungen.[10, 13, 44-47] Der Zeitpunkt, die Dauer und die Intensität der Exposition gegenüber hohen Phe-Werten im Blut bestimmen die Schwere der Symptome und die langfristigen gesundheitlichen Auswirkungen bei Menschen mit PKU.[10, 48, 49] Eine Phe-arme Ernährung reicht oft nicht aus, um den Phe-Wert im Blut innerhalb sicherer Grenzen zu halten, sodass eine medikamentöse Behandlung erforderlich sein kann.

### *Neurologische Folgen im Erwachsenenalter*

Bei Personen mit PKU können sich im späteren Leben Probleme wie Halbseitenlähmung, Querschnittslähmung und Tremor entwickeln.[8] Des Weiteren können schwere Verhaltensstörungen bzw. psychiatrische Störungen im 3. oder 4. Lebensjahrzehnt auftreten, mit plötzlichem Beginn und schneller sowie schwerer Verschlechterung.[8] Typische psychiatrische Erkrankungen bei Erwachsenen mit PKU, die unbehandelt sind oder spät behandelt wurden, sind Angstzustände, Depressionen und Phobien.[5, 8, 10, 11, 41] Angesichts vergleichsweise weniger Patienten im höheren Erwachsenenalter (siehe Abbildung 7) ist anzunehmen, dass das ganze Spektrum der Erkrankung im Verlauf noch gar nicht voll bekannt ist.



**Abbildung 5: Folgen der Phe-Akkumulation bei nicht ausreichender Senkung der Phe-Werte bei PKU**

<sup>a</sup> Mikrozephalie tritt in der Regel bei Kindern mit maternaler PKU auf; <sup>b</sup> Epilepsie tritt in der Regel bei Kindern auf, die nicht behandelt werden, oder bei Erwachsenen, die schlecht kontrolliert werden.

Abkürzungen: Phe = Phenylalanin; PKU = Phenylketonurie

Quellen: Mitchell et al. 2011 [8]; van Vliet et al. 2018 [36]; Saal et al./Committee on Genetics 2008 [50]

Ähnlich wie bei Kindern und Jugendlichen können auch Erwachsene mit PKU, die frühzeitig und kontinuierlich behandelt werden, im Vergleich zu den Kontrollpersonen kognitive Defizite aufweisen, darunter ein unterdurchschnittlicher IQ sowie Probleme in den Bereichen Aufmerksamkeit, Exekutivfunktion, Impulskontrolle, intellektuelles Funktionieren, motorische Kontrolle, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Sprachgewandtheit, Gedächtnis und ausdrucksstarkes Benehmen.[5] Eine Meta-Analyse von kontinuierlich behandelten Jugendlichen und Erwachsenen mit PKU (n=218) versus Kontrollgruppe (n=221) ergab, dass die Verarbeitungsgeschwindigkeit in der PKU-Gruppe signifikant langsamer war als in der Kontrollgruppe.[51] Patienten mit PKU hatten auch eine geringere Aufmerksamkeit, Impulskontrollfähigkeit und motorische Kontrolle als die Kontrollgruppe.[51] Erwachsene mit PKU können auch psychische und soziale Beeinträchtigungen haben und leiden unter allgemeiner Angst, depressiver Stimmung, verminderten positiven Emotionen, Entfremdungsgefühlen, Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität, mangelnder sozialer Reife und Autonomie, Phobien (z. B. Agoraphobie) und sozialer Isolation.[5, 6, 52] Die Prävalenz dieser

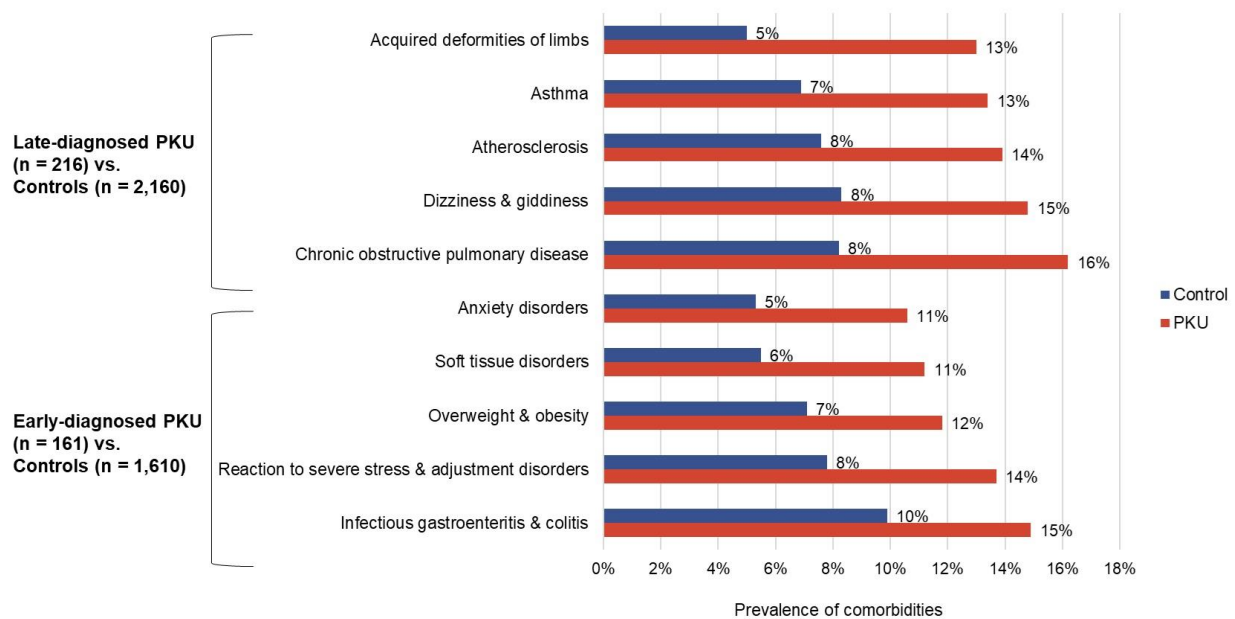
Symptome ist bei unbehandelten oder spät behandelten Erwachsenen mit PKU höher als bei früh behandelten PKU.[52] In einer weiteren systematischen Übersichtsarbeit wurde außerdem beschrieben, dass früh behandelte Erwachsene mit PKU, die höhere Phe-Werte im Blut aufwiesen, bei kognitiven Tests schlechter abschnitten als diejenigen mit niedrigeren Phe-Werten im Blut.[53]

### *Langfristige Komorbiditäten an multiplen Organsystemen*

Es besteht eine Vielzahl von relevanten Komorbiditäten bei PKU. So wurde in US Claims-Daten eine signifikant erhöhte Prävalenz von Komorbiditäten bei Patienten mit PKU im Vergleich zu gematchten Kontrollen ohne PKU gezeigt, die eine Vielzahl von Organsystemen betreffen.[12] In einer anderen Kohortenstudie wurde bei Erwachsenen mit PKU im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine signifikant höhere Prävalenz von entwicklungsbedingten und neuropsychiatrischen Komorbiditäten (Autismus-Spektrum-Störung, Verhaltensstörung, Essstörung, geistige Behinderung und Tourette-/Tic-Störungen) nachgewiesen.[54]

In einer Analyse von deutschen Krankenkassendaten wurden 377 erwachsene PKU-Patienten, mit 3.770 Kontrollpersonen aus der Allgemeinbevölkerung verglichen: In dieser Studie fand sich ein signifikant höheres Risiko für zahlreiche Komorbiditäten bei PKU-Patienten.[13] Zu den Komorbiditäten, die bei mehr als 10 % der PKU-Gruppe auftraten und die in der PKU-Gruppe signifikant häufiger waren als in den gematchten Kontrollen, gehörten die chronisch obstruktive Lungenerkrankung und Asthma, entzündliche Darmerkrankungen und arteriosklerotische Erkrankungen.[13]

Dabei hatten sowohl früh als auch spät diagnostizierte Patienten mit PKU höhere Prävalenzen für die wichtigsten Komorbiditäten, die in der folgenden Abbildung zusammengefasst werden (Abbildung 6).[13]



**Abbildung 6: Komorbiditäten, die bei spät- und früh-diagnostizierten Erwachsenen mit PKU im Vergleich zu Kontrollen in Deutschland signifikant häufiger auftreten**

Dargestellt sind ausgewählte, spezifische Komorbiditäten mit einem Prävalenzverhältnis >1,5 von PKU zu Allgemeinbevölkerung und absoluter Häufigkeit bei PKU von mehr als 10 %

Quelle: Eigene Darstellung PTC, Daten aus Treftz et al. 2019 [13], insbes Tabelle 5 und 7

Auch in einer französischen Studie fanden sich sehr ähnliche Ergebnisse: Die Prävalenz von Komorbiditäten war bei Patienten mit PKU erhöht und die Belastung durch Komorbiditäten ist bei Patienten mit spät diagnostizierter PKU im Vergleich zu Patienten ohne PKU besonders hoch.[33] Systemerkrankungen beinhalteten Osteoporose, Hypertonus, Hypercholesterinämie, Diabetes, Adipositas, ischämische Herzerkrankung und Depression.[33]

### Alters- und geschlechtsspezifische Merkmale

Die Einhaltung des strengen Ernährungsmanagements und die Stoffwechseleinstellung innerhalb der Phe-Zielwerte werden mit zunehmendem Alter der Patienten unwahrscheinlicher.[8] Bereits bei 28 % der Kinder und 79 % der Jugendlichen zeigte sich in einer Studie, dass der Phe-Zielwert nicht erreicht oder aufrechterhalten wurde.[8] Eine schlechte Stoffwechseleinstellung in der Adoleszenz ist ein Risikofaktor dafür, dass im weiteren Lebensverlauf ärztliche Kontrolle und Behandlung fehlen.[55] Bei erwachsenen PKU-Patienten insgesamt wird die Stoffwechseleinstellung häufig nicht allein durch Ernährungsmanagement erreicht.[42]

Die geschlechtsspezifischen Merkmale der PKU fokussieren sich auf die Schwangerschaft und Komorbidität durch maternale PKU.

### *Schwangerschaft und Komorbidität durch maternale PKU*

Ein besonders bedeutsamer geschlechtsspezifischer Aspekt bei PKU ist die Schwangerschaft: Ungeborene Kinder von schwangeren Frauen mit PKU haben aufgrund der teratogenen Wirkungen von erhöhtem Phe ein Risiko für Missbildungen bei der Geburt.[56] Die Leitlinien empfehlen, dass die mütterlichen Phe-Werte im Blut vor der Empfängnis und während der gesamten Schwangerschaft im Bereich von 120-360 µmol/L kontrolliert werden sollten. Dieser Zielbereich sollte idealerweise bereits bei Konzeption erreicht sein.[14, 50] Die teratogenen Auswirkungen von PKU während der Schwangerschaft sind als mütterliches PKU-Syndrom wohl bekannt.[5, 50] Ungewöhnlich hohe Phe-Werte über einen längeren Zeitraum bei werdenden Müttern aufgrund von unbehandelter, spät oder unzureichend behandelter PKU können zu kraniofazialen Dysmorphien, angeborenen Herzerkrankungen, Entwicklungsverzögerungen, niedrigem Geburtsgewicht, Mikrozephalie und neurokognitiven Defiziten bei den Nachkommen führen.[5, 6] Das Risiko negativer Auswirkungen ist dabei deutlich geringer, wenn Frauen bereits vor der Empfängnis Phe-Werte  $\leq 360$  µmol/L erreichen.[6, 32] Der IQ des ungeborenen Kindes verringert sich jenseits von 360 µmol/L rechnerisch für jede Erhöhung des Phe-Wertes um 60 µmol/L um etwa drei Punkte.[32]

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

In früheren Studien wurden verschiedene Ansätze zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet: Obwohl sich einige PKU-Patienten demzufolge als normal und gesund einschätzen, kann die Art der Lebensqualitäts-Bewertung anhand von Selbstauskünften die Zuverlässigkeit solcher Ergebnisse einschränken, da Bewertungsfunktionen bei PKU-Patienten teils eingeschränkt sind.[3, 6] Im Vergleich zur gesunden Bevölkerung haben PKU-Patienten deutlich weniger Beziehungen und Kinder.[6] Darüber hinaus fand sich über viele Studien hinweg eine verringerte gesundheitsbezogene Lebensqualität in bestimmten Bereichen, insbesondere bei kognitiven Funktionen,[57] Autonomie, Ärger und depressiver Stimmung [58]. Diese Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist angesichts der neurokognitiven Defizite von Patienten mit PKU [3] nicht überraschend. Hervorzuheben ist, dass Männer und Menschen mit geringerer Bildung mit PKU eine geringere Lebensqualität haben.[59]

### **Belastung der Betreuungspersonen**

Die Betreuung von Kindern oder Jugendlichen mit PKU hat negative Auswirkungen auf die Betreuungspersonen, wie in einem systematischen Review gezeigt wurde.[60] Wichtige Faktoren dabei sind die zeitaufwändige Zubereitung einer Phe-armen Nahrung, häufige Krankenhausbesuche und die psychische Belastung durch die Pflege einer Person mit einer chronischen Krankheit, was insbesondere die Selbstentwicklung der Betreuungspersonen

beeinträchtigt.[60] Einflussfaktoren auf die Lebensqualität sind demografische Merkmale der Eltern (Alter, Bildung und Einkommen, wobei die Lebensqualität bei erwerbstätigen Betreuungspersonen am höchsten und bei arbeitslosen am niedrigsten ist), die Ernährungsbedürfnisse (schlecht, wenn die notwendigen Nahrungsmittel nicht angemessen zubereitet werden können), das Alter des Kindes (bei jüngeren Kindern schlechter) und die subjektive Wahrnehmung einer hohen Krankheitsschwere durch die Betreuungspersonen.[60-62]

In einer Querschnittsstudie mit 22 erwachsenen PKU-Patienten und 24 Betreuenden von pädiatrischen PKU-Patienten aus sieben Stoffwechselzentren in den Niederlanden wurde die zeitliche Belastung durch PKU untersucht: Der zusätzliche Zeitaufwand für das Einhalten eines Phe-Ernährungsmanagements betrug bei erwachsenen PKU-Patienten 30 Minuten pro Tag und bei Betreuenden 84 Minuten pro Tag. Die mediane Gesamtbelastung durch das PKU-Management betrug bei erwachsenen Patienten 175 Stunden pro Jahr und bei Betreuenden 527 Stunden pro Jahr.[63]

In Umfragen unter Betreuenden von Kindern mit PKU in Großbritannien wurden die Auswirkungen der Betreuung auf deren Arbeits- und Sozialleben untersucht: So gaben in einer Studie 59 % der Betreuungspersonen an, dass sie ihre Arbeit aufgegeben oder ihren Arbeitsplatz gewechselt haben. 56 % berichteten, dass ihre Fähigkeit, bestimmten Aktivitäten nachzugehen oder soziale Kontakte zu knüpfen, abgenommen hat, und 31 % berichteten, dass ihre Beziehung zu ihrem Partner durch die Betreuung eines Kindes mit PKU beeinträchtigt wurde.[41] Betreuungspersonen mussten ihre Arbeitszeit im Durchschnitt um 18,5 Stunden pro Woche reduzieren, um ihr Kind zu betreuen, das sind 3,7 Stunden pro Tag bei einer Fünftagewoche. Sie hatten im Durchschnitt eine zeitliche Belastung von mehr als 19 Stunden pro Woche, um das PKU-Ernährungsmanagement ihres Kindes umzusetzen, das sind 2,7 Stunden an jedem einzelnen Tag.[64]

## **Derzeitige Behandlung**

### **Phe-Zielwerte**

Die Zielbereiche für den Phe-Wert im Blut gemäß den europäischen Leitlinien sind in der folgenden Tabelle aufgeführt:

Tabelle 3-1: Empfehlungen der europäischen Leitlinie für den Phe-Zielbereich

| Patientengruppe                    | Europäischer Zielbereich für den Phe-Wert |
|------------------------------------|-------------------------------------------|
| Säuglinge ( $\leq 1$ Jahr alt)     | 120-360 $\mu\text{mol/L}$                 |
| Kinder ( $< 12$ Jahre)             | 120-360 $\mu\text{mol/L}$                 |
| Heranwachsende (12-18 Jahre)       | 120-600 $\mu\text{mol/L}$                 |
| Erwachsene ( $> 18$ Jahre)         | 120-600 $\mu\text{mol/L}$                 |
| Frauen vor der Empfängnis          | 120-360 $\mu\text{mol/L}$                 |
| Frauen während der Schwangerschaft | 120-360 $\mu\text{mol/L}$                 |

Abkürzungen: Phe: Phenylalanin

Quellen: van Wegberg et al. 2017 [14] und 2025 [16]; MacDonald et al. 2020 [39]; van Spronsen et al. 2017 [34]

Die Behandlung der PKU verfolgt mehrere Ziele. Ein wichtiges Ziel ist es, ein normales Wachstum und eine optimale kognitive und neurologische Entwicklung, individuelle und gesellschaftliche Funktionsfähigkeit, Ernährungszustand, psychosoziales Wohlbefinden und Lebensqualität zu erreichen.[14, 32, 34, 40] Um dies zu erreichen und neurokognitive Defizite zu verhindern, ist die Normalisierung und Aufrechterhaltung der Phe-Werte im Blut innerhalb des Behandlungszielbereichs elementar.[8, 14] Ein weiteres Behandlungsziel ist die Verbesserung der Symptome und der Verträglichkeit von Phe in der Nahrung.[37] Bei unbehandelten Phe-Werten im Blut unter 360  $\mu\text{mol/L}$  ist keine Behandlung erforderlich, während bei allen Patienten mit unbehandelten Phe-Werten darüber eine Behandlung empfohlen wird (Tabelle 3-1). Die Behandlung sollte so früh wie möglich begonnen werden, idealerweise innerhalb von zehn Tagen nach der Geburt.[14, 16] Angesichts der neurokognitiven Defizite, die bei Patienten mit PKU auftreten, können Diätbeschränkungen schwierig zu handhaben sein und erfordern alternative Ansätze, die Flexibilität und Anpassung an die Bedürfnisse der Patienten ermöglichen. Jedenfalls ist eine lebenslange Behandlung der PKU erforderlich, um die kognitiven und psychiatrischen Folgeerscheinungen der Krankheit zu mildern.[65]

In den letzten Jahren wurde zunehmend die untere Phe-Grenze von 120  $\mu\text{mol/L}$  hinterfragt: So empfahl ein internationales Expertengremium, dass gar keine untere Phe-Grenze festgelegt werden sollte und dass die obere Phe-Grenze auch bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen

unter 360 µmol/L liegen sollte.[66] Die aktuelle, 2024 veröffentlichte US-amerikanische Leitlinie hat die obere Grenze für alle Altersgruppen auf 360 µmol/L reduziert.[67] Eine deutsche S3-Leitlinie ist derzeit in finaler Abstimmung bei der AWMF.

### **Spezifisches Ernährungsmanagement bei PKU**

Basis bei PKU ist ein lebenslanges, striktes Phe-armes Ernährungsmanagement in Kombination mit Phe-freien L-Aminosäurepräparaten und eiweißarmen Lebensmitteln, um den Bedarf an Eiweiß, Mikronährstoffen und Energie zu decken.[14, 34, 39] Das Ernährungsmanagement kann grundsätzlich allein oder auch in Kombination mit pharmakologischen Behandlungen durchgeführt werden.[14, 34, 39] Entsprechende Empfehlungen geben die aktuellen Behandlungsleitlinien.[66, 68-71]

Die tägliche Phe-Zufuhr richtet sich nach der individuellen Phe-Toleranz.[39] Zu den natürlichen eiweißarmen Lebensmitteln gehören bestimmte Obst und Gemüsesorten mit einem Phe-Gehalt von <75 mg/100 g oder weniger, Fette (z. B. Butter usw.), Stärke (z. B. Maniokmehl), veganer Käse, Zucker (z. B. Marmelade), einige Getränke (z. B. Fruchtsaft, Kaffee), Kräuter und Gewürze usw.[39] Dabei müssen von Patienten mit klassischer PKU Milchprodukte, Fleisch, Hülsenfrüchte, Nüsse und die meisten Getreidesorten gemieden werden, da sie zu viel Phe enthalten. Infolgedessen stehen die Patienten vor großen Herausforderungen, sowohl was die Ernährung als auch was die Schmackhaftigkeit und die Vielfalt der Lebensmittel betrifft. Durch den Verzicht auf diese Lebensmittelgruppen werden wichtige potenzielle Kalzium-, Magnesium-, Eisen-, Zink-, Selen-, Vitamin B12- und Vitamin-D-Quellen sowie andere wichtige Nährstoffe wie essenzielle Fettsäuren und komplementäre Aminosäuren ausgeschlossen.[10]

Entsprechend sind Nahrungsergänzungsmittel nötig, wie beispielsweise Large Neutral Amino Acids (LNAA) teilweise auch Casein-Glykomakropeptid (CGMP).[14, 16] Die L-Aminosäuren in Phe-freien L-Aminosäure-Ergänzungsmitteln dienen als Proteinersatz für das Wachstum und die Aufrechterhaltung der Proteinmasse im Körper.[14, 16] CGMP wird aus Molkenprotein gewonnen und schmeckt besser im Vergleich zu Phe-freien L-Aminosäurepräparaten.[14, 39] Die Aminosäuremischungen stellen darüber hinaus altersentsprechende Zufuhr von Vitaminen, Spurenelementen und Mikronährstoffen sicher. Es gibt eine Vielzahl von speziell hergestellten Nahrungsmitteln mit niedrigem Proteingehalt und auf Stärkebasis. In Deutschland übernehmen die Krankenkassen die Erstattung der eiweißarmen Nahrungsmittel nicht.[39]

Durch Ernährungsmanagement können grundsätzlich die Behandlungsziele erreicht werden, indem die Aufnahme von natürlichem Eiweiß/Phe streng kontrolliert und dadurch die Anhäufung von Phe im Blut und im Gehirn verhindert wird. Das aus der Ernährung ausgeschlossene natürliche Eiweiß muss durch sichere, synthetische Phe-freie Eiweißersatzstoffe (d. h. medizinische Lebensmittel) oder Aminosäurepräparate ersetzt werden.

Weiterhin müssen Mineralien und Vitamine ergänzt werden, um eine ausgewogene Energie- und Nährstoffzufuhr für einen optimalen Ernährungszustand, normales Wachstum und eine normale Entwicklung sicherzustellen.[39]

Es ist jedoch sehr schwierig, das notwendige lebenslange, strenge Ernährungsmanagement durchzuhalten.[32, 39] Entsprechend werden die Behandlungsziele durch das Phe-arme Ernährungsmanagement alleine oft nicht optimal erfüllt.[3] Zudem ist die Phe-Toleranz von Patient zu Patient unterschiedlich, insbesondere je nach Schweregrad der Erkrankung, wobei Patienten mit klassischer PKU in der Regel eine geringere Toleranz aufweisen als Patienten mit milder/moderater oder mittelschwerer PKU.[72]

Darüber hinaus bestehen negative Folgen auch gerade durch eine spezifische eiweißarme Ernährung bzw. das Ernährungsmanagement, die im folgenden Abschnitt 3.2.2 im Detail dargestellt werden.

## Überwachung und Follow-up

Unkontrollierte Phe-Werte im Blut bei Säuglingen und Kindern sind ein starker Prädiktor für neurokognitive Probleme im späteren Leben.[66] Der Phe-Wert im Blut sollte kontinuierlich überwacht werden, um sicherzustellen, dass er innerhalb der therapeutischen Zielwerte gehalten wird, und um notwendige Anpassungen der Behandlung zu erkennen.[18] Die Behandlungspläne sollten individuell gestaltet werden, und alle Patienten sollten Zugang zu einem Ernährungsberater, einem Stoffwechselmediziner und einem Psychologen haben.[14, 16] Der Behandlungsplan für eine Person sollte die Phe-Toleranz, den altersabhängigen Energiebedarf, den religiösen und kulturellen Hintergrund und die Auswirkungen auf die Lebensqualität berücksichtigen.[18] Die Phe-Toleranz sollte bei allen Patienten regelmäßig überprüft werden, besonders aber in Zeiten, in denen schnelles Wachstum und Veränderungen der Körperzusammensetzung auftreten, sowie bei einer Änderung der Behandlung.[14, 18]

Die Behandlung sollte auf der Grundlage des Phe-Werts im (Trocken-)Blut angepasst werden, und die Stoffwechselkontrolle sollte durch Messung des Phe-Wertes mittels Trockenblutkarte (im Labor ausgewertet) zu Hause und bei ambulanten Besuchen überwacht werden.[14, 16] Im ersten Jahr nach der Geburt sowie in der Adoleszenz sollte eine häufige und regelmäßige Kontrolle erfolgen.[14, 16] In der weiter unten folgenden Tabelle 3-2 sind die Mindestanforderungen für die Behandlung und Nachsorge von Patienten mit PKU aufgeführt. Die Überwachungshäufigkeit sollte jeweils erhöht werden, wenn schwerwiegende Begleiterkrankungen auftreten.[18] Das Screening auf körperliche Begleiterkrankungen sollte bereits in jungen Jahren begonnen und lebenslang fortgesetzt werden, da diese Begleiterkrankungen vom Grad der Phe-Kontrolle im Blut abhängen können.[66]

Eine kontinuierliche Überwachung bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen ist von entscheidender Bedeutung, um sowohl die körperlichen als auch die psychischen

Gesundheitsbedürfnisse zu berücksichtigen. Die Untersuchung auf körperliche Komorbiditäten bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen sollte idealerweise alle sechs Monate erfolgen.[66] Jugendliche und junge Erwachsene mit PKU haben im Vergleich zu Jugendlichen ohne PKU ein erhöhtes Risiko für neurokognitive Beeinträchtigungen und psychische Störungen.[66]

Tabelle 3-2: Empfehlungen der europäischen Leitlinien für die Verlaufskontrolle nach Alter

| <b>Typ</b>                                                        | <b>Säuglinge<br/>0-1 Jahr</b>   | <b>Kinder<br/>1-12 Jahre</b>                      | <b>Jugendliche<br/>12-18 Jahre</b>                                                           | <b>Erwachsene<br/>&gt;18 Jahre</b>                                         |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Bestimmung der Phe-Werte                                          | Wöchentlich                     | Vierzehntägig                                     | Einmal monatlich                                                                             | Einmal monatlich                                                           |
| Metabolische Kontrolle: Plasma-Aminosäuren                        | Jährlich                        | Jährlich                                          | Jährlich                                                                                     | Jährlich                                                                   |
| Psychosoziale Funktionsfähigkeit, Wohlbefinden und Lebensqualität | Jährlich                        | Jährlich                                          | Jährlich                                                                                     | Jährlich                                                                   |
| Psychiatrische Untersuchung                                       | Bei Auftreten der Symptome      | Bei Auftreten der Symptome                        | Bei Auftreten der Symptome                                                                   | Bei Auftreten der Symptome                                                 |
| Klinische Bewertung der Ernährung                                 | Bei jedem ambulanten Besuch     | Bei jedem ambulanten Besuch                       | Bei jedem ambulanten Besuch                                                                  | Alle 12-24 Monate                                                          |
| Ambulanter Besuch                                                 | Alle 2-3 Monate                 | Zweimal pro Jahr bzw. dreimal für Alter 1-3 Jahre | Zweimal pro Jahr bei guter klinischer und metabolischer Kontrolle                            | Ein- bis zweimal pro Jahr bei guter klinischer und metabolischer Kontrolle |
| Biochemische Bewertung des Nährwerts                              | Jährlich                        | Jährlich                                          | Jährlich                                                                                     | Jährlich                                                                   |
| Knochendichte                                                     | Nur aus klinischen Gründen      | Nur aus klinischen Gründen                        | Erste Untersuchung in der späten Adoleszenz und Wiederholung nach 1 Jahr bei Auffälligkeiten | Nur bei Risikopatienten oder aus besonderen klinischen Gründen             |
| Neurokognitive Funktionen                                         | Nur wenn angezeigt              | -                                                 | Tests im Alter von 12 und 18 Jahren                                                          | -                                                                          |
| Anpassungsstörungen                                               | Jährlich                        | Jährlich                                          | Jährlich                                                                                     | Jährlich                                                                   |
| Neurologische Komplikationen                                      | Wenn Neurodegeneration auftritt | Wenn Neurodegeneration auftritt                   | Wenn Neurodegeneration auftritt                                                              | Jährlich                                                                   |

| Typ                                   | Säuglinge<br>0-1 Jahr                                             | Kinder<br>1-12 Jahre                                              | Jugendliche<br>12-18 Jahre                                        | Erwachsene<br>>18 Jahre                                           |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| MRT für Anomalien der weißen Substanz | Bei unerwartetem klinischem Verlauf oder neurologischen Defiziten | Bei unerwartetem klinischem Verlauf oder neurologischen Defiziten | Bei unerwartetem klinischem Verlauf oder neurologischen Defiziten | Bei unerwartetem klinischem Verlauf oder neurologischen Defiziten |

Quellen: van Wegberg et al. 2017 [14] und 2025 [16]; Lowe et al. 2020 [18] ; van Spronsen et al. 2017 [34]

### **Medikamentöse Therapieoptionen**

Es gibt zwei pharmakologische Wirkstoffe, die von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für Patienten mit PKU zugelassen sind - Sapropterin-Dihydrochlorid (Kuvan® und generisches Sapropterin-Dihydrochlorid) [73] und Pegvaliase (Palynziq®) [20].

#### **Sapropterin-Dihydrochlorid (KUVAN®)**

Sapropterin-Dihydrochlorid (KUVAN®), im Folgenden „Sapropterin“ genannt, wurde 2008 von der Europäischen Arzneimittelagentur zugelassen. In Europa ist Sapropterin für die Behandlung von HPA bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten aller Altersgruppen mit PKU oder BH<sub>4</sub>-Mangel indiziert, die nachweislich auf eine solche Behandlung ansprechen.[73] Sapropterin ist eine synthetische Form des natürlich vorkommenden 6R-BH<sub>4</sub>. Die Rationale der Anwendung von Sapropterin bei Patienten, die einen BH<sub>4</sub>-Mangel aufweisen, ist es, die unzureichenden BH<sub>4</sub>-Spiegel zu ersetzen und dadurch die Aktivität der Phenylalaninhydroxylase wiederherzustellen.[7, 73]

Patienten, die auf BH<sub>4</sub> ansprechen, kann Sapropterin verschrieben werden.[14, 16, 34, 39] Das BH<sub>4</sub>-Ansprechen kann mit einem BH<sub>4</sub>-Belastungstest getestet werden.[14, 15] Der Phänotyp kann bei der Bestimmung des BH<sub>4</sub>-Ansprechens eine Rolle spielen.[15, 74] Gemäß den europäischen Leitlinien ist die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens auf Sapropterin bei Personen mit hoher PAH-Restaktivität größer, wohingegen nur wenige Personen mit klassischer PKU von einer Behandlung mit BH<sub>4</sub> profitieren.[14, 16] So sprachen beispielsweise nur 7 % mit klassischer PKU in Hillert et al. [15] auf eine Behandlung mit Sapropterin an (Table S4 in [15]).

Es ist zu berücksichtigen, dass die Protokolle zur Ermittlung des Ansprechens auf Sapropterin recht unterschiedlich sind.[74] Die Testdauer kann von acht Stunden bis zu mehreren Wochen reichen, und auch die Ernährungsanforderungen während des Tests und die Phe-Belastungsstrategien vor dem Test können je nach Protokoll variieren.[74] In einer Studie erhielten die Patienten beispielsweise Sapropterin 20 mg/kg/Tag und setzten ihre bisherige Phe-arme Diät und medizinische Nahrung fort, wobei das Ansprechen als mindestens 15%ige Verringerung des Plasma-Phe nach einem Monat definiert wurde (47 % waren in dieser Studie Responder).[75] In einer anderen Studie erhielten die Patienten acht Tage lang Sapropterin 20 mg/kg/Tag, und als Ansprechen wurde eine Senkung der Phe-Werte im Blut um 30 % oder mehr nach acht Behandlungstagen definiert (56 % waren in dieser Studie Responder).[76] In einer weiteren Studie erhielten die Patienten auch acht Tage lang Sapropterin 10 mg/kg/Tag und behielten ihre gewohnten Ernährungsgewohnheiten bei: Das Ansprechen wurde definiert als eine Senkung des Phe-Werts um 30 % oder mehr nach acht Behandlungstagen. In diesem Setting ergaben sich nur 20 % Responder.[77] Basierend auf verschiedenen Definitionen des Ansprechens und Dosierungen lagen die Ansprechraten von Sapropterin je nach Studie und Population insgesamt zwischen 20 % und 56 %.

Das Ansprechen auf Sapropterin kann auch durch Umwelt- und genetische Faktoren beeinflusst werden.[74] Das American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) und europäische Experten definieren ein Ansprechen auf Sapropterin sehr unterschiedlich: Das ACMG definiert das Ansprechen als eine Senkung der Phe-Werte im Blut um mindestens 30 % oder eine Verbesserung der Phe-Toleranz oder der neuropsychiatrischen Symptome während einer vierwöchigen Behandlung.[18] Im Gegensatz dazu haben Experten in Europa das Ansprechen auf Sapropterin als eine Erhöhung der natürlichen Proteintoleranz um mindestens 100 % oder das Erreichen von Phe-Werten im Zielbereich in mehr als 75 % der Fälle definiert. Europäische Experten empfehlen, zunächst einen kurzfristigen Sapropterin-Belastungstest über 48 Stunden durchzuführen und dann einen längeren Versuch über einige Wochen oder Monate, wenn die Patienten während des Kurzzeittests ansprechen.[18] Patienten, die angesprochen haben, können klinisch von einer fortgesetzten Behandlung mit Sapropterin profitieren.[18]

Sapropterin wird oral als einmalige Tagesdosis verabreicht, vorzugsweise morgens zur gleichen Zeit mit einer Mahlzeit.[73] Die Anfangsdosis beträgt 10 mg/kg/Tag für pädiatrische und erwachsene Patienten, kann aber zwischen 5 und 20 mg/kg/Tag angepasst werden, um angemessene Phe-Werte im Blut zu erreichen und aufrechtzuerhalten.[73] In einer systematischen Literaturübersicht der ACMG wurden 54 Studien zu Sapropterin (meist mit einer Dosis von 20 mg/kg/Tag) identifiziert, die mit überwiegend weißen, nicht-hispanischen pädiatrischen und erwachsenen Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurden [32]: Das Ansprechen auf Sapropterin bei Patienten mit milder/moderater PKU war dabei besser als bei Patienten mit klassischer PKU.[32]

### **Pegvaliase (PALYNZIQ®)**

Pegvaliase (PALYNZIQ®) wurde 2019 von der Europäischen Arzneimittel-Agentur zur Senkung des Phe-Werts im Blut und zur Normalisierung der Ernährung zugelassen.[20] Im Gegensatz zu Sapropterin ist es speziell für Patienten ab 16 Jahren mit PKU und Phe-Werten von mehr als 600 µmol/L im Blut trotz vorheriger Behandlung mit verfügbaren Behandlungsoptionen indiziert. Pegvaliase ist ein PEGyliertes rekombinantes Phe-Ammoniak-Lyase (PAL)-Enzym, das Phe in Ammoniak und trans-Zimtsäure umwandelt und nicht vom PAH-Phänotyp oder BH<sub>4</sub>-Response abhängig ist.[20] Pegvaliase ermöglicht es Patienten mit PKU, ihre Aufnahme von natürlichem Protein zu erhöhen.[18]

Die Phe-Zufuhr mit der Nahrung sollte konstant bleiben, bis eine Erhaltungsdosis festgelegt ist.[20] Pegvaliase wird einmal wöchentlich subkutan in einer Dosierung von 2,5 mg über einen Zeitraum von vier Wochen verabreicht und dann schrittweise über einen Zeitraum von fünf Wochen je nach Verträglichkeit auf die tägliche Erhaltungsdosis titriert, die erforderlich ist, um einen Phe-Wert von 120 bis 600 µmol/L zu erreichen, was drei aufeinander folgende Injektionen täglich mit einer Fertigspritze erfordern kann. Aufgrund der erforderlichen Dosistitration kann es bei einigen Patienten längere Zeit dauern, bis eine wirksame Dosis erreicht ist. Eine internationale Leitlinie empfiehlt, die Behandlung mit Pegvaliase wegen mangelnder Wirksamkeit erst nach 52 Wochen abubrechen.[69]

Aufgrund des Potenzials für eine akute systemische Überempfindlichkeitsreaktion ist während der Induktion und Titration eine Prämedikation mit einem H1-Rezeptor-Antagonisten, H2-Rezeptor-Antagonisten und einem fiebersenkenden Mittel vor jeder Pegvaliase-Dosis erforderlich.[20] Die erste Verabreichung sollte unter Aufsicht einer medizinischen Fachkraft erfolgen, und die Patienten sollten mindestens über 6 Monate nach jeder Injektion mindestens 60 Minuten lang genau beobachtet werden. Die Patienten müssen während der Behandlung mit Pegvaliase stets eine Adrenalin-Injektionshilfe bei sich tragen.[20] Mindestens in den ersten sechs Monaten der Behandlung muss bei der Selbstinjektion ein Beobachter während und mindestens 60 Minuten nach jeder Verabreichung anwesend sein.

Eine systematische Übersicht der ACMG identifizierte neun Pegvaliase-Studien, die mit überwiegend weißen, nicht-hispanischen Teilnehmern durchgeführt wurden.[32] Die Phe-Werte wurden durch Pegvaliase im Vergleich zu einem Phe-armen Ernährungsmanagement allein oder einem Phe-armen Ernährungsmanagement in Kombination mit Sapropterin gesenkt: In zwei Studien sanken die Phe-Werte gegenüber dem Ausgangswert um 20 % bis 59 %, und mehr als 75 % der Patienten erreichten Phe-Werte unter 360 µmol/L.[32] Pegvaliase wurde jedoch nicht mit einer Verbesserung der kurzfristigen kognitiven Ergebnisse oder der Gemütssymptome in Verbindung gebracht, obwohl es in einer Langzeitstudie zu einer Verbesserung einiger Unterskalenwerte der ADHD Rating Scale kam.[32]

Pegvaliase wird in den europäischen Leitlinien formal als neue Behandlung benannt.[14, 18] Einige neuere Leitlinien betrachten spezifisch die Pegvaliase-Behandlung: etwa Longo et al. [69]. Hier wird jedoch auch explizit davor gewarnt, Pegvaliase für Erwachsene mit kognitiven oder psychischen Problemen zu empfehlen, die sie daran hindern könnten, unerwünschte Ereignisse zu erkennen oder mitzuteilen. Entsprechendes gilt bei fehlendem Zugang zu geschulten Beobachtern oder Notfalldiensten. Leitlinien für das Ernährungsmanagement bei

PKU unter Pegvaliase-Therapie [68, 71] besagen, dass die Pegvaliase-Behandlung es Erwachsenen mit PKU ermöglicht, Phe-Werte im Blut unter Grenzwert von 360 µmol/L zu erreichen und zu halten, während sie eine uneingeschränkte Ernährung zu sich nehmen.[68, 71] Für die Betreuung und Überwachung von PKU-Patienten, die mit Pegvaliase behandelt werden, wird ein multidisziplinäres Team empfohlen, das mindestens aus einem Arzt oder einer Krankenschwester für Stoffwechselkrankheiten und einem Diätassistenten für Stoffwechselkrankheiten sowie aus Krankenschwestern, Psychologen, Sozialarbeitern, Koordinatoren und häuslichen Betreuern besteht.[68, 71] Die Kliniken sollten wöchentlich mit den Patienten in Kontakt stehen, um die Behandlungstoleranz zu beurteilen und Unterstützung zu leisten, und der medizinische und ernährungstechnische Fortschritt sollte während des Behandlungsbeginns und der Titration alle 2-4 Monate überwacht werden.[68]

Insgesamt besteht trotz der zwei zugelassenen Therapien weiterhin ein deutlicher ungedeckter medizinischer Bedarf für Patienten mit PKU, insbesondere für diejenigen mit schwerer Erkrankung, die durch Sapropterin – bei etwa zwei Drittel aller PKU-Patienten – nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Ebenso für pädiatrische Patienten, zumal diese unter 16 Jahren nicht im Anwendungsbereich von Pegvaliase enthalten sind.

### **Zielpopulation von Sepiapterin**

Die Zielpopulation von Sepiapterin gemäß Fachinformation ist *„die Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie (PKU).“*[78] Die Anwendung von Sepiapterin zielt dabei auf den therapeutischen Bedarf ab (siehe Abschnitt 3.2.2).

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Phe-armes Ernährungsmanagement ist eine wichtige Basismaßnahme der Therapie. Dennoch bleibt PKU auch bei frühzeitiger Diagnose und kontinuierlichem Ernährungsmanagement mit einer erheblichen Krankheitslast und suboptimalen Behandlungsergebnissen verbunden.[5, 10, 11] Die Behandlungsziele werden durch ein Phe-armes Ernährungsmanagement nicht optimal erfüllt, und auch die bestehenden medikamentösen Therapieoptionen können den therapeutischen Bedarf nicht voll decken.

#### Nichteinhaltung des Ernährungsmanagements und der Phe-Zielwerte

Trotz einer gewissen verfügbaren Auswahl von eiweißarmen Lebensmitteln und medikamentöser Behandlung für PKU-Patienten werden die therapeutischen Phe-Werte nicht immer optimal eingehalten. Die Einhaltung der empfohlenen Phe-Zielwerte im Blut scheint dabei vom Alter des Patienten abzuhängen.

Eine retrospektive Studie in zehn europäischen Ländern, darunter auch Deutschland, die Daten von 1.921 in Zentren behandelten PKU-Patienten auswertete, berichtete über mit dem Alter zunehmende Phe-Werte im Blut und Schwankungen.[79] So lag der Anteil von Proben, die innerhalb oder unterhalb der Richtwerte lagen, bei Patienten über 16 Jahren nur noch bei 65 % [79] – trotz eines Studiensettings, in dem die nicht mehr ärztlich kontrollierten Patienten nicht erfasst sind. Ein aktueller systematischer Review und Metaanalyse von überwiegend europäischen Studien untersuchte den Zusammenhang von Alter und Proteinaufnahme und Phe-Toleranz: Hier bestätigte sich die Altersabhängigkeit. Ab Beginn der Adoleszenz bestand die höchste Proteinaufnahme, aber auch höchste Phe-Toleranz, wohingegen im frühen Kindesalter Aufnahme und Toleranz deutlich geringer ausgeprägt waren.[72]

Die derzeitigen europäischen Behandlungsziele verhindern möglicherweise nicht vollständig das Risiko, PKU-assoziierte Komorbiditäten zu entwickeln. Kognitive und neurologische Beeinträchtigungen sind unvermeidlich, wenn die Phe-Plasmawerte häufig über die empfohlenen Werte ansteigen, vor allem in der Kindheit.[8] In einer Studie war rechnerisch jede Erhöhung der Phe-Werte um 100 µmol/L im Laufe des Lebens mit einem Rückgang des IQ um 1,8 bis 3,8 Punkte assoziiert und die Kontrolle über die Ernährung wurde mit höherem Alter schlechter, auch der IQ nahm mit dem Alter ab. Es fand sich auch eine inverse Korrelation zwischen dem mittleren Phe-Lebenszeitwert und den neurokognitiven Funktionen im Alter von 12 Jahren.[5] Eine strikte Einhaltung des Ernährungsmanagements und der Kontrolle des Phe-Wertes (insbesondere im Vorschulalter, im Alter von 5 bis 7 Jahren und idealerweise bis zum Alter von 12 Jahren) kann sich positiv auf die Aufgabenleistung, die Impulskontrolle und die Aufmerksamkeitskontrolle im späteren Leben auswirken.[80] Vor dem Alter von 12 Jahren kann der IQ durch erhöhte Phe-Werte und häufige Schwankungen stark beeinträchtigt werden, während der IQ bei Patienten über 12 Jahren stabil bleiben kann, obwohl die Gehirnentwicklung bis ins frühe Erwachsenenalter andauert.[8] Unabhängig davon wird in den Leitlinien empfohlen, die diätetische Behandlung lebenslang fortzusetzen [14, 67]:

Denn früh in der Kindheit behandelte Patienten, die als Erwachsene ein Phe-armes Ernährungsmanagement beenden, haben ein erhöhtes Risiko für Veränderungen der elektrischen Aktivität im Gehirn, eine verringerte Knochenmineraldichte, geringfügige neurologische Anomalien (z. B. schnelle Reflexe und Tremor), langsame Informationsverarbeitung, langsame motorische Reaktion und eine verringerte Aufmerksamkeitsspanne.[8] Es besteht ein Zusammenhang zwischen nachteiligen Auswirkungen auf Aufmerksamkeit, Exekutivfunktion, Gedächtnis sowie Stimmung und erhöhten Phe-Werten als Folge der Nichteinhaltung eines strengen Ernährungsmanagements im Jugend- und Erwachsenenalter.[3] Umgekehrt kann ein Phe-armes Ernährungsmanagement die neurokognitiven Symptome verbessern, insbesondere wenn die Phe-Werte im Blut auf einen normalen Bereich titriert wurden.[81] Bei Erwachsenen können sich auch Defizite bei den exekutiven Funktionen entwickeln, was ihre Fähigkeit beeinträchtigen kann, die Komplexität der Ernährung zu bewältigen.[42] Die Nichteinhaltung des Ernährungsmanagements und der Verlust der Stoffwechselkontrolle während des Jugend- und Erwachsenenalters werden mit erheblichen negativen Auswirkungen auf Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, Reaktionszeiten, Gedächtnis und Stimmung in Verbindung gebracht.[3, 14] Erwachsene, die ihr Ernährungsmanagement über einen längeren Zeitraum ausgesetzt haben, können auch Enzephalopathie, Tremor, Spastizität der unteren Extremitäten oder Sehstörungen entwickeln.[3]

Als wichtigstes PKU-Behandlungsversagen wird die Nichteinhaltung eines PKU-Ernährungsmanagements gesehen, wobei das Einhalten einer Phe-armen Diät mit zunehmendem Alter der Patienten abnimmt, was die langfristige Kontrolle der Phe-Werte im Blut erschwert.[18, 82, 83] Die Einhaltung des Ernährungsmanagements verschlechtert sich ab einem Alter von etwa 10 Jahren, zum Teil weil die Kinder die Verantwortung für ihre

Behandlung von den Betreuungspersonen übernehmen.[84] Auch der Schweregrad der Erkrankung spielt möglicherweise eine Rolle bei der Einhaltung des Ernährungsmanagements. In einem Expertenkonsens wurde diskutiert, dass die Fähigkeit von Erwachsenen mit PKU, mit einem Ernährungsmanagement den Phe-Wert im Blut lebenslang auf einem Wert von  $\leq 360 \mu\text{mol/L}$  zu halten, sich auf eine Minderheit von Patienten mit einem milderen Krankheitsbild beschränkt, und zwar bei erheblicher Disziplin und angemessenen Ressourcen.[42] Die Nichteinhaltung scheint bei Kindern und Jugendlichen mit klassischer PKU häufiger zu sein.[66, 85]

### **Hindernisse für die Einhaltung des Ernährungsmanagements**

Es gibt eine Vielzahl von Hindernissen für die langfristige Einhaltung eines Ernährungsmanagements. In der Literatur werden u. a. folgende Faktoren beschrieben, von denen die wichtigsten in Tabelle 3-3 dargestellt sind: eingeschränkte Auswahl an Lebensmitteln, eine vom Rest der Familie abweichende Ernährungsweise, mangelnde Unterstützung durch Familie und Freunde, soziale Ausgrenzung, wahrgenommener sozialer Druck, aufwändiges tägliches Wiegen von Lebensmitteln, zeitaufwändiger Umgang mit der Ernährung, Ermüdung durch das PKU-Ernährungsmanagement, schwankende Stimmungslage, Verlagerung der Verantwortung für das Management von den Eltern auf die Jugendlichen, sozioökonomischer Status und hohe Kosten für medizinische Nahrungsmittel, teils fehlende Erstattungsfähigkeit für Aminosäuremischungen und eiweißarme Nahrungsmittel, schlechter Geschmack.[1, 14, 41, 42, 66, 86] Auch körperliche oder verhaltensbedingte Ernährungsschwierigkeiten, die die Patienten aufgrund ihrer Erkrankung haben, können die Einhaltung eines strengen Ernährungsmanagements zusätzlich erschweren.[84]

Tabelle 3-3: Überblick wichtiger Hindernisse für die langfristige Einhaltung eines Ernährungsmanagements

| Arten der diätetischen Behandlung                                                                                                                                                                                                      | Haupthindernisse für die langfristige Einhaltung von Ernährungsmanagement                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eiweißarme Ernährung</li> <li>• Phe-freie medizinische Lebensmittel</li> <li>• Modifizierte eiweißarme Produkte</li> <li>• Glykomakropeptid</li> <li>• Hohe Konzentration von LNAA</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschmack, mangelnde Vielfalt der PKU-Diät</li> <li>• Hohe Kosten für medizinische Lebensmittel*</li> <li>• Risiko der Unterernährung</li> <li>• Vermehrte gastrointestinale Probleme durch das veränderte Mikrobiom</li> <li>• Soziale Stigmatisierung und Barrieren (Angst, Depression, Müdigkeit)</li> <li>• Erstattungsbedingungen/Krankenversicherung</li> </ul> |

\* Es werden von den Krankenkassen keine (Mehr-)Kosten für Lebensmittel übernommen

**Abkürzungen:** LNAA: große neutrale Aminosäure; Phe: Phenylalanin; PKU: Phenylketonurie

Das Leben von PKU-Patienten wird durch die Notwendigkeit der Einhaltung und Bewältigung des äußerst restriktiven Ernährungsmanagements erheblich beeinträchtigt.[32, 39] Erhöhte Phe-Werte im Blut erhöhen das Risiko für die Entwicklung neuropsychologischer Komorbiditäten wie Angstzustände und Depressionen, die sich bei Patienten, die sich schuldig fühlen, weil sie ihr medizinisches Ernährungsmanagement nicht einhalten, noch verschlimmern können.[42] Diätetische Einschränkungen können für die Patienten und ihre Familien Stress bedeuten; die Patienten könnten aufgrund ihrer Angst vor bestimmten Lebensmitteln oder aufgrund von Scham und Schuldgefühlen in Bezug auf das Essen sogar Essstörungen entwickeln.[14, 39, 42] Die Einnahme von Phe-freien L-Aminosäurepräparate ist belastend, es kann sich sogar eine Nahrungsmittel-Neophobie entwickeln. Auf der anderen Seite besteht bei PKU-Patienten ein erhöhtes Risiko, übergewichtig zu werden, da PKU auch eine Stoffwechselstörung ist.[42] Erwachsene Patienten berichten oft von einem gestörten Verhältnis zum Essen, wobei mehr als die Hälfte der Patienten Schwierigkeiten hat, ihr Gewicht zu kontrollieren.[41]

### Negative Folgen einer eiweißarmen Ernährung bzw. des Ernährungsmanagements selbst

Trotz – oder wegen – des strengen Ernährungsmanagements mit niedrigem Phe-Gehalt sind krankheitsbedingte Schäden wahrscheinlich.[5, 8] So kommt es bei Kindern und Jugendlichen, die früh mit einem Phe-armen Ernährungsmanagement behandelt werden, zu Wachstumsverzögerungen, einem überhöhten Body-Mass-Index (BMI) und einem Mangel an Kalzium, Cholesterin, Kupfer, Selen, Zink und langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren (LC-PUFAs).[5] Letztere sind für die Entwicklung des Gehirns und der Netzhaut von entscheidender Bedeutung, so dass bei einem Mangel kognitive und visuelle Beeinträchtigungen auftreten können, während bei einem Selenmangel erhebliche neuropsychologische Beeinträchtigungen auftreten können.

### *Osteoporose*

Kinder und Jugendliche, die frühzeitig mit einem Ernährungsmanagement behandelt werden, haben im Vergleich zu Kontrollpersonen auch einen deutlich schwächeren Knochenaufbau und mit zunehmendem Alter das Risiko einer Knochenerkrankung.[5] Ein Mangel an Kalzium, Vitamin D und Eiweiß kann auch für eine Abnahme der Knochenmassendichte, Osteoporose und Osteopenie bei Erwachsenen mit PKU verantwortlich sein.[5] Eine andere Studie untersuchte die Knochengesundheit junger Erwachsener mit PKU, die entweder die diätetische Behandlung fortsetzten oder abbrachen: Hier zeigte sich, dass im Vergleich zur Fortführung das Absetzen eines PKU-Ernährungsmanagements negative Auswirkungen auf Knochen und Muskeln hatte.[87]

### *Vitaminmangel insbesondere an B6 und B12*

Bei Erwachsenen mit PKU, die ein Phe- und Protein-restriktives Ernährungsmanagement einhalten, kann es im Vergleich zu Nicht-PKU-Patienten weiterhin zu einem Mangel an Vitamin B6 und B12, einer verminderten Arachidonsäure im Plasma und einer verminderten Docosahexaensäure im Plasma und in den roten Blutkörperchen, einer Hypertriglyceridämie und einem erhöhten Verhältnis zwischen Gesamtcholesterin und Lipiden hoher Dichte kommen.[5] Wird jedoch das Ernährungsmanagement gelockert oder ganz eingestellt, so besteht im Vergleich zu Patienten, die ein strenges Ernährungsmanagement einhalten, ein höheres Risiko für einen Vitamin-B12-Mangel.[88] Vitamin-B12-Mangel wird eine Rolle bei der Entwicklung von Demenz, Anämie, Glossitis, Rückenmarksdegeneration, peripherer Neuropathie und psychiatrischen Problemen wie Psychosen oder Depressionen zugeschrieben.

### *Adipositas und kardiovaskuläre Komplikationen*

Unabhängig vom Alter nehmen Patienten mit einem Phe-restriktiven Ernährungsmanagement im Allgemeinen mehr Kalorien in Form von Fett und Kohlenhydraten zu sich. Die Anzahl der Kalorien aus verdaulichen Kohlenhydraten ist bei Patienten, die ein PKU-Ernährungsmanagement einhalten, in der Regel höher als ohne. Daher können Patienten, die ein PKU-Ernährungsmanagement einhalten, neben dem Risiko der Fettleibigkeit auch Probleme mit der Regulierung der Glukosehomöostase haben, was zu Typ-2-Diabetes führen kann.[89] Außerdem sind übergewichtige PKU-Patienten anfällig für die Entwicklung des metabolischen Syndroms, also einer Kombination aus Diabetes, Bluthochdruck und Fettleibigkeit. Eine Studie an 27 Jugendlichen und Erwachsenen mit PKU, die ein Phe-armes Ernährungsmanagement einhielten, zeigte, dass nicht nur die Phe-Werte stark schwankten, sondern dass 15 % der Patienten signifikant erhöhte Low-Density-Lipoproteine (LDL), erhöhte Triglyceride und verringerte High-Density-Lipoproteine (HDL) aufwiesen, was ein Risiko für Herzerkrankungen darstellt.[90]

### *Chronische Nierenerkrankung und gastrointestinale Störungen*

Phe-freie L-Aminosäure-Ergänzungen können aufgrund der Hyperosmolarität auch zu Störungen im Magen-Darm-Trakt führen. Bei Kleinkindern wurde über Bauchschmerzen,

Verstopfung und Durchfall berichtet. Bei Erwachsenen, die Phe-freie L-Aminosäure-Ergänzungen einnehmen, wurde über eine verringerte glomeruläre Filtrationsrate und Proteinurie, somit eine relevante Nierenerkrankung berichtet.[14, 16] In einer deutschen Studie fand sich bei rund einem Fünftel aller Patienten, die einem spezifischen Ernährungsmanagement folgten, im Erwachsenenalter eine relevante Nierenfunktionsstörung mit Proteinurie.[45]

Darüber hinaus kann eine Phe-arme Ernährung zu Mikronährstoffmangel führen, insbesondere bei Patienten, die keine Aminosäuremischung mehr zu sich nehmen, aber ihre Proteinzufuhr weiterhin einschränken.[42] Die Beweise für die Wirksamkeit einer Supplementierung mit großen neutralen Aminosäuren (LNAA) sind nach wie vor begrenzt; außerdem gibt es einige Probleme bei der Verwendung bei Kleinkindern und schwangeren Frauen sowie Bedenken hinsichtlich der Verwendung in Verbindung mit psychotropen Medikamenten.[40]

Insgesamt ist laut einer internationalen Expertenkonsensgruppe die langfristige Wirksamkeit des medizinischen Ernährungsmanagements für Erwachsene mit PKU begrenzt und die Behandlungslast hoch.[42] Ein wichtiger Grund hierfür ist, dass das notwendige, aufwändige Ernährungsmanagement für Patienten und ihre Familien sowie Betreuungspersonen eine relevante Belastung darstellt. Entsprechend wird dieses nur teilweise umgesetzt, was neben der Lebensqualität auch mit auf die Kosten zurückzuführen ist. Angesichts der Einschränkungen und Herausforderungen, die das Ernährungsmanagement allein mit sich bringt, sollten den Patienten pharmakologische Behandlungen angeboten werden, wenn sie verfügbar sind.[42, 91]

### **Therapeutischer Bedarf mit Sapropterin**

Die Ansprechraten auf Sapropterin in Studien lagen zwischen 20 % und 56 % bei PKU [76, 77, 92], wobei das Ansprechen je nach Ausgangs-Phe-Werten im Blut variierte.[77] Übersichtsarbeiten aus Nordamerika haben dabei gezeigt, dass bei Patienten mit klassischer PKU die Phe-Werte insbesondere langfristig erhöht blieben.[93] Infolgedessen können die Patienten trotz der Behandlung mit Sapropterin unter den klinischen Folgen von unkontrollierten Phe-Werten, neuropsychologischen Komorbiditäten wie Angst und Depression, verringerter Knochenmineraldichte, langsamer Informationsverarbeitung, langsamer motorischer Reaktion und verringerter Aufmerksamkeitsspanne leiden.[8, 42]

Eine Studie an 37 PKU-Patienten im Alter von 10 bis 49 Jahren, die mit Sapropterin behandelt wurden, berichtet, dass nur 17 Patienten auf die Sapropterin-Behandlung ansprachen und nur 11 es schafften, eine angemessene Phe-Kontrolle aufrechtzuerhalten, während sie ein weniger restriktives Ernährungsmanagement einhielten.[75] Die Behandlung mit Sapropterin senkt scheinbar zudem den Gehalt an Folsäure, Eisen und den Vitaminen B6, B12 und D, so dass mehr Nahrungsergänzungsmittel erforderlich waren, um die empfohlenen Tagesdosen (RDA) für Mikronährstoffe zu erreichen.[32]

Grundsätzlich wird Sapropterin nur bei einer Untergruppe von Patienten eingesetzt, die auf BH<sub>4</sub> ansprechen. Auch wenn die Phe-Toleranz bei einigen Patienten erhöht wird, so benötigen die meisten weiterhin ein Phe-armes Ernährungsmanagement und medizinische Nahrungsmittel in Verbindung mit Sapropterin.[3, 69, 70] Es ist derzeit nicht belegt, ob die erhöhte Phe-Aufnahme bei der Behandlung mit Sapropterin es den Patienten ermöglicht, die Einnahme von Phe-freiem Eiweißersatz zu beenden, ohne dass es zu einem Nährstoffmangel kommt. Und es gibt keine Belege für die Korrelation zwischen der durchschnittlichen zusätzlichen Phe-Menge, die toleriert wird, und der genauen Menge an zusätzlichem Eiweiß, die die Patienten zu sich nehmen konnten. Darüber hinaus wurde in HTA-Bewertungen von Sapropterin hervorgehoben, dass die Senkung des Phe-Werts durch die Behandlung nicht mit einer Verringerung der Abhängigkeit der Patienten von einem eiweißbeschränkten Ernährungsmanagement in Verbindung gebracht wurde, was ein wichtiges Ergebnis für die Patienten ist.[56, 94] Obwohl Sapropterin seit mehr als 15 Jahren zugelassen und verfügbar ist, ist der Anteil der Patienten, die Sapropterin erhalten, heute weiterhin gering.[13]

### **Therapeutischer Bedarf mit Pegvaliase**

Pegvaliase ist eine weitere pharmakologische Behandlungsmöglichkeit, hat jedoch einige spezifische Limitationen: Es besteht eine Zulassung nur für Patienten ab 16 Jahren mit PKU und Phe-Werten von mehr als 600 µmol/L im Blut trotz vorheriger Behandlung mit verfügbaren Behandlungsoptionen. Pegvaliase wird durch subkutane Injektion verabreicht und die Dosis muss eintitriert werden.[20] Da sich Anti-Pegvaliase-Antikörper entwickeln können, ist eine kontinuierliche Behandlung erforderlich, und es kann Monate dauern, bis Pegvaliase voll wirksam wird. In den Leitlinien wird empfohlen, Pegvaliase abzusetzen, wenn sich innerhalb von 52 Wochen nach Beginn der Behandlung kein Nutzen zeigt.[69] Während der Einleitung und Titrierung der Pegvaliase-Behandlung sollten die Patienten eine gleichbleibende Ernährung und Eiweißzufuhr beibehalten (wie vor Beginn der Behandlung). Während der Optimierung der Pegvaliase-Dosis kann die natürliche Eiweißzufuhr dann schrittweise auf der Grundlage der Phe-Werte im Blut und des Wohlbefindens der Patienten erhöht und die Eiweißsubstitution bei Bedarf reduziert werden. Dies erfordert eine engmaschige Überwachung der Blut-Phe-Werte und eine Anpassung der Ernährung und der Dosis, bis die Ernährung normalisiert ist und die niedrigen Blut-Phe-Werte beibehalten werden.[69, 71] Wie bei Sapropterin ist bis heute die Evidenz für eine konsistente Erhöhung der täglichen Zufuhr von natürlichem Eiweiß bei der Behandlung mit Pegvaliase unklar.

Unerwünschte Wirkungen von Pegvaliase können problematisch sein und erfordern eine Überwachung durch medizinisches Fachpersonal. Dazu können Arthralgie, Erythem, Kopfschmerzen, Reaktionen an der Injektionsstelle, Aktivierung des Immunsystems und Anaphylaxie gehören.[18] Alle Patienten meldeten mindestens ein unerwünschtes Ereignis im Zusammenhang mit Pegvaliase während der Studien PRISM-1 und PRISM-2. Während die meisten unerwünschten Ereignisse leicht oder mittelschwer waren, ist zu beachten, dass PRISM-2 Patienten umfasste, die bereits zuvor mit Pegvaliase behandelt worden waren und eine gute Verträglichkeit gezeigt hatten.[95] Zu den schwerwiegenden unerwünschten

Ereignissen gehörten anaphylaktische Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen.[95] Anaphylaxie kann jederzeit während der Behandlung auftreten, die meisten Episoden traten jedoch innerhalb einer Stunde nach der Verabreichung auf und waren in den ersten sechs Monaten der Behandlung häufiger.[20, 69] Daher erfordert die Behandlung mit Pegvaliase aufgrund möglicher Überempfindlichkeitsreaktionen eine genaue Überwachung durch Patienten, geschulte Beobachter oder medizinisches Fachpersonal, und die Patienten sollten darin geschult werden, Epinephrin-Autoinjektoren mit sich zu führen und zu verabreichen.[20] Zudem bevorzugen in Umfragen Patienten mit PKU orale Behandlungen gegenüber Injektionen wie bei Pegvaliase.[10] Vor allem aber ist die Behandlung der PKU mit Pegvaliase nur für einen Teil der Patienten mit PKU zugelassen, nämlich ab 16 Jahren mit PKU und Phe-Werten von mehr als 600 µmol/L im Blut trotz vorheriger Behandlung mit verfügbaren Behandlungsoptionen.[20]

### **Zusammenfassung**

Obwohl Neugeborenen-Screening-Programme und ein Phe-armes Ernährungsmanagement als Behandlungsoption bei der Verhinderung schwerer Behinderungen bei Patienten mit PKU grundsätzlich erfolgreich sind, ist die diätetische Behandlung belastend für Patienten und Betreuungspersonen, und oft wird das Phe-arme Ernährungsmanagement schlecht befolgt. Häufig ist das Management des Phe-Werts im Blut durch diätische Maßnahmen suboptimal.[5, 10, 11] 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.[14, 17]

Bei Sapropterin ist die Ansprechrate niedrig, es besteht eine nicht sehr starke Phe-Reduktion im Blut und eine minimale Wirksamkeit bei Patienten mit klassischer PKU. Oft kann bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung der Phe-Zielwerte das Ernährungsmanagement nur wenig gelockert werden. Weiterhin ist Sapropterin nur bei Patienten mit einer auf BH<sub>4</sub> ansprechenden PKU indiziert: Gerade aber bei Patienten mit klassischer PKU oder solchen, die nicht auf BH<sub>4</sub> ansprechen, ist der ungedeckte Bedarf angesichts fehlender Behandlungsmöglichkeiten besonders hoch. Die unzureichende Kontrolle des Phe-Werts im Blut stellt selbst für diejenigen, die mit Sapropterin behandelt werden und darauf ansprechen, weiterhin eine Herausforderung dar, und die Patienten werden weiterhin durch die mit unkontrolliertem Phe verbundenen Komorbiditäten belastet.

Pegvaliase benötigt kein Ansprechen auf BH<sub>4</sub> als Voraussetzung für eine Behandlung. 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.[20] Darüber hinaus ist die subkutane Verabreichung mit dem Risiko von schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden, die von einem multidisziplinären Behandlungsteam unterstützt werden muss, um eine angemessene Überwachung des Patienten zu gewährleisten.

Insgesamt werden daher neue Behandlungen benötigt, die verträglich sind und zugleich eine hohe Ansprechrate haben, so dass das lebenslang notwendige Ernährungsmanagement weniger einschränkend wird und letztlich die Therapie durch bessere Zielerreichung der Phe-Werte langfristig zu einem besseren Verlauf beiträgt, wie dies für Sephience<sup>TM</sup> der Fall ist.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

#### Inzidenz

Ein Neugeborenencreening für PKU ist in fast allen europäischen Ländern üblich.[14, 16] Da es sich um eine genetisch bedingte, bei Geburt erkennbare Erkrankung handelt, bildet die Inzidenz in der Neugeborenen-Population die Geburtsinzidenz für Deutschland gut ab – ein Neugeborenencreening auf PKU ist in Deutschland seit 1969 flächendeckend etabliert und erreicht eine nahezu vollständige Abdeckung. Im Screening werden über viele Jahre jährlich im Mittel und median 137 neue Patienten mit allen Formen von Hyperphenylalaninämie und im Mittel 66 Patienten mit PKU identifiziert (Tabelle 3-4). Für das letzte verfügbare Berichtsjahr 2022 wurden 148 Fälle berichtet, davon 57 mit bestätigter PKU, was einer Geburtsinzidenz von 1:4.951 bzw. 1:12.856 in Deutschland entspricht.

Tabelle 3-4: Jährliche Inzidenz der PKU in Deutschland aus dem NBS-Bericht

| <b>Jahr</b>                       | <b>Gesamtzahl der<br/>Neugeborenen</b> | <b>Bestätigte<br/>PKU-Fälle</b> | <b>Alle<br/>Hyperphenylalaninämie-<br/>Fälle</b> |
|-----------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------|
| 2022                              | 732.791                                | 57                              | 148<br>(incl. 2 BH <sub>4</sub> -Kofaktormangel) |
| 2021                              | 795.492                                | 49                              | 120                                              |
| 2020                              | 773.144                                | 77                              | 149<br>(incl. 2 Kofaktormangel)                  |
| 2019                              | 778.090                                | 59                              | 151                                              |
| 2018                              | 787.523                                | 73                              | 157                                              |
| 2017                              | 784.900                                | 71                              | 157                                              |
| 2016                              | 792.131                                | 70                              | 148<br>(incl. 1 Kofaktormangel)                  |
| 2015                              | 737.575                                | 65                              | 149<br>(incl. 1 Kofaktormangel)                  |
| 2014                              | 714.927                                | 70                              | 137<br>(incl. 1 Kofaktormangel)                  |
| 2013                              | 682.069                                | 66                              | 129<br>(incl. 2 Kofaktormangel)                  |
| 2012                              | 673.544                                | 63                              | 126                                              |
| 2011                              | 662.685                                | 58                              | 115<br>(incl. 1 Kofaktormangel)                  |
| 2010                              | 677.947                                | 73                              | 135<br>(incl. 1 Kofaktormangel)                  |
| 2009                              | 665.126                                | 60                              | 123                                              |
| 2008                              | 682.514                                | 65                              | 140                                              |
| 2007                              | 684.862                                | 56                              | 120                                              |
| 2006                              | 672.724                                | 116*                            |                                                  |
| 2005                              | 687.963                                | 118*                            |                                                  |
| 2004                              | 705.622                                | 92                              | 158<br>(incl. 1 Kofaktormangel)                  |
| <b>Mittel<br/>aller<br/>Jahre</b> | <b>721.000</b>                         | <b>66</b>                       | <b>137</b>                                       |

\* PKU/HPA gepoolt

Abkürzungen: HPA: Hyperphenylalaninämie; NBS: Neugeborenencreening; PKU: Phenylketonurie

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening, Nationale Screeningberichte <https://www.screening-dgns.de/reports.php> (Link überprüft 12.05.2025)

Damit liegt die Inzidenz in Deutschland derzeit etwas häufiger (für alle Hyperphenylalaninämien) bzw. seltener (für PKU-Fälle) als 1:10.000 Lebendgeburten. Die Zahl 1:10.000 wird meist als Zahl für Europa in der Literatur [14, 16] und auch in Orphanet (<https://www.orpha.net/de/disease/detail/716>; Link überprüft 12.05.2025) als Geburtsinzidenz angegeben.

### Prävalenz

Zur Ermittlung der Prävalenz werden mehrere methodisch unterschiedliche Ansätze dargestellt:

#### Ansatz 1) Hochrechnung Neugeborenencreening

Aus den Neugeborenen-Screeningberichten lassen sich näherungsweise von 1969 bis 2024 für 56 Jahre bei 66 neuen Patienten pro Jahr rund 3.696 prävalente Patienten mit PKU ableiten – unter den vereinfachenden Annahmen konstanter Geburtenzahl, gleichbleibender Inzidenz und unter Vernachlässigung von jeglicher Mortalität. Nimmt man nun eine durchschnittliche Lebenserwartung in Deutschland von 80 Jahren an, so ergeben sich stark vereinfacht und – ohne beispielsweise krankheitsbedingte Mortalität – aus 66 Patienten/Jahr x 80 Jahre etwa **5.280 prävalente Patienten** mit PKU.

In der Literatur finden sich einige Studien, die spezifisch PKU-Patienten (definiert als Patienten mit  $\text{Phe} \geq 600 \mu\text{mol/L}$  im Blut) betrachten.[76, 96, 97] Zwei dieser Studien basieren auf aktuelleren Daten der letzten 10 Jahre und haben eine nationale deutsche Stichprobe untersucht (Lüders et al. [97] und Trefz et al 2015 [13]):

Lüders et al. [97] berichtet über die Anzahl der PKU-Patienten, die im Neugeborenencreening kumuliert über die Jahre von 2006 bis 2018 in einer Stichprobe von 9.218.538 Neugeborenen identifiziert wurden, und meldet über diesen Zeitraum insgesamt 842 PKU-Fälle, was einer Geburts-Prävalenz von 1:10.948 bzw. 9,1 pro 100.000 entspricht. Geht man von der Verhältniszahl 1:10.948 unter Vernachlässigung der Mortalität und 83,5 Millionen Menschen in Deutschland aus, so erhält man stark **vereinfacht 7.627 Patienten mit PKU**.

#### Exkurs: Veröffentlichung deutscher Analyse von Kassendaten

In einer Analyse von Krankenkassendaten bis 2015 ermittelten Trefz et al. [13] 377 PKU-Patienten in einer Gesamtstichprobe von 3.723.345, was einer Prävalenz von 10,13 pro 100.000 in der Bevölkerung entspricht.[13] PKU-Patienten in dieser Stichprobe hatten ein Durchschnittsalter von 50,9 Jahren (SD: 20,4 Jahre), waren zu 58,1 % weiblich und hatten eine höhere Komorbiditätsbelastung im Vergleich zu der gematchten Kontrollgruppe. Bei 83,5 Millionen Menschen in Deutschland ergäben sich 8.459 Patienten, wobei als wichtige Limitation insbesondere zu berücksichtigen ist, dass hier nur Erwachsene in der Analyse

betrachtet wurden. Es müsste also von der untersuchten Prävalenz bei Erwachsenen – für diese mittels Versorgungsdaten erhoben – auf die Prävalenz bei Kindern und damit die Gesamtbevölkerung extrapoliert werden. Angesichts einer angeborenen Erkrankung, für die beispielsweise medizinische Leitlinien altersspezifische Kontroll-Empfehlungen geben (siehe etwa Tabelle 3-2), erscheint eine solche Extrapolation auf Kinder sehr problematisch. Dies gilt umso mehr, als ein Teil der Erwachsenen vor und ein Teil nach der Einführung des Neugeborenen-Screenings in Deutschland geboren wurde. Es bestehen somit deutlich verzerrende Effekte, um Aussagen für die Gesamtbevölkerung zu treffen. Deshalb wird diese Analyse nicht zur Spannenbildung der Prävalenz herangezogen.

### Ansatz 2: ambulantes Leistungsgeschehen

Eine weitere veröffentlichte Analyse hat die Datenjahre 2008 bis 2011 des gesamten deutschen ambulanten Leistungsgeschehens betrachtet.[98] Basierend auf einer Analyse der nationalen ambulanten ICD-10 Codes mit M2Q-Kriterium wird eine errechnete Zahl von 1.627 Patienten für PKU (mit ICD-10 „E70.0“) angegeben, die jedoch schwer nachvollziehbar ist. In der Analyse ergab sich auch eine Prävalenz von 7,3 bzw. 7,0 gesicherten PKU-Diagnosen je 100.000 Versicherte, was eine gewisse Unterschätzung im Vergleich zum Neugeborenen-Screening von 9,5 je 100.000 im selben Zeitraum nahelegt. Diese gewisse Unterschätzung mag auch durch das strikte verwendete M2Q-Kriterium (d. h. mindestens in zwei unterschiedlichen Quartalen eines Jahres eine gesicherte ICD-10-Diagnosekodierung) bedingt sein. Mit einem Verhältnis von 7,3 je 100.000 Versicherten ergeben sich rechnerisch bei 83,5 Millionen Bürgern in Deutschland insgesamt **6.096 Patienten** mit PKU.

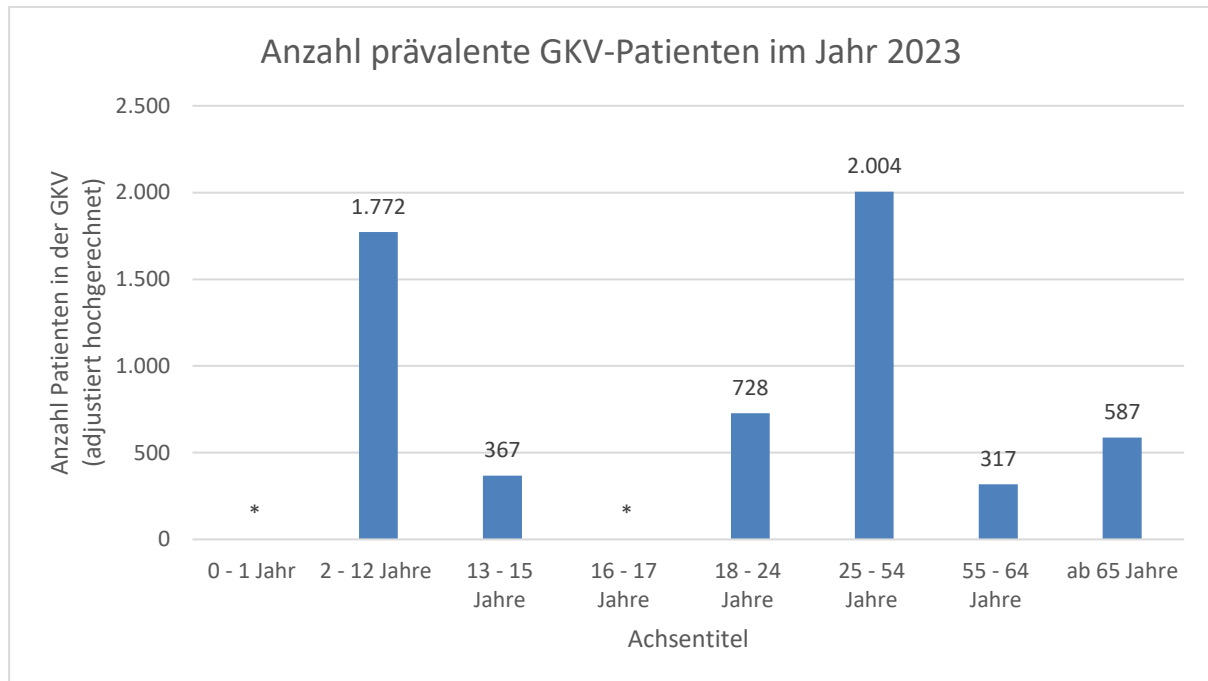
### Ansatz 3: Eigene Krankenkassendatenanalyse 2025

Eine aktuelle Analyse, basierend auf Abrechnungsdaten von gesetzlichen Krankenversicherungen, die im Rahmen der Deutschen Analysedatenbank für Versorgungsforschung und Evaluation (DADB) zur Verfügung stehen, zeigt folgende Aspekte [99]: Zur Ermittlung der von PKU betroffenen Patienten wurden die aktuellsten verfügbaren Daten (Datenjahr 2023) für alle einbezogenen gesetzlich versicherten Patienten auf das Vorliegen einer Diagnose der klassischen Phenylketonurie (ICD-10-GM: E70.0) oder anderer Hyperphenylalaninämien (ICD-10-GM: E70.1) untersucht, wobei das M1Q-Kriterium verwendet wurde (d. h. mindestens eine stationäre Primär- oder Sekundärdiagnose oder eine bestätigte ambulante Diagnose).

Es ergaben sich für das Jahr 2023 insgesamt 248 Patienten mit PKU in der Datenbank, was hochgerechnet für alle in der GKV Versicherten **6.105 prävalenten PKU-Patienten** entspricht.[99] Hochgerechnet auf alle Menschen in Deutschland ergeben sich bei einem GKV-Anteil von 88,8 % somit insgesamt 6.875 prävalente PKU-Patienten. Denn derzeit sind von etwa 83,6 Millionen Bundesbürgern (<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/inhalt.html>; Link überprüft 20.06.2025) etwa

74,257 Millionen in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert [100], d. h. 88,8 %.

Die Altersverteilung der Patienten ist in der folgenden Abbildung dargestellt:



**Abbildung 7: Altersverteilung prävalenter deutscher Patienten mit PKU (Jahr 2023)**

Dargestellt sind prävalente Patienten mit den Diagnosen E70.0 oder E70.1. für die GKV-Population basierend auf dem Datenjahr 2023.

\* bezeichnet Altersgruppen, für die aufgrund Fallzahl der Stichprobe <10 keine verlässliche Angabe möglich ist

Quelle: Eigene Darstellung PTC, Daten GFL 2025 [99]

Hinsichtlich der Geschlechts-Verteilung zeigten sich etwas mehr weibliche (53,2 %) als männliche Betroffene mit PKU in Deutschland.

Insgesamt ergeben sich damit aus den dargestellten Quellen zusammenfassend:

Tabelle 3-5: Prävalenz und Inzidenz im Überblick

|                                                                                                                                                                                                                                                                                | Prävalenz                                                                                                                                        | Inzidenz                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| PKU                                                                                                                                                                                                                                                                            | 6.875 Patienten<br>[Spanne: 5.280 – 7.627] *                                                                                                     | 66 Patienten/Jahr,<br><br>Langjährige Geburts-Inzidenz<br>(9,1 je 100.000 laut [97]) |
| Alter / Mortalität                                                                                                                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"><li>• Altersverteilung mit 29 % im Alter 0-12 Jahre #</li><li>• Mortalität insgesamt nicht auffällig</li></ul> |                                                                                      |
| Geschlecht                                                                                                                                                                                                                                                                     | Weibliches Geschlecht etwas häufiger betroffen<br>(53 % im Jahr 2023, [99].)                                                                     |                                                                                      |
| Angabe sind jeweils die <u>bevölkerungsbasierten</u> Schätzer für Deutschland.<br>* aus Krankenkassendatenanalyse 2025 [99]; Spanne aus Ansatz 1 (Neugeborenencreening)<br># aus Krankenkassendatenanalyse 2025 [99]: 1.772 im Alter 2-12 Jahre bei gesamt 6.105 Patienten GKV |                                                                                                                                                  |                                                                                      |

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| <b>Bezeichnung der Therapie<br/>(zu bewertendes Arzneimittel)</b>                                                            | <b>Anzahl der Patienten in<br/>der Zielpopulation<br/>(inklusive Angabe der<br/>Unsicherheit)</b> | <b>Anzahl der GKV-Patienten<br/>in der Zielpopulation<br/>(inklusive Angabe der<br/>Unsicherheit)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Behandlung von<br>Hyperphenylalaninämie (HPA)<br>bei erwachsenen und<br>pädiatrischen Patienten mit<br>Phenylketonurie (PKU) | 6.875 Patienten<br><br>[Spanne: 5.280 - 7.627]                                                    | 6.105 Patienten<br><br>[Spanne: 4.689 - 6.773]                                                        |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.*

Sepiapterin (Sephience™) ist für die Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie (PKU) zugelassen.[78] Dies definiert die Zielpopulation als Erwachsene und Kinder mit PKU.

In Abschnitt 3.2.3 wurden für die Prävalenz von PKU in Deutschland 6.875 Patienten (Kassendatenanalyse 2025) bei einer Spanne von 5.280 - 7.627 aus anderen Ansätzen ermittelt.

Von etwa 83,6 Millionen Bundesbürgern ([https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/\\_inhalt.html](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/_inhalt.html); Link überprüft 20.06.2025) sind etwa 74,257 Millionen in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert [100], d. h. 88,8 %.

Entsprechend ergibt sich für die Prävalenz in der GKV ein Wert von 6.105 mit einer Spanne zwischen 4.689 und 6.773 Patienten.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten*

sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Diagnose PKU wird heute fast ausschließlich im frühen Kindesalter beim Neugeborenen Screening gestellt. Es ist eine Vielzahl von Gendefekten bekannt, die die klinische PKU-Symptomatik verursachen (siehe Abschnitt 3.2.1). Es sind keine spezifischen Ursachen bekannt, weshalb eine Zu- oder Abnahme der Inzidenz in Europa erfolgen sollte. Entsprechend spielen für die Prävalenz die Bevölkerungsentwicklung, Mortalität sowie die Entwicklung der Geburtenzahl eine bedeutende Rolle. Alle diese Faktoren können nicht verlässlich prognostiziert werden, weshalb im Folgenden auf die Bevölkerungsentwicklung fokussiert wird.

### Bevölkerungsentwicklung

Derzeit geht das Statistische Bundesamt von folgender demographischer Entwicklung für die nächsten Jahre aus (Variante: „Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung“):

Tabelle 3-7: Erwartete Entwicklung der Einwohnerzahl und des Anteils der Einwohner mit Alter <18 Jahre in Deutschland bis 2029

| Jahr | Einwohnerzahl <18 Jahre<br>in Millionen (Anteil %) | Einwohnerzahl insgesamt in<br>Millionen |
|------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 2014 | 13,1 (16 %)                                        | 81,2                                    |
| 2015 | 13,3 (16 %)                                        | 82,2                                    |
| 2016 | 13,5 (16 %)                                        | 82,5                                    |
| 2017 | 13,5 (16 %)                                        | 82,8                                    |
| 2018 | 13,6 (16 %)                                        | 83,0                                    |
| 2019 | 13,7 (16 %)                                        | 83,2                                    |
| 2020 | 13,7 (17 %)                                        | 83,2                                    |
| 2021 | 13,9 (17 %)                                        | 83,2                                    |
| 2022 | 14,2 (17 %)                                        | 84,0                                    |
| 2023 | 14,3 (17 %)                                        | 84,0                                    |
| 2024 | 14,3 (17 %)                                        | 84,0                                    |
| 2025 | 14,3 (17 %)                                        | 84,0                                    |
| 2026 | 14,4 (17 %)                                        | 84,0                                    |
| 2027 | 14,4 (17 %)                                        | 83,9                                    |
| 2028 | 14,4 (17 %)                                        | 83,8                                    |
| 2029 | 14,4 (17 %)                                        | 83,8                                    |

Quelle: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/> (Annahmen G2, L2, W1; Daten und Link überprüft 20.06.2025)

Aus der Demographie ist somit insgesamt kaum eine Änderung zu erwarten: weder aus der Einwohnerzahl insgesamt noch aus der Verteilung Kinder versus Erwachsene. Inwieweit insbesondere ein Szenario mit hohem Wanderungssaldo („W3“) auftritt und auch die Fallzahl beeinflusst, ist heute nicht ausreichend sicher einzuschätzen, weshalb von keiner relevanten Beeinflussung durch die demographische Entwicklung für die nächsten Jahre ausgegangen wird.

Eine verlässliche Aussage zur zukünftigen Entwicklung der Mortalität von Patienten mit PKU lässt sich nicht treffen. Gleiches gilt für die Geburtenzahl, die implizit in der obigen Einwohnerzahl <18 Jahre beinhaltet ist und wenig Änderungen erwarten lässt.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)                                                           | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------|
| Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie (PKU) | Alle Patienten der Zielpopulation                                          | beträchtlich             | 6.105 Patienten<br><br>[Spanne: 4.689 - 6.773] |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergibt sich aus den Angaben für die Zielpopulation.

Aufgrund der in den Abschnitten 3.1.2 und 3.2.4 dargestellten Daten sowie der Beschreibung des Zusatznutzens und der Angabe der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in Modul 4A wurde der Zusatznutzen von Sepiapterin für die in Tabelle 3-8 genannte Patientengruppe bestimmt.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der

*Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war es, publizierte Angaben zur Beschreibung der Erkrankung, der Behandlung, zum medizinischen Bedarf und zu der relevanten Patientenpopulation zu identifizieren. Die Auswahl der Information erfolgte nach jeweils best-verfügbarer Evidenz. Bei unsicherer Datenlage wurden, wenn verfügbar, weitere Quellen zur Validierung herangezogen.

#### *Zu Abschnitt 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation*

Therapieleitlinien und weitere Informationen wurden, basierend auf den entsprechenden Suchen der Beratung mit dem G-BA identifiziert.[101] Weiterhin wurden die Seiten des IQWiG ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)), des Gemeinsamen Bundesausschusses ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) sowie des BfARM ([https://www.bfarm.de/DE/Home/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Home/_node.html)) nach den Suchbegriffen „PKU“, „Phenylketonurie“, sowie „Hyperphenylalaninämie“ (letztes Suchdatum jeweils 22.01.2025) durchsucht. Um weitere, vertiefende Angaben zu der Erkrankung zu erfassen, wurden in der bibliographischen Datenbank PubMed basierend auf den systematisch identifizierten Quellen und der jeweils zitierten Quelle weitere Literaturquellen identifiziert. Die zitierte Primärliteratur in gefundenen Arbeiten wurde händisch auf Relevanz geprüft und gegebenenfalls herangezogen.

#### *Zu Abschnitt 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung*

Die Darstellung des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung basiert auf den bereits in der Suche zu Abschnitt 3.2.1 identifizierten Quellen.

### *Zu Abschnitt 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland*

Basierend auf mittels Handsuche in der Literaturdatenbank Medline (Suchoberfläche PubMed) identifizierten systematischen Literaturübersichten wurde eine erste Datenbasis zu Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung erhalten.

Für den Überblick der Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz wird – unter Zuhilfenahme des ICD-Katalogs und OPS-Katalogs des BfARM ([https://www.bfarm.de/DE/Home/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Home/_node.html), Stand 20.06.2025) – auf die Informationen des Statistischen Bundesamtes zurückgegriffen ([https://www.destatis.de/DE/Home/\\_inhalt.html](https://www.destatis.de/DE/Home/_inhalt.html), Stand 20.06.2025).

Weiterhin wurde bereits 2024 eine gezielte Literaturrecherche (TLR) durchgeführt, um epidemiologische Schätzungen zur Prävalenz, Inzidenz und Geburtsinzidenz der PKU in Deutschland zu ermitteln:

### **PICOS-Kriterien zur Orientierung für den Umfang des TLR**

| <b>PICOS</b>                              | <b>Kriterien für die Zuschussfähigkeit</b>                                                                 |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Patienten</b>                          | Allgemeine Bevölkerung, repräsentative oder bevölkerungsbezogene Stichprobe                                |
| <b>Intervention/<br/>Vergleichsgruppe</b> | PKU                                                                                                        |
| <b>Ergebnisse</b>                         | - Epidemiologische Schätzungen auf Bevölkerungsebene:<br>- Prävalenz<br>- Inzidenz<br>- Geburtenhäufigkeit |
| <b>Studienart</b>                         | Prospektive oder retrospektive Studien; Überwachungsstudien                                                |
| <b>Sprache</b>                            | Englisch- oder deutschsprachig                                                                             |

**Abkürzungen:** PICOS: Population, Intervention, Komparator, Outcomes, Studiendesign; PKU: Phenylketonurie

Eine umfassende Suche in der veröffentlichten Literatur wurde in den folgenden Datenbanken über Ovid durchgeführt:

- MEDLINE
- Excerpta Medica, Embase

Das Screening wurde in zwei Stufen durchgeführt. Zunächst ein Titel-Abstract-Screening: Studien, die die Einschlusskriterien erfüllten (oder aufgrund von Unsicherheiten nicht ausgeschlossen werden konnten), wurden in der zweiten Stufe auf der Grundlage des Volltextes weiter bewertet. Beide Stufen wurden von zwei unabhängigen Bewertern durchgeführt. Bei Unstimmigkeiten, die nicht durch Diskussion gelöst werden konnten, wurde ein weiterer Bewerter hinzugezogen.

## Suchstrategie

Die Suchstrategie für diesen TLR wurde anhand eines konzeptionellen Ansatzes entwickelt, der Begriffe in Bezug auf die relevante Population (d. h. Personen mit PKU in Deutschland) und die Filter für das Studiendesign umfasste. Die Spezifität der Suchstrategien wurde bestätigt, indem sichergestellt wurde, dass die wichtigsten für den TLR relevanten Arbeiten identifiziert wurden. Die Suchstrategie ist im Folgenden dargestellt:

### TLR-Suchstrategie

|                         |                                                                                                                                                                            |               |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Database</b>         | MEDLINE, EMBASE                                                                                                                                                            |               |
| <b>Search Interface</b> | Ovid                                                                                                                                                                       |               |
| <b>Search date</b>      | 19.02.2024                                                                                                                                                                 |               |
| <b>Time Segment</b>     | 1974 to February 19, 2024                                                                                                                                                  |               |
| <b>#</b>                | <b>Keywords</b>                                                                                                                                                            | <b>Result</b> |
| 1                       | exp Phenylketonurias/                                                                                                                                                      | 16872         |
| 2                       | exp Hyperphenylalaninemia/                                                                                                                                                 | 1855          |
| 3                       | PKU.mp.                                                                                                                                                                    | 8575          |
| 4                       | (Hyperphenylalaninemia or Hyperphenylalaninaemia or Hyper-phenylalaninaemia or Hyperphenylalaninaemias or Hyper-phenylalaninaemias).mp.                                    | 3793          |
| 5                       | (phenylketonuria or Phenylketonurias or phenylketonuri*).mp.                                                                                                               | 19232         |
| 6                       | (Classic Phenylketonuria or classic* Phenylketonuria).mp.                                                                                                                  | 729           |
| 7                       | Classical Phenylketonuria.mp.                                                                                                                                              | 530           |
| 8                       | (Phenylalanine Hydroxylase Deficiency or Phenylalanine Hydroxylase Deficiency Disease or Phenylalanine 4-Hydroxylase or Phenylalanine 4 Hydroxylase or PAH deficiency).mp. | 848           |
| 9                       | or/1-8                                                                                                                                                                     | 20941         |
| 10                      | (epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw.                                                                                                                               | 221985        |
| 11                      | prevalence.ti,ab,kw.                                                                                                                                                       | 2002603       |
| 12                      | incidence.ti,ab,kw.                                                                                                                                                        | 2314805       |
| 13                      | Infant, Newborn, Diseases/ep [Epidemiology]                                                                                                                                | 4760          |
| 14                      | or/10-13                                                                                                                                                                   | 4263325       |
| 15                      | Claims data.kw.                                                                                                                                                            | 1371          |
| 16                      | reimbursement/ or health insurance/ or claims.mp.                                                                                                                          | 402543        |
| 17                      | funding/                                                                                                                                                                   | 85478         |
| 18                      | or/15-17                                                                                                                                                                   | 483534        |
| 19                      | 9 and (14 or 18)                                                                                                                                                           | 1762          |
| 20                      | letter/                                                                                                                                                                    | 2471388       |
| 21                      | note/                                                                                                                                                                      | 913425        |

|                         |                                                                                                                                                                            |                           |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <b>Database</b>         |                                                                                                                                                                            | MEDLINE, EMBASE           |
| <b>Search Interface</b> |                                                                                                                                                                            | Ovid                      |
| <b>Search date</b>      |                                                                                                                                                                            | 19.02.2024                |
| <b>Time Segment</b>     |                                                                                                                                                                            | 1974 to February 19, 2024 |
| <b>#</b>                | <b>Keywords</b>                                                                                                                                                            | <b>Result</b>             |
| 22                      | editorial.ti,ab.                                                                                                                                                           | 199101                    |
| 23                      | animal/ not human/                                                                                                                                                         | 6376318                   |
| 24                      | case report/                                                                                                                                                               | 2967065                   |
| 25                      | (randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi#ed.ti,ab. or trial.ti,ab.                                                                        | 3222901                   |
| 26                      | or/20-25                                                                                                                                                                   | 15559291                  |
| 27                      | 19 not 26                                                                                                                                                                  | 1659                      |
| 28                      | Germany/                                                                                                                                                                   | 316846                    |
| 29                      | German*.ti,ab,kw,in.                                                                                                                                                       | 4020995                   |
| 30                      | 28 or 29                                                                                                                                                                   | 4113394                   |
| 31                      | 27 and 30                                                                                                                                                                  | 105                       |
| 32                      | 31 use oomezd                                                                                                                                                              | 72                        |
| 33                      | exp Phenylketonurias/                                                                                                                                                      | 16872                     |
| 34                      | PKU.mp.                                                                                                                                                                    | 8575                      |
| 35                      | (Hyperphenylalaninemia or Hyperphenylalaninaemia or Hyper-phenylalaninaemia or Hyperphenylalaninaemias or Hyper-phenylalaninaemias).mp.                                    | 3793                      |
| 36                      | (phenylketonuria or Phenylketonurias or phenylketonuri*).mp.                                                                                                               | 19232                     |
| 37                      | (Classic Phenylketonuria or classic* Phenylketonuria).mp.                                                                                                                  | 729                       |
| 38                      | Classical Phenylketonuria.mp.                                                                                                                                              | 530                       |
| 39                      | (Phenylalanine Hydroxylase Deficiency or Phenylalanine Hydroxylase Deficiency Disease or Phenylalanine 4-Hydroxylase or Phenylalanine 4 Hydroxylase or PAH deficiency).mp. | 848                       |
| 40                      | or/33-39                                                                                                                                                                   | 20941                     |
| 41                      | (epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw.                                                                                                                               | 221985                    |
| 42                      | prevalence.ti,ab,kw.                                                                                                                                                       | 2002603                   |
| 43                      | incidence.ti,ab,kw.                                                                                                                                                        | 2314805                   |
| 44                      | Infant, Newborn, Diseases/ep [Epidemiology]                                                                                                                                | 4760                      |
| 45                      | or/41-44                                                                                                                                                                   | 4263325                   |
| 46                      | Claims data.kw.                                                                                                                                                            | 1371                      |
| 47                      | reimbursement/ or health insurance/ or claims.mp.                                                                                                                          | 402543                    |
| 48                      | funding/                                                                                                                                                                   | 85478                     |
| 49                      | or/46-48                                                                                                                                                                   | 483534                    |
| 50                      | 40 and (45 or 49)                                                                                                                                                          | 1762                      |

|                         |                                                                                                     |                           |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <b>Database</b>         |                                                                                                     | MEDLINE, EMBASE           |
| <b>Search Interface</b> |                                                                                                     | Ovid                      |
| <b>Search date</b>      |                                                                                                     | 19.02.2024                |
| <b>Time Segment</b>     |                                                                                                     | 1974 to February 19, 2024 |
| <b>#</b>                | <b>Keywords</b>                                                                                     | <b>Result</b>             |
| 51                      | letter/                                                                                             | 2471388                   |
| 52                      | note/                                                                                               | 913425                    |
| 53                      | editorial.ti,ab.                                                                                    | 199101                    |
| 54                      | animal/ not human/                                                                                  | 6376318                   |
| 55                      | (randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi#ed.ti,ab. or trial.ti,ab. | 3222901                   |
| 56                      | or/51-55                                                                                            | 12966721                  |
| 57                      | 50 not 56                                                                                           | 1704                      |
| 58                      | Germany/                                                                                            | 316846                    |
| 59                      | German*.ti,ab,kw,in.                                                                                | 4020995                   |
| 60                      | 58 or 59                                                                                            | 4113394                   |
| 61                      | 57 and 60                                                                                           | 107                       |
| 62                      | 61 use ppez                                                                                         | 33                        |
| 63                      | 32 or 62                                                                                            | 105                       |
| 64                      | limit 63 to english                                                                                 | 95                        |
| 65                      | limit 63 to german                                                                                  | 10                        |
| 66                      | 64 or 65                                                                                            | 105                       |
| 67                      | remove duplicates from 66                                                                           | 77                        |

Die Ovid-Suche ergab 77 Abstracts für das Screening. Das PRISMA-Flussdiagramm (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) für das Screening dieser Referenzen ist im Folgenden dargestellt. Während des Abstract-Screenings wurden 50 Publikationen ausgeschlossen, und weitere 19 wurden während des Volltextscreenings und der Datenextraktion ausgeschlossen. Von den 19 Artikeln wurden vier bei der Datenextraktion ausgeschlossen. Nach der Datenextraktion wurden vier Publikationen aufgrund von Datenüberschneidungen mit anderen Publikationen oder Publikationsdaten vor 1990 verworfen. Somit wurden letztlich acht Publikationen eingeschlossen.

Abbildung 8: PRISMA-Flussdiagramm

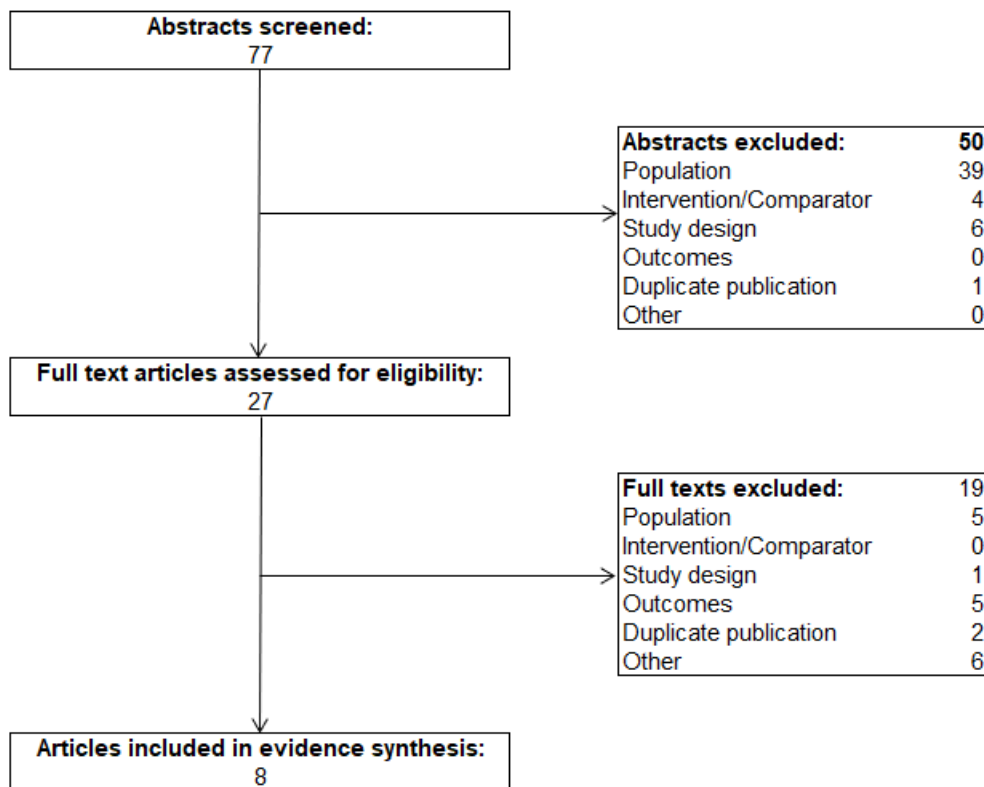


Tabelle 3-9: Liste der eingeschlossenen Studien aus dem TLR

| Autor, Jahr         | Titel                                                                                                                                                                                         |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gramer, 2018 [44]   | 50 Jahre Neugeborenen Screening in Deutschland: Errungenschaften und zukünftige Herausforderungen                                                                                             |
| Lindner, 2011 [96]  | Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases--report of 10 years from South-West Germany                                                                         |
| Lüders, 2021 [97]   | Neonatal Screening for Congenital Metabolic and Endocrine Disorders--Results From Germany for the Years 2006–2018                                                                             |
| Schulze, 2002 [102] | Evaluation of 6-year application of the enzymatic colorimetric phenylalanine assay in the setting of neonatal screening for phenylketonuria                                                   |
| Shibata, 2018 [103] | Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: Selective screening vs. expanded newborn screening |
| Tan, 2018 [104]     | Estimated lifetime prevalences of autosomal mitochondrial disorders based on allele frequencies of pathogenic variants in exome database [Abstract O124]                                      |
| Tan, 2020 [105]     | Lifetime risk of autosomal recessive mitochondrial disorders calculated from genetic databases.                                                                                               |
| Trefz, 2019 [13]    | Clinical burden of illness in patients with phenylketonuria (PKU) and associated comorbidities - a retrospective study of German health insurance claims data                                 |

Abkürzungen: PKU: Phenylketonurie; TLR: Targeted Literature Review (gezielte Literaturrecherche)

### Krankenkassendatenanalyse 2025

Es wurde eine aktuelle Analyse basierend auf Abrechnungsdaten von gesetzlichen Krankenversicherungen durchgeführt, die im Rahmen der Deutschen Analysedatenbank für Versorgungsforschung und Evaluation (DADB) zur Verfügung stehen. Die DADB enthält pseudonymisierte Abrechnungsinformationen von 16 Krankenkassen mit insgesamt ca. 4,3 Mio. GKV-Versicherten, was einer 5%igen Stichprobe der GKV-Bevölkerung entspricht. Im Rahmen dessen sind die beteiligten Krankenkassen bundesweit verteilt. Die DADB erstreckt sich über den Zeitraum von 2013 bis 2023.

In der Analysedatenbank stehen u. a. Stammdaten (Alter, Geschlecht, Versichertentage, DMP-Tage, Personengruppe etc.), zeitbezogene Diagnosen (ambulante und stationäre ICDs), Verschreibungen (PZNs) sowie Kosteninformationen der Hauptleistungsbereiche zur Verfügung. Mit dem Health-Risk-Data-Set (HRDS) wurde zudem ein Datenmodell entwickelt, welches eine deutliche Erweiterung der Morbi-RSA-Satzarten nach §268 Abs. 3 SGB V darstellt. Im Rahmen dessen sind Daten zu Prozeduren/OPS-Codes, DRGs, sonstigen Leistungen, EBM- sowie Arbeitsunfähigkeitsinformationen vorhanden. Die Reliabilität und Validität der Analysedatenbankdaten wird zudem jährlich auf der Basis verfügbarer Informationen des Bundesamtes für Soziale Sicherung (BAS) im Rahmen des Ausgleichsverfahrens des Risikostrukturausgleichs überprüft. Dabei werden Alters- und Geschlechtsverteilung, Morbidität (auf Basis von ICD-10-Kapiteln) sowie Mortalität mit der Gesamtpopulation der GKV abgeglichen. Es zeigte sich, dass keine statistisch signifikanten Unterschiede zur GKV-Population bestehen, sodass von einer Repräsentativität der GKV-Stichprobe ausgegangen werden kann. Dies ermöglichte eine Hochrechnung der Analyseergebnisse auf die gesamtdeutsche GKV-Population.

Zur Ermittlung der von PKU betroffenen Patienten für den Zeitraum von 2013 bis 2023 wurden vollversicherte Patienten auf das Vorliegen einer Diagnose der klassischen Phenylketonurie (ICD-10-GM: E70.0) oder anderer Hyperphenylalaninämien (ICD-10-GM: E70.1) untersucht. Die Identifizierung basiert auf dem M1Q-Kriterium (mindestens eine stationäre Primär- oder Sekundärdiagnose oder eine bestätigte ambulante Diagnose). Verstorbene Patienten wurden nicht von der Analyse ausgeschlossen. Außerdem wurden die Patienten nach Altersgruppen und Geschlecht differenziert.

#### *Zu Abschnitt 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation*

Basierend auf für Abschnitt 3.2.4 identifizierten Quellen und Daten konnte die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation direkt abgeleitet werden.

#### *Zu Abschnitt 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen*

Die Informationen dieses Abschnitts basieren auf den in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Daten sowie der Bestimmung des Zusatznutzens in Modul 4A.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Brown CS, Lichter-Konecki U. Phenylketonuria (PKU): A problem solved? Mol Genet Metab Rep. 2016 Mar; 6: 8-12.
2. Christ SE, Moffitt AJ, Peck D, White DA. The effects of tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>) treatment on brain function in individuals with phenylketonuria. Neuroimage Clin. 2013; 3: 539-47.
3. 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.
4. Elhawary NA, AlJahdali IA, Abumansour IS, Elhawary EN, Gaboon N, Dandini M, et al. Genetic etiology and clinical challenges of phenylketonuria. Hum Genomics. 2022 Jul 19; 16(1): 1-17.
5. Enns GM, Koch R, Brumm V, Blakely E, Suter R, Jurecki E. Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: revisiting the evidence. Mol Genet Metab. 2010 Oct-Nov; 101(2-3): 99-109.
6. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonurie. Lancet (London, England). 2010; 376(9750): 1417-27.
7. 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 (BH<sub>4</sub>) deficiencies. Orphanet J Rare Dis. 2020 May 26; 15(1): 126.
8. Mitchell JJ, Trakadis YJ, Scriver CR. Phenylalanine hydroxylase deficiency. Genet Med. 2011 Aug; 13(8): 697-707.
9. Murphy GH, Johnson SM, Amos A, Weetch E, Hoskin R, Fitzgerald B, et al. Adults with untreated phenylketonuria: out of sight, out of mind. Br J Psychiatry. 2008 Dec; 193(6): 501-2.

10. McWhorter N, Ndugga-Kabuye MK, Puurunen M, Ernst SL. Complications of the Low Phenylalanine Diet for Patients with Phenylketonuria and the Benefits of Increased Natural Protein. *Nutrients*. 2022 Nov 23; 14(23).
11. Schoen MS, Ramakrishnan U, Alvarez JA, Ziegler TR, Cui X, Singh RH. Characterization of Choline Nutriture among Adults and Children with Phenylketonuria. *Nutrients*. 2022 Sep 29; 14(19): 1-13.
12. 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.
13. 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.
14. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Belanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Oct 12; 12(1): 1-56.
15. Hillert A, Anikster Y, Belanger-Quintana A, Burlina A, Burton BK, Carducci C, et al. The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria. *Am J Hum Genet*. 2020 Aug 6; 107(2): 234-50.
16. 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.
17. Blau N, Longo N. Alternative therapies to address the unmet medical needs of patients with phenylketonuria. *Expert Opin Pharmacother*. 2015 Apr; 16(6): 791-800.
18. Lowe TB, DeLuca J, Arnold GL. Similarities and differences in key diagnosis, treatment, and management approaches for PAH deficiency in the United States and Europe. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Sep 25; 15(1): 1-15.
19. Vardy E, MacDonald A, Ford S, Hofman DL. Phenylketonuria, co-morbidity, and ageing: A review. *J Inherit Metab Dis*. 2020 Mar; 43(2): 167-78.
20. European Medicines Agency (EMA). Palynziq - ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS [online]. 7.2024. [Zugriff: 19.05.2025]. URL: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/palynziq-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/palynziq-epar-product-information_de.pdf).

21. Antenor-Dorsey JA, Hershey T, Rutlin J, Shimony JS, McKinstry RC, Grange DK, et al. White matter integrity and executive abilities in individuals with phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2013 Jun; 109(2): 125-31.
22. Gersting SW, Staudigl M, Truger MS, Messing DD, Danecka MK, Sommerhoff CP, et al. Activation of phenylalanine hydroxylase induces positive cooperativity toward the natural cofactor. *J Biol Chem.* 2010 Oct 1; 285(40): 30686-97.
23. McKusick V, Vernon H. # 261600 PHENYLKETONURIA; PKU [online]. 2025. [Zugriff: 19.05.2025]. URL: <https://www.omim.org/entry/261600>.
24. 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.
25. Schuck PF, Malgarin F, Cararo JH, Cardoso F, Streck EL, Ferreira GC. Phenylketonuria Pathophysiology: on the Role of Metabolic Alterations. *Aging Dis.* 2015 Sep; 6(5): 390-9.
26. Blau N. Genetics of Phenylketonuria: Then and Now. *Hum Mutat.* 2016 Jun; 37(6): 508-15.
27. Faverzani JL, Hammerschmidt TG, Mescka CP, Guerreiro G, Lopes FF, Delgado CA, et al. Increased cytokine levels induced by high phenylalanine concentrations in late diagnosis PKU patients compared to early diagnosis: Anti-inflammatory effect of L-carnitine. *Cell Biochem Funct.* 2023 Jun; 41(4): 490-500.
28. Feillet F, van Spronsen FJ, MacDonald A, Trefz FK, Demirkol M, Giovannini M, et al. Challenges and pitfalls in the management of phenylketonuria. *Pediatrics.* 2010 Aug; 126(2): 333-41.
29. Romani C, Olson A, Aitkenhead L, Baker L, Patel D, van Spronsen FV, et al. Meta-analyses of cognitive functions in early-treated adults with phenylketonuria. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022 Dec; 143: 1-18.
30. Christ SE, Moffitt AJ, Peck D. Disruption of prefrontal function and connectivity in individuals with phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2010; 99 Suppl 1: S33-40.
31. Flydal MI, Martinez A. Critical Review Phenylalanine hydroxylase: function, structure, and regulation. *IUBMB Life.* 2013 Apr; 65(4): 341-9.
32. Adams AD, Fiesco-Roa MO, Wong L, Jenkins GP, Malinowski J, Demarest OM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency treatment and management: A systematic evidence review of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2023 Sep; 25(9): 1-16.

33. Douillard C, Arnoux JB, Bouée S, Jacob C, Schneider KM, Theil J, et al. Health status and comorbidities of adult patients with late-diagnosed phenylketonuria (PKU) born before the newborn screening in France - A nationwide study of health insurance claims data. *Mol Genet Metab.* 2023 Nov; 140(3): 1-7.
34. van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Belanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Sep; 5(9): 743-56.
35. Nennstiel U, Genzel-Boroviczény O, Odenwald B, Ensenauer R, Rossi R, Hoffmann GF, et al. Leitlinie Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien, schwere kombinierte Immundefekte (SCID), Sichelzellkrankheit, 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) und Mukoviszidose [in Überarbeitung] [online]. 2022. [Zugriff: 19.06.2025]. URL: [https://gnpi.de/wp-content/uploads/2022/03/024-0121\\_S2k\\_Neugeborenencreening\\_2022-02\\_01.pdf](https://gnpi.de/wp-content/uploads/2022/03/024-0121_S2k_Neugeborenencreening_2022-02_01.pdf).
36. 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.
37. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2014 Feb; 16(2): 188-200.
38. van Wegberg AMJ, Trefz F, Gizewska M, Ahmed S, Chabraoui L, Zaki MS, et al. Undiagnosed Phenylketonuria Can Exist Everywhere: Results From an International Survey. *J Pediatr.* 2021 Dec; 239: 231-4.e2.
39. MacDonald A, van Wegberg AMJ, Ahring K, Beblo S, Belanger-Quintana A, Burlina A, et al. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Jun 30; 15(1): 1-21.
40. Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, Berry GT, Bilder DA, Blau N, et al. Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. *Mol Genet Metab.* 2014 Jun; 112(2): 87-122.
41. Ford S, O'Driscoll M, MacDonald A. Living with Phenylketonuria: Lessons from the PKU community. *Mol Genet Metab Rep.* 2018 Dec; 17: 57-63.
42. 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): 1-20.
43. Ilgaz F, Pinto A, Gökmen-Özel H, Rocha JC, van Dam E, Ahring K, et al. Long-Term Growth in Phenylketonuria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2019 Sep 3; 11(9): 1-22.

44. Gramer G, Nennstiel-Ratzel U, Hoffmann GF. 50 Jahre Neugeborenen Screening in Deutschland. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2018 2018/11/01; 166(11): 987-93.
45. Hennermann JB, Roloff S, Gellermann J, Vollmer I, Windt E, Vetter B, et al. Chronic kidney disease in adolescent and adult patients with phenylketonuria. *J Inher Metab Dis*. 2013 Sep; 36(5): 747-56.
46. Bilancio G, Cavallo P, Ciacci C, Cirillo M. Dietary Protein, Kidney Function and Mortality: Review of the Evidence from Epidemiological Studies. *Nutrients*. 2019 Jan 18; 11(1): 1-9.
47. Prepok FF, Schnabel KK, Sumánszki C, Barta AG, Tislér A, Reismann P. Long-Term Renal Function in Adult Patients with Phenylketonuria. *Nephron*. 2024; 148(4): 195-203.
48. Burrage LC, McConnell J, Haesler R, O'Riordan MA, Sutton VR, Kerr DS, et al. High prevalence of overweight and obesity in females with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2012 Sep-Oct; 107(1-2): 43-8.
49. Couce ML, Sánchez-Pintos P, Vitoria I, De Castro MJ, Aldámiz-Echevarría L, Correcher P, et al. Carbohydrate status in patients with phenylketonuria. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Jun 27; 13(1): 1-10.
50. Saal H, Braddock S, Bull M, Enns G, Gruen J, Mendelsohn N, et al. Maternal Phenylketonuria. *Pediatrics*. 2008 08/01; 122(2): 445-9.
51. Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, Burnett JR. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol Rev*. 2007 Jun; 17(2): 91-101.
52. 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 May-Jun; 41(4): 245-60.
53. Hofman DL, Champ CL, Lawton CL, Henderson M, Dye L. A systematic review of cognitive functioning in early treated adults with phenylketonuria. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Aug 30; 13(1): 1-19.
54. 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.
55. Beghini M, Pichler M, Tinnefeld FC, Metz M, Möslinger D, Konstantopoulou V, et al. Poor adherence during adolescence is a risk factor for becoming lost-to-follow-up in patients with phenylketonuria. *Mol Genet Metab Rep*. 2024 Jun; 39: 1-5.

56. NICE. Sapropterin for treating hyperphenylalaninaemia in phenylketonuria, Technology appraisal guidance - Reference number:TA729 [online]. 2021. [Zugriff: 19.05.2025]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta729>.
57. Demirdas S, Maurice-Stam H, Boelen CC, Hofstede FC, Janssen MC, Langendonk JG, et al. Evaluation of quality of life in PKU before and after introducing tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>); a prospective multi-center cohort study. *Mol Genet Metab*. 2013; 110 Suppl: S49-56.
58. Huijbregts SCJ, Bosch AM, Simons QA, Jahja R, Brouwers M, De Sonnevile LMJ, et al. The impact of metabolic control and tetrahydrobiopterin treatment on health related quality of life of patients with early-treated phenylketonuria: A PKU-COBESO study. *Mol Genet Metab*. 2018 Sep; 125(1-2): 96-103.
59. Cazzorla C, Cegolon L, Burlina AP, Celato A, Massa P, Giordano L, et al. Quality of Life (QoL) assessment in a cohort of patients with phenylketonuria. *BMC Public Health*. 2014 Dec 4; 14: 1-9.
60. Shaji Thomas D, Divya K, Y., Arulappan J. Health Related Quality of Life of Caregivers of Children and Adolescents With Phenylketonuria: A Systematic Review. *Glob Pediatr Health*. 2021; 8: 1-10.
61. Bösch F, Landolt MA, Baumgartner MR, Fernandez S, Forny P, Gautschi M, et al. Caregiver burden, and parents' perception of disease severity determine health-related quality of life in paediatric patients with intoxication-type inborn errors of metabolism. *Mol Genet Metab Rep*. 2022 Jun; 31: 1-6.
62. Ouattara A, Resseguier N, Cano A, De Lonlay P, Arnoux JB, Brassier A, et al. Individual and Family Determinants for Quality of Life in Parents of Children with Inborn Errors of Metabolism Requiring a Restricted Diet: A Multilevel Analysis Approach. *J Pediatr*. 2023 Mar; 254: 39-47 e4.
63. 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.
64. 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.
65. Bernstein L, Burns C, Sailer-Hammons M, Kurtz A, Rohr F. Multiclinic Observations on the Simplified Diet in PKU. *J Nutr Metab*. 2017; 2017: 1-5.
66. Burton BK, Hermida Á, Bélanger-Quintana A, Bell H, Bjoraker KJ, Christ SE, et al. Management of early treated adolescents and young adults with phenylketonuria: Development of international consensus recommendations using a modified Delphi approach. *Mol Genet Metab*. 2022 Sep-Oct; 137(1-2): 114-26.

67. 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 Jan; 27(1): 1-10.
68. Cunningham A, Rohr F, Splett P, Mofidi S, Bausell H, Stemberge A, et al. Nutrition management of PKU with pegvaliase therapy: update of the web-based PKU nutrition management guideline recommendations. *Orphanet J Rare Dis.* 2023 Jun 22; 18(1): 1-11.
69. Longo N, Dimmock D, Levy H, Viau K, Bausell H, Bilder DA, et al. Evidence- and consensus-based recommendations for the use of pegvaliase in adults with phenylketonuria. *Genet Med.* 2019 Aug; 21(8): 1851-67.
70. Muntau AC, du Moulin M, Feillet F. Diagnostic and therapeutic recommendations for the treatment of hyperphenylalaninemia in patients 0-4 years of age. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Sep 29; 13(1): 173.
71. Rocha JC, Bausell H, Bélanger-Quintana A, Bernstein L, Gökmen-Özel H, Jung A, et al. Development of a practical dietitian road map for the nutritional management of phenylketonuria (PKU) patients on pegvaliase. *Mol Genet Metab Rep.* 2021 Sep; 28: 1-8.
72. Pinto A, Ilgaz F, Evans S, van Dam E, Rocha JC, Karabulut E, et al. Phenylalanine Tolerance over Time in Phenylketonuria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2023 Aug 8; 15(16): 1-33.
73. European Medicines Agency (EMA). Kuvan - ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS [online]. 3.2020. [Zugriff: 19.05.2025]. URL: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/kuvan-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/kuvan-epar-product-information_de.pdf).
74. 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.
75. Douglas TD, Ramakrishnan U, Kable JA, Singh RH. Longitudinal quality of life analysis in a phenylketonuria cohort provided sapropterin dihydrochloride. *Health Qual Life Outcomes.* 2013 Dec 30; 11: 1-10.
76. Trefz FK, Burton BK, Longo N, Casanova MM, Gruskin DJ, Dorenbaum A, et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr.* 2009 May; 154(5): 700-7.
77. Burton BK, Grange DK, Milanowski A, Vockley G, Feillet F, Crombez EA, et al. The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with

oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label, screening study. *J Inher Metab Dis.* 2007 Oct; 30(5): 700-7.

78. PTC Therapeutics. Fachinformation / SmPC Sepiapterin [online]. 6.2025. [Zugriff: 11.07.2025]. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250619166289/anx\\_166289\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250619166289/anx_166289_de.pdf).

79. Ahring K, Bélanger-Quintana A, Dokoupil K, Gokmen-Ozel H, Lammardo AM, MacDonald A, et al. Blood phenylalanine control in phenylketonuria: a survey of 10 European centres. *Eur J Clin Nutr.* 2011 Feb; 65(2): 275-8.

80. Huijbregts SC, de Sonnevile LM, Licht R, van Spronsen FJ, Verkerk PH, Sergeant JA. Sustained attention and inhibition of cognitive interference in treated phenylketonuria: associations with concurrent and lifetime phenylalanine concentrations. *Neuropsychologia.* 2002; 40(1): 7-15.

81. Williams K. Benefits of normalizing plasma phenylalanine: impact on behaviour and health. A case report. *J Inher Metab Dis.* 1998 Dec; 21(8): 785-90.

82. Medford E, Hare DJ, Carpenter K, Rust S, Jones S, Wittkowski A. Treatment Adherence and Psychological Wellbeing in Maternal Carers of Children with Phenylketonuria (PKU). *JIMD Rep.* 2017; 37: 107-14.

83. Mlčoch T, Puda R, Ješina P, Lhotáková M, Štěrbová Š, Doležal T. Dietary patterns, cost and compliance with low-protein diet of phenylketonuria and other inherited metabolic diseases. *Eur J Clin Nutr.* 2018 Jan; 72(1): 87-92.

84. MacDonald A, van Rijn M, Feillet F, et al. Adherence issues in inherited metabolic disorders treated by low natural protein diets. *Ann Nutr Metab.* 2012; 61(4): 289-95.

85. 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.

86. Yilmaz O, Pinto A, Daly A, Ashmore C, Evans S, Yabanci Ayhan N, et al. Transitioning of protein substitutes in patients with phenylketonuria: evaluation of current practice. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Oct 27; 17(1): 1-12.

87. Rojas-Agurto E, Leal-Witt MJ, Arias C, Cabello JF, Bunout D, Cornejo V. Muscle and Bone Health in Young Chilean Adults with Phenylketonuria and Different Degrees of Compliance with the Phenylalanine Restricted Diet. *Nutrients.* 2023 Jun 28; 15(13): 1-11.

88. Robinson M, White FJ, Cleary MA, Wraith E, Lam WK, Walter JH. Increased risk of vitamin B12 deficiency in patients with phenylketonuria on an unrestricted or relaxed diet. *J Pediatr.* 2000 Apr; 136(4): 545-7.
89. Qi X, Tester R. Phenylketonuria and dietary carbohydrate – A review. *Food and Humanity.* 2024 2024/05/01; 2: 1-7.
90. Moseley K, Koch R, Moser AB. Lipid status and long-chain polyunsaturated fatty acid concentrations in adults and adolescents with phenylketonuria on phenylalanine-restricted diet. *J Inher Metab Dis.* 2002 Feb; 25(1): 56-64.
91. da Rocha A, Martinez CC, Refosco LF, Tonon T, Schwartz IVD, de Almeida ST. Feeding difficulties in patients with Phenylketonuria. *Codas.* 2023; 35(6): 1-6.
92. Burton B, Grant M, Feigenbaum A, Singh R, Hendren R, Siriwardena K, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind study of sapropterin to treat ADHD symptoms and executive function impairment in children and adults with sapropterin-responsive phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2015 Mar; 114(3): 415-24.
93. Stockler-Ipsiroglu S, Yuskiv N, Salvarinova R, Apatean D, Ho G, Cheng B, et al. Individualized long-term outcomes in blood phenylalanine concentrations and dietary phenylalanine tolerance in 11 patients with primary phenylalanine hydroxylase (PAH) deficiency treated with Sapropterin-dihydrochloride. *Mol Genet Metab.* 2015 Mar; 114(3): 409-14.
94. CADTH. CADTH Common Drug Reviews Toronto, Ottawa, London, Hamilton, and Kingston: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; [online]. 2017. [Zugriff: 19.05.2025]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK533813/>.
95. Thomas J, Levy H, Amato S, Vockley J, Zori R, Dimmock D, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Mol Genet Metab.* 2018 May; 124(1): 27-38.
96. Lindner M, Gramer G, Haegi G, Fang-Hoffmann J, Schwab KO, Tacke U, et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases--report of 10 years from South-West Germany. *Orphanet J Rare Dis.* 2011 Jun 20; 6(1): 1-10.
97. Luders A, Blankenstein O, Brockow I, Ensenaer R, Lindner M, Schulze A, et al. Neonatal Screening for Congenital Metabolic and Endocrine Disorders-Results From Germany for the Years 2006-2018. *Dtsch Arztebl Int.* 2021 Feb 19; 118(7): 101-8.
98. Schulz M, Wandrey M, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum K. Prävalenz seltener Erkrankungen in der ambulanten Versorgung in Deutschland im Zeitraum 2008 bis 2011 [online]. 2015. [Zugriff: 20.01.2025]. URL: [https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva\\_docs/63/VA-63-2015-Seltene%20Erkrankungen-Bericht-V3\\_2.pdf](https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/63/VA-63-2015-Seltene%20Erkrankungen-Bericht-V3_2.pdf).

99. Gesundheitsforen Leipzig. Analyse der Indikation Phenylketonurie basierend auf Krankenkassendaten. [unveröffentlicht]. 2025.
100. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung 2005 bis 2023 - Kennzahlen und Faustformeln - [online]. 8.2024. [Zugriff: 19.05.2025]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2024Bund\\_August\\_2024.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2024Bund_August_2024.pdf).
101. 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.
102. Schulze A, Mayatepek E, Hoffmann GF. Evaluation of 6-year application of the enzymatic colorimetric phenylalanine assay in the setting of neonatal screening for phenylketonuria. Clin Chim Acta. 2002 Mar; 317(1-2): 27-37.
103. Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, Kobayashi H, Purevsuren J, Yang Y, et al. Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: Selective screening vs. expanded newborn screening. Mol Genet Metab Rep. 2018 Sep; 16: 5-10.
104. Tan J, Wagner M, Stenton S, Strom TM, Prokisch H, Klopstock T. Estimated lifetime prevalences of autosomal mitochondrial disorders based on allele frequencies of pathogenic variants in exome databases. [Abstract O124] [online]. 2018. [Zugriff: 19.05.2025]. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ene.13698>.
105. Tan J, Wagner M, Stenton SL, Strom TM, Wortmann SB, Prokisch H, et al. Lifetime risk of autosomal recessive mitochondrial disorders calculated from genetic databases. EBioMedicine. 2020 Apr; 54: 1-8.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.*

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)                                                                                                                                                                                                                                                 | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus               | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Sepiapterin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Alle Patienten der Zielpopulation               | Kontinuierlich, einmal täglich | 365                                                              | 1                                                               | 365                                                          |
| Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen. |                                                 |                                |                                                                  |                                                                 |                                                              |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

#### Behandlung mit Sepiapterin

Gemäß Fachinformation wird Sepiapterin angewendet „für die Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie (PKU).“ [1] Die Einnahme erfolgt einmal täglich. [1]

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.

### **3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie**

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie

*ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)                                                                                                                                    | Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)        | Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sepiapterin                                                                                                                                                                                                               | Alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet  | 365                                                          | Dosierungstabelle (7,5 mg/kg bis 60 mg/kg je Tag) | Jahresdurchschnittsverbrauch: 45.625 mg bis 1.733.750 mg Sepiapterin*<br><br>(182,5 Beutel à 250 mg bis maximal 1.095 Beutel à 250 mg und 1.460 Beutel à 1.000 mg *)<br><br>DDD = noch nicht festgelegt        |
| * 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)<br><br>DDD: Defined daily dose |                                                  |                                                              |                                                   |                                                                                                                                                                                                                |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Zum Abfragezeitpunkt war noch keine DDD der WHO oder des WIdO für Sepiapterin festgelegt.

Hinsichtlich des Verbrauchs des Arzneimittels wird der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Beuteln ermittelt. Es werden die in der Fachinformation empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Dosierungen für Kinder und Jugendliche werden nur separat dargestellt, wenn diese gemäß Fachinformation von der Dosierung für Erwachsene abweichen bzw. von der Spanne nicht umfasst sind – was für Sepiapterin zutrifft.

Als Behandlungsdauer wird rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann.

### *Körpergewicht*

Für das durchschnittliche Körpergewicht von Patienten mit PKU ist zu berücksichtigen, dass überwiegend Kinder behandelt werden, siehe Studienpopulation in Modul 4A mit medianem Alter von ~14 Jahren (Spanne: 2 bis 54 Jahre). Da jedoch keine formale Einschränkung des Behandlungsalters besteht, wird für die Berechnung von gewichtsabhängigen Dosierungen sowohl die Dosierung für Kinder ab 0 Monaten [1] als auch für Erwachsene [1] für die Darstellung der Spanne verwendet:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) wurden grundsätzlich die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Für die gewichtsabhängigen Maße wurde für die Berechnung der Spanne der Jahrestherapiekosten einerseits das durchschnittliche Körpergewicht von Kindern im Alter von 0 Monaten und andererseits das von durchschnittlichen Erwachsenen (77,7 kg) zugrunde gelegt (zitiert aus gestaltbarer Tabelle „Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung“: [https://www.gbe-bund.de/gbe/isgbe.information?p\\_uid=gast&p\\_aid=30363661&p\\_sprache=D&p\\_thema\\_id=127&p\\_thema\\_id2=5800&p\\_thema\\_id3=6000&p\\_thema\\_id4=6150](https://www.gbe-bund.de/gbe/isgbe.information?p_uid=gast&p_aid=30363661&p_sprache=D&p_thema_id=127&p_thema_id2=5800&p_thema_id3=6000&p_thema_id4=6150); Link überprüft 17.06.2025).

Da für Kinder <15 Jahre in dieser Quelle keine Detail-Werte angegeben werden, wurde hiervon spezifisch abweichend für die Untergrenze das durchschnittliche Gewicht für Kinder berücksichtigt: Die einschlägige KiGGS Studie des Robert-Koch-Instituts für Kinder gibt als Gewicht median für Kinder im Alter von 0 Monaten 3,39 kg für Mädchen und 3,53 kg für Jungen an.[2]

### *Behandlung mit Sepiapterin*

Für Sepiapterin ist orales Pulver in Beuteln mit 250 mg und 1.000 mg verfügbar.[1] Für die Untergrenze der Dosisspanne von Sepiapterin pro Behandlungstag ergeben sich gemäß Dosierungstabelle für 3 kg Körpergewicht empfohlene 0,9 ml einmal täglich, das sind 22,5 mg Sepiapterin täglich, was rechnerisch jährlich 8.212,5 mg Sepiapterin entspricht. Berücksichtigung der Haltbarkeit: Die Fachinformation gibt vor: „*Sephience Pulver zum Einnehmen wird in einzelnen Beuteln mit 250 mg oder 1 000 mg geliefert und sollte mit Wasser, Apfelsaft oder einer kleinen Menge weicher Nahrung wie Apfelmus und Marmelade vermischt werden*“.[1] Die nicht sofort verwendete Dosis kann für 6 Stunden bei Raumtemperatur und 24 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt werden.[1] Dementsprechend kann der Inhalt eines Beutels für zwei Gaben genutzt werden. Damit ergibt sich für die Untergrenze der Spanne ein Verbrauch von einem halben Beutel à 250 mg Sepiapterin pro Tag, was einem Jahresverbrauch von 182,5 Beuteln und 45.625 mg Sepiapterin entspricht.

Die Obergrenze der Dosisspanne leitet sich aus dem durchschnittlichen Körpergewicht eines Erwachsenen in Deutschland (77,7 kg) ab. Die Fachinformation gibt explizit 60 mg/kg und Tag für ein Alter >2 Jahren vor [1], was laut Fachinformation auf 250 mg und 1.000 mg Beutel zu runden ist.[1] Bei 77,7 kg ergeben sich mit 60 mg/kg insgesamt 4.662 mg/Tag. Dies sind gerundet 3 Beutel mit 250 mg und 4 Beutel mit 1.000 mg Sepiapterin. Daraus ergibt sich für Erwachsene als Obergrenze entsprechend ein Jahresverbrauch von 1.095 Beuteln à 250 mg und 1.460 Beuteln à 1.000 mg Sepiapterin, entsprechend 1.733.750 mg Sepiapterin.

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung<br>(zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder<br>andere geeignete Angaben in Euro nach<br>Wirkstärke, Darreichungsform und<br>Packungsgröße, für nichtmedikamentöse<br>Behandlungen Angaben zu deren<br>Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug<br>gesetzlich vorgeschriebener<br>Rabatte in Euro |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Sepiapterin                                                                                     | 250 mg, 30 Beutel<br>(PZN 19879325)                                                                                                                                                                                                                    | 3.089,60 €<br>[1,77 €; 183,75 €]                                    |
| Sepiapterin                                                                                     | 1.000 mg, 30 Beutel<br>(PZN 19879331)                                                                                                                                                                                                                  | 12.190,74 €<br>[1,77 €; 735,00 €]                                   |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

In Tabelle 3-12 sind die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel Sepiapterin auf Basis der im Jahr 2025 gültigen Arzneimittelpreisverordnung und der Großhandelszuschläge aufgeführt worden. Gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde ein fixer Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € kalkuliert. Der GKV-relevante Arzneimittelpreis wurde gemäß §130 und §130a SGB V wie folgt berechnet:

GKV-relevanter Arzneimittelpreis = Apothekenabgabepreis abzüglich Herstellerrabatt und abzüglich Apothekenrabatt.

Die Kosten für Sepiapterin betragen als Apothekenabgabepreis für 30 Beutel je 250 mg bzw. 1.000 mg Sepiapterin 3.275,12 € bzw. 12.927,51 € gemäß Lauer-Taxe (<http://www.lauer-fischer.de>) Stand 15.07.2025. Zu berücksichtigen ist nach §130 Abs. 1 SGB V ein Apothekenabschlag von 1,77 € je verschreibungspflichtigem Arzneimittel. Der Herstellerrabatt in Höhe von 7 % des Herstellerabgabepreises nach §130a Abs. 1 SGB V beträgt derzeit 183,75 € bzw. 735,00 €. Somit ergeben sich Kosten für die GKV in Höhe von 3.275,12 € – 1,77 € – 183,75 € = 3.089,60 € bzw. 12.927,51 € – 1,77 € – 735,00 € = 12.190,74 €.

Patientenzuzahlungen wurden durchgängig nicht berücksichtigt.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie 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 darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Sepiapterin                                                                            | Alle Patienten der Zielpopulation                          | Keine                                     | n.a.                                                                          | n.a.                                                                  |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n.a.: nicht anwendbar                            |                                                            |                                           |                                                                               |                                                                       |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Im Rahmen der Behandlung von Patienten mit PKU erfolgen für die Erkrankung regelhaft Laborkontrollen, insbesondere eine regelmäßige Kontrolle des Phenylalaninwerts im Blut (GOP 32235 im EBM).[3]

Spezifische Kontrollen legt die Fachinformation von Sepiapterin nicht fest.[1] Es bestehen daher keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher

Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, und es sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen: 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 bestehen, 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 daher keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| <b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b> | <b>Kosten pro Leistung in Euro</b> |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Keine                                                      | n.a.                               |
| n.a.: nicht anwendbar                                      |                                    |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Sepiapterin                                                                            | Alle Patienten der Zielpopulation                          | Keine                                               | n.a.                                      |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n.a.: nicht anwendbar                            |                                                            |                                                     |                                           |

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)                                                                                                     | Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe | Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Sepiapterin                                                                                                                                                                                | Alle Patienten der Zielpopulation                | 18.795,07 € bis maximal 706.053,08 €             | n.a.                                                                         | n.a.                                                                              | 18.795,07 € bis maximal 706.053,08 *€    |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n.a. : nicht anwendbar                                                                                                                               |                                                  |                                                  |                                                                              |                                                                                   |                                          |
| * 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) |                                                  |                                                  |                                                                              |                                                                                   |                                          |

Es wurden die Kosten für eine Jahrestherapie mit Sepiapterin berechnet: Dazu wurden die in Tabelle 3-12 angegebenen Preise je Packung mit jeweils 30 Beuteln verwendet und aus dem in Tabelle 3-11 berechneten Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient die jährlich benötigte Beutelnzahl entnommen. Da es sich bei der Therapie um die Dauertherapie einer chronischen Erkrankung handelt, wurde kein Verwurf bei Packungen angesetzt (außer aufgrund der Mindesthaltbarkeit) und – im Einklang mit den Wirtschaftlichkeitsempfehlungen der geltenden Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) – jeweils die größte Packungsgröße zu Grunde gelegt.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Zulassung von Sepiapterin für die Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie (PKU) hebt keine Patientengruppe speziell hervor, bei der der Nutzen der Therapie größer oder geringer wäre.[1]

Basierend auf dem therapeutischen Bedarf, der sich aus der Zielpopulation und den bisherigen Therapiemöglichkeiten ergibt (siehe Abschnitt 3.2.2), lässt sich kein Versorgungsanteil ableiten. Die Population wurde bereits bei der Bestimmung der Größe der Zielpopulation berücksichtigt. Basierend auf den altersabhängigen Zielwerten in medizinischen Leitlinien und engmaschigeren Kontrollhäufigkeiten bei Kindern ist davon auszugehen, dass ein Einsatz überwiegend bei Kindern erfolgen wird (siehe Abschnitt 3.2.1).

Wie bei allen Arzneimitteln in einem neuen Anwendungsgebiet ist ein mit der Zeit zunehmender Versorgungsanteil zu erwarten. Dieser lässt sich jedoch schwer wissenschaftlich fundiert quantifizieren, umso mehr, als bereits die Größe der (maximalen) Zielpopulation eine relevante Spanne aufweist. Aufgrund des Zusatznutzens von Sepiapterin für die Patientinnen und Patienten mit PKU (siehe Modul 4A) ist – vor allem vor dem Hintergrund der Schwierigkeiten mit Ernährungsmanagement und beschränkter medikamentöser Therapieoptionen (siehe Abschnitt 3.2.2) – ein gewisser Grad an Patientenpräferenz anzunehmen. Eine verlässliche quantitative Angabe hierzu ist nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin jedoch schwierig, und es liegen hinsichtlich Patientenpräferenzen keine verlässlichen Daten hohen Evidenzgrades vor.

#### Kontraindikationen

Sepiapterin muss unter Beachtung der in der Fachinformation gelisteten Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen eingesetzt werden. Kontraindikationen betreffen primär Hypersensitivität gegenüber der Substanz oder einer der Substanzen des Produkts.[1]

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, aus denen sich eine Änderung des Versorgungsanteils mit Sepiapterin ergeben könnte, sind nicht bekannt.

### Therapieabbrüche

Einen Einfluss auf den zu erwartenden Versorgungsanteil können Therapieabbrüche, beispielsweise wegen nicht ausreichender Wirksamkeit oder Nebenwirkungen haben. In der zur Zulassung führenden Studie PTC923-MD-003-PKU brachen während der randomisierten Laufzeit unter Sepiapterin weniger als 2 % die Studie ab (1/56 siehe CSR bzw. Modul 4A Anhang 4E). Es gab keine Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (siehe Modul 4A). Auf Grund dieser Studiendaten kann angenommen werden, dass unter Sepiapterin nur geringe Änderungen des Versorgungsanteils wegen eines Therapieabbruchs erfolgen werden. Deutsche Versorgungsdaten mit Sepiapterin liegen allerdings noch nicht vor.

### Patientenpräferenzen

Es kann keine ausreichend evidenzbasierte Aussage zu Patientenpräferenzen bezüglich einer Therapie mit Sepiapterin gemacht werden. Allerdings ist angesichts der ungünstigen Ausgangssituation und Prognose eine Präferenz zu Gunsten einer Therapie mit Sepiapterin zu erwarten. Inwiefern dies den Versorgungsanteil beeinflusst, ist nicht verlässlich quantifizierbar.

Weiterhin ist Sepiapterin eine orale Formulierung, die auch von kleinen Kindern gut eingenommen werden kann.[1] Auch hier ist nicht verlässlich quantifizierbar, inwieweit dies den Versorgungsanteil beeinflusst.

### Ambulante vs. stationäre Versorgung

Als medikamentöse Therapie bei einer chronischen Erkrankung mit Einsatz ab dem frühen Kindesalter ist zu erwarten, dass Sepiapterin überwiegend ambulant eingesetzt wird. Bei einem Anteil der Patienten erfolgen aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes auch stationäre Aufenthalte oder weitergehende Versorgung und Betreuung. Dies ist hinsichtlich der Versorgung und ambulanten GKV-Kosten insgesamt gegebenenfalls relevant, liefert aber keinen quantifizierbaren Hinweis auf eine Änderung des Versorgungsanteils mit Sepiapterin.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gegenüber der maximalen Zielpopulation und den dargestellten Kosten in Abschnitt 3.3.5 werden deutlich geringere Gesamtkosten für die GKV erwartet. Begründet ist dies auch durch eine nur allmähliche Marktdurchdringung. Darüber hinaus bestehen die dargestellten Unsicherheiten, die insgesamt eher zu einer Überschätzung der Größe der Zielpopulation

führen. Eine exakte Quantifizierung des zu erwartenden Versorgungsanteils mit Sepiapterin ist derzeit aber wissenschaftlich fundiert nicht möglich.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Alle Angaben zum Behandlungsmodus und die Angaben über die zusätzlich notwendigen Untersuchungen wurden der Fachinformation von Sepiapterin entnommen. Da es sich um eine chronische Erkrankung und entsprechend um eine dauerhafte Therapie handelt, wurde von einer im Jahresverlauf durchgängigen Verordnung des Arzneimittels ausgegangen. Arzneimittelpreise wurden auf Grundlage der Lauer-Taxe ([www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de); Stand 15.07.2025), sowie der im Jahr 2025 gültigen Arzneimittelpreisverordnung sowie gesetzlichen Grundlagen gemäß SGB V berechnet. Zu DDD und ATC-Klassifikationen wurde beim WIdO (<https://www.wido.de/publikationen-produkte/analytik/arzneimittel-klassifikation/arzneimittel-stammdatei/>) und der WHO (<https://atcddd.fhi.no/>) recherchiert.

Die Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf der Fachinformation zu Sepiapterin sowie den in Modul 4A dargestellten Studien. Es wurde weiterhin in Handsuche eine Recherche zu Beschlüssen und Informationen des G-BA (<http://www.g-ba.de>), des GKV-Spitzenverbandes (<http://www.gkv-spitzenverband.de>) und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung

(<http://www.kbv.de>) durchgeführt (Stand: 11.07.2025). Eine orientierende Literatursuche (Freihandsuche) erfolgte zusätzlich in den Datenbanken Medline und Embase, insbesondere zur Fragestellung neuer Evidenz aus Leitlinien und systematischen Reviews.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. PTC Therapeutics. Fachinformation / SmPC Sepiapterin [online]. 6.2025. [Zugriff: 11.07.2025]. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250619166289/anx\\_166289\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250619166289/anx_166289_de.pdf).
2. Robert Koch Institut (RKI). Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) [online]. 2013. [Zugriff: 19.05.2025]. URL: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3254/28jWMa04ZjppM.pdf?sequence=1>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pegvaliase (Phenylketonurie) [online]. 2019. [Zugriff: 19.05.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-471/2019-12-19\\_Geltende-Fassung\\_Pegvaliase\\_D-467.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-471/2019-12-19_Geltende-Fassung_Pegvaliase_D-467.pdf).

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Fachinformation wird Sepiapterin angewendet „für die Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie (PKU). “[1] Nachfolgend finden sich die relevanten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation für Sepiapterin [1]:

#### „4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

##### Dosierung

Die empfohlene Dosis (mg/kg/Tag) von Sephience für die einmal tägliche orale Verabreichung hängt vom Alter und Körpergewicht ab (siehe Tabelle 1). Die empfohlene Höchstdosis beträgt 60 mg/kg/Tag. Die empfohlene Dosis von Sephience bei Patienten im Alter von  $\geq 2$  Jahren beträgt 60 mg/kg/Tag. Die Dosis kann jedoch auf eine niedrigere Dosis angepasst werden, wenn der behandelnde Arzt dies für notwendig oder angemessen hält.

**Tabelle 1: Empfohlene Dosis basierend auf Alter und Körpergewicht des Patienten**

| Alter                   | Empfohlene Dosis: (mg/kg) Sephience pro Tag |
|-------------------------|---------------------------------------------|
| 0 bis < 6 Monate        | 7,5 mg/kg/Tag                               |
| 6 bis < 12 Monate       | 15 mg/kg/Tag                                |
| 12 Monate bis < 2 Jahre | 30 mg/kg/Tag                                |
| $\geq 2$ Jahre          | 60 mg/kg/Tag                                |

Die nachstehenden Tabellen 2 bis 5 enthalten Dosierungsinformationen nach Altersgruppe für Patienten mit einem Gewicht von 16 kg oder weniger in verschiedenen Dosierungen (7,5, 15, 30 und 60 mg/kg/Tag).

**Tabelle 2: Empfohlene Dosis von Sephience Pulver zum Einnehmen im Beutel nach Körpergewicht bei pädiatrischen Patienten im Alter von weniger als 6 Monaten**

| <b>Dosis</b>              | <b>7,5 mg/kg/Tag</b>       |                               |                                                   |
|---------------------------|----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Alter</b>              | <b>0 bis &lt; 6 Monate</b> |                               |                                                   |
| <b>Körpergewicht (kg)</b> | <b>Gesamtdosis (mg)</b>    | <b>Anzahl Beutel (250 mg)</b> | <b>Verabreichtes Dosisvolumen (ml) (25 mg/ml)</b> |
| 2                         | 15                         | 1                             | 0,6                                               |
| 3                         | 22,5                       | 1                             | 0,9                                               |
| 4                         | 30                         | 1                             | 1,2                                               |
| 5                         | 37,5                       | 1                             | 1,5                                               |
| 6                         | 45                         | 1                             | 1,8                                               |
| 7                         | 52,5                       | 1                             | 2,1                                               |
| 8                         | 60                         | 1                             | 2,4                                               |
| 9                         | 67,5                       | 1                             | 2,7                                               |
| 10                        | 75                         | 1                             | 3                                                 |
| 11                        | 82,5                       | 1                             | 3,3                                               |
| 12                        | 90                         | 1                             | 3,6                                               |
| 13                        | 97,5                       | 1                             | 3,9                                               |
| 14                        | 105                        | 1                             | 4,2                                               |
| 15                        | 112,5                      | 1                             | 4,5                                               |
| 16                        | 120                        | 1                             | 4,8                                               |

**Tabelle 3: Empfohlene Dosis von Sephience Pulver zum Einnehmen im Beutel nach Körpergewicht bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Monaten bis weniger als 12 Monaten**

| <b>Dosis</b>              | <b>15 mg/kg/Tag</b>                |                               |                                                   |
|---------------------------|------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Alter</b>              | <b>6 Monate bis &lt; 12 Monate</b> |                               |                                                   |
| <b>Körpergewicht (kg)</b> | <b>Gesamtdosis (mg)</b>            | <b>Anzahl Beutel (250 mg)</b> | <b>Verabreichtes Dosisvolumen (ml) (25 mg/ml)</b> |
| 2                         | 30                                 | 1                             | 1,2                                               |
| 3                         | 45                                 | 1                             | 1,8                                               |
| 4                         | 60                                 | 1                             | 2,4                                               |

| <b>Dosis</b>              | <b>15 mg/kg/Tag</b>                |                               |                                                   |
|---------------------------|------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Alter</b>              | <b>6 Monate bis &lt; 12 Monate</b> |                               |                                                   |
| <b>Körpergewicht (kg)</b> | <b>Gesamtdosis (mg)</b>            | <b>Anzahl Beutel (250 mg)</b> | <b>Verabreichtes Dosisvolumen (ml) (25 mg/ml)</b> |
| 5                         | 75                                 | 1                             | 3                                                 |
| 6                         | 90                                 | 1                             | 3,6                                               |
| 7                         | 105                                | 1                             | 4,2                                               |
| 8                         | 120                                | 1                             | 4,8                                               |
| 9                         | 135                                | 1                             | 5,4                                               |
| 10                        | 150                                | 1                             | 6                                                 |
| 11                        | 165                                | 1                             | 6,6                                               |
| 12                        | 180                                | 1                             | 7,2                                               |
| 13                        | 195                                | 1                             | 7,8                                               |
| 14                        | 210                                | 1                             | 8,4                                               |
| 15                        | 225                                | 1                             | 9                                                 |
| 16                        | 240                                | 1                             | 9,6                                               |

**Tabelle 4: Empfohlene Dosis von Sephience Pulver zum Einnehmen im Beutel nach Körpergewicht bei pädiatrischen Patienten im Alter von 12 Monaten bis unter 2 Jahren**

| <b>Dosis</b>              | <b>30 mg/kg/Tag</b>               |                               |                                                   |
|---------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Alter</b>              | <b>12 Monate bis &lt; 2 Jahre</b> |                               |                                                   |
| <b>Körpergewicht (kg)</b> | <b>Gesamtdosis (mg)</b>           | <b>Anzahl Beutel (250 mg)</b> | <b>Verabreichtes Dosisvolumen (ml) (25 mg/ml)</b> |
| 2                         | 60                                | 1                             | 2,4                                               |
| 3                         | 90                                | 1                             | 3,6                                               |
| 4                         | 120                               | 1                             | 4,8                                               |
| 5                         | 150                               | 1                             | 6                                                 |
| 6                         | 180                               | 1                             | 7,2                                               |
| 7                         | 210                               | 1                             | 8,4                                               |
| 8                         | 240                               | 1                             | 9,6                                               |

| <b>Dosis</b>              | <b>30 mg/kg/Tag</b>               |                               |                                                   |
|---------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Alter</b>              | <b>12 Monate bis &lt; 2 Jahre</b> |                               |                                                   |
| <b>Körpergewicht (kg)</b> | <b>Gesamtdosis (mg)</b>           | <b>Anzahl Beutel (250 mg)</b> | <b>Verabreichtes Dosisvolumen (ml) (25 mg/ml)</b> |
| 9                         | 270                               | 2                             | 10,8                                              |
| 10                        | 300                               | 2                             | 12                                                |
| 11                        | 330                               | 2                             | 13,2                                              |
| 12                        | 360                               | 2                             | 14,4                                              |
| 13                        | 390                               | 2                             | 15,6                                              |
| 14                        | 420                               | 2                             | 16,8                                              |
| 15                        | 450                               | 2                             | 18                                                |
| 16                        | 480                               | 2                             | 19,2                                              |

**Tabelle 5: Empfohlene Dosis von Sephience Pulver zum Einnehmen im Beutel nach Körpergewicht bei pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren**

| <b>Dosis</b>              | <b>60 mg/kg/Tag</b>     |                                           |                                                   |
|---------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Alter</b>              | <b>≥ 2 Jahre</b>        |                                           |                                                   |
| <b>Körpergewicht (kg)</b> | <b>Gesamtdosis (mg)</b> | <b>Anzahl aufgelöster Beutel (250 mg)</b> | <b>Verabreichtes Dosisvolumen (ml) (25 mg/ml)</b> |
| 5                         | 300                     | 2                                         | 12                                                |
| 6                         | 360                     | 2                                         | 14,4                                              |
| 7                         | 420                     | 2                                         | 16,8                                              |
| 8                         | 480                     | 2                                         | 19,2                                              |
| 9                         | 540                     | 3                                         | 21,6                                              |
| 10                        | 600                     | 3                                         | 24                                                |
| 11                        | 660                     | 3                                         | 26,4                                              |
| 12                        | 720                     | 3                                         | 28,8                                              |
| 13                        | 780                     | 4*                                        | 31,2                                              |
| 14                        | 840                     | 4*                                        | 33,6                                              |
| 15                        | 900                     | 4*                                        | 36                                                |

| <b>Dosis</b>              | <b>60 mg/kg/Tag</b>     |                                           |                                                   |
|---------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Alter</b>              | <b>≥ 2 Jahre</b>        |                                           |                                                   |
| <b>Körpergewicht (kg)</b> | <b>Gesamtdosis (mg)</b> | <b>Anzahl aufgelöster Beutel (250 mg)</b> | <b>Verabreichtes Dosisvolumen (ml) (25 mg/ml)</b> |
| 16                        | 960                     | 4*                                        | 38,4                                              |

\* Anstelle von vier 250-mg-Beuteln kann 1 ganzer 1 000-mg-Beutel mit 36 ml Wasser oder Apfelsaft vermischt werden. Diese Mischung sollte mit einer Spritze entsprechend der in Tabelle 5 angegebenen Dosierungsmenge verabreicht werden.

*Empfohlene Dosis von Sephience Pulver zum Einnehmen im Beutel nach Körpergewicht für Patienten ab 2 Jahren und mit einem Gewicht von 16 kg oder mehr*

*Die empfohlene Dosis ist 60 mg/kg/Tag.*

*Für Erhaltungsdosen von 1 000 mg oder mehr sollte die berechnete Tagesdosis auf das nächste Vielfache von 250 mg bzw. 1 000 mg gerundet werden. Zum Beispiel sollte eine berechnete Dosis von 1 251 bis 1 374 mg auf 1 250 mg abgerundet werden, was 1×250-mg-Beutel und 1×1 000-mg-Beutel entspricht. Eine berechnete Dosis von 1 375 bis 1 499 mg sollte auf 1 500 mg aufgerundet werden, was 2×250-mg-Beuteln und 1×1 000-mg-Beutel entspricht.*

#### Versäumte Dosis

*Eine versäumte Dosis sollte so bald wie möglich eingenommen werden. Das normale Dosierungsschema sollte am folgenden Tag wieder aufgenommen werden.*

#### Abbruch der Behandlung

*In der Phase-III-Pivotstudie galt eine Verringerung der Phenylalanin-Spiegel (Phe) im Blut um mindestens 15 % als Ansprechen.*

*Es liegen keine kontrollierten Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten vor, bei denen nach 14-tägiger Behandlung mit Sepiapterin nicht eine Senkung des Phe-Spiegels im Blut um mindestens 15 % erreicht wurde.*

*Die Bestimmung des Ansprechens für einen Patienten mit PKU und die Beendigung der Anwendung des Arzneimittels liegen im Ermessen des behandelnden Arztes.*

#### 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 (siehe Abschnitt 5.2).*

### *Leberfunktionsstörungen*

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sephience bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).*

### *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 (siehe Abschnitt 4.8).*

### Art der Anwendung

*Zum Einnehmen,*

*Sephience sollte einmal täglich dosiert nach mg/kg zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.*

*Sephience Pulver zum Einnehmen wird in einzelnen Beuteln mit 250 mg oder 1 000 mg geliefert und sollte mit Wasser, Apfelsaft oder einer kleinen Menge weicher Nahrung wie Apfelmus und Marmelade vermischt werden.*

*Sephience ist für die langfristige Anwendung bestimmt.*

### *Für Patienten mit einem Gewicht von weniger als 16 kg*

*Sephience sollte mit Wasser oder Apfelsaft (9 ml pro 250-mg-Beutel, 36 ml pro 1 000-mg-Beutel) vermischt werden, und jener Teil dieser Mischung, der der benötigten Dosis entspricht, sollte oral über eine orale Dosierspritze verabreicht werden. Das Präparat sollte mindestens 30 Sekunden lang gut vermischt werden, bis es homogen und frei von Klumpen ist, bevor es in die Dosierspritze aufgezogen wird. Nach dem Mischen sollte die Dosis sofort verabreicht werden. Wenn die flüssige Mischung nicht sofort verabreicht wird, kann sie innerhalb von 6 bzw. 24 Stunden verabreicht werden, wenn sie bei Raumtemperatur (unter 25 °C) bzw. im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) aufbewahrt wird. Das Präparat sollte vor der Verabreichung erneut mindestens 30 Sekunden lang gut vermischt werden. Die Spritze mit zusätzlichem Wasser oder Saft (mindestens 15 ml) spülen, um Reste zu lösen, und den Inhalt sofort schlucken.*

### *Für Patienten mit einem Gewicht von 16 kg oder mehr*

*Sephience sollte mit Wasser oder Apfelsaft (9 ml pro 250-mg-Beutel, 20 ml pro 1 000-mg-Beutel) oder weicher Nahrung (insgesamt 2 Esslöffel) vermischt werden. Das Präparat sollte mindestens 30 Sekunden lang mit Wasser oder Apfelsaft und mindestens 60 Sekunden lang mit weicher Nahrung gut vermischt werden, bis es homogen und frei von Klumpen ist. Nach dem Vermischen sollte die Dosis sofort verabreicht werden. Wenn sie nicht sofort verabreicht werden, können die Mischungen mit Flüssigkeit oder weicher Nahrung innerhalb von 6 bzw. 24 Stunden verabreicht werden, wenn sie bei Raumtemperatur (unter 25 °C) bzw. im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) aufbewahrt werden. Die Mischungen mit Flüssigkeit oder weicher Nahrung sollten vor der Verabreichung noch einmal mindestens 30 Sekunden bzw. 60 Sekunden lang vermischt werden. Das Gefäß mit zusätzlichem Wasser oder Saft (mindestens 15 ml) spülen, um Reste zu lösen, und den Inhalt sofort schlucken.*

### Verabreichung über eine enterale Ernährungssonde

Sephience Pulver zum Einnehmen kann nach dem Vermischen mit Wasser über eine enterale Ernährungssonde von 6 Fr oder 8 Fr verabreicht werden. Vor der Verabreichung des Arzneimittels sind die Anweisungen des Herstellers der Ernährungssonde einzuhalten. Hinweise zur Zubereitung von Sephience vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

#### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

#### 4.4 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).

##### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

###### Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Beutel, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

###### Isomaltgehalt

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

##### Hemmer der Sepiapterinreduktase (SR)

Oral verabreichtes Sepiapterin wird schnell resorbiert und durch SR und Carbonyl-Reduktase schnell und umfassend in 7,8-Dihydrobiopterin (BH<sub>2</sub>) umgewandelt, das dann durch DHFR unidirektional in BH<sub>4</sub> umgewandelt wird. Die gleichzeitige Verabreichung eines SR-Hemmers dürfte aufgrund der kompensatorischen Wirkung der Carbonyl-Reduktase nur minimale Auswirkungen auf die Biotransformation von Sepiapterin haben. Bei Patienten mit SR-Mangel wurden normale Phe-Werte im Blut festgestellt. Dennoch wird Vorsicht und eine häufigere Überwachung des Phe-Spiegels im Blut empfohlen, wenn Sephience zusammen mit SR-Hemmern wie Sulphasalazin oder Sulphamethoxazol verabreicht wird.

DHFR-Inhibitoren

DHFR vermittelt die Konversion von BH<sub>2</sub> in BH<sub>4</sub>, so dass die DHFR-Hemmung möglicherweise zu einer niedrigeren BH<sub>4</sub>-Konzentration führen kann. Die Auswirkung auf die Sepiapterin-Konzentration dürfte jedoch minimal sein, da es mehrere Wege für die Eliminierung gibt. Wenn Sepiapterin zusammen mit einem DHFR-Hemmer wie Trimethoprim, Methotrexat, Pemetrexed, Pralatrexat und Trimetrexat verabreicht wird, ist Vorsicht geboten und eine häufigere Überwachung von Phe im Blut der Patienten erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Vasodilatatorische Arzneimittel

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Sephience mit Arzneimitteln, die eine Vasodilatation durch Beeinflussung des Stickstoffmonoxid (NO)-Stoffwechsels oder der Stickstoffmonoxidwirkung bewirken, einschließlich klassischer NO-Donatoren (z. B. Glyceryltrinitrat [GTN], Isosorbiddinitrat [ISDN], Natriumnitroprussid [SNP] und Molsidomin), Hemmern der Phosphodiesterase Typ 5 (PDE-5) (z. B. Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil) und Minoxidil. In tierexperimentellen Studien hatte oral verabreichtes BH<sub>4</sub> in Kombination mit einem PDE-5-Hemmer keine Auswirkungen auf den Blutdruck.

Levodopa

Bei der Verschreibung von Sephience an Patienten, die mit Levodopa behandelt werden, ist Vorsicht geboten, um neurologische Störungen wie Verschlimmerung von Krämpfen, erhöhte Erregbarkeit und Reizbarkeit, Krampfanfälle und Verschlimmerung von Krampfanfällen zu vermeiden.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Sepiapterin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Es gibt keine adäquaten und gut kontrollierten Studien mit Sepiapterin an schwangeren Frauen.

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Sephience während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sepiapterin / Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene / Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Sephience verzichtet werden soll / die Behandlung mit Sephience zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Für Sepiapterin wurden keine klinischen Studien zur Wirkung auf die menschliche Fertilität durchgeführt. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Sephience hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, waren die häufig berichteten Nebenwirkungen Infektionen der oberen Atemwege (19,8 %), Kopfschmerzen (15,3 %), Diarrhö (14,9 %), gefolgt von Abdominalschmerz (12,2 %), Stuhlverfärbung (4,5 %) und Hypophenylalaninämie (2,7 %).

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Auswahl der Nebenwirkungen auf Sepiapterin basierte auf der Evidenz von klinischen Studien. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen, wie unten in der tabellarischen Liste dargestellt, wurde auf der Grundlage von gepoolten Daten aus den 2 klinischen Pivotstudien bei Patienten mit PKU (Studie PTC923-MD-003-PKU und Studie PTC923-MD-004-PKU) berechnet. Diese Daten umfassten 222 Patienten, die Sepiapterin bis zu 60 mg/kg/Tag ausgesetzt waren: 15 (6,8 %) waren < 2 Jahre alt, 25 (11,3 %) waren 2 bis < 6 Jahre alt, 46 (20,7 %) waren 6 bis < 12 Jahre alt, 55 (24,8 %) waren 12 bis < 18 alt und 81 (36,5 %) waren ≥ 18 Jahre alt, und die mediane Behandlungsdauer (in Wochen) betrug 34,286.

Die Nebenwirkungen sind nachfolgend (Tabelle 6) nach MedDRA-Systemorganklasse (SOC) klassifiziert. Innerhalb jeder SOC sind die Nebenwirkungen in abnehmender Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten des Auftretens sind wie folgt definiert: „sehr häufig“ ( $\geq 1/10$ ); „häufig“ ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); „gelegentlich“ ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); „selten“ ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); „sehr selten“ ( $< 1/10\,000$ ) und „nicht bekannt“ (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 6: Nebenwirkungen**

| MedDRA<br>Systemorganklasse             | Häufigkeit  | Nebenwirkungen               |
|-----------------------------------------|-------------|------------------------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Sehr häufig | Infekt der oberen Atemwege   |
| Erkrankungen des Nervensystems          | Sehr häufig | Kopfschmerzen                |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Sehr häufig | Diarrhö<br>Abdominalschmerz* |
|                                         | Häufig      | Stuhlverfärbung              |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen   | Häufig      | Hypophenylalaninämie         |

\* Gruppe von 3 bevorzugten Bezeichnungen gemäß MedDRA: Abdominalschmerz, Oberbauchschmerzen, Abdominalbeschwerden.

##### Kinder und Jugendliche

Insgesamt wurde Sepiapterin in klinischen PKU-Studien von pädiatrischen Patienten gut vertragen. Häufigkeit, Art und Schweregrad der Nebenwirkungen stimmten in allen Altersgruppen der pädiatrischen Patienten mit denjenigen bei Erwachsenen überein. Zur Langzeitsicherheit liegen nur begrenzte Daten vor.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

*Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.*

**4.9 Überdosierung**

*Für eine Überdosierung mit Sephience steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Die Behandlung einer Überdosierung mit Sephience sollte aus unterstützender medizinischer Versorgung bestehen, einschließlich der Überwachung der Vitalzeichen und der Beobachtung des klinischen Status des Patienten.“*

Aus der Fachinformation (Abschnitt 4.2) ergibt sich für die Qualifikation der behandelnden Ärztinnen und Ärzte die Empfehlung, dass nur mit der Behandlung von PKU erfahrene Ärzte eine Behandlung mit Sepiapterin einleiten und überwachen sollten. Es ergeben sich keine besonderen Anforderungen zur durchzuführenden Diagnostik, der Infrastruktur oder der Behandlungsdauer. Für Details zu Risiko-Minimierungs-Maßnahmen siehe Abschnitt 3.4.4.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

**3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht mit eingeschränkter ärztlicher Verschreibung (siehe Abschnitt 3.4.1).[1]

Im European Public Assessment Report für Sepiapterin wird unter den Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgeführt [2]:

- Verschreibungspflicht
- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Für weitere Maßnahmen zum sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels wird auf den folgenden Abschnitt 3.4.3 verwiesen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Im European Public Assessment Report für Sepiapterin wird unter den Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels auf folgende Maßnahmen verwiesen:

- Risk Management Plan (Details siehe Abschnitt 3.4.4)

Basierend auf den Anforderungen der EMA wurden keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung veranlasst.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („*proposed risk minimization activities*“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Risk-Management-Plan (RMP), der Bestandteil der Zulassung ist, beschreibt die Aktivitäten des pharmazeutischen Unternehmers, um die Risiken bei der Anwendung von Sepiapterin zu minimieren und einen bestimmungsgemäßen Gebrauch zu sichern.

Der EPAR legt fest, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durchführt.[2] Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).[2]

Folgende Anforderungen wurden festgelegt als Aktivitäten des pharmazeutischen Unternehmens, um die Risiken bei der Anwendung von Sepiapterin zu minimieren und einen bestimmungsgemäßen Gebrauch zu sichern. Bei seiner Bewertung kam der CHMP zu dem Schluss, dass keine Risiko-Minimierungs-Maßnahmen notwendig sind, die über Hinweise in der Fach- und Patienten-Gebrauchsinformation und die Routine Pharmakovigilanz hinausgehen.[2]

Zur Risikominimierung („*proposed risk minimization activities*“) sind in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans folgende Risiken beschrieben, auf die auch im European Public Assessment Report (EPAR) [2] verwiesen wird:

Tabelle 3-17: Maßnahmen zur Risikominimierung

| Sicherheitsbedenken                      | Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung<br>(routinemäßig und zusätzlich) | Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen<br>(routinemäßig und zusätzlich) |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bedeutende identifizierte Risiken</b> |                                                                                 |                                                                           |
| keine                                    | -                                                                               | -                                                                         |

| <b>Bedeutende potentielle Risiken</b>            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| keine                                            | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | -                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Fehlende Information</b>                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                           |
| Langzeitsicherheit                               | <p><b>Routine Risikominimierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitte 4.4 and 4.8</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4</li> </ul> <p><b>Routine-Risikominimierungsmaßnahmen, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, um das Risiko zu adressieren:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine</li> </ul> <p><b>Weitere Routine Risikominimierungs-Maßnahmen zusätzlich zur Produktinformation:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.2 (eingeschränkte Verschreibung)</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 3</li> </ul> | <p><b>Routineaktivitäten:</b></p> <p>keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b></p> <p>Studie PTC923-MD-004-PKU</p>                                                                                    |
| Verwendung während Schwangerschaft und Stillzeit | <p><b>Routine Risikominimierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitte 4.6 and 5.3</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 2</li> </ul> <p><b>Routine-Risikominimierungsmaßnahmen, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, um das Risiko zu adressieren:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine</li> </ul> <p><b>Weitere Routine Risikominimierungs-Maßnahmen zusätzlich zur Produktinformation:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.2 (eingeschränkte Verschreibung)</li> </ul>                                                    | <p><b>Routineaktivitäten</b></p> <p>Formular zu Schwangerschaft und Stillzeit – zur Erfassung weiterer Angaben zu Schwangerschaft oder Stillzeit</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b></p> <p>keine</p> |

Das CHMP war der Meinung, dass folgende zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen benötigt werden, um zusätzlich zur Routine Pharmakovigilanz einige der Sicherheitsbedenken weiter zu untersuchen [2]: Es liegen keine Studien vor, die Bedingungen für die Zulassung oder spezifische Verpflichtungen für Sepiapterin darstellen. Weitere Studien erfolgen im Rahmen des Plans zur Entwicklung nach der Zulassung:

| Beschreibung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Fällig am                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <p>PTC923-MD-004-PKU</p> <p>Eine offene Phase-3-Studie zu PTC923 (Sepiapterin) bei Phenylketonurie</p> <p>Zweck der Studie:<br/>PTC923-MD-004-PKU ist eine laufende Langzeitstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit, in der die langfristige Sicherheit von Sepiapterin bei Patienten mit PKU sowie Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert hinsichtlich der Phe/Protein-Aufnahme über die Nahrung untersucht werden.</p> | <p>Finaler CSR September 2026</p> |

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für die dargestellten Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

**3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem Risk-Management-Plan abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bekannt.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

**3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beruhen entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA auf den Informationen aus der Fachinformation, dem EPAR der EMA sowie den darin enthaltenen Informationen zum Risk-Management-Plan, der für die Überwachung der Behandlung mit Sepiapterin implementiert ist. Darüber hinaus wurden die Webseiten der EMA (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) und des BfArM (<https://www.bfarm.de/DE/Home/node.html>) auf Informationen zu Sepiapterin durchsucht.

**3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. PTC Therapeutics. Fachinformation / SmPC Sepiapterin [online]. 6.2025. [Zugriff: 11.07.2025]. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250619166289/anx\\_166289\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250619166289/anx_166289_de.pdf).
2. European Medicines Agency (EMA) / CHMP. CHMP assessment report / EPAR Sephience [online]. 2025. [Zugriff: 14.07.2025]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sephience>.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-18 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

| Nummer                | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt) | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|-----------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                     | keine                               | n.a.                                                                                                                                                                  | n.a.                                                                                                                         |
| n.a.: nicht anwendbar |                                     |                                                                                                                                                                       |                                                                                                                              |

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation zu Sepiapterin ist 06.2025.[1]

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-18, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-18 bei.

In der Fachinformation zu Sepiapterin ist zu dessen Anwendung keine zwingend erforderliche ärztliche Leistung vorgesehen, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.[1]

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde der EBM Gesamt - Stand 3. Quartal 2025 verwendet.[2]

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. PTC Therapeutics. Fachinformation / SmPC Sepiapterin [online]. 6.2025. [Zugriff: 11.07.2025]. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250619166289/anx\\_166289\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250619166289/anx_166289_de.pdf).
2. KBV. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) [online]. 7.2025. [Zugriff: 01.07.2025]. URL: <https://www.kbv.de/html/ebm.php>.

### 3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer 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.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

*Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den*

*Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.*

Tabelle 3-19: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

| Nummer                                                                                                                                                                                                  | Studientitel      | Name des Studienregisters/der Studien-ergebnis-datenbank und der Angabe der Zitate <sup>a</sup>                                                       | Status        | Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPF V | Zulassungsstudie [ja/nein] | Quelle SAS-Auszug  | Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen        | Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------|----------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 1                                                                                                                                                                                                       | PTC923-MD-003-PKU | Clinicaltrials.gov: NCT05099640 [1]<br><br>EU Clinical Trials Register: 2021-000474-29 [2]<br><br>WHO ICTRP: NCT05099640 [3]<br>2021-000474-29-DE [4] | abgeschlossen | -                                      | ja                         | CSR [5]            | n = 110                                                    | n = 7                                                  |
| 2                                                                                                                                                                                                       | PKU-002           | WHO ICTRP [6]                                                                                                                                         | abgeschlossen | -                                      | ja                         | CSR [7]            | N = 24                                                     | n = 0                                                  |
| 3                                                                                                                                                                                                       | PTC923-MD-004-PKU | clinicaltrials.gov: NCT05166161 [8]<br><br>EU Clinical Trials Register [9]<br><br>WHO ICTRP [10]                                                      | laufend       | NA, laufend                            | ja                         | CSR (Interim) [11] | laufend [n=104 aus Studie Nr. 1 und weitere; gesamt n=172) | Laufend, [n=16]                                        |
| <b>Gesamt</b>                                                                                                                                                                                           |                   |                                                                                                                                                       |               |                                        |                            |                    | 134                                                        | 7                                                      |
| <b>In Prozent (%)</b>                                                                                                                                                                                   |                   |                                                                                                                                                       |               |                                        |                            |                    |                                                            | 5,2 %                                                  |
| <sup>a</sup> Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)                                                                                               |                   |                                                                                                                                                       |               |                                        |                            |                    |                                                            |                                                        |
| Quellen:<br>CSR PTC923-MD-003-PKU finaler Studienreport.[5], Table 14.1.1<br>CSR PKU-002 finaler Studienreport [7], Table 14.2.3.1.11<br>CSR PTC923-MD-004-PKU Interim Studienreport [11], Table 14.1.2 |                   |                                                                                                                                                       |               |                                        |                            |                    |                                                            |                                                        |

### 3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Clinical trials. A Phase 3 Study of PTC923 in Subjects With Phenylketonuria [online]. 2021. [Zugriff: 19.05.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05099640>.
2. EU Clinical Trials Register. A Phase 3 Study of PTC923 in Subjects with Phenylketonuria [online]. 2021. [Zugriff: 19.05.2025]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2021-000474-29](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000474-29).
3. WHO ICTRP. A Study of PTC923 in Participants With Phenylketonuria [online]. 2021. [Zugriff: 19.05.2025]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05099640>.
4. WHO ICTRP. A Phase 3 Study of PTC923 in Subjects with Phenylketonuria [online]. 2021. [Zugriff: 19.05.2025]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000474-29-DE>.
5. PTC Therapeutics Inc. CLINICAL STUDY REPORT - PTC923-MD-003-PKU, A PHASE 3 STUDY OF PTC923 IN SUBJECTS WITH PHENYLKETONURIA. [unveröffentlicht]. 2024.
6. WHO ICTRP. A Phase 2, Randomized, Double Crossover, Open-Label, Active-Controlled Proof-of-Concept Study of CNSA-001 in Phenylketonuria Patients [online]. 2018. [Zugriff: 19.05.2025]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001031257>.
7. PTC Therapeutics / Censa. CLINICAL STUDY REPORT FOR PKU-002 A PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE CROSSOVER, OPENLABEL, ACTIVE-CONTROLLED PROOF-OF-CONCEPT STUDY OF CNSA-001 IN PHENYLKETONURIA PATIENTS. [unveröffentlicht]. 2019.
8. Clinical trials. A Long-Term Safety Study of PTC923 in Participants With Phenylketonuria [online]. 2021. [Zugriff: 19.05.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05166161>.
9. EU Clinical Trials Register. Phase 3 Open-Label Study of PTC923 (Sepiapterin) in Phenylketonuria [online]. 2021. [Zugriff: 19.05.2025]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2021-000497-28](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000497-28).

10. WHO ICTRP. A Long-Term Safety Study of PTC923 in Participants With Phenylketonuria [online]. 2021. [Zugriff: 19.05.2025]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05166161>.

11. PTC Therapeutics Inc. PTC923-MD-004-PKU A PHASE 3 OPEN-LABEL STUDY OF PTC923 (SEPIAPTERIN) IN PHENYLKETONURIA INTERIM CLINICAL STUDY REPORT. [unveröffentlicht]. 2024.